

# VCP

VAISSEAUX · CŒUR · POUMONS

15 avril - 15 mai 2024 - 7x/an  
Bureau de dépôt - Charleroi X - P301158

Vol 29 | N°2 | 2024

---

5 mai 2024 - World PH Day

---

Journée Mondiale de sensibilisation

---

**Dyspnée inexpliquée?  
PENSEZ  
Hypertension Artérielle Pulmonaire**

**Quand le diagnostic précoce  
est un enjeu de santé publique**



# Ne jamais laisser une dyspnée inexpliquée!

Organisée chaque année le 5 mai, la Journée mondiale de sensibilisation à l'hypertension pulmonaire vise à mieux faire connaître cette maladie souvent mal diagnostiquée et célèbre la force et la résilience de la communauté mondiale de l'HTP. La meilleure façon de ne pas la rater, c'est d'y penser, face à une dyspnée qui reste inexpliquée et/ou lorsque des facteurs de risque sont présents.

**L'hypertension pulmonaire (HTP) est loin d'être une rareté puisqu'elle affecte environ 1% de la population globale.**

Les HTP associées aux maladies du cœur gauche (60-85% des cas) et les HTP liées aux maladies respiratoires sont les plus prévalentes. Par contre, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) et les HTP associées à des désordres hématologiques ou systémiques sont rares. L'HTP est grevée d'une importante morbi-mortalité.

Jean-Luc Vachiéry (1)



**Les manifestations habituelles de l'hypertension pulmonaire (HTP) sont la dyspnée pour des efforts progressivement décroissants et la fatigue.**

En raison de l'absence de spécificité des symptômes, de démarches diagnostiques peu systématisées et d'un manque de dialogue entre intervenants, **les délais diagnostiques sont importants – de l'ordre de 2 à 4 ans après l'apparition des symptômes** – et retardent la mise en œuvre du traitement. Or, on sait qu'**une intervention thérapeutique précoce améliore l'hémodynamique, la capacité d'effort, la qualité de vie des patients et leur pronostic**, même lorsque la maladie est peu avancée, quelle que soit la forme d'HTP.

Jean-Luc Vachiéry (1)



## Pour raccourcir le délai diagnostique, le dépistage de l'HTP doit être encouragé chez:

- les **patients asymptomatiques à haut risque**: sclérodermie, mutation du gène BMPR2, patient au premier degré d'une forme familiale d'HTAP, avant transplantation hépatique (HTAP);
- dépistage plus précoce des patients symptomatiques suivants: infection par le VIH, connectivite (excepté la sclérodermie) (HTAP);
- en cas de **dyspnée inexpliquée** et chez des patients dyspnéiques après une **embolie pulmonaire** (HTP-TEC).

Marion Delcroix (2)



Lorsque la probabilité d'HTP est intermédiaire ou élevée à l'échocardiographie transthoracique, **les patients devront être orientés vers un centre d'HTP**. Il en est de même en présence de facteurs de risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (les maladies du tissu conjonctif, en particulier la sclérose systémique, l'hypertension portale, l'infection par le VIH et les antécédents familiaux d'HTAP) ou d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC).

Marion Delcroix (3, 4)



L'algorithme de diagnostic de l'HTP a été récemment simplifié en vue d'une détection plus précoce et suit désormais une approche en trois étapes, de la suspicion par les médecins de première ligne - confrontés à une dyspnée à l'effort d'origine inexpliquée ou des symptômes/signes faisant suspecter une HTP - à la détection par échocardiographie et à la confirmation par cathétérisme cardiaque droit dans les centres d'HTP.

L'**échocardiographie cardiaque trans-thoracique de repos**, via la vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspide, reste la pierre angulaire du dépistage de l'HTP.

Marion Delcroix (3)



Grâce aux traitements **précoces** et à l'amélioration des protocoles thérapeutiques, on a triplé l'espérance de vie des patients atteints d'HTAP en quelque 20 ans (survie médiane de 3 à 8/10 ans). Il faut **agir** tôt et fort, les 2 premières années sont déterminantes pour le pronostic.

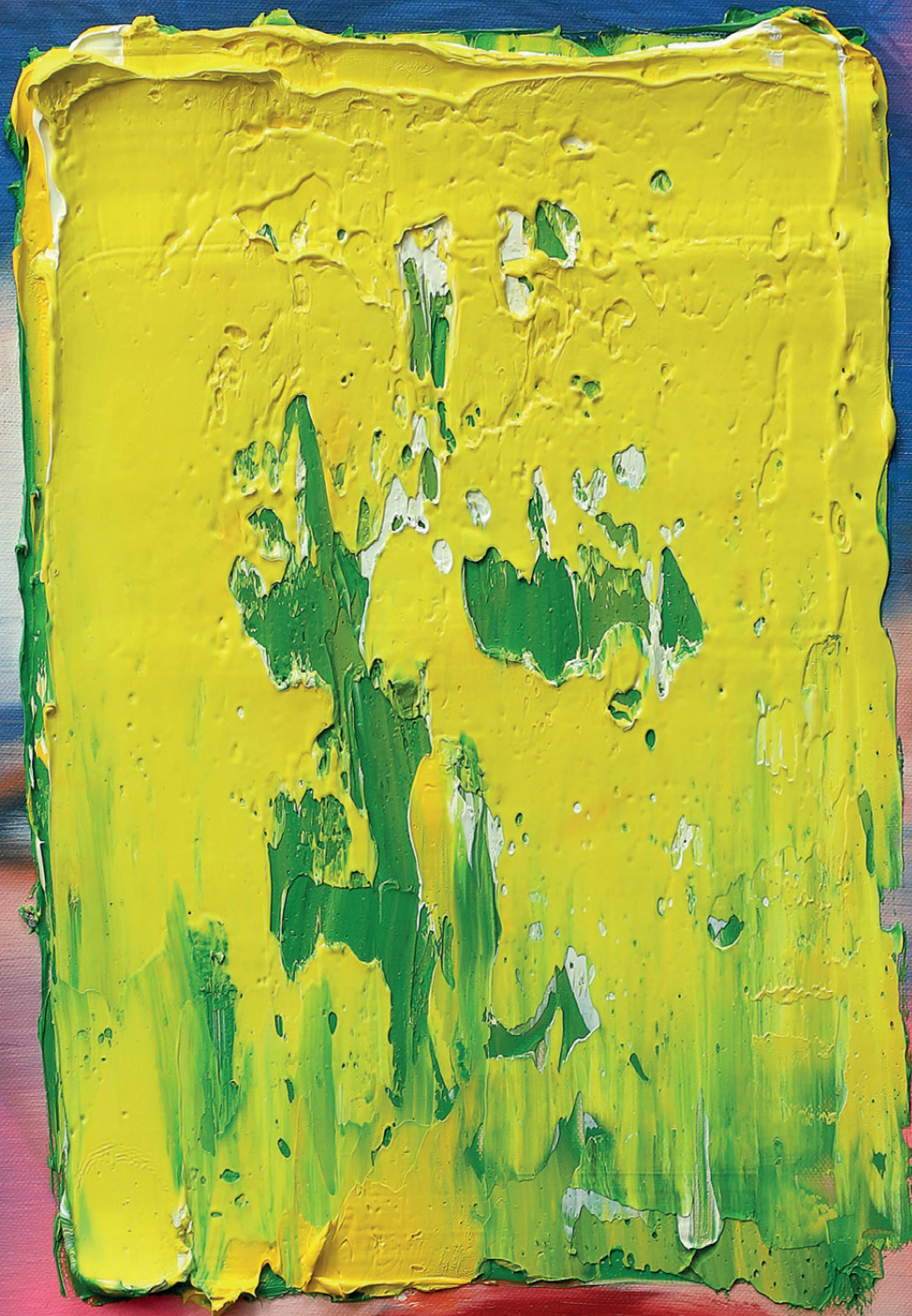
Jean-Luc Vachiéry (1)



### Références

1. Journée Mondiale de l'HTAP. Sooner is better! D'après l'interview du Pr Jean-Luc Vachiéry. Supplément au VCP 2023;28(2).
2. ERS congress 2022. Les challenges posés par le patient dyspnéique. D'après les exposés et interventions de Marion Delcroix (UZ Leuven), Luke Howard (London), Pilar Escribano (Madrid), Silvia Ulrich (Zurich), lors d'un symposium satellite de Janssen-Cilag. Supplément au VCP 2022;27(5).
3. Humbert M, Delcroix M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
4. M Delcroix, C Belge, C Dewachter, L Godinas, JL Vachiéry. Les nouvelles recommandations ESC/ERS 2022 pour l'hypertension pulmonaire et leur mise en œuvre en Belgique. VCP 2023;28(1):6-13.





## L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE (HTAP) EST MORTELLE, MAIS VOUS POUVEZ LA CONTRER À TEMPS<sup>1,2</sup>

Les patients atteints d'HTAP ont souvent l'impression d'être ignorés. Leurs symptômes (dyspnée, fatigue, évanouissement) ne sont pas spécifiques, ce qui amène à soupçonner pendant longtemps d'autres maladies.<sup>1</sup> Cela fait perdre un temps précieux, de plus, le patient ne reçoit aucune explication claire.<sup>3</sup>

**Mais vous pouvez faire la différence ! Il peut s'agir d'une HTAP en cas de dyspnée inexpliquée. Faites une échographie du cœur droit. Et orientez éventuellement le patient vers un centre de HTP. Tant qu'il est encore temps.<sup>1</sup>**

EN-SAVOIR PLUS



<https://jnssn.be/3PBFbKb>

HTP: hypertension pulmonaire

1. Humbert M. et al, Eur Heart J. (2022) 00, 1–114. 2. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Heart 2008; 94:i1–i41. 3. Lau E et al. Nat Rev Cardiol 2015;12(3):143–145.

© Janssen-Cilag - CP-445260 - Approval date: 04-2024 - vufer, Luc Van Oevelen, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse

Janssen-Cilag NV

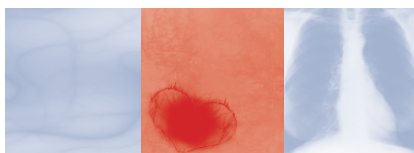
Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF  
*Johnson & Johnson*



# VCP

VAISSEAUX · CŒUR · POUMONS



15 avril - 15 mai 2024  
7x/an  
Bureau de dépôt - Charleroi X  
P301158

Vol 29 | N°2 | 2024

[www.vcp-bhl.be](http://www.vcp-bhl.be)

## Validation hémodynamique de l'algorithme HFA-PEFF en 3 étapes pour diagnostiquer l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée

Jean-Luc Vachiéry, Céline Dewachter, et al. (Hôpital Erasme, Bruxelles)

## Présentation des travaux de recherche des lauréats des BeRS Awards 2023 (1<sup>ère</sup> partie)

Piet Vercauter (OLV ziekenhuis Aalst-Asse-Ninove)  
Thor Hautekiet (UZ Gent)  
Marie-Julie Nokin (ULiège)

## Évaluation et traitement de l'infection du pied diabétique selon les nouvelles recommandations de l'IWGDF

Frank Nobels, Wahid Rezaie, Lieven Maene (OLV ziekenhuis Aalst)

Retrouvez VCP  
sur internet







**Cholecomb**<sup>®</sup>  
Rosuvastatine/Ezetimibe



 **UNI DIAMICRON**<sup>®</sup> **60mg**  
gliclazide





Tous droits réservés,  
y compris la traduction,  
même partiellement.  
Paraît également en  
néerlandais.



Copyright  
Reflexion Medical Network  
Avenue des Fougères 6  
1950 Kraainem  
tél 02/785.07.20



# Promouvoir une recherche pneumologique de qualité

La Société Belge de Pneumologie (*Belgian Respiratory Society*, BeRS) est une association scientifique à but non lucratif regroupant des médecins, des infirmières, des kinésithérapeutes et des chercheurs scientifiques intéressés par les maladies pulmonaires. **La BeRS considère comme l'une de ses principales missions la diffusion des connaissances cliniques et scientifiques sur les maladies pulmonaires**, notamment en organisant ou en soutenant des activités scientifiques. Ainsi, la BeRS organise chaque année les **Belgian Pneumology Days**, un congrès scientifique clinique où sont présentées les dernières avancées en pneumologie, constituant l'un des plus grands événements nationaux dans ce domaine en Belgique. La BeRS organise également une «**Journée de la science**» (la journée des *GSK Awards*) où, le matin, des chercheurs en sciences fondamentales et l'après-midi, des chercheurs cliniques présentent leur travail au public et à un jury de chercheurs seniors au travers de courtes communications. Lors de ces événements, **plusieurs prix sont décernés chaque année à des cliniciens et des scientifiques dont le travail et/ou la présentation se distinguent**. De cette manière, la BeRS parvient effectivement à soutenir et à stimuler la recherche scientifique en pneumologie en Belgique. Grâce au soutien de quelques généreux sponsors, la BeRS investit ainsi une somme de 42.500€ par an dans la recherche.

Pour plus d'informations sur ces prix BeRS, nous vous renvoyons à notre site web. En les examinant, vous verrez qu'il existe différents types de prix, tant pour les jeunes chercheurs que pour les moins jeunes et les cliniciens. Ainsi, il y a le prix AstraZeneca qui récompense un travail de recherche excellent et original en pneumologie réalisé en Belgique. Le *Chiesi Award* vise à soutenir un projet qui promeut la qualité des soins aux patients de manière directe ou indirecte et répond à un besoin social dans le domaine de la pneumologie. Les *GSK Clinical Science* et *Basic Science Awards* récompensent les conférences les plus éminentes et originales dans le domaine de la pneumologie lors de la «Journée de la science» de la BeRS. Le meilleur résumé sur le travail scientifique et/ou les cas cliniques pédiatriques est récompensé par le *Lung Pediatrics Award*. Il existe également un prix pour l'ensemble de la carrière (*Lifetime Achievement Award*) avec lequel la BeRS exprime sa gratitude à une personne qui a joué un rôle exceptionnel dans le développement de la santé respiratoire en Belgique tout au long de sa carrière. Enfin, il y a le *Romain Pauwels Award* et le *Jean-Claude Yernault Award*, récompensant respectivement les deux meilleures publications scientifiques originales et les deux meilleures présentations de cas cliniques lors des *Belgian Pneumology Days*.

Dans cette édition de VCP et la suivante, vous trouverez un aperçu des résumés des lauréats de prix de 2023, et à la lecture, vous serez certainement impressionné par la riche diversité offerte par la pneumologie ainsi que par la qualité de la recherche en pneumologie en Belgique, qui est de très haut niveau et est également souvent citée et honorée à l'international.

Enfin, la BeRS tient à remercier d'une part les sponsors qui rendent ces prix possibles et d'autre part, à féliciter tous les chercheurs et cliniciens qui ont postulé pour l'un des prix. Tout le monde n'a pas été récompensé par un prix, mais chacun mérite notre appréciation pour les motiver à poursuivre leur important travail de recherche.

**Lieven Dupont, Secrétaire scientifique**  
**Au nom du Conseil d'administration de la Société Belge de Pneumologie**



Mensuel - 7x par an  
(Editions spéciales  
incluses)

Vaisseaux, Cœur,  
Poumons  
est une publication  
réservée aux  
Cardiologues,  
Pneumologues,  
Internistes,  
Intensivistes et  
Chirurgiens  
cardiovasculaires

RÉDACTEUR INVITÉ  
F. Heller

COMITE DE REDACTION  
P. Damas,  
A. de Meester,  
P. Dendale,  
M. De Pauw,  
W. Desmet,  
D. Duprez,  
O. Gurné,  
C. Hermans,  
S. Janssens,  
J. Staessen,  
E. Stevens,  
R. Tavernier,  
JL. Vanoverschelde,  
JL. Vincent.

L'éditeur ne pourra être tenu pour responsable du contenu des articles signés, qui engagent la responsabilité de leurs auteurs. En raison de l'évolution rapide de la science médicale, l'éditeur recommande une vérification extérieure des attitudes diagnostiques ou thérapeutiques recommandées.



### ÉDITORIAL

- 3** Promouvoir une recherche pneumologique de qualité  
Lieven Dupont (au nom du Conseil d'administration de la Société Belge de Pneumologie/  
*Belgian Respiratory Society*)
- 7** Validation hémodynamique de l'algorithme HFA-PEFF en 3 étapes pour diagnostiquer l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée  
Jean-Luc Vachiéry, Céline Dewachter, et al. (Hôpital Erasme, Bruxelles)

### BeRS Awards 2023 (1<sup>ère</sup> partie)



#### *Chiesi Award*

- 13** PNEUMO-FIT: un programme hybride innovant qui rapproche la réadaptation des patients pulmonaires  
Piet Vercauter, et al. (OLV ziekenhuis Aalst-Asse-Ninove)

#### *Prof. JC Yernault Award 1st Prize*

- 15** Neurosyphilis: une cause rare d'insuffisance respiratoire  
Thor Hautekiet, et al. (UZ Gent)

#### *Astra Zeneca Award*

- 16** Ciblage thérapeutique des cancers pulmonaires portant une mutation du gène *BRAF*  
Marie-Julie Nokin (ULiège)

- 18** La rémission dans l'asthme sévère, un nouvel objectif thérapeutique?  
Florence Schleich (CHU de Liège)

- 22** Ablation endoscopique par micro-onde: une nouvelle approche thérapeutique loco-régionale des tumeurs pulmonaires malignes  
Benjamin Bondue, Dimitri Leduc (Hôpital Erasme, Bruxelles)

- 27** Évaluation et traitement de l'infection du pied diabétique selon les nouvelles recommandations de l'IWGDF  
Frank Nobels, Wahid Rezaie, Lieven Maene (OLV ziekenhuis Aalst)



# REDEFINING POST-TRANSPLANT CMV TREATMENT

LIVTENCITY<sup>®</sup> compared to conventional therapies showed

- **UNIQUE MULTIMODAL MECHANISM OF ACTION**<sup>1-5</sup>
- **2X MORE EFFICACY**<sup>6</sup>
- **11X LESS NEPHROTOXICITY**<sup>6</sup>
- **15X LESS NEUTROPENIA**<sup>6</sup>
- **ORAL DOSING AT HOME**<sup>7</sup>



LIVTENCITY<sup>®</sup> (maribavir) is indicated for the treatment of cytomegalovirus (CMV) infection and/or disease that are refractory (with or without resistance) to one or more prior therapies, including ganciclovir, valganciclovir, cidofovir or foscarnet in adult patients who have undergone a haematopoietic stem cell transplant (HSCT) or solid organ transplant (SOT).<sup>7</sup>

SOLSTICE trial: phase 3, open-label study, hematopoietic-cell and solid-organ transplant recipients with Refractory/Resistant (R/R) cytomegalovirus were randomized 2:1 to maribavir 400 mg twice daily or investigator-assigned therapy (IAT; valganciclovir/ganciclovir, foscarnet, or cidofovir) for 8 weeks, with 12 weeks of follow-up. The primary endpoint: confirmed cytomegalovirus clearance at end of week 8. Key secondary endpoint: achievement of cytomegalovirus clearance and symptom control at end of week 8, maintained through week 16.<sup>6</sup>

Dysgeusia was the most frequently reported treatment-emergent adverse event (TEAE) in the maribavir group (maribavir: 37.2%; IAT: 3.4%).<sup>6</sup>

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via [www.fagg-afmps.be](http://www.fagg-afmps.be) or to Takeda at: [AE.BEL@takeda.com](mailto:AE.BEL@takeda.com)



▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section “Undesirable effects” for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** LIVTENCITY 200 mg filmcoated tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Each tablet contains 200 mg maribavir. For the full list of excipients, see section 6.1 of the full SPC. **PHARMACEUTICAL FORM:** Filmcoated tablet. Blue, oval shaped convex tablet of 15.5 mm, debossed with “SHP” on one side and “620” on the other side. **THERAPEUTIC INDICATIONS:** LIVTENCITY is indicated for the treatment of cytomegalovirus (CMV) infection and/or disease that are refractory (with or without resistance) to one or more prior therapies, including ganciclovir, valganciclovir, cidofovir or foscarnet in adult patients who have undergone a haematopoietic stem cell transplant (HSCT) or solid organ transplant (SOT). Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antiviral agents. **POSODOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:** LIVTENCITY should be initiated by a physician experienced in the management of patients who have undergone solid organ transplant or haematopoietic stem cell transplant. **Posology:** The recommended dose of LIVTENCITY is 400 mg (two 200 mg tablets) twice daily resulting in a daily dose of 800 mg for 8 weeks. Treatment duration may need to be individualised based on the clinical characteristics of each patient. **Co-administration with CYP3A inducers:** Coadministration of LIVTENCITY with the strong cytochrome P450 3A (CYP3A) inducers rifampicin, rifabutin or St. John’s wort is not recommended due to potential for a decrease in efficacy of maribavir. If co-administration of LIVTENCITY with other strong or moderate CYP3A inducers (e.g., carbamazepine, efavirenz, phenobarbital and phenytoin) cannot be avoided, the LIVTENCITY dose should be increased to 1 200 mg twice daily (see sections 4.4, 4.5 and 5.2 of the full SPC). **Missed dose:** Patients should be instructed that if they miss a dose of LIVTENCITY, and the next dose is due within the next 3 hours, they should skip the missed dose and continue with the regular schedule. Patients should not double their next dose or take more than the prescribed dose. **Special populations:** *Elderly patients:* No dose adjustment is required for patients over 65 years (see sections 5.1 and 5.2 of the full SPC). *Renal impairment:* No dose adjustment of LIVTENCITY is required for patients with mild, moderate or severe renal impairment. Administration of LIVTENCITY in patients with end stage renal disease (ESRD), including patients on dialysis, has not been studied. No dose adjustments is expected to be required for patients on dialysis due to the high plasma protein binding of maribavir (see section 5.2 of the full SPC). *Hepatic impairment:* No dose adjustment of LIVTENCITY is required for patients with mild (ChildPugh Class A) or moderate hepatic impairment (ChildPugh Class B). Administration of LIVTENCITY in patients with severe hepatic impairment (ChildPugh Class C) has not been studied. It is not known whether exposure to maribavir will significantly increase in patients with severe hepatic impairment. Therefore, caution is advised when LIVTENCITY is administered to patients with severe hepatic impairment (see section 5.2 of the full SPC). *Paediatric population:* The safety and efficacy of LIVTENCITY in patients below 18 years of age have not been established. No data are available. **Method of administration:** Oral use. LIVTENCITY is intended for oral use only and can be taken with or without food. The filmcoated tablet can be taken as a whole tablet, a crushed tablet, or a crushed tablet through a nasogastric or orogastric tube. **CONTRAINDICATIONS:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the full SPC. Coadministration with ganciclovir or valganciclovir (see section 4.5 of the full SPC). **UNDESIRABLE EFFECTS:** **Summary of the safety profile:** Adverse events were collected during the treatment phase and followup phase through Study Week 20 in the Phase 3 study (see section 5.1 of the full SPC). The mean exposures (SD) for LIVTENCITY was 48.6 (13.82) days with a maximum of 60 days. The most commonly reported adverse reactions occurring in at least 10% of subjects in the LIVTENCITY group were: taste disturbance (46%), nausea (21%), diarrhoea (19%), vomiting (14%) and fatigue (12%). The most commonly reported serious adverse reactions were diarrhoea (2%) and nausea, weight decreased, fatigue, immunosuppressant drug concentration level increased, and vomiting (all occurring at > 1%). **Tabulated list of adverse reactions:** The adverse reactions are listed below by body system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100), rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000) or very rare (< 1/10 000). **Table 2: Adverse reactions identified with LIVTENCITY:** **System Organ Class: Nervous system disorders: Frequency: Very common Adverse reactions: Taste disturbance\* - Frequency: Common Adverse reactions: Headache • System Organ Class: Gastrointestinal disorders: Frequency: Very Common Adverse reactions: Diarrhoea, Nausea, Vomiting - Frequency: Common Adverse reactions: Abdominal pain upper • System Organ Class: General disorders and administration site conditions: Frequency: Very common Adverse reactions: Fatigue - Frequency: Common Adverse reactions: Decreased appetite • System Organ Class: Investigations: Frequency: Common Adverse reactions: Immunosuppressant drug level increased\*, Weight decreased • Description of selected adverse reactions\*:** *Taste disturbance:* Taste disturbance (comprised of the reported preferred terms ageusia, dysgeusia, hypogeusia and taste disorder) occurred in 46% of patients treated with LIVTENCITY. These events rarely led to discontinuation of LIVTENCITY (0.9%) and, for most patients, resolved while patients remained on therapy (37%) or within a median of 7 days (Kaplan-Meier estimate, 95% CI: 4-8 days) after treatment discontinuation. *Increases in plasma levels of immunosuppressants:* Immunosuppressant drug level increase (comprised of the preferred terms immunosuppressant drug level increased and drug level increased) occurred in 9% of patients treated with LIVTENCITY. LIVTENCITY has the potential to increase the drug concentrations of immunosuppressants that are CYP3A and/or Pgp substrates with narrow therapeutic ranges (including tacrolimus, cyclosporine, sirolimus and everolimus). (See sections 4.4, 4.5 and 5.2 of the full SPC). **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system: **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products - Vigilance Division - Avenue Galilée - Galileelaan 5/03 - 1210 BRUSSELS - Boîte Postale 97 - 1000 BRUSSELS - Madou. Website: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be). **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé - Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance). **NATURE AND CONTENTS OF CONTAINER:** Highdensity polyethylene (HDPE) bottles with child resistant cap. Pack-sizes of 28, 56 or 112 (2 bottles of 56) filmcoated tablets. Not all pack sizes may be marketed. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch Block 2 Miesian Plaza - 5058 Baggot Street Lower - Dublin 2 - D02 HW68 - Ireland - E-mail: [medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com). **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/22/1672/001 - EU/1/22/1672/002 - EU/1/22/1672/003. **PRESCRIPTION STATUS:** Medicinal product subject to medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 07/2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

Name of speciality	Package	Hospital price (€)
LIVTENCITY 200 mg film-coated tablets	28 x 200 mg	5.250,00 (ex-VAT)

**References:** **1.** Chou S, et al. J Virol. 2008;82(1):246-53. **2.** Krosky PM, et al. J Virol. 2003;77:905-14. **3.** Maertens J, et al. N Engl J Med. 2019;381:1136-47. **4.** Papanicolaou GA, et al. Clin Infect Dis. 2019;68:1255-64. **5.** Prichard MN. Rev Med Virol. 2009;19:215-29. **6.** Avery RK, et al. Clin Infect Dis. 2022;75(4):690-701. (Supplementary data included). **7.** Livtencity Summary of Product Characteristics 07/2023.



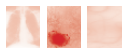
# Validation hémodynamique de l'algorithme HFA-PEFF en 3 étapes pour diagnostiquer l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée

Jean-Luc Vachiéry\*, Céline Dewachter\*, Jean-Yves Hindlet, au nom de tous les auteurs (1)  
\* Clinique d'Hypertension Pulmonaire et d'Insuffisance Cardiaque, Hôpital Erasme, HU Bruxelles



Jean-Luc Vachiéry

Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (HFpEF) peut s'avérer délicat, en particulier chez les patients normovolémiques sans antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. C'est pourquoi des algorithmes et scores ont été proposés afin d'aider les cliniciens à évaluer les patients souffrant de dyspnée d'effort a priori inexpliquée. En particulier, l'algorithme HFA-PEFF est un algorithme en 3 étapes permettant de diagnostiquer l'HFpEF. La première étape essentiellement clinique fournit une probabilité à trois niveaux d'HFpEF: faible (score < 2), intermédiaire (score 2-4) ou élevée (score > 4). La deuxième étape de l'algorithme est basée sur les caractéristiques échocardiographiques et les niveaux de peptide natriurétique. La troisième étape se base sur les indices de fonction diastolique à l'échocardiographie d'effort pour les cas de diagnostic controversé. Dans ce travail, nous avons cherché à valider l'algorithme HFA-PEFF en trois étapes comparé à un diagnostic hémodynamique d'HFpEF basé sur le cathétérisme cardiaque droit à l'effort.



## Le contexte

Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection préservée (HFpEF) peut s'avérer difficile, en particulier chez les patients normovolémiques n'ayant jamais été hospitalisés pour une IC. En conséquence, **des algorithmes et des scores ont été proposés ces dernières années pour aider les cliniciens à évaluer les patients souffrant de dyspnée d'effort**. En particulier, la «Heart Failure Association» de la Société européenne de cardiologie (ESC) a proposé l'**algorithme HFA-PEFF** (où l'acronyme PEFF signifie «Pre-test assessment, Echocardiography and natriuretic peptide score, Functional testing in cases of uncertainty, Final aetiology») sur la base d'un consensus d'experts [2].

Les paramètres échocardiographiques clés et le dosage des peptides natriurétiques constituent la deuxième étape de l'algorithme (cf. encadré), dont les performances ont été validées par rapport à l'avis de médecins expérimentés en IC et/ou à une hospitalisation antérieure pour IC, ainsi que par rapport aux investigations hémodynamiques invasives. Cependant, la deuxième étape de l'algorithme HFA-PEFF pourrait avoir une sensibilité plus faible que le score H2FPEF, qui offre en outre l'avantage d'être plus simple. En effet, de nombreux individus peuvent tomber dans la catégorie de risque intermédiaire, nécessitant de passer à la troisième étape de l'algorithme, c'est-à-dire l'utilisation de tests additionnels (fonctionnels) pour confirmer ou exclure le diagnostic d'HFpEF. En particulier, une échocardiographie d'effort diastolique pourrait être utilisée comme outil non invasif supplémentaire avant d'envisager un cathétérisme cardiaque droit (KTD) au repos/à l'effort. Cependant, **la troisième étape (non invasive) du score HFA-PEFF n'a pas été validée par rapport au KTD**.

**L'objectif de notre étude était donc de valider le score HFA-PEFF en 3 étapes par rapport à l'hémodynamique invasive au repos et à l'effort, dans une cohorte consécutive d'individus référés pour dyspnée d'effort**

**ayant subi une évaluation structurée comprenant tous les éléments requis par l'algorithme HFA-PEFF.**

## La population étudiée

Entre juin 2016 et juin 2021, 73 patients consécutifs présentant une dyspnée et une suspicion d'HFpEF ont été évalués (58 à l'Istituto Auxologico Italiano et 15 à la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico de Milan). Tous ces patients ont bénéficié de l'ensemble des tests et examens requis par les deuxième et troisième étapes de l'algorithme HFA-PEFF, y compris l'échocardiographie au repos, les valeurs des peptides natriurétiques, l'échocardiographie de stress diastolique et le CCD au repos et à l'effort.

Les caractéristiques générales de la cohorte sont résumées dans le **tableau 1**.

## Résultats

Le score HFA-PEFF médian (deuxième étape) était de 4. Huit pourcents des individus présentaient une faible probabilité d'HFpEF (score HFA-PEFF < 2), 52% une probabilité intermédiaire (score 2-4) et 40% une forte probabilité (score > 4).

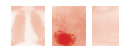
Les données échocardiographiques et les valeurs des peptides natriurétiques sont rassemblées dans le **tableau 2**.

Nos résultats montrent que, **comparé à l'hémodynamique invasive au repos et à l'effort, le score HFA-PEFF se caractérise par une**

### Les 3 étapes de l'algorithme de diagnostic HFA-PEFF (2)

- L'**étape 1 (P = évaluation pré-test)** est généralement réalisée en ambulatoire et comprend l'évaluation des symptômes et des signes d'insuffisance cardiaque, des caractéristiques cliniques typiques (obésité, hypertension, diabète sucré, personnes âgées, fibrillation auriculaire), des tests diagnostiques de laboratoire, de l'électrocardiogramme et de l'échocardiographie. En l'absence de causes extracardiaques manifestes d'essoufflement, on peut suspecter une HFpEF si la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) est normale, s'il n'y a pas de valvulopathie significative ou d'ischémie cardiaque et s'il y a au moins un facteur de risque typique. Un taux élevé de peptides natriurétiques confirme le diagnostic, mais un taux normal ne l'exclut pas.
- La **deuxième étape (E: échocardiographie et score de peptide natriurétique)** nécessite une échocardiographie complète. Les mesures comprennent la vitesse de déplacement de l'anneau mitral en diastole ( $e'$ ), la pression de remplissage du ventricule gauche (VG) estimée à l'aide de  $E/e'$ , le volume indexé de l'oreillette gauche, l'index de masse du VG, l'épaisseur relative de la paroi du VG, la vitesse de régurgitation tricuspide, le strain global longitudinal ventriculaire gauche et les niveaux sériques de peptide natriurétique. Des critères majeurs (2 points) et mineurs (1 point) ont été définis à partir de ces mesures. Un score  $\geq 5$  points implique une HFpEF certaine;  $\leq 1$  point rend l'HFpEF improbable. Un score intermédiaire (2-4 points) implique une incertitude diagnostique.
- Dans ce cas, l'**étape 3 (F1: tests fonctionnels)** est recommandée avec des tests d'effort échocardiographiques ou hémodynamiques invasifs.
- L'**étape 4 (F2: Étiologie finale)** est recommandée pour établir une cause spécifique possible de l'HFpEF ou des explications alternatives.





**Tableau 1:**

**Caractéristiques générales de la cohorte de l'étude.**

Anthropométrie et données démographiques	
Âge, en années	71 [65, 75]
Sexe féminin, n (%)	49 (67%)
Indice de masse corporelle, kg/m <sup>2</sup>	26 ± 5
Symptômes	
Classe II de la NYHA, n (%)	50 (69%)
Classe III de la NYHA, n (%)	23 (31%)
Comorbidités	
Obésité, n (%)	12 (16%)
Hypertension artérielle, n (%)	49 (67%)
Diabète sucré, n (%)	4 (5%)
Dyslipidémie, n (%)	32 (44%)
Maladie coronarienne, n (%)	11 (15%)
Fibrillation auriculaire paroxystique, n (%)	11 (15%)
Maladie pulmonaire obstructive chronique, n (%)	16 (22%)
Analyses sanguines	
Créatinine, mg/dL	0,9 [0,76-1,01]
DFGe, mL/min/1,73m <sup>2</sup>	71 [50-86]

**Tableau 2:**

**Deuxième étape de l'algorithme HFA-PEFF.**

Peptides natriurétiques	
NT-proBNP, ng/L	193 [101-311]
Échocardiographie	
Épaisseur du septum interventriculaire, mm	10 [9-11]
Épaisseur de la paroi postérieure, mm	9 [8-10]
Épaisseur relative de la paroi	0,41 [0,37-0,45]
Diamètre ventriculaire gauche en fin de diastole, mm	44 ± 6
Indice de masse ventriculaire gauche, g/m <sup>2</sup>	80 ± 20
Volume ventriculaire gauche en fin de diastole, ml	80 [67-103]
Fraction d'éjection du ventricule gauche, %	62 ± 5
Déformation («strain») longitudinale globale du ventricule gauche, %	-18,7 ± 2,2
Indice de volume de l'oreillette gauche, mL/m <sup>2</sup>	32 [26-38]
Pic de «strain» téléstolique de l'oreillette gauche (OG), %	27 ± 9
E/E'	9,0 [7,3-10,8]
Vitesse de régurgitation tricuspide, m/s (n = 68)	2,55 [2,40-2,90]
Pression artérielle pulmonaire systolique, mmHg	31 [29-40]
Score HFA-PEFF, 2 étapes	
Valeur médiane	4 [3-5]
Faible probabilité, n (%)	6 (8)
Probabilité intermédiaire, n (%)	38 (52)
Forte probabilité, n (%)	29 (40)

**bonne spécificité, mais aussi par une sensibilité sous-optimale.** En effet, la moitié des patients ont été erronément classés dans la catégorie des dyspnées non cardiaques après des tests non invasifs (**Figure 1**).

Les résultats de l'**échocardiographie d'effort** sont présentés dans le **tableau 3**. **Sa mise en œuvre ne semble pas améliorer de manière significative la performance diagnostique du score.** D'abord, seulement 6 des 29 individus à haut risque d'HFpEF après la deuxième étape de l'algorithme HFA-PEFF (21%) ont montré une échocardiographie de stress diastolique positive. Ensuite, 2 patients avec un score HFA-PEFF = 3, appartenant à la catégorie de risque intermédiaire de HFpEF (4% de cette dernière cohorte), sont passés dans la catégorie de risque élevé après l'échocardiographie de stress diastolique.

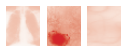
**En revanche, l'abaissement du seuil diagnostique de la deuxième étape du score HFA-PEFF à > 3 vs. > 4 a légèrement amélioré sa performance diagnostique** (sensibilité: 60% vs 45 %, P = 0,08 et précision: 64% vs 51%, P = 0,09) (**Tableau 4**). **D'autres paramètres échocardiographiques suggérés pour aider au diagnostic de l'HFpEF (tels que le pic de «strain» téléstolique de l'oreillette gauche (OG) et le rapport entre le «strain» de l'OG et E/E') pris isolément n'ont pas donné de meilleurs résultats que l'algorithme HFA-PEFF.**

Pour plus de détails concernant les résultats, nous vous renvoyons à la publication (1).

**Discussion**

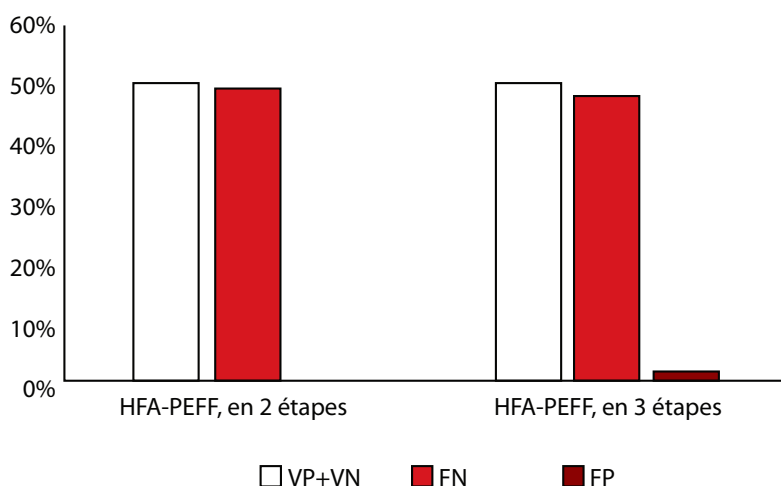
Notre étude est la première ayant comparé les performances du score HFA-PEFF en trois étapes par rapport au cathétérisme cardiaque droit au repos et à l'effort chez des patients consécutifs se présentant avec une dyspnée inexpliquée.

Comme déjà mentionné, le diagnostic de l'HFpEF pose un défi unique, en particulier chez les patients présentant des symptômes limitant leur mode de vie, mais sans preuve



**Figure 1:**

**Proportion de patients correctement diagnostiqués [vrais positifs (VP) et vrais négatifs (VN)] et incorrectement diagnostiqués [faux négatifs (FN) et faux positifs (FP)], sur la base des scores HFA-PEFF en 2 et en 3 étapes, en utilisant l'hémodynamique invasive comme référence diagnostique de référence.**



En outre, nos données sont uniques en ce qu'elles fournissent également des preuves sur la troisième étape, non invasive, de l'algorithme. **L'échocardiographie d'effort diastolique a été préconisée pour augmenter le rendement diagnostique de l'examen au repos. Cependant, nos données ne confirment pas une telle valeur ajoutée de l'échocardiographie d'effort diastolique.** En effet, seuls deux patients tombant dans le profil de risque intermédiaire d'HFpEF basé sur la deuxième étape du score HFA-PEFF ont été reclassés avec une forte probabilité d'HFpEF après l'échocardiographie de stress diastolique. Malheureusement, pour l'un de ces deux patients, le diagnostic d'HFpEF n'a pas été confirmé par le CCD au repos et à l'effort. Par conséquent, la valeur diagnostique de l'échocardiographie d'effort diastolique en tant que troisième étape de l'algorithme HFA-PEFF semble discutable sur la base de nos résultats. Elle demande du temps et des ressources et ne semble pas améliorer de manière significative la précision diagnostique de la deuxième étape de l'algorithme. Ceci est en contradiction avec un rapport précédent où l'échocardiographie d'effort diastolique améliorerait le

d'hypervolémie. Une combinaison de plusieurs éléments, comme ceux inclus dans le score HFA-PEFF, a été suggérée pour aider dans ce processus de diagnostic complexe. Dans cette perspective, **notre travail confirme et élargit les preuves provenant de rapports antérieurs (3, 4), en soulignant la relation entre le score et les résultats du CCD, et en démontrant la bonne spécificité de l'approche «rule-in», basée sur un score >4 à la deuxième étape de l'algorithme, par rapport au CCD au repos et à l'effort.** Des résultats similaires concernant la validation de l'algorithme HFA-PEFF ont été montrés dans une étude plus large de deux centres où, cependant, le diagnostic d'HFpEF n'a pas été confirmé par l'hémodynamique invasive mais soit sur la base du jugement d'un expert en IC, soit sur la base d'un historique d'hospitalisation antérieure pour IC (5).

En utilisant l'hémodynamique d'exercice comme référence et, en particulier, une combinaison de PAPO au repos > 15mmHg et/ou PAPO au pic ≥ 25mmHg et/ou pente PAPO/DC > 2mmHg/L/min, **nos résultats suggèrent que la deuxième étape du score HFA-PEFF**

**pourrait être abaissée à >3, avec, à la clé, une légère amélioration de la sensibilité et de la précision, sans avoir d'impact sur la spécificité** (c'est-à-dire sans collecter de diagnostic faussement positif).

**Tableau 3:**

**Troisième étape de l'algorithme HFA-PEFF et hémodynamique invasive.**

<b>Échocardiographie d'effort diastolique</b>	
Charge de travail, W	65 [50-95]
Charge de travail @ mesures échocardiographiques, W	55 [35-70]
Moyenne E/E'	9,3 [7,5-12,0]
Vitesse de régurgitation tricuspide, m/s (n = 58)	3,40 ± 0,56
<b>Score HFA-PEFF, 3 étapes</b>	
Valeur médiane	4 [3-5]
Faible probabilité, n (%)	6 (8)
Probabilité intermédiaire, n (%)	36 (49)
Probabilité élevée, n (%)	31 (43)
<b>Hémodynamique invasive</b>	
Charge de travail, W	50 [40-75]
PAPO au repos, mmHg	11 [9-13]
PAPO au pic, mmHg	29 ± 10
Pente PAPO/DC, mmHg/L/min	3,50 [2,08-4,45]
PAPO au pic ≥ 25mmHg et/ou pente PAPO/DC > 2mmHg/L/min, n (%)	65 (89)



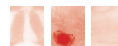


Tableau 4:

Performances de l'algorithme «rule-in» HFA-PEFF en 2 étapes et en 3 étapes, à la fois avec le seuil de diagnostic habituel (> 4) et avec un seuil de diagnostic plus bas (> 3) pour diagnostiquer l'HFpEF, en comparaison avec l'hémodynamique invasive.

	Approche «rule-in», score HFA-PEFF > 3				Approche «rule-in», score HFA-PEFF > 4			
	Sens.	Spéc.	VPP	VPN	Sens.	Spéc.	VPP	VPN
HFA-PEFF, en 2 étapes	60%	100%	100%	24%	45%	100%	100%	18%
HFA-PEFF, en 3 étapes	62%	88%	98%	22%	46%	88%	97%	17%

VPN: valeur prédictive négative; VPP: valeur prédictive positive; Sens: sensibilité; Spéc: spécificité.

diagnostic d'HFpEF si elle était ajoutée aux critères ESC plutôt qu'à l'évaluation multiparamétrique complète proposée par la deuxième étape de l'algorithme HFA-PEFF. Cela pourrait suggérer que **l'échocardiographie d'effort diastolique pourrait avoir une place dans le diagnostic différentiel des patients souffrant de dyspnée d'effort, lorsque tous les éléments de la deuxième étape de l'algorithme HFA-PEFF ne sont pas disponibles ou, comme cela a été suggéré plus récemment, en abaissant le seuil décisionnel E/E'**. Enfin, l'intégration d'autres tests/paramètres dans un algorithme non invasif (par exemple, les données d'un test d'effort cardio-pulmonaire) pourrait fournir des indices supplémentaires sur l'étiologie des patients présentant une dyspnée d'effort.

### Implications cliniques

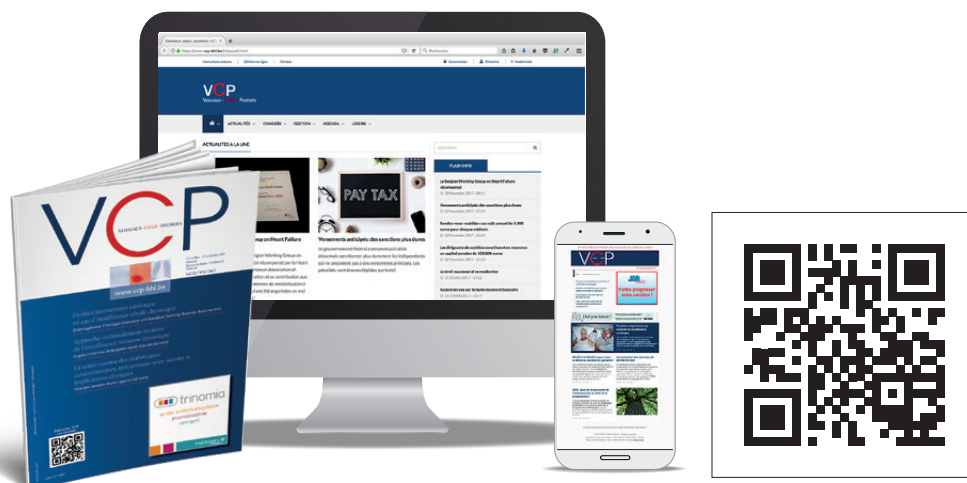
Malgré sa spécificité élevée, la sensibilité de l'algorithme HFA-PEFF apparaît sous-optimale, ne permettant pas de diagnostiquer l'HFpEF dans environ 50% des cas, même lorsque des tests consommateurs de temps et de ressources tels que l'échocardiographie d'effort diastolique sont mis en œuvre. Par conséquent, une approche plus simple et plus rentable, basée par exemple sur le score H2FPEF, pourrait être conseillée en tant qu'évaluation diagnostique de première ligne, en particulier dans les environnements à faibles ressources et/ou dans les établissements de soins de santé primaires/secondaires. Une approche plus personnalisée de la dyspnée inexpliquée, comprenant un test d'effort cardiopulmonaire, éventuellement

associé à une échocardiographie de repos et d'effort avancée, pourrait être conseillée dans les centres de référence tertiaires, pour éventuellement revenir à un CCD d'effort dans des cas bien sélectionnés.

#### Références (partielles)

1. Ettore Lanzarone, Claudia Baratto, Marco Vicenzi, Francesco Vilella, Irene Rota, Céline Dewachter, Denisa Muraru, Michele Tomaselli, Mara Gavazzoni, Luigi P. Badano, Michele Senni, Jean-Luc Vachiéry, Gianfranco Parati and Sergio Caravita. Haemodynamic validation of the three-step HFA-PEFF algorithm to diagnose heart failure with preserved ejection fraction. ESC Heart Failure 2023;10:2588-95.
2. Pieske B, Lancellotti P, et al. Eur Heart J 2019;00:1-21. doi:10.1093/eurheartj/ehz641
3. Reddy YNV, Verbrugge FH, et al. JAMA Cardiol. 2022;7:891-9.
4. Thomas L, et al. J Am Soc Echocardiogr. 2020;33:934-52.
5. Barandiarán Aizpurua A, et al. Eur J Heart Fail. 2020;22:413-21.

Retrouvez-nous aussi sur internet  
[www.vcp-bhl.be](http://www.vcp-bhl.be)





*BeRS Awards 2023*

# Promouvoir une recherche pneumologique de qualité



Une des activités principales de la BeRS est de soutenir la recherche scientifique. Grâce au soutien de ses partenaires, la BeRS investit chaque année 42.500€ pour la recherche au travers de différents «Awards»: l'AstraZeneca Award, le Chiesi Award, les GSK Awards, le Lung Peditry Award, ainsi que les Romain Pauwels et Jean-Claude Yernault Awards. Ceux-ci récompensent selon les cas un travail de recherche de qualité, un travail visant à améliorer la qualité des soins aux patients ou de répondre à un besoin social existant dans le domaine des pathologies respiratoires, un travail scientifique et/ou un cas clinique dans le domaine pédiatrique, des articles originaux dans le domaine de la pneumologie publiés dans un journal international ou encore des cas cliniques d'intérêt. Vous trouverez ci-dessous 3 des travaux primés. Les 3 autres seront publiés dans le prochain numéro de VCP.



Chiesi Award

# PNEUMO-FIT: un programme hybride innovant qui rapproche la réadaptation des patients pulmonaires

Piet Vercauter<sup>1</sup>, Lynn Parthoens<sup>1</sup>, Wim Van Driessche<sup>1</sup>, Valerie Adam<sup>1,2</sup>, Patrick Watripont<sup>1</sup>, Inge Muylle<sup>1</sup>, Dimitri Stylemans<sup>2</sup>, Kurt Tournoy<sup>1,3</sup>

1. Service de Pneumologie, Onze-Lieve-Vrouw Ziekenhuis Aalst-Asse-Ninove

2. Service de Pneumologie, Universitair Ziekenhuis Leuven

3. Faculté de Médecine et des Sciences de la santé, Universiteit Gent



## Contexte

La réadaptation **respiratoire** est un traitement essentiel pour les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques (1-4). Elle améliore non seulement la capacité à l'effort, les symptômes et la qualité de vie, mais elle réduit aussi le nombre d'exacerbations. Bien qu'elle soit particulièrement efficace, notamment après une exacerbation de BPCO (1, 2), une étude récente montre que **seul 1,5% des patients atteints de BPCO participent à un programme de réadaptation dans les 3 mois qui suivent une hospitalisation** (5). Les visites fréquentes à l'hôpital (jusqu'à 3 fois par semaine) constituent souvent un obstacle important pour les patients, en raison de la distance du domicile à l'hôpital (6). À l'Onze-Lieve-Vrouw Ziekenhuis (OLV) Aalst-Asse-Ninove, **nous avons développé le programme PNEUMO-FIT: un format de**

**réadaptation transmurale qui rapproche la revalidation du patient.** Les premières expériences acquises dans le cadre d'un projet pilote sont très positives. Nous souhaitons dès lors étendre PNEUMO-FIT pour motiver un plus grand nombre de patients à participer à un programme de réadaptation respiratoire après une exacerbation de la BPCO.

## Plan d'action PNEUMO-FIT

Partant d'une évaluation fonctionnelle au début du trajet de réadaptation, sur la base d'explorations fonctionnelles pulmonaires, du test de marche de 6 minutes, d'une ergospirométrie et de mesures de la force musculaire, le médecin spécialisé en réadaptation respiratoire élabore à l'hôpital un **programme d'entraînement individuel** pour chaque patient. Le programme, d'une durée de 6 mois, mêle entraînement

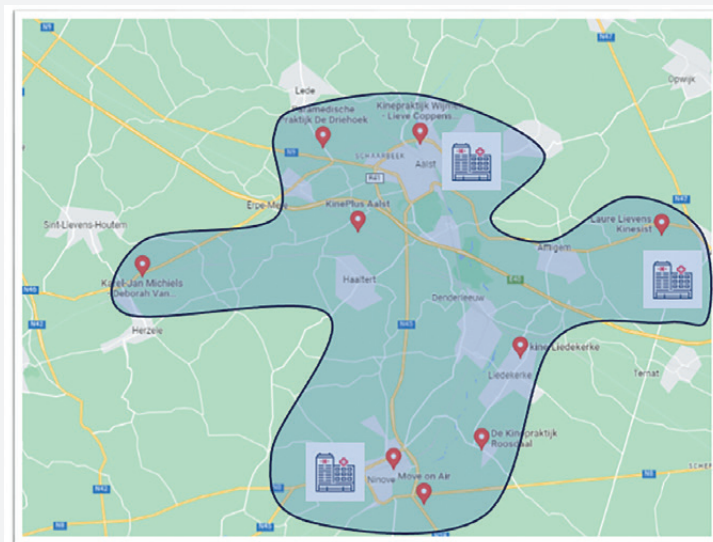
de résistance en fractionné et entraînement de force, comme le préconisent les recommandations internationales (6). **Les quatre premières semaines, l'entraînement se déroule à l'hôpital, à raison de 3 séances par semaine. Ensuite, le programme se poursuit chez les kinésithérapeutes périphériques du réseau qui ont suivi une formation dans notre hôpital.** Ces kinésithérapeutes ont une compétence ou un intérêt spécifique pour la réadaptation respiratoire. Pendant le projet pilote, nous avons construit un réseau de 10 cabinets de kinésithérapie périphériques autour des 3 sites de l'hôpital (**Figure 1**), ramenant ainsi la distance à moins de 10 kilomètres pour la plupart des patients. Un **project manager** (le coach en mouvement) mène à bien ce trajet de soins transmurale dans la pratique et est responsable de la mise en place de





Figure 1:

Réseau de 10 kinésithérapeutes périphériques autour des 3 sites de l'OLV Ziekenhuis Aalst-Asse-Ninove dans le cadre du projet PNEUMO-FIT



la réadaptation à l'hôpital, ainsi que de l'orientation du patient vers le kinésithérapeute périphérique. Il assure le suivi du trajet de réadaptation et se consulte régulièrement avec le kinésithérapeute périphérique pendant le processus. Après 3 et 6 mois, une nouvelle évaluation fonctionnelle est réalisée à l'hôpital et ses résultats sont rapportés au kinésithérapeute et au patient afin d'évaluer les progrès enregistrés et d'apporter les éventuels ajustements nécessaires.

### Déploiement du programme PNEUMO-FIT

Après les expériences positives lors du projet pilote, nous prévoyons de poursuivre le déploiement du programme PNEUMO-FIT en menant les actions suivantes:

- Élargissement de 10 à 15 des kinésithérapeutes périphériques formés, afin de combler quelques zones blanches dans notre zone de recrutement, pour que tous les patients de la région puissent effectuer leur réadaptation plus près de chez eux.

- Organisation de séances d'éducation supplémentaires pour les kinésithérapeutes du réseau, centrées sur la formation continue et le partage d'expériences.
- Mise sur pied d'une campagne de promotion parmi les patients, les médecins (en formation, spécialistes, généralistes) et les kinésithérapeutes. Moyennant l'implication active de tous les acteurs, **nous visons à inclure plus de 10% des patients atteints de BPCO dans le programme PNEUMO-FIT après une exacerbation.**

## Conclusion

**Malgré les bénéfices établis de la réadaptation respiratoire, le nombre de patients atteints d'affections respiratoires chroniques qui participent à un programme de réadaptation reste extrêmement faible, surtout après une exacerbation. PNEUMO-FIT est un programme de réadaptation hybride, qui débute à l'hôpital et se poursuit plus près du domicile, chez des kinésithérapeutes spécialement formés à cet effet, surmontant ainsi un obstacle important pour les patients. Au travers de cette collaboration transmurale, nous visons une augmentation significative du taux de participation des patients atteints de maladies pulmonaires chroniques.**

### Références

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2020 report. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
2. Mc Carthy B, Casey D, Devane D et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2015;2(2): CD003793
3. Tonelli R, Cocconcelli E, Lanini B et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease of different etiology: a multicenter prospective study. BMC Pulm Med 2017;17:130.
4. Sciriha A, Lungaro-Mifsud S, Fsadni P et al. Pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease: the effects of a 12-week programme. Resp Med 2018;146:49-56.
5. Lindenauer P, Stefan MS, Pekow PS et al. Association between initiation of pulmonary rehabilitation after hospitalisation for COPD and 1-year survival among medicare beneficiaries. JAMA 2020;323:1813-1823.
6. Troosters T, Janssens W, Demeyer H et al. Pulmonary rehabilitation and physical interventions. Eur Respir Review 2023;32:220222[DOI:10.1183/16000617.0222-2022].



Prof. JC Yernault Award 1<sup>st</sup> Prize

# Neurosyphilis: une cause rare d'insuffisance respiratoire

Thor Hautekiet<sup>1†</sup>, Emiel De Jaeghere<sup>2†</sup>, Nina Cardinaels<sup>1</sup>, Yannick Vande Weygaerde<sup>1</sup>, Dieter Stevens<sup>1</sup>, Eric Derom<sup>1</sup>, Pieter Depuydt<sup>1,3</sup>

1. Service de Pneumologie, Universitair Ziekenhuis Gent

2. Service de Médecine interne et de Pédiatrie, Universitair Ziekenhuis Gent

3. Service des Soins intensifs, Universitair Ziekenhuis Gent

† Les deux auteurs ont également participé dans une même mesure à la réalisation de cet abstract



## Introduction

La neurosyphilis est une infection du système nerveux central par *Treponema pallidum*. Elle peut se manifester à tout moment après une infection primaire. La présentation des patients atteints de neurosyphilis va de l'absence de symptômes à la parésie généralisée, en passant par la méningite. **Le présent cas souligne l'importance d'envisager la neurosyphilis comme une possible étiologie sous-jacente face à une insuffisance respiratoire hypercapnique sans explication apparente.** Ceci est particulièrement crucial chez les patients qui présentent certains facteurs de risque, comme des antécédents de comportement sexuel à risque.

## Description du cas

Un homme blanc, âgé de 69 ans et sans antécédents pertinents, si ce n'est une atteinte dégénérative du dos (au niveau des cervicales), se présente au service des urgences. Son tableau clinique est complexe et se compose notamment de troubles de la marche, de chutes à répétition et de dysarthrie. L'examen initial réalisé à l'admission, consistant en un bilan clinique et neurologique standard, une prise de sang complète, une analyse urinaire, un ECG et un scanner thoracique et cérébral, ne permet pas de retenir une cause évidente aux symptômes décrits ci-avant. Nous notons uniquement un taux de CRP légèrement élevé (50mg/l).

À l'admission, le patient a un score de Glasgow de 15.

Moins de 24 heures après son admission, l'état du patient se dégrade à vue d'œil. Il devient somnolent et léthargique et, peu après, développe une insuffisance respiratoire hypercapnique grave (PaCO<sub>2</sub> de 145mmHg ou 19,3kPa). Il est donc transféré au service des soins intensifs, où il est intubé.

Les examens complémentaires réalisés au cours des 2 semaines suivantes, dont une IRM du cerveau, un EEG, un EMG, une ponction lombaire et un bilan cardiaque, ne révèlent qu'une légère sténose neurofora-



minale et spinale au niveau cervical, une concentration de protéines légèrement élevée et une cytose normale dans le liquide céphalorachidien (LCR). Les tests PCR, réalisés sur le LCR pour une série de bactéries et de virus, ne sont pas contributifs. Le *sniff test* fluoroscopique indique une paralysie diaphragmatique unilatérale droite.

Pendant la suite de son séjour aux soins intensifs, l'échec du sevrage de la ventilation mécanique entraîne la nécessité d'une sédation prolongée et, au final, la mise en place d'une sonde de trachéotomie. La sédation ne peut être arrêtée complètement qu'après 8 semaines passées aux soins intensifs. Même après cela, le patient a encore un grand besoin de ventilation mécanique, qui est attribué à la paralysie diaphragmatique unilatérale, laquelle est associée aux anomalies cervicales susdécrites.

Cependant, après une cure de 14 jours de ceftriaxone pour une infection respiratoire

à *Klebsiella Pneumoniae*, le patient connaît une amélioration remarquable, aussi subite qu'inattendue, des symptômes tant respiratoires que neurologiques. La ventilation mécanique peut être arrêtée, une respiration autonome étant atteinte sans plus aucun besoin de soutien ventilatoire.

La réponse significative au traitement antibiotique laisse supposer un rôle important d'une étiologie infectieuse dans le tableau clinique.

Une nouvelle anamnèse approfondie dévoile des rapports sexuels fréquents avec des partenaires multiples, hommes et femmes, dont le dernier remonte à plus de dix ans. Cette nouvelle donne justifie de nouveaux tests sérologiques sur le sérum et le LCR, lesquels permettent de poser le diagnostic de neurosyphilis.

Le traitement médicamenteux est alors complété par une cure de 2 semaines de pénicilline i.v., qui se traduit par une pour-

suite de l'évolution clinique favorable et, en particulier, par un retour à une mobilité autonome.

## Discussion

L'insuffisance respiratoire est une complication grave, mais exceptionnellement rare, de la neurosyphilis, dont la littérature médicale ne fait état que dans une mesure limitée. La neurosyphilis, souvent décrite comme le «grand imitateur», est difficile à diagnostiquer.

Ce cas souligne l'importance de toujours envisager des causes inhabituelles à l'insuffisance respiratoire lorsque la cause évidente n'est pas claire. **Un recueil fouillé des antécédents médicaux, associée à une sérologie infectieuse ciblée et à une analyse du liquide céphalorachidien, ont joué un rôle crucial dans la résolution de ce cas.** Voilà qui illustre le rôle critique d'une évaluation médicale approfondie dans la pratique clinique.

## Astra Zeneca Award

# Ciblage thérapeutique des cancers pulmonaires portant une mutation du gène *BRAF*

Marie-Julie Nokin  
ULiège



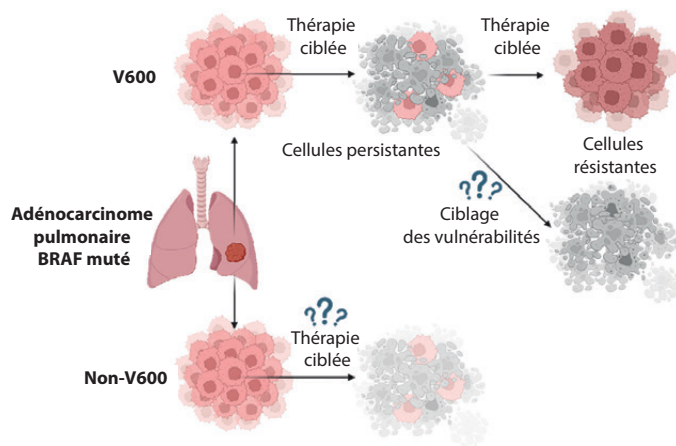
## Le problème de la résistance aux thérapies ciblées

Le cancer du poumon est la principale cause de décès par cancer dans le monde, représentant plus de décès que les cancers du sein, de la prostate et du côlon réunis. Il est donc urgent de développer des programmes de recherche afin d'**identifier des traitements efficaces pour lutter contre le cancer du poumon et améliorer à la fois la prise en charge médicale et la survie de ces patients.**



**Figure 1:**

**Les défis actuels de la recherche pour cibler efficacement les adénocarcinomes pulmonaires portant une mutation sur le gène BRAF. Dans le cadre des mutations de classe 1 (V600), l'objectif principal est de mieux comprendre le développement des mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF et de MEK et ainsi identifier des vulnérabilités ciblables thérapeutiquement pour éradiquer les cellules persistantes. Pour les tumeurs portant une mutation de classe 2 ou 3, le défi actuel est de mieux les caractériser pour identifier une thérapie ciblée efficace pour ces patients.**



représente donc une option thérapeutique plus efficace que le ciblage des cellules résistantes elles-mêmes.

Dans le cadre de ce projet, nous avons identifié que les cellules persistantes au dabrafenib/tramétinib étaient particulièrement sensibles à l'induction de la ferroptose (mécanisme de mort cellulaire lié à une accumulation de lipides oxydés). Le traitement de ces cellules persistantes avec des inducteurs de la ferroptose diminue significativement la croissance des tumeurs. L'efficacité de ces potentiels traitements pourrait maintenant être évaluée dans un essai clinique de phase II pour les patients atteints par un cancer du poumon BRAF muté, en deuxième ligne après la thérapie ciblée. Dans la continuité de ces résultats, nous nous intéressons maintenant à la caractérisation des adaptations du métabolisme énergétique suite au traitement avec les inhibiteurs de BRAF et MEK. Les vulnérabilités métaboliques associées à la persistance au traitement pourraient ensuite être ciblées avec des inhibiteurs appropriés.

À côté de la mutation BRAF<sup>V600E</sup>, la moitié des patients avec un adénocarcinome pulmonaire BRAF muté porte une mutation non V600, divisée en mutants de classe 2 et 3. Contrairement à la classe 1, les patients porteurs de mutants BRAF de classe 2 ou 3 présentent un faible taux de réponse au traitement combiné des inhibiteurs de BRAF et de MEK (3). À ce jour, il n'existe donc aucune thérapie ciblée approuvée pour ces patients (Figure 1). Ainsi, notre deuxième objectif vise à mieux caractériser les différents mutants BRAF de classe 2 & 3 et d'identifier de potentiels inhibiteurs contre ces mutants, dans le but de fournir aux patients une ligne de traitement personnalisée et d'obtenir des résultats cliniques durables.

#### Références

1. Rosell & Karachaliou, Large-scale screening for somatic mutations in lung cancer, *Lancet*, 2016, 387(10026):1354-1356. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01125-3
2. Planchard et al., Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis, *J Thorac Oncol*, 2022, 17(1):103-115. doi:10.1016/j.jtho.2021.08.011
3. Dankner et al., Clinical activity of mitogen-activated protein kinase-targeted therapies in patients with non-V600 BRAF-mutant tumors, *JCO Precis Oncol*, 2022, 6:e2200107. doi: 10.1200/PO.22.00107

Les mutations entraînant une hyperactivation de la voie MAP kinase (MAPK) sont les facteurs oncogéniques les plus fréquents de l'adénocarcinome du poumon. Les mutations sur le gène *BRAF* représentent environ 5% des adénocarcinomes pulmonaires, parmi lesquels la mutation BRAF<sup>V600E</sup> est la plus fréquente (1). Cette dernière est retrouvée chez environ 50.000 patients diagnostiqués avec un cancer du poumon par an. Il s'agit d'une mutation de classe 1 qui provoque une activité kinase élevée et une hyperactivation constitutive de la voie MAPK. Les cellules tumorales portant cette mutation sont sensibles aux inhibiteurs de BRAF. Les patients métastatiques porteurs de la mutation BRAFV600E reçoivent une combinaison d'inhibiteurs de BRAF et de MEK (Dabrafenib et Trametinib, respectivement) dont il a été démontré qu'ils induisaient une régression tumorale et amélioraient la survie des patients (2). **Malheureusement, comme pour la plupart des thérapies ciblées bloquant un oncogène, après une première phase de réponse, les tumeurs développent une résistance à cette combinaison de médicaments** et, par conséquent, les patients deviennent insensibles au traitement. De plus, **il n'existe pas d'alternative thérapeutique pour ces**

**patients résistants au traitement.** De nos jours, la résistance aux thérapies ciblées représente un enjeu majeur pour le traitement des patients atteints de cancer. Dès lors, comprendre les mécanismes sous-jacents de cette résistance acquise est crucial pour développer des traitements plus efficaces. En outre, l'étude de la résistance aux thérapies ciblées chez les patients atteints de cancer représente une étape cruciale vers un avenir où le cancer pourra être contrôlé efficacement.

#### Identifier les vulnérabilités des cellules cancéreuses devenues résistantes

Il est connu que le développement de résistance aux thérapies ciblées peut être associé à l'acquisition de vulnérabilités par ces cellules cancéreuses. Ces vulnérabilités, à condition de les identifier, peuvent ensuite être ciblées avec des inhibiteurs spécifiques afin d'offrir à ces patients une ligne de traitement supplémentaire et augmenter leur survie. Au laboratoire, nous nous intéressons plus particulièrement aux **cellules persistantes**, qui sont considérées comme le réservoir d'où émerge ensuite les cellules génétiquement résistantes (Figure 1). **L'élimination de ces cellules persistantes**



# La rémission dans l'asthme sévère, un nouvel objectif thérapeutique?

Florence Schleich  
*Pneumologie-Allergologie, CHU de Liège*



L'identification de cytokines jouant un rôle important dans la physiopathologie de l'asthme a permis le développement de nouveaux traitements ciblés. Ces anticorps monoclonaux peuvent être proposés en cas d'asthme sévère insuffisamment contrôlé sous traitement inhalé maximal avec persistance d'exacerbations justifiant le recours aux corticostéroïdes systémiques, une visite aux urgences ou une hospitalisation. L'objectif des traitements biologiques fut donc, dans un premier temps, l'obtention d'un contrôle de la maladie. L'efficacité des biothérapies est cependant telle qu'elle a permis d'introduire récemment le concept de rémission. Les définitions diffèrent, mais comprennent généralement l'absence d'exacerbations, un bon contrôle symptomatique, la stabilisation ou l'amélioration des valeurs de volume expiré maximal par seconde (VEMS) et l'absence de recours aux corticoïdes systémiques au cours des 12 derniers mois. Les études récentes réalisées en vie réelle au CHU de Liège confirment l'importance de mesurer les marqueurs inflammatoires type 2 dans l'expectoration induite des patients asthmatiques sévères éosinophiliques en vue de prédire la rémission et la super-réponse aux traitements biologiques. Le taux d'éosinophiles systémiques est quant à lui un bon prédicteur de la réponse en termes de réduction des exacerbations.



Florence Schleich



## Introduction

L'asthme est une pathologie respiratoire chronique des voies respiratoires dans laquelle de nombreux médiateurs jouent un rôle. L'asthme est **sévère** dans environ 5% des cas, défini par la nécessité d'administrer des doses élevées de corticostéroïdes inhalés (CSI) associées à des bronchodilatateurs à longue durée d'action pour maintenir le contrôle de la maladie ou par la persistance d'un mauvais contrôle symptomatique malgré une prise régulière de ce traitement. On parle de **contrôle insuffisant** lors de la persistance de symptômes, la présence d'exacerbations nécessitant le recours aux corticoïdes oraux ou une admission à l'hôpital ou encore une dégradation de la fonction respiratoire (GINA).

**L'usage régulier de corticostéroïdes systémiques est responsable de nombreux effets secondaires** tels le diabète, l'ostéoporose, la fonte musculaire, la cataracte ou encore la dépression (1). L'utilisation des **biothérapies** a révolutionné la prise en charge de l'asthme sévère (2-6).

Plusieurs phénotypes inflammatoires d'asthme ont été décrits (4, 7-9) en fonction du mécanisme inflammatoire sous-jacent. Ces phénotypes répondent de façon différente au traitement. L'identification de cytokines jouant un rôle important dans la physiopathologie de l'asthme a permis le développement de nouveaux traitements ciblés. Selon GINA (10), ces anticorps monoclonaux peuvent être proposés en cas d'asthme sévère insuffisamment contrôlé sous traitement inhalé maximal avec persistance d'exacerbations justifiant le recours aux corticostéroïdes systémiques, une visite aux urgences ou une hospitalisation.

L'objectif des traitements biologiques fut donc, dans un premier temps, l'obtention d'un contrôle de la maladie. L'efficacité des biothérapies est cependant telle qu'elle a permis d'introduire récemment le concept de rémission.

## Définition(s) de la rémission

La définition de la rémission varie selon les auteurs. Tous les spécialistes s'accordent

sur le fait qu'un **suivi d'un an** est nécessaire avant de pouvoir conclure à une rémission. Menzies-Gow et al. (11,12) ont tenté d'établir des critères de rémission en synthétisant les données en provenance des essais contrôlés randomisés. Ils définissent la rémission clinique comme l'absence d'exacerbations, un bon contrôle symptomatique, la stabilisation ou l'amélioration des valeurs de volume expiré maximal par seconde (VEMS) et l'absence de recours aux corticoïdes systémiques au cours des 12 derniers mois. Une rémission complète est définie comme une rémission clinique avec disparition des processus inflammatoires sous-jacents.

D'autres auteurs, tel Hiroyuki Nagase (13), accordent également de l'importance au ressenti du patient par rapport à cet «état» de rémission.

**L'objectif des traitements biologiques fut donc, dans un premier temps, l'obtention d'un contrôle de la maladie. L'efficacité des biothérapies est cependant telle qu'elle a permis d'introduire récemment le concept de rémission.**

Une définition complexe a été récemment proposée par l'AAAAI et l'ATS (14), incluant les 6 critères suivants:

- Absence d'exacerbations et de recours aux corticostéroïdes systémiques.
- Pas d'absentéisme à l'école ni au travail au cours des 12 derniers mois à cause de symptômes respiratoires.
- Fonction respiratoire stable et optimisée lors de toutes les mesures réalisées au cours des 12 derniers mois avec un minimum de 2 mesures.
- Réduction du traitement inhalé à une dose légère à modérée de corticostéroïdes inhalés.
- Questionnaire de contrôle ACT > 20, AirQ

< 2, ACQ < 0,75 lors de toutes les évaluations au cours des 12 derniers mois, et avec un minimum de 2 mesures au cours des 12 derniers mois.

- Symptômes d'asthme requérant la prise d'un traitement de secours ne dépassant pas une prise par mois.

Un groupe d'experts de l'ERS (*European Respiratory Society*) travaille actuellement à l'établissement d'une définition solide et facile d'utilisation.

## Rémission clinique sous traitement

Les traitements biologiques actuellement disponibles réduisent les exacerbations de l'asthme, les hospitalisations et l'utilisation de corticostéroïdes systémiques et améliorent la fonction pulmonaire, les symptômes respiratoires et la qualité de vie des patients (2-5).

Une étude observationnelle australienne récente (15) a inclus 453 patients souffrant d'asthme sévère traités par omalizumab ou mepolizumab. Le taux de rémission – définie par l'absence d'exacerbation, de recours aux corticostéroïdes systémiques et un bon contrôle symptomatique – atteignait 22,8% avec l'omalizumab et 29,3% avec le mepolizumab. Lorsque les auteurs ajoutaient le critère d'optimisation et de stabilisation de la fonction respiratoire, le taux de rémission chutait à 19,1% et 25,2% respectivement. Les patients présentant une meilleure fonction respiratoire de base, un IMC plus bas, une maladie moins sévère et l'absence de comorbidités étaient plus enclins à atteindre le statut de rémission.

Des analyses en vie réelle des données de REDES (16) ont montré que 45% des patients recevant du mepolizumab dans la prise en charge de l'asthme sévère hyperéosinophilique atteignent une rémission définie par l'absence d'exacerbation et de recours aux corticostéroïdes systémiques. L'adjonction d'un critère de contrôle à la définition de la rémission (ACT > 20) réduit le taux de rémission à 37% alors que l'adjonction du critère de normalisation de la fonction respiratoire réduit le taux de rémission à 30%.





Les résultats de l'étude ANDHI (benralizumab) menée en double aveugle sont également encourageants à 24 semaines. En effet, selon leur définition de la rémission incluant absence d'exacerbation, de recours aux corticostéroïdes systémiques et un contrôle des symptômes défini par ACQ < 1,5, 40% des patients étaient considérés en rémission après 24 semaines [17].

Avec des critères de rémission semblables pour le dupilumab (anti-IL-4/IL-13), Castro et al. ont pu induire une rémission chez 34% des malades à 24 mois [18]. L'étude de Pavord et al [19] a pu démontrer que 20% des patients traités par dupilumab étaient en rémission clinique à 56 semaines, la rémission étant définie par l'absence d'exacerbations, un contrôle de la maladie ACQ-5 < 1,5 et un VEMS > 80% après bronchodilatation.

### Facteurs prédictifs de la rémission

Une étude a été réalisée au CHU de Liège sur base de l'analyse des données de 52

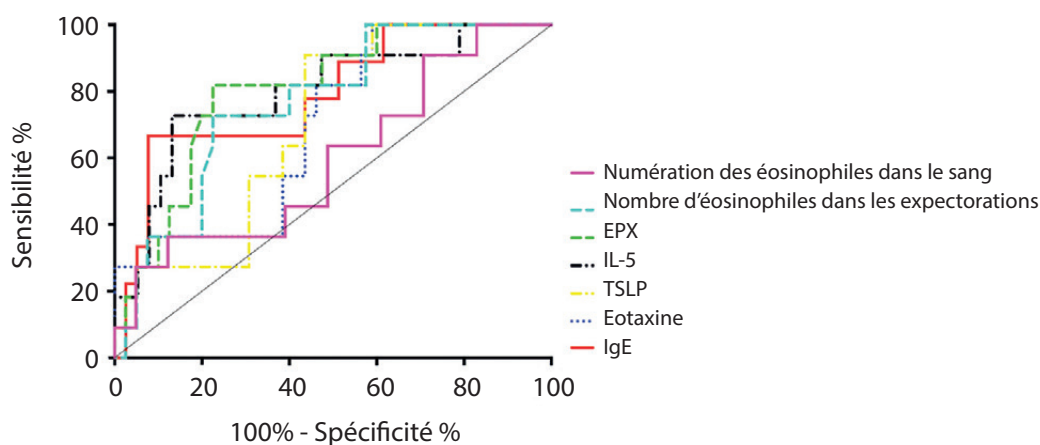
patients ayant reçu du mepolizumab dans un contexte d'asthme sévère éosinophilique [20]. La rémission était définie comme l'absence d'exacerbation et de recours aux corticostéroïdes systémiques, un bon contrôle symptomatique et une normalisation de la fonction respiratoire associée à une disparition de l'inflammation éosinophilique systémique. Selon ces critères assez stricts, un cinquième de la population étudiée a atteint le statut de rémission après un an de traitement. Les éosinophiles sanguins en valeurs de base, qui ont montré leur capacité à prédire la réponse aux traitements par anti-IL5 et anti-IL5R en termes de réduction d'exacerbations, ne permettaient pas de prédire la rémission après un an de traitement par mepolizumab. Cependant, la présence d'un taux élevé d'éosinophiles et de marqueurs du type 2 (IL-5, EPX) dans l'expectoration induite avant introduction du traitement représentaient de bons facteurs prédictifs de la rémission. De même, le fait d'être un homme et l'absence de corticodépendance

lors de l'introduction du traitement biologique étaient des facteurs associés à une plus grande probabilité de rémission [20] (**Figure 1**).

Dans une autre étude combinant les patients ayant reçu l'anti-IL5 mepolizumab (n = 72) et l'anti-IL5R benralizumab (n = 34) [21], l'équipe du CHU de Liège a étudié la prédiction de la **super-réponse** et de la **non-réponse** au traitement. Dans cette étude, la super-réponse était définie par l'absence d'exacerbation et de recours aux corticostéroïdes systémiques au cours des 24 dernières semaines, une amélioration significative du contrôle symptomatique, ainsi qu'une amélioration de la fonction respiratoire (gain de VEMS après bronchodilatation d'au moins 100ml ou VEMS post-bronchodilatation d'au moins 80% des valeurs prédites). Les non-répondeurs comprenaient les patients qui ne réduisaient pas le taux d'exacerbation ou la dose de corticostéroïdes systémiques d'au moins

Figure 1:

Courbe ROC des marqueurs T2 dans les expectorations [20].



Source: Moermans C, Brion C, Bock G, et al. Sputum type 2 markers could predict remission in severe asthma treated with anti-IL-5. Chest 2023;163(6):1368-79.



50% à 24 semaines et ne pouvaient ainsi, selon les critères de remboursement belges, poursuivre le traitement biologique. Selon ces critères, 30% des patients ont été considérés super-répondeurs et 10% non-répondeurs. Les autres ont été étiquetés de répondeurs partiels.

Lors de la comparaison des caractéristiques démographiques en valeurs de base, il apparaît de façon intéressante que **les patients combinant un asthme sévère et une polypose nasale sont plus fréquemment des super-répondeurs**. Aucun de ces patients n'était en effet catégorisé comme non répondeur. A contrario, 64% des non-répondeurs présentaient un asthme sévère associé à des bronchiectasies. Une observation similaire était réalisée pour les patients présentant une histoire tabagique plus importante. Aucun super-répondeur n'avait d'antécédents de consommation tabagique, alors que les non-

répondeurs avaient l'histoire tabagique la plus importante, associée à des valeurs de VEMS de base plus basses.

**Il apparaît que les patients combinant un asthme sévère et une polypose nasale sont plus fréquemment des super-répondeurs.**

Enfin, les super-répondeurs présentaient, avant traitement biologique, des valeurs bien plus élevées d'éosinophiles dans l'expectoration induite (41%) comparés aux répondeurs partiels (8,7%) et aux non-répondeurs (7%). Les non-répondeurs présentaient d'ailleurs une inflammation neutrophilique plus importante dans l'expectoration induite (71% vs 37% pour les super-répondeurs).

## Conclusion

**L'avènement des biothérapies a constitué un changement de paradigme dans la prise en charge de l'asthme sévère permettant actuellement d'envisager la rémission clinique.**

**Les études récentes réalisées en vie réelle au CHU de Liège confirment l'importance de mesurer les marqueurs inflammatoires type 2 dans l'expectoration induite des patients asthmatiques sévères éosinophiliques en vue de prédire la rémission et la super-réponse aux traitements biologiques. Le taux d'éosinophiles systémiques est quant à lui un bon prédicteur de la réponse en termes de réduction des exacerbations.**

### Références

1. Price DB, et al. J Asthma Allergy 2018;11:193-204.
2. Schleich F, et al. Clin Exp Allergy 2020;50:687-95.
3. Schleich F, et al. ERJ Open Res 2023;9: 00383-2023.
4. Schleich F, et al. European Respiratory Review 2023;32:220193.
5. Schleich F, et al. Revue Médicale de Liège 2009;64(5-6):313-7.
6. Schleich F, et al. Revue Médicale de Liège 2020;75(5-6):350-5.
7. Schleich F, et al. Respir Med 2014;108:1723-32.
8. Schleich F, et al. Revue Médicale de Liège 2022;77(5-6):289-94.
9. Schleich F, et al. ERJ 2014;44:14-6.
10. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention, 2023 report. Accessed 1 Dec 2023.
11. Menzies-Gow A, et al. Adv Ther 2022;39:2065e84.
12. Menzies-Gow A, et al. J Allergy Clin Immunol 2020;145:757-65.
13. Nagase H, et al. Biologics for severe asthma: The real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy. Allergy International 2023;72:11-23.
14. Blaiss M, et al. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2023;131:782-5.
15. Thomas D, et al. Allergy 2023 DOI: 10.1111/all.15867
16. Pavord I, et al. Frontiers in Immunology 2023;14 https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1150162
17. Harrison TW, et al. Lancet Respir Med 2021;9:260-74.
18. Castro M, et al. N Engl J Med. 2018;378:2486-96.
19. Pavord I, et al. Journal of Allergy & Clinical Immunology 2021;147:Suppl. AB4 lhttps://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.061
20. Moermans C, et al. Chest 2023;163:1368-79.
21. Gerday S, et al. Thorax 202378 :1138-41.

**job Health**

**Trouvez le bon candidat!**

www.jobhealth.be

Votre contact:  
**Valérie Bertels**  
 v.bertels@rmnet.be  
 M. + 32 477 32 35 05  
 T. + 32 2 785 07 20





# Ablation endoscopique par micro-onde: une nouvelle approche thérapeutique loco-régionale des tumeurs pulmonaires malignes

Benjamin Bondue, Dimitri Leduc

*Service de Pneumologie, Hôpital Universitaire de Bruxelles (Hôpital Erasme), Université libre de Bruxelles*



Benjamin Bondue



Dimitri Leduc

Tandis que l'on identifie de plus en plus fréquemment des cancers débutants, de nouvelles techniques endoscopiques d'ablation de ces lésions ont été développées au cours des dernières années, parmi lesquelles la technique de thermo-ablation par micro-ondes. Dans cet article, nous présentons la technique, ses indications préférentielles, les données disponibles d'efficacité et de sécurité et rapportons notre propre expérience.



## Le contexte

Une conséquence de l'utilisation croissante du scanner thoracique dans le cadre du dépistage du cancer du poumon (1, 2) est l'identification de plus en plus fréquente de lésions pulmonaires. Celles-ci sont essentiellement bénignes et situées préférentiellement dans le 1/3 extérieur du poumon (3). Les cancers détectés sont habituellement à un stade débutant (4).

Parallèlement, de nombreuses techniques endoscopiques innovantes ont vu le jour ces dernières années, avec, à la clé, une amélioration du **diagnostic** de ces lésions débutantes, qui sont généralement de petite taille. Il s'agit notamment de la navigation électro-magnétique, de la tomographie volumique à faisceau conique ou CBCT (*cone beam computed tomography*) en salle hybride, de l'écho-endoscopie radiare, de bronchoscopes ultra-fins et d'outils d'accès

trans-parenchymateux du nodule pulmonaire en l'absence de signe de la bronche. Ces différentes techniques sont généralement utilisées de manière combinées et permettent d'améliorer significativement le rendement diagnostique. Ainsi, dans une étude récente combinant l'utilisation de la navigation électro-magnétique et le CBCT, un diagnostic correct de malignité de 86% était observé pour des lésions périphériques de 15mm de plus grand diamètre (5).

Compte tenu de ces résultats et que 25 à 30% des cancers pulmonaires de stade IA ne sont pas opérables (6, 7), un intérêt croissant pour de nouvelles techniques endoscopiques d'ablation de ces lésions a été observé ces dernières années (8-10). Jusqu'à présent, les techniques de thermo-ablation utilisant la radiofréquence ou les micro-ondes étaient surtout utilisées par voie transthoracique. Toutefois, cette approche transthoracique

s'accompagne d'un risque important de pneumothorax – pouvant aller jusqu'à 50% et nécessitant un drainage dans 20% des procédures –, ce qui en a réduit l'utilisation chez des patients souvent inopérables en raison d'un certain degré d'insuffisance respiratoire (11, 12). C'est donc dans ce contexte que **des techniques d'ablation par micro-onde après bronchoscopie et guidage électro-magnétique sous CBCT en salle hybride** ont été développées.

## Aspects techniques de la thermo-ablation par micro-ondes

Actuellement, le seul système d'ablation thermique par micro-ondes commercialisé pour une utilisation bronchoscopique est le système Emprint® de Medtronic. Par rapport aux systèmes basés sur l'utilisation de la radiofréquence, ce système a l'avantage de réaliser une zone d'ablation sphérique. Ceci est possible grâce à une technologie (Thermosphere®) qui permet un triple contrôle de l'énergie délivrée (contrôle thermique, du champ et de la longueur d'onde).

Pour utiliser ce système, il faut préalablement réaliser une navigation électro-magnétique, complétée en général par une approche transparenchymateuse (Cross-Country®), afin de se positionner au centre de la lésion et augmenter la stabilité du cathéter d'ablation. L'utilisation du CBCT est indispensable pour connaître en temps réel la position exacte du cathéter de navigation, puis d'ablation (**Figure 1**).

Le cathéter positionné, la zone d'ablation sphérique peut être visualisée. Celle-ci est fonction de la durée (maximum 10 minutes) et de l'intensité délivrée (maximum 100W) (**Figure 1**).

La zone maximale d'ablation est une sphère de 3,5cm. Tenant compte de la nécessité d'avoir des marges satisfaisantes tout autour de la lésion (10mm en cas de tumeur primitive, 5mm en cas de métastase), la taille des nodules actuellement traitable avec une zone d'ablation unique est de maximum 15mm pour une tumeur primitive et 25mm pour une métastase. Pour des lésions de plus grande taille, ou si le cathéter n'est

Figure 1:

**Illustration de la technique d'ablation endoscopique par micro-onde et en particulier du positionnement du cathéter d'ablation pendant la procédure sur bases des images obtenues après réalisation d'une acquisition au CBCT. Le trait vert représente les marges de 1cm entourant la tumeur et la sphère mauve montre la zone devant être ablatée si on applique une énergie de 100W pendant 10 minutes.**

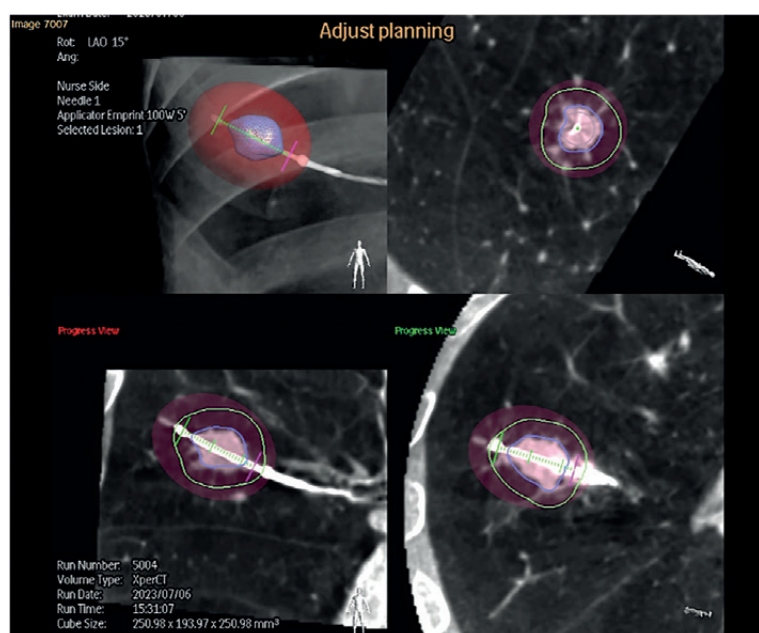
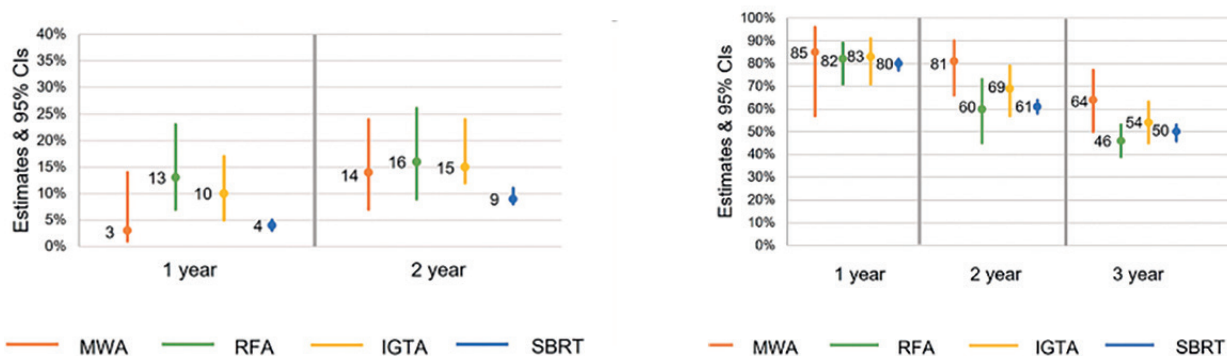






Figure 2:

Comparaison du taux de récurrence tumorale locale (A) et de la survie globale entre les techniques suivantes: radiothérapie stéréotaxique (SBRT), thermo-ablation guidée par imagerie (IGTA) incluant la thermo-ablation par micro-onde (MWA) et par radiofréquence (RFA).



pas situé exactement au centre de la lésion, plusieurs zones d'ablations se chevauchant sont nécessaires.

### Sélection des patients candidats à l'ablation par micro-onde

Cette technique s'adresse aux **patients inopérables ou refusant la chirurgie**. L'inopérabilité est définie dans les recommandations de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023* comme étant la présence d'un VEMS ou DLCO inférieure à 50% ou la présence d'au moins deux facteurs parmi lesquels: âge > 75 ans, VEMS ou DLCO entre 51 et 60%, présence d'une hypertension pulmonaire, présence d'une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40%, PaO<sub>2</sub> au repos ou à l'effort < 55mmHg, PaCO<sub>2</sub> > 45mmHg (13). La technique convient aussi aux patients présentant un **cancer pulmonaire non à petite cellule de moins de 2cm de diamètre de stade IA (T1a/bN0M0) ou une/des métastase(s) pulmonaire(s) contrôlable(s) par un traitement loco-régional**. Selon les recommandations du NCCN 2023, les patients avec un carcinome broncho-pulmonaire de stade IA inopérables doivent bénéficier d'une radiothérapie stéréotaxique en première intention (13). Néanmoins, une thermo-ablation guidée par imagerie peut

être proposée chez des patients sélectionnés. Il s'agit notamment des patients ayant une récurrence locale post-radiothérapie ou plusieurs tumeurs pulmonaires synchrones dans un but d'épargne du parenchyme pulmonaire (13). Celle-ci peut éventuellement combinée à la résection chirurgicale d'autres lésions (14).

### Attention à la localisation de la tumeur

Les tumeurs localisées à moins de 1cm de la plèvre ou d'une scissure ne sont pas appropriées pour une ablation (risques de pleurésie et de pneumothorax), de même que les lésions jouxtant des vaisseaux sanguins d'un diamètre supérieur à 4mm (risques de dissipation de la chaleur et de complications hémorragiques). Enfin, il ne faut pas ablater les lésions à proximité de certaines structures nerveuses (plexus brachial, nerf vague, nerf phrénique) au risque de les endommager de manière irréversible.

Le cas des patients présentant un antécédent de radiothérapie ou une pneumopathie interstitielle diffuse Une population particulièrement intéressante pour l'ablation endoscopique est celle des patients présentant soit un antécédent

de radiothérapie, soit une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) associée [en particulier une pneumopathie organisée cryptogénique (COP) concomitante ou une fibrose pulmonaire]. En effet, la préexistence d'une PID augmente le risque de pneumopathie post-radiothérapie sévère. En pratique, le risque de pneumopathie de grade ≥ 2 est de 55,0% contre 13,3% et de grade ≥ 3 de 10,0% contre 1,5% en l'absence de PID (15). Par conséquence, la présence d'une PID pré-existante s'accompagne d'un risque de pneumonie radiothérapie fatale de 6,9% après radiothérapie stéréotaxique (*Stereotactic body radiation therapy, SBRT*), d'après une étude rétrospective portant sur 242 patients avec une PID préexistante (16).

### Efficacité

L'efficacité des techniques d'ablation par micro-ondes a principalement été étudiée dans le cadre de leur application par voie transthoracique. Il s'agit pour la plupart d'études observationnelles prospectives ou rétrospectives. La comparaison de ces études entre-elles et avec celles concernant la SBRT est difficile en raison de différences importantes dans la taille de ces études, la définition de la progression de la maladie, des techniques utilisées et de



l'utilisation concomitante d'autres thérapies (par exemple chimiothérapie et immunothérapie). Malheureusement, on ne trouve pas d'étude randomisée comparant ces techniques entre-elles.

Une méta-analyse récente a comparé les données issues de 40 études concernant les techniques d'ablation thermique par micro-ondes et radiofréquence (2.691 patients) à celles de 215 études (54.789 patients) concernant la SBRT. Elle rapporte des résultats comparables entre SBRT et ablation par micro-ondes en termes de contrôle tumoral local, de même qu'une supériorité de ces deux techniques par rapport aux techniques d'ablation par radiofréquence (17). La survie globale était comparable dans ces différents groupes (**Figure 2**).

Concernant plus spécifiquement l'utilisation de l'ablation par micro-onde par voie endoscopique, il existe quelques séries publiées sur un nombre limité de patients. Par exemple, Xie et al. rapportent dans leur série de 13 patients un contrôle local à 2 ans de 71% avec une médiane de la durée sans progression de 33 mois (18). Pritchett et al. ont montré une absence de récurrence à 12 mois sur 11 tumeurs traitées (19). Enfin, Chan et al. ont montré chez 8 patients ayant atteint un suivi de 12 mois une rémission complète, 5 rémissions partielles et 2 maladies stables (20).

## Complications

Les complications après ablation endos-

copique par micro-ondes sont pour la plupart bénignes et sans gravité. Ainsi, dans l'étude NAVABLATE publiée récemment et portant sur l'évaluation de la sécurité de la technique sur 30 patients traités avec le cathéter d'ablation Emprint®, aucun pneumothorax, aucune fistule broncho-pleurale ou autre effet secondaire sévère ou fatal n'a été rapporté (21). Le plus fréquemment (> 2%), les effets indésirables consistent en pyrexie (syndrome post-ablation), douleurs/gènes thoraciques respiro-dépendantes transitoires, toux, et hémoptysies légères (21-23, données personnelles non publiées). Une cavitation à l'endroit de l'ablation est également possible. Rarement (< 2%), des hémoptysies modérées, un pneumothorax, une exacerbation de bronchite chronique, une pneumonie avec abcédation, et un épanchement pleural ont été rapportés.

## Notre expérience à l'Hôpital Erasme

De juin à décembre 2023, nous avons traité avec cette technique 5 cancers pulmonaires de petite taille (diamètre maximal moyen de 13,4mm). Le succès technique a été de 100%. À ce jour, aucune récurrence tumorale n'a été observée (sous réserve d'une durée de suivi encore limitée). La **figure 3** illustre le résultat obtenu à 6 mois chez le premier patient traité. On peut y observer l'apparition d'une condensation au site d'ablation diminuant progressivement en taille lors du suivi.

Aucune complication sévère entraînant une admission aux soins intensifs ou un décès n'a

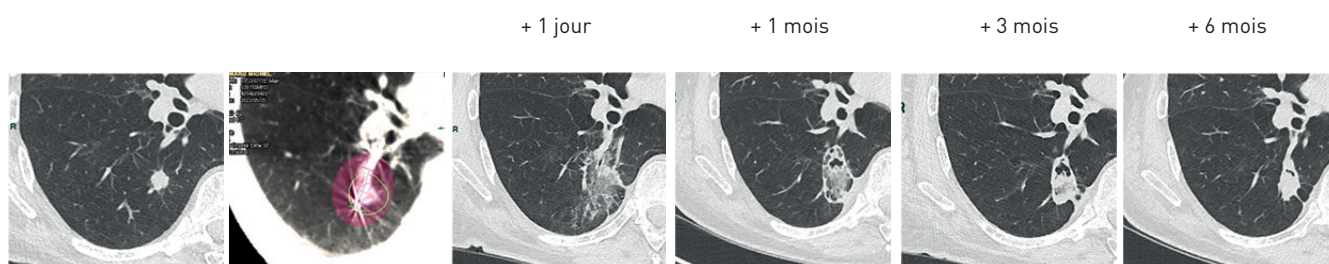
été notée. Un patient a présenté une pneumonie excavée au niveau du site d'ablation ayant nécessité une antibiothérapie par voie intraveineuse. Les effets indésirables étaient le plus souvent légers avec, comme attendu, de légères hémoptysies et gênes/douleurs respiro-dépendantes transitoires quelques jours après l'intervention. À noter qu'aucun pneumothorax ou baisse de la fonction respiratoire n'ont été constatés.

## Conclusions

Le développement de ces techniques d'ablation par voie endoscopique ouvre de nouvelles perspectives dans la prise en charge des lésions pulmonaires malignes, primitives ou secondaires. Les indications doivent être évaluées en équipe multidisciplinaire et concernent des patients non opérables pour lesquels un traitement loco-régional est indiqué. La place de cette nouvelle technique par rapport à la SBRT n'est pas encore définie et, a priori, cette dernière doit être envisagée en première intention. Actuellement, l'utilisation de cette technique se fait dans le cadre de protocoles de recherche pour en préciser l'efficacité à long terme sur le contrôle tumoral. Par transposition des données obtenues par l'utilisation de l'ablation par micro-ondes par voie transthoracique, on peut espérer obtenir une efficacité similaire à la SBRT tout en évitant le risque de pneumothorax de l'approche transthoracique. Enfin, un autre avantage de cette technique réside dans la possibilité de retraitement (absence de dose maximale).

**Figure 3:**

**Réalisation de la technique d'ablation endoscopique par micro-onde chez un homme âgé de 69 ans présentant actuellement un adénocarcinome lobaire supérieur droit inopérable en raison d'un emphysème important et d'un antécédent de lobectomie supérieure gauche pour néoplasie pulmonaire (DLCO à 41% des valeurs prédites). Évolution de la lésion sur coupe axiale en tomodensitométrie thoracique avant, pendant la précède, 24 heures, 1 mois, 3 mois et 6 mois après la procédure d'ablation.**





## Perspectives

L'approche endoscopique permet de réaliser des prélèvements diagnostiques. L'idéal serait dès lors de pouvoir réaliser dans le même temps opératoire une analyse anatomo-pathologique extemporanée et, en cas de confirmation de l'origine maligne et si le patient est candidat pour une thérapie loco-régionale non chirurgicale, de pratiquer dans la foulée une ablation thérapeutique. Cela nécessitera d'obtenir une analyse extemporanée suffisamment sensible et spécifique et de maîtriser l'impact en termes d'imagerie pré-ablation d'un éventuel saignement au niveau de la lésion après réalisation des biopsies. Ce dernier obstacle nécessitera le recours à un traitement des images obtenues au CBCT, probablement via des techniques d'intelligence artificielle.

Concernant l'efficacité de la technique elle-même, une étude randomisée et contrôlée comparant cette technique d'ablation à la radiothérapie stéréotaxique devrait dans l'idéal être conduite. Néanmoins, la réalisation d'une telle étude se heurte à des obstacles significatifs, notamment en raison de sa durée attendue, qui devrait s'étendre sur plusieurs années. Or les techniques de navigation jusqu'à la lésion, les cathéters d'ablation et les logiciels permettant de prédire la zone d'ablation sont en pleine évolution. Cela implique que les résultats qu'on obtiendrait d'une telle étude randomisée basée sur la technique actuelle risquent de ne pas être transposable à la situation anticipée dans 5-10 ans.

### Conflits d'intérêts en lien avec le thème traité

Au cours des 5 dernières années, les auteurs ont perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès et actions de formation de la part de Medtronic. La réalisation des ablations bronchoscopiques par microondes à l'Hôpital Universitaire de Bruxelles est soutenue par un financement obtenu auprès du Fonds Erasme.

### Références

- National Lung Screening Trial Research Team. Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomography screening. *N Engl J Med* 2011; 365:395.
- de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020; 382(6):503-513.
- Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E, Nackaerts K, Weenink C, Groen HJ, Lammers JW, Aerts JG, Scholten ET, van Rosmalen J, Mali W, Oudkerk M, de Koning HJ. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Apr 15;187(8):848-54. doi: 10.1164/rccm.201209-1651OC.
- Potter A L, Rosenstein A L, Kiang M V, Shah S A, Gaissert H A, Chang D C et al. Association of computed tomography screening with lung cancer stage shift and survival in the United States: quasi-experimental study *BMJ* 2022; 376:e069008 doi:10.1136/bmj-2021-069008
- Bondue B, Taton O, Tannouri F, Van de Velde N, Rimmelink M, Leduc D. High diagnostic yield of electromagnetic navigation bronchoscopy performed under cone beam CT guidance: results of a randomized Belgian monocentric study. *BMC Pulm Med*. 2023 May 27;23(1):185. doi: 10.1186/s12890-023-02492-7.
- Koshy M, Malik R, Spiotto M, Mahmood U, Weichselbaum R, Sher D. Disparities in treatment of patients with inoperable stage I non-small cell lung cancer: a population-based analysis. *J Thorac Oncol*. 2015 Feb;10(2):264-71. doi: 10.1097/JTO.0000000000000418.
- Choi JI. Medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: best practices and long-term outcomes. *Transl Lung Cancer Res*. 2019 Feb;8(1):32-47. doi: 10.21037/tlcr.2018.06.11. PMID: 30788233
- Chan JWY, Lau RWH, Ngai JCL, Tsoi C, Chu CM, Mok TSK, Ng CSH. Transbronchial microwave ablation of lung nodules with electromagnetic navigation bronchoscopy guidance—a novel technique and initial experience with 30 cases. *Transl Lung Cancer Res*. 2021 Apr;10(4):1608-1622. doi: 10.21037/tlcr-20-1231.
- Lau KKW, Lau RWH, Baranowski R, Krzykowski J, Ng CSH. Transbronchial Microwave Ablation of Peripheral Lung Tumors: The NAVABLATE Study. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2023 Sep 25. doi: 10.1097/LBR.0000000000000950.
- Pritchett MA, Reisenauer JS, Kern R, Wilson DS, Meyers EE, Szapary PO, Laeseke PF. Novel Image-Guided Flexible-Probe Transbronchial Microwave Ablation for Stage 1 Lung Cancer. *Respiration*. 2023;102(3):182-193. doi: 10.1159/000528820.
- Tsakok MT, Little MW, Hynes G, Millington RS, Boardman P, Gleeson FV, Anderson EM. Local control, safety, and survival following image-guided percutaneous microwave thermal ablation in primary lung malignancy. *Clin Radiol*. 2019 Jan;74(1):80.e19-80.e26. doi: 10.1016/j.crad.2018.09.014.
- Healey TT, March BT, Baird G, Dupuy DE. Microwave Ablation for Lung Neoplasms: A Retrospective Analysis of Long-Term Results. *J Vasc Interv Radiol*. 2017 Feb;28(2):206-211. doi: 10.1016/j.jvir.2016.10.030.
- East, M., & Edition, N. A. M. (2023). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), version 5, Nov 23.
- Qu R, Tu D, Hu S, Wang Q, Ping W, Hao Z, Cai Y, Zhang N, Wang J, Fu X. Electromagnetic Navigation Bronchoscopy-Guided Microwave Ablation Combined With Uniportal Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for Multiple Ground Glass Opacities. *Ann Thorac Surg*. 2022 Apr;113(4):1307-1315. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.04.061.
- Ueki N, Matsuo Y, Togashi Y, Kubo T, Shibuya K, Iizuka Y, Mizowaki T, Togashi K, Mishima M, Hiraoka M. Impact of pretreatment interstitial lung disease on radiation pneumonitis and survival after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015 Jan;10(1):116-25. doi: 10.1097/JTO.0000000000000359.
- Onishi H, Yamashita H, Shioyama Y, Matsumoto Y, Takayama K, Matsuo Y, Miyakawa A, Matsushita H, Aoki M, Nihei K, Kimura T, Ishiyama H, Murakami N, Nakata K, Takeda A, Uno T, Nomiya T, Takanaka T, Seo Y, Komiyama T, Marino K, Aoki S, Saito R, Araya M, Maehata Y, Tominaga L, Kuriyama K. Stereotactic Body Radiation Therapy for Patients with Pulmonary Interstitial Change: High Incidence of Fatal Radiation Pneumonitis in a Retrospective Multi-Institutional Study. *Cancers (Basel)*. 2018 Aug 2;10(8):257. doi: 10.3390/cancers10080257.
- Laeseke P, Ng C, Ferko N, Naghi A, Wright GWJ, Zhang Y, Laidlaw A, Kalsekar I, Laxmanan B, Ghosh SK, Zhou M, Szapary P, Pritchett M. Stereotactic body radiation therapy and thermal ablation for treatment of NSCLC: A systematic literature review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2023 Aug;182:107259. doi: 10.1016/j.lungcan.2023.107259.
- Xie F, Chen J, Jiang Y, Sun J, Hogarth DK, Herth FJF. Microwave ablation via a flexible catheter for the treatment of nonsurgical peripheral lung cancer: A pilot study. *Thorac Cancer*. 2022 Apr;13(7):1014-1020. doi: 10.1111/1759-7714.14351.
- Pritchett MA, Reisenauer JS, Kern R, Wilson DS, Meyers EE, Szapary PO, Laeseke PF. Novel Image-Guided Flexible-Probe Transbronchial Microwave Ablation for Stage 1 Lung Cancer. *Respiration*. 2023;102(3):182-193. doi: 10.1159/000528820.
- Chan JWY, Lau RWH, Ngai JCL, Tsoi C, Chu CM, Mok TSK, Ng CSH. Transbronchial microwave ablation of lung nodules with electromagnetic navigation bronchoscopy guidance—a novel technique and initial experience with 30 cases. *Transl Lung Cancer Res*. 2021 Apr;10(4):1608-1622. doi: 10.21037/tlcr-20-1231.
- Lau KKW, Lau RWH, Baranowski R, Krzykowski J, Ng CSH. Transbronchial Microwave Ablation of Peripheral Lung Tumors: The NAVABLATE Study. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2023 Sep 25. doi: 10.1097/LBR.0000000000000950.
- Chan JWY, Lau RWH, Ngai JCL, Tsoi C, Chu CM, Mok TSK, Ng CSH. Transbronchial microwave ablation of lung nodules with electromagnetic navigation bronchoscopy guidance—a novel technique and initial experience with 30 cases. *Transl Lung Cancer Res*. 2021 Apr;10(4):1608-1622. doi: 10.21037/tlcr-20-1231.
- Pritchett MA, Reisenauer JS, Kern R, Wilson DS, Meyers EE, Szapary PO, Laeseke PF. Novel Image-Guided Flexible-Probe Transbronchial Microwave Ablation for Stage 1 Lung Cancer. *Respiration*. 2023;102(3):182-193. doi: 10.1159/000528820.





# Évaluation et traitement de l'infection du pied diabétique selon les nouvelles recommandations de l'IWGDF

Frank Nobels<sup>1</sup>, Wahid Rezaie<sup>2</sup>, Lieven Maene<sup>3</sup>

1. Endocrinologue, Clinique du pied diabétique OLV Aalst

2. Chirurgien du pied et de la cheville, Clinique du pied diabétique OLV Aalst

3. Chirurgien vasculaire, Clinique du pied diabétique OLV Aalst



Frank Nobels

L'ulcère du pied diabétique est une complication grave très fréquente du diabète, qui nécessite des soins pluridisciplinaires urgents. Le pied diabétique est une affection très lourde pour le patient et son entourage. En outre, il s'accompagne souvent d'une morbidité élevée et d'une mortalité accrue. L'*International Working Group on the Diabetic Foot* a récemment publié un ensemble de recommandations sur la prise en charge du pied diabétique ([iwgdfguidelines.org/guidelines-2023](http://iwgdfguidelines.org/guidelines-2023)).

Afin d'illustrer cette approche fondée sur des preuves, conformément aux nouvelles recommandations, nous nous intéressons ici à un cas d'ulcère du pied diabétique aigu gravement infecté.



## Cas

Un homme de 60 ans, atteint de diabète de type 2 connu, s'est présenté à la clinique pluridisciplinaire du pied diabétique avec un ulcère plantaire au pied gauche, qui s'était considérablement aggravé au cours des deux derniers jours. Il avait remarqué l'ulcère pour la première fois un mois auparavant. Il ne se souvenait d'aucun traumatisme. La plaie n'occasionnait pas de douleur. Le médecin généraliste avait instauré de la flucloxacilline par voie orale et avait organisé les soins de la plaie par une infirmière à domicile.

Lors de sa présentation à la clinique du pied de l'OLV Aalst, le patient paraissait bien dans l'ensemble, mais sa température était élevée (38°C) et son pouls rapide (108/min). Il présentait un ulcère malodorant de grande taille (4 x 4cm), avec un lit visqueux, au niveau plantaire du médio-pied gauche. Le pied était légèrement érythémateux et œdémateux, avec un érythème plus marqué d'environ 1,5cm autour de l'ulcère (**Figure 1**). La plaie était profonde mais n'atteignait pas l'os («probe to bone» négatif). Un monofilament a mis en évidence une perte de la sensation protectrice aux deux pieds. Le pied gauche semblait «aplati» par rapport au pied droit. Le pouls pédieux était présent, mais le pouls tibial postérieur n'était pas palpable. Aucune anomalie du pied controlatéral n'a été observée. La glycémie contrôlée par piqûre au doigt indiquait 320mg/dl.

Le patient a été immédiatement admis dans le service d'hospitalisation du pied diabétique, où il a reçu en intraveineuse des liquides, de l'insuline et de l'amoxicilline/acide clavulanique après hémocultures et mise en culture d'un raclage de la base de la plaie. L'analyse sanguine a montré une leucocytose ( $26,1 \times 10^9/l$ ), un taux de CRP élevé (260mg/l) et une hyperglycémie (309mg/dl) sans acidose. La fonction rénale était normale. Une radiographie en charge du pied gauche n'a pas révélé d'ostéomyélite, mais un médio-pied aplati (**Figure 2**). Le patient a subi un débridement chirurgical d'urgence de la plaie. La plaie était proche de l'os cuboïde, mais celui-ci semblait préservé. Le tissu débridé a été envoyé pour culture. Après rétablissement de l'équilibre

hydrique, un angio-CT a été réalisé en raison de l'absence de pouls tibial postérieur. Cet examen a permis d'observer une irrigation sanguine jusqu'à l'arcade plantaire, sans sténose significative, mais avec présence de calcifications vasculaires.

Le quatrième jour de l'admission, le patient présentait une amélioration clinique, avec une diminution du taux de CRP et une évolution favorable de la plaie. La culture tissulaire peropératoire a montré une prolifération de *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (MSSA). Les hémocultures sont restées négatives. L'antibiotique a été modifié en flucloxacilline 4 x 1g par jour par voie orale, pendant 10 jours. Le pied a été mis en décharge à l'aide d'une botte Walker (orthèse de décharge amovible montant

jusqu'au genou) (**Figure 3**). La metformine qui avait été arrêtée lors de l'admission a été réinstaurée et, comme le patient était obèse, un agoniste du récepteur du GLP1 a été ajouté. L'insuline a été réduite progressivement. Un trajet de soins diabète a été entamé et l'équipe de diabétologie de l'hôpital a commencé à dispenser une éducation au diabète au patient et à sa famille, puis les ont adressés à la première ligne pour la suite. Lors de sa sortie, le patient a reçu une prescription pour des soins quotidiens de la plaie par une infirmière à domicile, sous la supervision du médecin généraliste, et un rendez-vous de suivi à la clinique du pied diabétique.

Lors du contrôle à la polyclinique, l'ulcère s'était considérablement amélioré. Le pied

**Figure 1:**

**Photo clinique d'une grande plaie profonde au niveau plantaire du médio-pied gauche, entourée d'un érythème.**





Figure 2:

Une radiographie en charge ne met en évidence aucune preuve d'ostéomyélite de l'os cuboïde, mais un pied plat compatible avec une neuro-ostéoarthropathie de Charcot.



Figure 3:

Botte Walker, orthèse de décharge amovible montant jusqu'au genou.



gauche demeurait toutefois plus chaud que le droit, avec un érythème et un œdème légers. La nouvelle radiographie réalisée était inchangée. Une IRM a été pratiquée afin de clarifier la présence d'une ostéomyélite ou d'une neuro-ostéoarthropathie de Charcot active (Figure 4). Elle a montré un œdème médullaire diffus dans les os du médio-pied, suggérant une neuro-ostéoarthropathie de Charcot. La botte Walker a été remplacée par un *total contact cast* (TCC, un plâtre posé avec soin du pied jusque sous le genou) afin de permettre une meilleure décharge de la pression.

**Un ulcère du pied diabétique présentant une infection profonde qui progresse rapidement peut évoluer en quelques jours, voire quelques heures, vers une affection mettant en péril le membre et même la vie du patient.**

Six mois plus tard, l'ulcère était entièrement guéri. La neuro-ostéoarthropathie de Charcot avait refroidi, sans apparition de déformation supplémentaire du pied, et le traitement par TCC a été arrêté. Comme le risque de récurrence était élevé, le patient a reçu des soins podologiques réguliers (le podologue dispensant chaque fois une éducation sur la prévention du pied diabétique) et des chaussures orthopédiques afin de réduire la charge du pied.

### Foot attack

Ce patient a rencontré l'équipe spécialisée pour la première fois un mois après la constatation de l'ulcère du pied. Au cours de ce mois, il avait pris des antibiotiques mais avait continué à marcher sur la plaie, ce qui avait aggravé la nécrose locale. Un ulcère du pied diabétique présentant une infection profonde qui progresse rapidement peut évoluer en quelques jours, voire quelques heures, vers une affection mettant en péril le membre et même la vie du patient. Un traite-





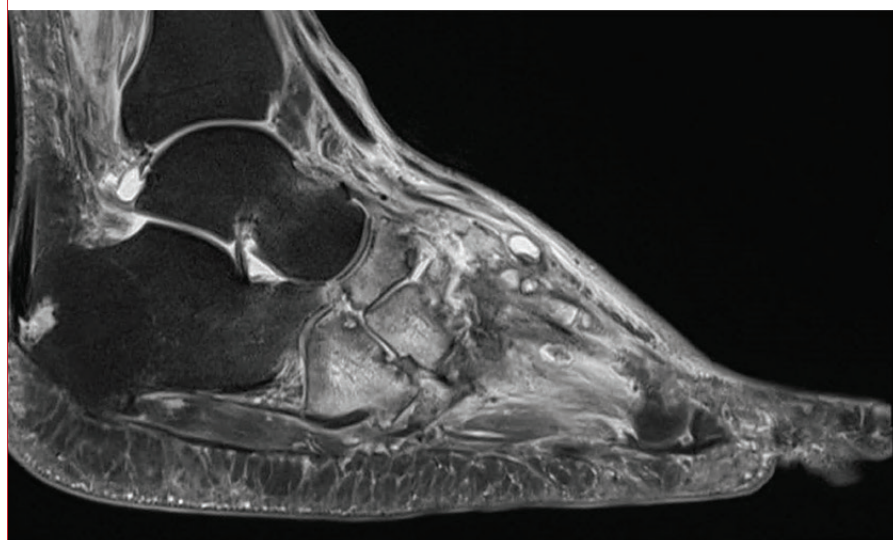
ment urgent par débridement, antibiotiques, soulagement de la pression sur la plaie et contrôle vasculaire est essentiel. L'utilisation du terme «foot attack» peut être utile pour une réorientation rapide du patient, par analogie avec «heart attack» ou «brain attack» (\*). Les concepts «Le temps, c'est du cœur» et «Le temps, c'est du cerveau» ont fortement amélioré l'issue d'un infarctus aigu du myocarde et d'un accident vasculaire cérébral. Un concept comparable «**Le temps, c'est du tissu**» peut contribuer à souligner l'urgence du pied diabétique infecté.

peut s'avérer nécessaire. La glycémie doit également être déterminée immédiatement, car elle peut être fortement dérégulée par l'infection, parfois même jusqu'à une acidocétose diabétique ou une hyperglycémie hyperosmolaire. En outre, L'infection locale et l'irrigation sanguine doivent être évaluées immédiatement. Notre patient présentait une infection importante de la plaie, sans ostéomyélite ni ischémie. Il est important de garder à l'esprit que l'évaluation d'une infection du pied diabétique est dynamique et évolue à mesure que de plus amples infor-

hyperglycémie importante. Il présentait également une leucocytose et un taux de CRP fortement élevé. En outre, l'ulcère était purulent et s'étendait jusqu'à proximité des articulations du médio-pied. Lors de l'examen clinique, **il est important, après élimination du cal qui recouvre et masque l'ulcère, de sonder celui-ci jusqu'au contact avec l'os, à l'aide d'une pincette ou d'une sonde (test «probe to bone» [PTB]).** Un test PTB positif évoque une ostéomyélite sous-jacente. Un test négatif n'exclut pas une ostéomyélite. Une radiographie initialement normale n'exclut pas non plus une ostéomyélite, car deux à trois semaines sont souvent nécessaires avant qu'une destruction osseuse ne soit visible. En cas de suspicion d'ostéomyélite, il est donc important de répéter la radiographie après deux à trois semaines. Des examens d'imagerie plus avancés ne sont généralement pas nécessaires pour diagnostiquer une ostéomyélite, mais l'IRM peut, comme chez notre patient, se révéler utile lors du diagnostic différentiel entre une ostéomyélite et un pied de Charcot aigu.

Figure 4:

**L'IRM montre un œdème médullaire diffus dans l'os naviculaire, tous les os cunéiformes, l'os cuboïde et la base de tous les os métatarsiens, ce qui indique un pied de Charcot.**



**L'évaluation d'une infection du pied diabétique est dynamique et évolue à mesure que de plus amples informations deviennent disponibles.**

### Existe-t-il une prise en charge standard de l'infection aiguë du pied diabétique?

Bien que la présentation de l'infection du pied diabétique et de la comorbidité qui l'accompagne soit très variable, **une stratégie globale cohérente peut être utilisée en vue d'une évaluation et d'un traitement efficaces.** Avant tout, une **évaluation complète** est nécessaire afin de déterminer la présence de signes systémiques de sepsis, de déshydratation ou d'aggravation de comorbidités sous-jacentes (comme une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale chronique) à la suite de l'infection aiguë. Un traitement immédiat par réanimation liquidienne et antibiotiques en intraveineuse

deviennent disponibles. Le gonflement général et la légère rougeur du pied de notre patient, ainsi que son pied plat avec localisation de la plaie au niveau plantaire du médio-pied, ont immédiatement suscité une inquiétude quant à une neuro-ostéoarthropathie de Charcot aiguë. Cette préoccupation a contribué à la stratégie de décharge de la pression, qui doit être menée de manière très rigoureuse en cas de pied de Charcot aigu avec risque de poursuite de l'affaissement de la voûte plantaire.

### Quelle est l'étendue de l'infection?

Notre patient présentait des signes cliniques nets d'infection, notamment une cellulite, de la fièvre, une légère tachycardie et une

### «Don't let the sun set on pus!»

Ce dicton est fréquemment entendu parmi les chirurgiens lorsqu'ils traitent une infection. **Si du pus est présent, un débridement approfondi est nécessaire d'urgence.** Lors de cette opération, un maximum de matières purulentes et nécrotiques doit être éliminé afin de maîtriser l'infection. En effet, les antibiotiques pénètrent mal dans les tissus morts et les collections de pus. Un débridement rapide est également important pour éviter que l'inflammation causée par l'infection ne provoque une pression compartimentale supérieure à la pression capillaire, ce qui peut engendrer un cercle vicieux – en particulier si l'irrigation artérielle est



moins bonne – et une expansion très rapide de l'infection.

Un débridement permet en outre de réaliser de bons prélèvements profonds pour la mise en culture. Une erreur très fréquente consiste à pratiquer un écouvillonnage superficiel de la plaie pour guider le traitement. Toutefois, dans ces cultures superficielles, on trouve généralement un large éventail de bactéries qui ne jouent pas nécessairement un rôle de premier plan dans l'infection. **Les véritables responsables sont souvent des bactéries à Gram positif**, comme les staphylocoques et les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques, qui produisent suffisamment de toxines pour générer des débris. Beaucoup d'autres micro-organismes, tels que *Pseudomonas*, profitent de ces débris et ne doivent pas nécessairement être couverts par les antibiotiques si le débridement est bien réalisé. Chez notre patient, il a rapidement été décidé de procéder à un débridement chirurgical. L'évaluation intra-opératoire a permis de penser qu'il était peu probable que l'os soit impliqué. Le prélèvement de tissu profond a révélé un très grand nombre de MSSA.

## Antibiotiques

La décision de remplacer, lors de l'admission, la flucloxacilline par voie orale par un traitement empirique par amoxicilline/acide clavulanique à large spectre par voie intraveineuse était opportune, car le patient évoluait vers une infection plus grave sous le premier traitement. **Après débridement et moyennant une décharge adéquate de la pression sur la plaie afin d'éviter que la nécrose ne s'aggrave, la culture du prélèvement profond a permis de passer à un spectre plus étroit.** Nous utilisons alors généralement le céfuroxime ou la flucloxacilline per os à haute dose suffisante, à savoir respectivement 3 x 1g et 4 x 1g/j. Chez certains patients, l'absorption perorale de la flucloxacilline est insuffisante. Elle peut être suivie au moyen du taux tissulaire, mais cette méthode est compliquée. Un suivi clinique avec modification des antibiotiques en cas de recrudescence de l'infection suffit. En cas d'infection des parties molles sans atteinte osseuse, le traitement peut généralement être limité à

10 jours. En présence d'une ostéomyélite, une prise en charge chirurgicale, avec élimination de l'os contaminé, est nécessaire, mais si la destruction osseuse n'est pas trop marquée, une approche conservatrice par antibiothérapie de longue durée (6 semaines) peut aussi s'avérer efficace.

**De même qu'un test PTB négatif, une radiographie initialement normale n'exclut pas non plus une ostéomyélite, car 2 à 3 semaines sont souvent nécessaires avant qu'une destruction osseuse ne soit visible.**

## Faut-il faire intervenir le chirurgien vasculaire?

**L'irrigation sanguine de la plaie et la nécessité éventuelle de revascularisation doivent être évaluées au plus vite chez tous les patients présentant un ulcère du pied diabétique.** Une maladie artérielle périphérique (MAP) est présente dans environ 50% des cas d'ulcère du pied, ralentit la guérison de la plaie et augmente le risque d'expansion rapide de l'infection et d'amputation.

La présence d'un ou plusieurs poulx palpables au niveau du pied n'exclut pas une MAP de manière fiable. Une technique non invasive très utilisée pour évaluer l'irrigation sanguine consiste à mesurer l'**index de pression cheville/bras**. Un brassard est alors posé afin de mesurer la pression sanguine au niveau du bras et de la cheville. Chez les patients atteints de diabète, toutefois, la pression à la cheville peut être faussement plus élevée en raison de la rigidité des vaisseaux sanguins due à la calcification artérielle médiale (CAM). Comme il est légèrement moins probable que les artères des orteils soient touchées par la CAM, il est souvent décidé de mesurer la pression des orteils en calculant un index de pression orteil/bras (TBI), mais cette mesure est plus complexe et n'est pas non plus tou-

jours fiable. Un bon examen clinique avec **duplex artériel** par un chirurgien vasculaire expérimenté est généralement préférable. En cas de suspicion de sténoses, une évaluation anatomique des artères, de l'aorte jusqu'au pied touché, doit être réalisée, en général par angio-CT.

Chez notre patient, l'évaluation finale a montré que la perfusion était suffisante et que la revascularisation n'était pas indiquée. La réévaluation de la perfusion du pied aurait été indiquée s'il n'y avait pas eu d'évolution clairement favorable après quatre semaines. Si une revascularisation avait été nécessaire, une **revascularisation percutanée** doit autant que possible être privilégiée, afin de rétablir l'irrigation sanguine de l'arcade artérielle plantaire.

## Supprimer la pression

L'ulcère du patient était incontestablement dû à la déformation du pied (pied plat), qui provoquait une pression plantaire accrue sur le médio-pied lors de la marche et de la station debout. Étant donné la perte de la sensation protectrice à la suite de la neuropathie, le patient n'était pas conscient de ce traumatisme répété. De telles plaies ne guérissent pas si le stress biomécanique n'est pas corrigé.

**La mise en décharge constitue dès lors un élément essentiel du traitement.** Une orthèse de décharge non amovible montant jusqu'au genou, comme un TCC ou une botte Walker, est fortement recommandée en cas d'ulcère plantaire neuropathique. La plaie infectée du patient nécessitait cependant des changements de pansement et une surveillance de la plaie réguliers au début. Un TCC n'était donc pas adapté en première instance et une botte Walker amovible montant jusqu'au genou a été utilisée. Dès que l'infection a été sous contrôle, la botte Walker a été échangée contre un TCC.

De nombreux patients préfèrent toutefois une orthèse qu'ils peuvent enlever, mais en raison de l'observance thérapeutique médiocre, les orthèses amovibles ne favorisent pas la guérison aussi bien qu'un TCC ou une orthèse Walker non amovible. Pourtant, nous devons souvent trouver un compromis. En cas d'ulcère récidivant, en



particulier, les patients sont très réticents à utiliser de manière répétée des TCC ou des orthèses Walker non amovibles. Dans ce cas, la thérapie par le feutre peut se révéler utile. Une couche épaisse de feutre est alors posée sur la plaie, en association avec une bande d'ouate, une bande Velpeau et une chaussure adaptée au soin des plaies. Le feutre doit être remplacé une fois par semaine, afin d'éviter qu'il ne s'aplatisse trop.

### Et il y a encore le pied de Charcot!

Le diagnostic de **neuro-ostéoarthropathie de Charcot** active avait déjà été envisagé lorsque nous avons vu le patient pour la première fois. Il présentait en effet une plaie au niveau plantaire du médio-pied, à un endroit où la pression est normalement faible lors de la marche, sauf si le médio-pied est affaissé. Chez les patients atteints d'une neuropathie, un tel affaissement est généralement dû à une neuro-ostéoarthropathie de Charcot. Cette inflammation destructrice des articulations et des os (généralement au niveau du médio-pied) est provoquée par un stress répétitif dû à une démarche anormale causée par la neuropathie. La destruction entraîne une déformation progressive du pied. Le pied devient alors difficile à chauffer, ce qui, en association avec la neuropathie, accroît le risque de plaies du pied diabétique.

Afin de refroidir l'inflammation et de prévenir l'aggravation de la déformation, une décharge agressive de longue durée de la pression (quelques mois) est indiquée, de préférence à l'aide d'un TCC, afin de décharger au mieux le pied et d'arrêter ainsi la progression de la destruction articulaire et osseuse. Chez notre patient, nous n'avons pas pu utiliser un TCC immédiatement en raison de l'infection, de sorte qu'une botte Walker a été initialement utilisée pour la mise en décharge.

Il est important de ne pas manquer le diagnostic de neuro-ostéoarthropathie de Charcot. Elle doit toujours **être envisagée chez une personne atteinte de diabète présentant une neuropathie et un pied gonflé et chaud dont la peau est intacte, mais elle peut aussi apparaître sur un pied ulcéré, comme chez notre patient.** Un PET/CT au

**<sup>18</sup>F-FDG** et une **IRM** peuvent aider à confirmer le diagnostic, mais en présence d'une plaie, le diagnostic différentiel avec l'ostéomyélite peut être difficile. Une biopsie osseuse avec culture peut apporter une réponse définitive, mais une attitude attentiste peut aussi être adoptée, le diagnostic différentiel devenant clair au fil de l'évolution. En attendant, une mise en décharge stricte doit être réalisée.

### Prévention

Après la guérison d'une plaie, il est bien entendu indispensable de miser fortement sur la prévention. Le risque de récurrence est en effet très grand. **Environ 50% des patients développent une récurrence dans l'année qui suit et 75% dans les cinq ans.** Chez les personnes présentant des déformations du pied et une pathologie vasculaire, ces chiffres sont encore plus élevés. Les patients atteints d'une neuropathie tirent incontestablement un bénéfice du port de bonnes chaussures semi-orthopédiques dotées de semelles de soutien afin de réduire la pression sur le pied. En cas de déformations majeures du pied, comme chez notre patient, des chaussures orthopédiques sur mesure sont à préférer. Les matériaux utilisés ont considérablement évolué, les chaussures sont beaucoup plus légères et à la mode qu'autrefois. En cas de déformations du pied, des mesures de la pression dynamique dans la chaussure, à l'aide de semelles équipées de capteurs de pression, sont pertinentes pour optimiser la chaussure. Une étude a montré qu'une telle optimisation peut réduire de moitié le risque de récurrence.

Cependant, les patients ne se plient pas toujours au port de chaussures adaptées jour après jour, surtout lorsqu'ils sont chez eux, où ils préfèrent souvent les pantoufles ou les chaussettes. Une étude a montré que l'utilisation d'une chaussure fabriquée dans une matière plus souple, qui évoque une pantoufle mais qui possède les mêmes propriétés de décharge de la pression qu'une chaussure d'extérieur, améliore fortement l'observance. Malheureusement, ces chaussures d'intérieur ne sont pas remboursées en Belgique.

Par ailleurs, les patients qui ont développé une plaie au pied ont besoin de soins

réguliers par un podologue. Ici aussi, le remboursement est très limité, à savoir seulement deux prestations par an, alors qu'un patient dont les pieds sont déformés a généralement besoin de ces soins toutes les quatre à six semaines.

En prévention, si l'expertise chirurgicale à cet effet est disponible, une chirurgie mini-invasive du pied peut être utilisée pour corriger les points de pression et ainsi rendre le pied plus facile à chauffer. Ce domaine est en plein essor.

Dans tout cela, il ne faut pas oublier la prévention générale. **La survie à cinq ans des patients présentant des plaies graves du pied, en particulier en cas de pathologie vasculaire, se situe au même niveau que dans la plupart des cancers.** Un traitement global et de qualité du diabète, qui s'intéresse non seulement à la régulation de la glycémie, mais aussi à la gestion du risque cardiovasculaire et à la prise en charge experte des autres complications du diabète, est dès lors essentiel. Une perte de poids est également importante afin de réduire la pression sur les pieds.

### Conclusion

**La prise en charge des problèmes du pied diabétique s'est fortement améliorée. Une bonne collaboration entre la première ligne et les cliniques du pied diabétique agréées (en Belgique) peut faire une grande différence. Lors du traitement du pied diabétique, les connaissances et les capacités des différentes disciplines doivent être combinées. La présence simultanée de ces disciplines au sein des cliniques pluridisciplinaires du pied diabétique apporte dès lors une grande valeur ajoutée. Les recommandations de l'IWGDF sont un outil utile qui offre des repères lors de ces soins.**

#### Références

1. Hon K, Nobels F, Senneville E, Uckay I, Maas M, Fitridge R. Assessment and management of diabetes-related foot infection according to the new International Working Group on the Diabetic Foot guidelines 2023—Multidisciplinary grand rounds. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3737. <https://iwgdfguidelines.org/guidelines-2023/>
- 2.



# UNE PATIENTE DONT LE DIABÈTE EST CONTRÔLÉ DE MANIÈRE OPTIMALE ET QUI A PERDU DU POIDS EST PLUS MOTIVÉE À ADAPTER SON MODE DE VIE!

Un cas présenté par le Dr Linsey Winne (Endocrinologie–Diabétologie, AZ Oostende)

**Nous discutons du cas d'une patiente qui se présente en consultation avec un contrôle insuffisant de son diabète et un surpoids. Notre traitement vise à atteindre non seulement une régulation optimale du diabète, mais aussi une perte de poids et un meilleur contrôle des facteurs de risque. Nous escomptons également un regain de motivation en vue de modifier son mode de vie.**

Le cas présenté ci-dessous est réel, jusque dans ses détails.  
Ce cas ne peut néanmoins pas être considéré comme étant représentatif de l'ensemble de la population traitée par Rybelsus®.



Linsey Winne

## Première consultation

Anne-Marie (nom d'emprunt), 58 ans, vient en consultation en février 2023. Le diagnostic de diabète de type 2 a été posé en 2021, mais elle lutte depuis de nombreuses années contre une sévère surcharge pondérale. Parmi les facteurs de risque cardiovasculaire, nous retenons une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie et un tabagisme. Nous notons une HbA<sub>1c</sub> de 7,1%, un IMC de 40kg/m<sup>2</sup>, une tension artérielle de 138/80mmHg et un cholestérol LDL de 88mg/dL. Au niveau des traitements médicamenteux, elle prend de la metformine, du lisinopril, du bisoprolol, de la rosuvastatine et du pantoprazole. Elle a un travail prenant et s'occupe de sa mère, qui vit avec elle, ce qui lui laisse peu de place pour un mode de vie sain. Elle a toujours faim, mange souvent à des horaires irréguliers et a souvent une alimentation très riche en graisse.

## Stratégie après la première consultation

Lorsque je remarque, lors du premier contact, que certains aspects hygiéno-diététiques peuvent encore être ajustés, je m'y attache toujours en premier lieu (1). La patiente elle-même indique être motivée et vouloir s'y atteler. Elle a d'ailleurs déjà entamé un régime hypoglycémique sous la supervision d'un diététicien, grâce auquel elle a perdu 8kg en un temps relativement court. Elle a également fait l'acquisition d'un vélo électrique, dans l'intention d'abandonner régulièrement sa voiture. Nous ne démarrons donc pas de médication supplémentaire, mais nous instaurons un suivi étroit.

## Deuxième consultation – avril 2023

Anne-Marie n'a pas réussi à modifier son mode de vie. Elle ressent une envie irrésistible de manger et une constante

sensation de faim, qui ne la quittent quasiment pas de la journée. En dépit d'une légère perte pondérale, le taux d'HbA<sub>1c</sub> a encore grimpé, atteignant désormais 7,7%. Nous associons Rybelsus® au traitement.

## Pourquoi choisir Rybelsus® chez cette patiente?

Tout d'abord en raison de son besoin de manger et de la sensation permanente d'être non rassasiée (2). Un inhibiteur de SGLT2 n'aura aucun effet sur ces problèmes. Qui plus est, je souhaite démarrer d'emblée un produit puissant compte tenu de son obésité (1, 3). L'effet de Rybelsus® sur le poids motive davantage les patients à observer et à maintenir les mesures hygiéno-diététiques. Ils sont moins gênés par un ventre proéminent, sont moins essoufflés et peuvent pédaler plus facilement et plus longtemps... Autant de facteurs qui incitent non seulement à prendre ses médicaments correctement, mais qui ont aussi un effet positif sur le mode de vie.

## L'instauration de Rybelsus® en pratique (4)

La dose initiale est de 3mg, une fois par jour. Après un mois, je demande au patient d'augmenter la dose à 7mg par jour. Le passage de 3mg à 7mg ne pose généralement pas de gros problèmes. En revanche, tous les patients ne sont pas en mesure de passer sans souci à la dose maximale de 14mg par jour un mois plus tard. C'est la raison pour laquelle je leur demande d'attendre la consultation suivante pour le faire. Une augmentation trop rapide de la dose induit un risque d'abandon du patient en raison d'une mauvaise tolérance (3).

## D'autres points auxquels il faut faire attention?

Une prise correcte est cruciale pour une action optimale

## Évolution des paramètres cliniques et des médicaments.

	Février 2023	Avril '23	Juillet '23
Poids (kg)	116,8	115,3	111,5
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	40	39	38
Tension artérielle (mmHg)	138/80	130/80	120/80
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,1	7,7	6,7
LDL-C (mg/dl)	88 (déc. 2022 chez son MG)	-	70
Microalbuminurie	Néant	-	-
Tabagisme	Oui	Ja	Ja
Acide urique	-	9,3	-
Médicaments	Metformine 500mg-850mg Lisinopril 20mg Rosuvastatine 10mg Bisoprolol 2,5mg Pantoprazole	Metformine 500mg-850mg Lisinopril 20mg Rosuvastatine 10mg Bisoprolol 2,5mg Pantoprazole  Instauration de Rybelsus® 3mg-7mg	Metformine 500mg-850mg Lisinopril 20mg Rosuvastatine 10mg Bisoprolol 2,5mg Pantoprazole  Instauration de Rybelsus® 14mg

de Rybelsus®. Je prends toujours le temps d'en discuter longuement avec le patient. Pour s'assurer d'une prise correcte, il est essentiel d'ingérer Rybelsus® au minimum une demi-heure avant le petit-déjeuner, avec juste une gorgée d'eau et sans autres médicaments (4).

### Troisième consultation – juillet 2023

Trois mois plus tard, Anne-Marie prend Rybelsus® à raison de 7mg par jour. Elle a perdu du poids et pèse désormais 111,5kg, et son taux d'HbA<sub>1c</sub> est de 6,7%. D'autres paramètres, tels que la tension artérielle, l'IMC et le cholestérol, présentent une évolution favorable. Elle déclare que sa sensation de faim est beaucoup moins présente et que l'envie irrépressible de manger est, elle aussi, moins marquée. Rybelsus® est bien toléré, à condition d'éviter les fritures et de manger trop (compulsivement). Toute erreur (manger trop, trop vite ou trop gras) est automatiquement «sanctionnée» par des effets secondaires gastro-intestinaux.

#### Messages à retenir

Rybelsus® a certainement sa place dans le traitement de personnes avec diabète de type 2 et obésité (1). L'envie de manger et la sensation d'être non rassasié interviennent certainement aussi dans le choix de Rybelsus® (2). Avant d'entamer le traitement, le patient doit être largement informé des effets secondaires éventuels et, ce qui est peut-être encore plus important, de la manière de les éviter: en mangeant lentement et en évitant les gros volumes et les aliments gras. Une prise correcte est par ailleurs essentielle: au moins une demi-heure avant le petit déjeuner, avec une gorgée d'eau et jamais avec d'autres médicaments (4). Cela prend peut-être un peu de temps de l'expliquer au patient mais, si le traitement a un effet insuffisant en conséquence d'une prise incorrecte, il y a de grandes chances de perdre encore plus de temps ultérieurement. Les mesures hygiéno-diététiques restent la pierre angulaire du traitement du diabète de type 2 (1). Les patients dont le diabète est mieux contrôlé et qui perdent du poids grâce au traitement par Rybelsus® seront plus motivés à adapter durablement leur mode de vie.

Pour s'assurer de prendre Rybelsus® correctement, elle attend d'être arrivée au travail pour prendre son petit-déjeuner. Anne-Marie bouge également plus. Elle a encore du mal à faire des balades, mais elle parvient à jardiner. Elle a la ferme intention d'utiliser davantage son vélo électrique durant l'été. Nous portons la dose de Rybelsus® à 14mg. Une prochaine consultation est prévue 3 mois plus tard chez le médecin généraliste et après 6 mois chez nous.

### Pourquoi encore augmenter la dose de Rybelsus® alors que le taux d'HbA<sub>1c</sub> a déjà très bien évolué?

En dépit de la baisse appréciable du taux d'HbA<sub>1c</sub> sous Rybelsus®, je souhaite encore poursuivre la perte pondérale et inhiber l'envie de manger et la sensation de faim (2, 3). Cela l'aidera à maintenir, à l'avenir, les adaptations apportées à son mode de vie. Avec les nouveaux et puissants antidiabétiques oraux dont nous disposons actuellement, nous pouvons aussi – à mon avis – nous montrer plus stricts avec ce type de patients diabétiques et nous devons peut-être envisager d'abaisser notre valeur cible d'HbA<sub>1c</sub> à 6,5% (1).

### Conclusion

Chez notre patiente, atteinte d'un diabète de type 2 non compliqué, nous avons observé une diminution de 1% du taux d'HbA<sub>1c</sub> (de 7,7% à 6,7%) sous Rybelsus®. D'autres paramètres, comme le poids, l'IMC, la tension artérielle et les lipides ont également connu une évolution positive. De plus, elle a désormais le regain de motivation nécessaire pour maintenir son nouveau mode de vie sur le long terme.

#### Abréviations

HbA<sub>1c</sub>: hémoglobine A<sub>1c</sub>; IMC: indice de masse corporelle; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; SGLT2: sodium-glucose co-transporter 2; GLP1: glucagon-like peptide 1

1. Davies MJ, Arora VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022;45(11):2753-86.
2. Gibbons C, Blundell J, Tetens Hoff S, et al. Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:581-58.
3. Thethi TK, Pratley R, Meier JJ. Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: The PIONEER programme. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22:1263-77.
4. RCP Rybelsus, 09/2023



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

**Rybelsus® 3 mg comprimés. Rybelsus® 7 mg comprimés. Rybelsus® 14 mg comprimés. Composition :** Chaque comprimé contient 3 mg, 7 mg ou 14 mg de sémaglutide (analogue du glucagon-like peptide-1 humain (GLP-1) produit dans des cellules Saccharomyces cerevisiae par la technique de l'ADN recombinant). **Excipient à effet notoire :** Chaque comprimé, quel que soit le dosage du sémaglutide, contient 23 mg de sodium. **Forme pharmaceutique :** Comprimé. Comprimé ovale, blanc à jaune pâle (7,5 mm x 13,5 mm), gravé « 3 » (Rybelsus 3 mg), « 7 » (Rybelsus 7 mg) ou « 14 » (Rybelsus 14 mg) sur une face et « novo » sur l'autre face. **Indications :** Rybelsus est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique afin d'améliorer le contrôle glycémique : • en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications • en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration :** **Posologie :** La dose initiale de sémaglutide est de 3 mg une fois par jour pendant un mois. Après un mois de traitement, la dose devra être augmentée à une dose d'entretien de 7 mg une fois par jour. Après au moins un mois à une dose de 7 mg une fois par jour, la dose peut être augmentée à une dose d'entretien de 14 mg une fois par jour pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose quotidienne unique maximum recommandée de sémaglutide est de 14 mg. La prise de deux comprimés à 7 mg pour obtenir l'effet d'une dose de 14 mg n'a pas été étudiée, par conséquent, elle n'est pas recommandée. Pour plus d'informations sur le passage entre la forme orale et la forme sous-cutanée (s.c.) du sémaglutide, voir rubrique 5.2 du RCP. Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à la metformine et/ou à un inhibiteur du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ou à la thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou SGLT2 ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline pourra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Il n'est pas nécessaire de réaliser une auto-surveillance glycémique pour ajuster la dose du sémaglutide. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant et de l'insuline, particulièrement au moment de l'initiation par le sémaglutide et de la réduction de la dose d'insuline. Il est recommandé que cette diminution d'insuline soit réalisée de manière progressive. **Oubli de dose :** Si une dose est oubliée, elle ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être prise le lendemain. **Populations particulières :** **Sujets âgés :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée. **Insuffisance rénale :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. **Insuffisance hépatique :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le sémaglutide. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Rybelsus chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Rybelsus est un comprimé pour administration par voie orale une fois par jour. – Ce médicament doit être pris à jeun, à n'importe quel moment de la journée. – Il doit être avalé entier avec une gorgée d'eau (jusqu'à un demi-verre d'eau équivalent à 120 ml). Les comprimés ne doivent pas être divisés, écrasés ni mâchés, car l'impact sur l'absorption du sémaglutide est inconnu. – Les patients doivent attendre au moins 30 minutes avant de manger, de boire ou de prendre d'autres médicaments. Si le délai est inférieur à 30 minutes, l'absorption de sémaglutide est diminuée. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** **Résumé du profil de sécurité :** Lors de 10 essais de phase 3a, 5 707 patients ont été exposés au sémaglutide seul ou en association à d'autres hypoglycémiant. La durée du traitement allait de 26 à 78 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). **Liste des effets indésirables :** La liste répertorie les effets indésirables du sémaglutide oral rapportés lors des essais de phase 3 et dans les rapports post-commercialisation chez les patients diabétiques de type 2. La fréquence des effets indésirables (excepté les complications de la rétinopathie diabétique) repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. **Très fréquent :** Hypoglycémie en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], nausées, diarrhées. **Fréquent :** Hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres antidiabétiques oraux [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], diminution de l'appétit, complications de la rétinopathie diabétique [comprenant : photo-coagulation rétinienne, traitement par des agents intravitreux, hémorragie vitreuse et cécité diabétique (peu fréquent)]. La fréquence est basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires conduit sur le sémaglutide s.c., mais on ne peut exclure que le risque de complications de la rétinopathie diabétique identifié s'applique également à Rybelsus, vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien, flatulence, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée, vertiges. **Peu fréquent :** Hypersensibilité [terme groupé couvrant également les effets indésirables liés à l'hypersensibilité tels que les éruptions cutanées et l'urticaire], augmentation de la fréquence cardiaque, éructation, retard de la

vidange gastrique, lithiase biliaire, perte de poids, dysgueusie. **Rare :** Réaction anaphylactique, pancréatite aiguë. **Description de certains effets indésirables :** **Hypoglycémie :** Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le sémaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (< 0,1 % des patients ; < 0,001 événement/patient-année) ou à l'insuline (1,1 % des patients ; 0,013 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des patients ; 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du sémaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiant. **Réactions indésirables gastro-intestinales :** Des nausées sont survenues chez 15 % des patients, des diarrhées chez 10 % et des vomissements chez 7 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec du sémaglutide. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez 4 % des sujets. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Des cas de pancréatites aiguës confirmées par adjudication ont été rapportés dans les essais cliniques de phase 3a pour le sémaglutide (< 0,1 %) et le comparateur (0,2 %). Dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,1 % pour le sémaglutide et de 0,2 % pour le placebo. **Complications liées à la rétinopathie diabétique :** Un essai clinique sur 2 ans du sémaglutide s.c. a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications de la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication, sont survenus chez plus de patients traités avec sémaglutide s.c. (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence entre les traitements est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications de la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires avec le sémaglutide s.c. Lors d'essais cliniques avec Rybelsus d'une durée allant jusqu'à 18 mois et portant sur 6 352 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par sémaglutide (4,2 %) et par les comparateurs (3,8 %). **Immunogénicité :** Compte tenu des propriétés immunogènes potentielles des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par le sémaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de sujets testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (0,5 %) et aucun sujet ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant sur le GLP-1 endogène à la fin de l'essai. **Augmentation de la fréquence cardiaque :** Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 0 à 4 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 69 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités avec Rybelsus. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.notifierunefetindesi-](http://www.notifierunefetindesi-)

Dosages	Prix public 2024	Intervention patient (A)
Rybelsus® 3 mg X 30 comprimés	100,74 €	0 €
Rybelsus® 7 mg X 30 comprimés	100,74 €	0 €
Rybelsus® 14 mg X 30 comprimés	100,74 €	0 €

# RYBELSUS®

## semaglutide tablets



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



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

be. **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé - [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance). **Mode de délivrance :** Prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéros d'AMM :** Rybelsus 3 mg : EU/1/20/1430/002 (30 comprimés), Rybelsus 7 mg : EU/1/20/1430/005 (30 comprimés), Rybelsus 14 mg : EU/1/20/1430/008 (30 comprimés). **Date de mise à jour du texte :** 09/2023.

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

1. SPC Rybelsus® 09/2023, Novo Nordisk. 2. Husain M et al. N Engl J Med 2019; 381:841–851. 3. Rodbard HW et al. Diabetes Care 2019; 42:2272–2281. 4. Pratley R et al. Lancet 2019; 394:39–50. 5. Arora VR et al. Diabetes Care 2019; 42:1724–32. 6. Zinman B et al. Diabetes Care 2019; 42:2262–2271. 7. Thethi TK et al. Diabetes Obes Metab 2020; 22:1263–1277. 8. Mensozon O et al. Cardiovasc Diabetol 2022; 21(1):172.

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

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

Pour plus d'information, contactez Novo Nordisk : [info.nbelux@novonordisk.com](mailto:info.nbelux@novonordisk.com)  
BE23RYB00150 - Feb 2024





# 4 EOSINOPHILIC DISEASES

## 1 NUCALA

### IN PRE-FILLED FORMS



NUCALA pharmaceutical forms	Public price [incl VAT]	Co-payment RVV/BIM	Active
pen & syringe: 1x1ml	€1.109,92	€8,00	€12,10
pen & syringe: 3x1ml	€3.308,60	€8,00	€12,10
syringe (40mg): 1x1ml	€450,31	€8,00	€12,10

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

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

Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older; as an add-on therapy with intranasal corticosteroids for the treatment of adult patients with severe CRSwNP for whom therapy with systemic corticosteroids and/or surgery do not provide adequate disease control; as an add-on treatment for patients aged 6 years and older with relapsing-remitting or refractory EGPA; as an add-on treatment for adult patients with inadequately controlled HES without an identifiable non-haematologic secondary cause.<sup>1</sup>

**ABRIDGED SUMMARY OF THE PRODUCT CHARACTERISTICS:** Please refer to the Summary of Product Characteristics for a complete information on the use of this product. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen; EU/1/15/1043/003 1 pre-filled pen - EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) pre-filled pens (multipack) - Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe; EU/1/15/1043/005 1 pre-filled syringe - EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) pre-filled syringes (multipack) - Nucala 40 mg solution for injection in pre-filled syringe; EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) pre-filled syringes (multipack). **Pharmacotherapeutic group:** Drugs for obstructive airway diseases, other systemic drugs for obstructive airway diseases, ATC code: R03DX09. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen: Each 1 ml pre-filled pen contains 100 mg of mepolizumab. Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe: Each 1 ml pre-filled syringe contains 100 mg of mepolizumab. Nucala 40 mg solution for injection in pre-filled syringe: Each 0.4 mL pre-filled syringe contains 40 mg of mepolizumab. Mepolizumab is a humanised monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology. For the full list of excipients, see section 6.1 of the complete SPC. **Therapeutic indications:** Severe eosinophilic asthma: Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older (see section 5.1 of the complete SPC). Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): Nucala is indicated as an add-on therapy with intranasal corticosteroids for the treatment of adult patients with severe CRSwNP for whom therapy with systemic corticosteroids and/or surgery do not provide adequate disease control. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): Nucala is indicated as an add-on treatment for patients aged 6 years and older with relapsing-remitting or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). Hypereosinophilic syndrome (HES): Nucala is indicated as an add-on treatment for adult patients with inadequately controlled hypereosinophilic syndrome without an identifiable non-haematologic secondary cause (see section 5.1 of the complete SPC). **Posology and method of administration:** Nucala should be prescribed by physicians experienced in the diagnosis and treatment of severe refractory eosinophilic asthma, CRSwNP, EGPA or HES. **Posology:** Severe eosinophilic asthma: Adults and adolescents aged 12 years and over: The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Children aged 6 to 11 years old: The recommended dose of mepolizumab is 40 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be considered at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient's disease severity and level of control of exacerbations. CRSwNP: Adults: The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. Consideration can be given to alternative treatments in patients who have shown no response after 24 weeks of treatment for CRSwNP. Some patients with initial partial response may subsequently improve with continued treatment beyond 24 weeks. EGPA: Adults and adolescents aged 12 years and older: The recommended dose of mepolizumab is 300 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. The posology of mepolizumab in children and adolescents aged 6 to 17 years old with EGPA was supported by modelling and simulation data (see section 5.2 of the complete SPC). Children aged 6 to 11 years old weighing  $\geq 40$  kg: The recommended dose of mepolizumab is 200 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Children aged 6 to 11 years old weighing  $< 40$  kg: The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be reviewed at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient's disease severity and improvement of symptom control. Patients who develop life-threatening manifestations of EGPA should also be evaluated for the need for continued therapy, as Nucala has not been studied in this population. HES: Adults: The recommended dose of mepolizumab is 300 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be reviewed at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient's disease severity and level of symptom control. Patients who develop life-threatening manifestations of HES should also be evaluated for the need for continued therapy, as Nucala has not been studied in this population. **Special populations:** Elderly patients: No dose adjustment is required for elderly patients (see section 5.2 of the complete SPC). Renal and hepatic impairment: No dose adjustment is required in patients with renal or hepatic impairment (see section 5.2 of the complete SPC). Paediatric population: Severe eosinophilic asthma: Children aged 6 to 11 years old: Nucala 100 mg powder for solution for injection and 40 mg solution for injection in pre-filled syringe are appropriate for administration to this population. Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen and 100 mg solution for injection in pre-filled syringe are not indicated for administration to this population. Children less than 6 years old: The safety and efficacy of mepolizumab in children less than 6 years old have not yet been established. No data are available. EGPA in children less than 6 years old: The safety and efficacy in children with CRSwNP below the age of 18 years have not been established. No data are available. EGPA in children less than 6 years old: The safety and efficacy of mepolizumab has not been established in children below the age of 6 years old. No data are available. HES in children aged less than 18 years old: The safety and efficacy of mepolizumab in children and adolescents aged less than 18 years old have not yet been established. Currently available data are described in sections "Undesirable effects", 5.1 and 5.2 of the complete SPC but no recommendation on a posology can be made. **Method of administration:** Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen or pre-filled syringe should be used for subcutaneous injection only. Nucala may be self-administered by the patient or administered by a caregiver if their healthcare professional determines that it is appropriate, and the patient or caregiver are trained in injection techniques. For children aged 6 to 11 years old, administration must be carried out by a healthcare professional or a trained caregiver. For self-administration the recommended injection sites are the abdomen or thigh. A caregiver can also inject Nucala into the upper arm. For doses which require more than one injection, it is recommended that each injection is administered at least 5 cm apart. Comprehensive instructions for subcutaneous administration of Nucala in a pre-filled pen or pre-filled syringe are provided in the instructions for use in the package leaflet. Nucala 40 mg solution for injection in pre-filled syringe: The pre-filled syringe should be used for subcutaneous injection only. Nucala must be administered by a healthcare professional or a caregiver. It may be administered by a caregiver if a healthcare professional determines that it is appropriate, and the caregiver is trained in injection techniques. The recommended injection sites are the upper arm, abdomen or thigh. Comprehensive instructions for subcutaneous administration of Nucala in a pre-filled syringe are provided in the instructions for use in the package leaflet. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the complete SPC. **Special warnings and precautions for use:** Traceability: In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded. **Asthma exacerbations:** Mepolizumab should not be used to treat acute asthma exacerbations. Asthma-related adverse symptoms or exacerbations may occur during treatment. Patients should be instructed to seek medical advice if their asthma remains uncontrolled or worsens after initiation of treatment. **Corticosteroids:** Abrupt discontinuation of corticosteroids after initiation of mepolizumab therapy is not recommended. Reduction in corticosteroid doses, if required, should be gradual and performed under the supervision of a physician. **Hypersensitivity and administration-related reactions:** Acute and delayed systemic reactions, including hypersensitivity reactions (e.g. anaphylaxis, urticaria, angioedema, rash, bronchospasm, hypotension), have occurred following administration of mepolizumab. These reactions generally occur within hours of administration, but in some instances have a delayed onset (i.e. typically within several days). These reactions may occur for the first time after a long duration of treatment (see section "Undesirable effects"). In the event of a hypersensitivity reaction, appropriate treatment as clinically indicated should be initiated. **Parasitic infections:** Eosinophils may be involved in the immunological response to some helminth infections. Patients with pre-existing helminth infections should be treated before starting therapy. If patients become infected whilst receiving treatment with mepolizumab and do not respond to anti-helminth treatment, temporary discontinuation of therapy should be considered. **Organ threatening or life-threatening EGPA:** Nucala has not been studied in patients with organ threatening or life-threatening manifestations of EGPA (see section "Posology and method of administration"). **Life-threatening HES:** Nucala has not been studied in patients with life-threatening manifestations of HES (see section "Posology and method of administration"). **Excipients:** This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 100 mg dose, that is to say essentially "sodium-free". **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: Severe eosinophilic asthma: In placebo-controlled studies in adult and adolescent patients with severe refractory eosinophilic asthma, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (20%), injection site reactions (8%) and back pain (6%). CRSwNP: In a placebo-controlled study in patients with CRSwNP, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (18%) and back pain (7%). EGPA: In a placebo-controlled study in patients with EGPA, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (32%), injection site reactions (15%) and back pain (13%). Systemic allergic/hypersensitivity reactions were reported by 4% of EGPA patients. HES: In a placebo-controlled study in patients with HES, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (13%), urinary tract infection (9%), injection site reactions and pyrexia (7% each). **Tabulated list of adverse reactions:** The table below presents the adverse reactions from placebo-controlled severe eosinophilic asthma studies from patients receiving mepolizumab 100 mg subcutaneously (SC) (n=263), from a randomised, double-blind placebo-controlled 52-week study in patients with CRSwNP receiving mepolizumab 100 mg SC (n=206), in patients with EGPA receiving mepolizumab 300 mg SC (n=68), in a double-blind placebo-controlled 32-week study in patients with HES receiving mepolizumab 300 mg SC (n=54), and from spontaneous post-marketing reports. Safety data is also available from open-label extension studies in severe refractory eosinophilic asthma patients (n=998) treated for a median of 2.8 years (range 4 weeks to 4.5 years). The safety profile of mepolizumab in HES patients (n=102) enrolled in a 20-week open label extension study was similar to the safety profile of patients in the pivotal placebo-controlled study. The frequency of adverse reactions is defined using the following convention: very common  $\geq 1/10$ ; common  $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ; uncommon  $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ; rare  $\geq 1/10000$  to  $< 1/1000$ ; very rare  $< 1/10000$ ; and not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **System Organ Class:** Infections and infestations. **Adverse reactions:** Lower respiratory tract infection; Urinary tract infection; Pharyngitis. **Frequency:** Common. **System Organ Class:** Immune system disorders. **Adverse reactions:** Hypersensitivity reactions (systemic allergic). **Frequency:** Common. **Adverse reactions:** Anaphylaxis\*. **Frequency:** Rare. **System Organ Class:** Nervous system disorders. **Adverse reactions:** Headache. **Frequency:** Very common. **System Organ Class:** Respiratory, thoracic and mediastinal disorders. **Adverse reactions:** Nasal congestion. **Frequency:** Common. **System Organ Class:** Gastrointestinal disorders. **Adverse reactions:** Abdominal pain upper. **Frequency:** Common. **System Organ Class:** Skin and subcutaneous tissue disorders. **Adverse reactions:** Eczema. **Frequency:** Common. **System Organ Class:** Musculoskeletal and connective tissue disorders. **Adverse reactions:** Back pain. **Frequency:** Common. **System Organ Class:** General disorders and administration site conditions. **Adverse reactions:** Administration-related reactions (systemic non allergic)\*\*; Local injection site reactions; Pyrexia. **Frequency:** Common. **Systemic reactions:** Systemic reactions including hypersensitivity reactions have been reported at an overall incidence comparable to that of placebo in the severe eosinophilic asthma studies. For examples of the associated manifestations reported and a description of the time to onset, see section "Special warnings and precautions for use". \*\*From spontaneous post marketing reporting. \*\*\*The most common manifestations associated with reports of systemic non-allergic administration-related reactions from patients in the severe eosinophilic asthma studies were rash, flushing and myalgia; these manifestations were reported infrequently and in  $< 1\%$  of patients receiving mepolizumab 100 mg subcutaneously. **Description of selected adverse reactions:** Systemic reactions, including hypersensitivity reactions, in CRSwNP: In the 52-week placebo-controlled study, systemic allergic (type I hypersensitivity) reactions were reported in 2 patients ( $< 1\%$ ) in the group receiving mepolizumab 100 mg and in no patients in the placebo group. Other systemic reactions were reported by no patients in the group receiving mepolizumab 100 mg and in 1 patient ( $< 1\%$ ) in the placebo group. Systemic reactions, including hypersensitivity reactions, in EGPA: In the 52-week placebo-controlled study the percentage of patients who experienced systemic (allergic and nonallergic) reactions was 6% in the group receiving 300 mg of mepolizumab and 1% in the placebo group. Systemic allergic/hypersensitivity reactions were reported by 4% of patients in the group receiving 300 mg of mepolizumab and 1% of patients in the placebo group. Systemic non-allergic reactions (angioedema) were reported by 1 (1%) patient in the group receiving 300 mg of mepolizumab and no patients in the placebo group. Systemic reactions, including hypersensitivity reactions, in HES: In the 32-week placebo-controlled study, 1 patient (2%) reported a systemic (other) reaction in the group receiving 300 mg of mepolizumab (multifocal skin reaction) and no patients in the placebo group. Local injection site reactions: Severe eosinophilic asthma: In placebo-controlled studies the incidence of local injection site reactions with mepolizumab 100 mg subcutaneous and placebo was 8% and 3%, respectively. These events were all non-serious, mild to moderate in intensity and the majority resolved within a few days. Local injection site reactions occurred mainly at the start of treatment and within the first 3 injections with fewer reports on subsequent injections. The most common manifestations reported with these events included pain, erythema, swelling, itching, and burning sensation. CRSwNP: In the placebo-controlled study, local injection site reactions (e.g., erythema, pruritus) occurred in 2% of patients receiving mepolizumab 100 mg compared with  $< 1\%$  in patients receiving placebo. HES: In the placebo-controlled study, local injection site reactions (e.g., pain, erythema, swelling) occurred at a rate of 15% in patients receiving mepolizumab 300 mg compared with 13% in patients receiving placebo. HES: In the placebo-controlled study, local injection site reactions (e.g., burning, itching) occurred at a rate of 7% in patients receiving mepolizumab 300 mg compared with 4% in patients receiving placebo. **Paediatric population:** Severe eosinophilic asthma: Thirty-seven adolescents (aged 12-17) were enrolled in four placebo-controlled studies (25 mepolizumab treated intravenously or subcutaneously) of 24 to 52 weeks duration. Thirty-six paediatric patients (aged 6-11) received mepolizumab subcutaneously in an open-label study for 12 weeks. After a treatment interruption of 8 weeks, 30 of these patients, received mepolizumab for a further 52 weeks. The safety profile was similar to that seen in adults. No additional adverse reactions were identified. HES: Four adolescents aged 12 to 17 years were enrolled in the placebo-controlled study 200622, one adolescent received 300 mg of mepolizumab, and 3 adolescents received placebo for 32 weeks. All 4 adolescents continued into a 20-week open-label extension study 205203 (See section 5.1 of the complete SPC). **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products - Division Vigilance - Boite Postale 97 - 1000 Brussels - Madou - Website: www.notifire.be/noteindesirable.be - e-mail: adr@fmps.be. **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé - Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland. **DATE OF APPROVAL OF THE TEXT:** 10/2022 (V07). **DELIVERY STATUS:** Medicinal product subject to medical prescription. **References:** 1. Nucala SmPC. 2. RIZU/INAMI. Available on: <https://andpanon.rizufv.gov.be/SSPWebApplicationPublic/nl/Public/ProductSearch>. (Last consulted: December 2023). **Abbreviations:** BIM, bénéficiaire d'intervention médicale; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; HES, hypereosinophilic syndrome; RVV, rechtebbende op verhoogde verzekeringssteunmaatregel; SEA, severe eosinophilic asthma.

**GSK**