



**FORMER,
CHERCHER...**

**SOIGNER,
GUÉRIR!**

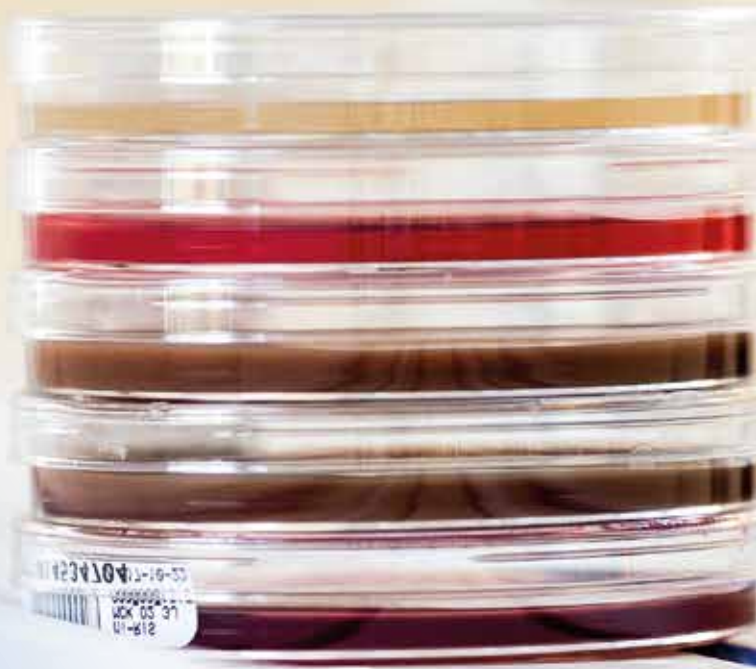
L'ENSEIGNEMENT
ET LA RECHERCHE
AU CHL

 **CHL**



Centre Hospitalier
de Luxembourg

2021-2023



SOMMAIRE



Préambule	4
L'enseignement au CHL	6
La recherche au CHL	14
Témoignages	20
Autour du cancer	28
Autour des allergies	34
Autour des affections de l'appareil locomoteur	40
Autour des maladies infectieuses	50
Autour des maladies neuro-dégénératives	56
Autour des maladies cardiovasculaires	62
Autour des maladies respiratoires et O.R.L.	66
Autour des pathologies digestives	70
Autour de la Kannerklinik / Clinique pédiatrique	74
La recherche soignante	82



SOUTENEZ
LA RECHERCHE
AU CHL

› Plus d'informations page 88





PRÉAMBULE



C'est avec plaisir, enthousiasme et fierté que la Cellule d'Enseignement Médical et de Recherche du Centre Hospitalier de Luxembourg vous propose la nouvelle édition 2021-2023 du rapport « Enseignement et Recherche » du CHL.

Au-delà de la mission évidente de soins des patients, les missions d'enseignement et de recherche sont inscrites dans la loi par laquelle le CHL a été créé en 1975. Mises au cœur de l'histoire et de la culture de notre établissement, elles se sont depuis lors considérablement développées grâce au soutien d'une équipe spécifiquement dédiée, la **Cellule d'Enseignement Médical et de Recherche**.

Patients et visiteurs le réalisent bien, qui croisent dans les couloirs de l'hôpital les nombreux étudiants en médecine, et autres professions de santé, ainsi que les jeunes médecins en voie de spécialisation que nous accueillons chaque année. Les patients les voient quotidiennement participer à leur prise en charge, à leur chevet ou lors des consultations, et sont les témoins de la formation "au lit du patient" qu'ils reçoivent des professionnels qui les encadrent.

Ils voient également sur nos murs les programmes des enseignements dispensés aux jeunes et aux moins jeunes, des séminaires et colloques organisés, ainsi que les posters qui rapportent les résultats de recherches menées par des collaborateurs du CHL. Certains se voient même parfois invités à participer en personne à un essai de recherche clinique.

Encouragé et soutenu par la direction du CHL, l'engagement des médecins et soignants à former les professionnels de demain et à s'investir dans la recherche et l'innovation est une garantie supplémentaire pour les patients de pouvoir accéder aux techniques et traitements les plus récents et efficaces. L'investissement important de nos médecins dans la formation des plus jeunes et dans de nombreux projets de recherche implique qu'ils seront informés des évolutions les plus récentes de leur discipline, et qu'ils pourront ainsi faire profiter leurs patients des méthodes diagnostiques et thérapeutiques les plus performantes et récentes et, au-delà, qu'ils pourront leur proposer les thérapies innovantes parfois encore en phase expérimentale, qui préfigurent la médecine de demain. Dans cette dynamique de partage des connaissances et d'innovation, le CHL continue son engagement en tant que partenaire des 24 réseaux européens de référence (ERN) mis en place par la Commission Européenne. Ces réseaux européens de référence permettent aux patients atteints de maladies complexes ou rares de bénéficier de l'avis d'experts à travers toute l'Europe.

L'inauguration en décembre 2022 du **Luxembourg Clinical and Translational Research Centre (LCTR)** a marqué un jalon important dans le paysage de la recherche médicale au Luxembourg. Cogéré par le Luxembourg Institute of Health (LIH) et le CHL, en étroite collaboration avec les Hôpitaux Robert Schuman (HRS) et le Centre Hospitalier Émile Mayrisch (CHEM), le LCTR offre désormais une plateforme unique qui renforce la collaboration entre cliniciens et chercheurs en laboratoire, en leur permettant de développer des projets communs de recherche clinique translationnelle au bénéfice des patients.

Durant ces 3 dernières années, les activités d'enseignement et de recherche au CHL n'ont cessé de s'accroître. Le nombre de stages d'étudiants en médecine a dépassé le seuil des 370 stages par an, soit une augmentation de plus de 40% en 4 ans. Les médecins en voie de spécialisation accueillis au sein des services, quant à eux, sont en augmentation de 15%. Le nombre total de stages en 2023, toutes professions médicales et soignantes confondues, atteignant **1220 stages**. La recherche, quant à elle, n'est pas en reste avec près de 20 nouvelles propositions de projets de recherche par an et plus d'une centaine d'études en cours ou en préparation.

L'année universitaire 2024-2025 verra la continuation d'une participation très active de nombreux médecins-enseignants du CHL aux programmes d'enseignement théorique et pratique de la médecine à l'Université du Luxembourg, Bachelor de Médecine, et Diplômes d'Études Spécialisées en Médecine Générale, Neurologie et Oncologie, dans une perspective de développement de ces filières. Nous nous réjouissons de cette collaboration fructueuse et de pouvoir continuer à accueillir, former et initier à la recherche les étudiants du Luxembourg, de plus en plus nombreux, qui seront nos médecins de demain. Nous nous réjouissons également de la nomination de notre collègue le Dr Pascal Stammet en tant que Professeur affilié, Directeur des études du Bachelor en Médecine de l'Université de Luxembourg, dont la mission sera de renforcer et développer le programme de Bachelor en Médecine démarré en octobre 2021 ainsi que d'encourager les jeunes étudiants à s'engager dans des études de médecine au Luxembourg.



L'ENSEIGNEMENT
AU CHL



Grâce à l'investissement sans faille de nombre de ses collaborateurs, le CHL s'impose comme un lieu de stage privilégié pour la formation pratique des étudiants, dans l'ensemble du spectre des professions de santé, de la médecine et la pharmacie aux nombreuses professions soignantes, dont infirmiers, sage-femmes/maïeuticiens, kinésithérapeutes, ou psychologues. En 2023, le nombre total d'étudiants accueillis en stage au CHL s'élevait à 882, dont 292 étudiants en médecine, 352 étudiants en soins infirmiers et 238 étudiants dans différents autres domaines. Cela représente en 2023, un total de 1220 périodes de stage sur l'année.

L'accent a toujours été mis sur la formation des futures générations de médecins, qui assureront la mission primordiale de nous soigner demain. Le CHL accueille ainsi des étudiants débutant leurs études par un stage infirmier (Pflegepraktikum), premier contact avec l'environnement de l'hôpital, des étudiants en Bachelor ou Master de médecine venant se familiariser avec l'une ou l'autre des 33 disciplines présentes au CHL, de jeune médecins plus avancés pour un stage de médecins en voie de spécialisation (MEVS, internes ou assistants) qui participent activement aux soins des patients sous la supervision des médecins expérimentés du CHL pour acquérir une spécialisation; 195 de ces MEVS ont effectué un stage au CHL en 2023. Enfin, dans le cadre de leur formation continue, le CHL accueille aussi tout au long de l'année des médecins déjà spécialistes venant parfaire leurs connaissances et/ou acquérir une technique innovante auprès d'un expert de leur spécialité.

Ces futurs professionnels de santé qui viennent passer au CHL de quelques semaines pour les étudiants à jusque 6 à 24 mois pour les MEVS, y trouvent un environnement particulièrement propice et stimulant où ils peuvent participer à la vie et aux activités de tous les services cliniques de l'hôpital. Nombre d'entre eux, séduits par leur 1er contact avec le CHL, y effectuent plusieurs stages dans différents services, témoignant ainsi de leur satisfaction quant à la qualité de l'enseignement et de l'encadrement dont ils ont bénéficié. Au-delà de l'enseignement "au lit du malade", le CHL a développé une très grande offre de formations destinées aux étudiants ou aux médecins en voie de formation. Ceux-ci peuvent participer

aux nombreuses réunions organisées, dont staffs de chaque service, réunions de concertation pluridisciplinaires, revues de dossiers fermés, où sont discutés collégialement les dossiers des patients présentant les pathologies les plus complexes et/ou rares. Parallèlement, un programme de séances d'enseignement a été mis en place qui comprend des cours et séminaires portant sur les conduites à tenir et prises en charge de pathologies fréquentes et de situations urgentes, et des ateliers pratiques dédiés à l'apprentissage des gestes techniques basiques ou plus complexes. Ce programme est organisé par la Cellule d'enseignement médical et de recherche qui est responsable, entre autres, de la gestion des stages et de l'accueil des stagiaires.

Grâce à sa position au sein de la Grande Région, à l'attrait que représentent son multilinguisme ainsi que son multiculturalisme, le CHL a pu nouer au fil des années des partenariats durables avec plusieurs universités des pays voisins et d'autres plus éloignés en Europe et, bien entendu, avec l'Université de Luxembourg. Ces partenariats s'appuient sur l'engagement du CHL dans la formation des futurs professionnels et sur la qualité pédagogique de l'enseignement dispensé; ainsi, plus de 60 médecins du CHL possèdent un titre de professeur ou d'enseignant universitaire de l'Université de Luxembourg et/ou d'une université des pays voisins.

Le CHL est **Akademisches Lehrkrankenhaus de l'Université de la Sarre**, et accueille via cette labélisation des étudiants inscrits dans les universités allemandes pour leur formation pratique de 6^{ème} année d'études médicales. ▶



Le CHL est membre à part entière du réseau hospitalier de l'**Université Catholique de Louvain** (Réseau Santé Louvain), dont il accueille chaque année environ 60 étudiants en médecine et 20 médecins en voie de spécialisation.

Le CHL a également signé des conventions avec l'**Université Libre de Bruxelles** et avec l'**Université de Iasi** en Roumanie, universités dont il accueille étudiants en médecine et/ou MEVS.

Une relation privilégiée avec l'**Université de Luxembourg** existe de longue date. Le CHL accueille depuis de nombreuses années des MEVS de la formation spécialisée de médecine générale de l'Université de Luxembourg, et 21 médecins du CHL sont maître de stage agréés pour cette formation. Cette collaboration avec UniLu s'est intensifiée sur les 3 dernières années avec la création de nouvelles formations médicales, Bachelor de médecine et cycle de spécialisation (DES) en neurologie et en oncologie. Ainsi, tous les étudiants inscrits en Bachelor viennent faire une partie de leurs stages pratiques de sémiologie au CHL, et le CHL accueille régulièrement des MEVS y effectuant leur spécialisation en oncologie ou neurologie. Enfin, 40 médecins du CHL participent aux différents modules de l'enseignement théorique magistral du Bachelor et/ou des DES d'oncologie et neurologie.

Si la pédagogie est fondamentale, les aspects pratiques, logistiques et humains nous paraissent tout aussi essentiels pour qu'un stage soit pleinement profitable. Stagiaires et MEVS, comme tout nouveau collaborateur du CHL, bénéficient de sessions d'accueil formalisées qui leur permettent de se familiariser avec le fonctionnement de l'hôpital, ses valeurs et règlements, d'y garantir leur sécurité et de rapidement y trouver leurs repères. Chaque stagiaire ou MEVS est pris en charge et encadré individuellement par un tuteur référent bien identifié qui l'accompagne tout au long de son stage. Des solutions d'hébergement sur site sont proposées pour certains types de stage. Enfin, deux personnels dédiés de la Cellule d'Enseignement Médical et de Recherche sont présents à temps plein pour aider les étudiants et MEVS à préparer, organiser et assurer le bon déroulement de leur stage, pour les informer tant sur les ressources pédagogiques offertes que sur tout autres aspect organisationnel ou pratique, et pour répondre à leurs besoins au quotidien.





› Retrouvez la liste des maîtres de stage en ligne sur www.chl.lu

LES CHIFFRES DE L'ENSEIGNEMENT MÉDICAL

58

Stagiaires étudiants en médecine en Bachelor de l'Université de Luxembourg en 2023

292

Stagiaires étudiants en médecine pour 372 périodes de stage en 2023 (2022 : 270 stagiaires étudiants en médecine pour 334 périodes de stage ; 2021 : 260 stagiaires étudiants en médecine pour 322 périodes de stage)

24

Médecins en voie de spécialisation en médecine générale à l'Université du Luxembourg en 2023 (2022 : 31 médecins en voie de spécialisation en médecine à l'Université de Luxembourg (dont 4 en spécialité Oncologie et 1 en spécialité Neurologie) ; en 2019 : 29)

15

Maîtres de stages de médecin en voie de spécialisation provenant d'Allemagne en 2023

20

Maîtres de stages de médecin en voie de spécialisation provenant de Belgique en 2023

21

Maîtres de stages de médecins en voie de spécialisation agréés par l'Université du Luxembourg pour la Formation Spécifique en Médecine Générale en 2023

171

Médecins en voie de spécialisation (autres universités) en 2023 (en 2022 : 175 ; en 2021 : 162)

3

Maîtres de stages de médecins en voie de spécialisation agréés par l'Université du Luxembourg pour la Formation Spécifique en Neurologie en 2023

3

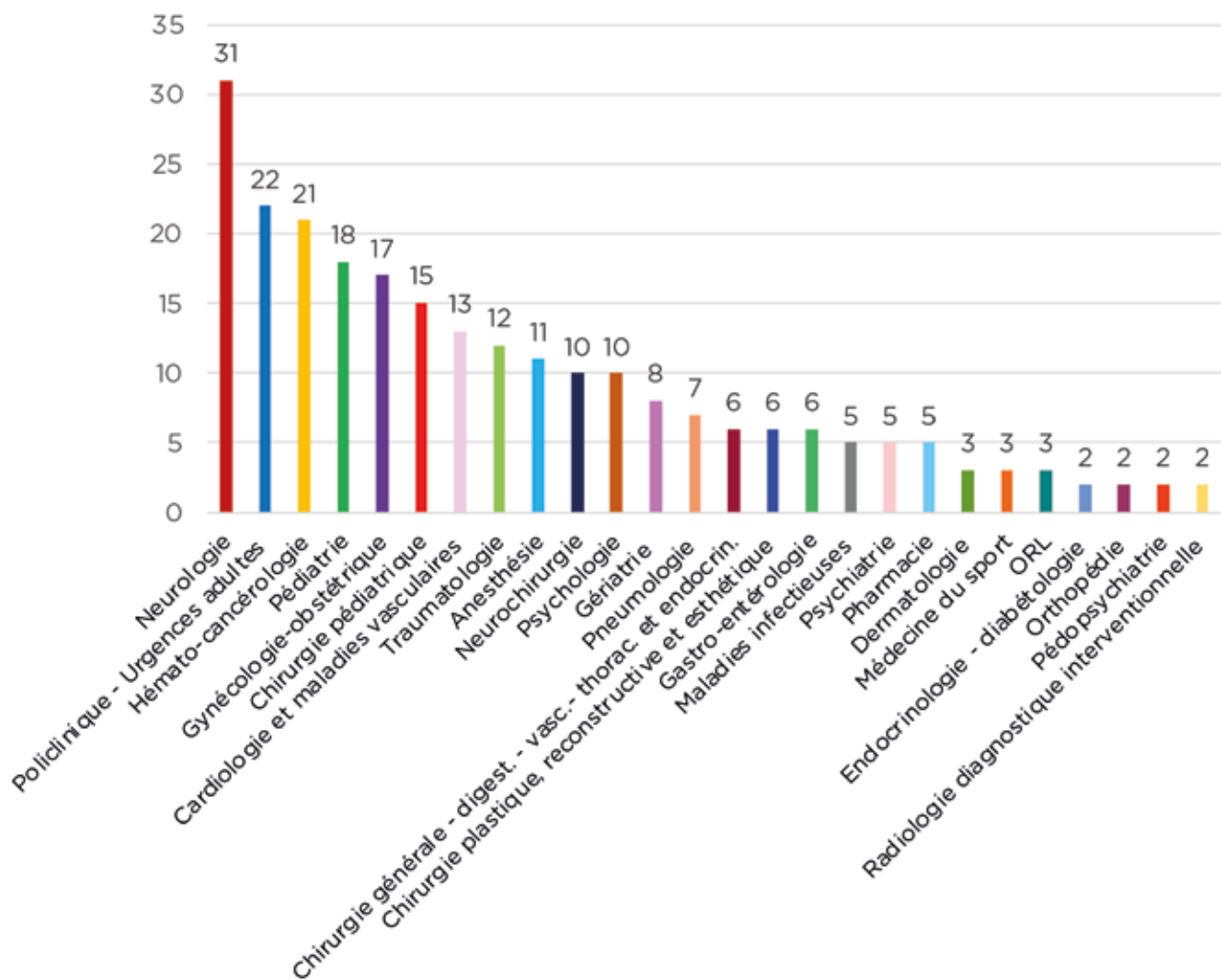
Maîtres de stages de médecins en voie de spécialisation agréés par l'Université du Luxembourg pour la Formation Spécifique en Oncologie en 2023

25

Maîtres de stages de médecin en voie de spécialisation agréés par le Ministère de la Santé du Luxembourg en 2023



NOMBRE DE STAGES D'ÉTUDIANTS EN MÉDECINE PAR SERVICE EN 2023 :



LES CHIFFRES DE L'ENSEIGNEMENT SOIGNANT

NOMBRE DE STAGES PAR AN :

2021

866

65%
étudiants du Luxembourg

49%
étudiants LTPS*

22%
étudiants de Belgique

2022

878

57%
étudiants du Luxembourg

46%
étudiants LTPS*

26%
étudiants de Belgique

2023

861

65%
étudiants du Luxembourg

57%
étudiants LTPS*

22%
étudiants de Belgique



Durant les années 2021 à 2023, la Direction des soins du CHL a accueilli chaque année environ **900** étudiants en stage dans près de 50 unités de soins/ services. Ces étudiants, provenant de sept pays européens, se forment dans dix professions de santé réglementées au Luxembourg. Les professions les plus représentées sont celles d'infirmiers et d'infirmiers spécialisés, de sage-femmes et de kinésithérapeutes, avec une prédominance d'étudiants issus du Lycée Technique pour Professions de Santé (LTPS*).

La Direction des soins du CHL organise également des stages infirmiers dans la formation en médecine (stages PflegePraktikum) pour une cinquantaine d'étudiants en moyenne par année, ainsi que des stages de formation pratique pour les pompiers du CGDIS (Corps grand-ducal d'incendie et de secours) dans les services d'urgence, de soins intensifs et au bloc opératoire. Les lycéens sont également accueillis dans les unités de soins ; représentant en moyenne 6% des étudiants stagiaires durant les années scolaires 2022 et 2023.

Daniela Collas, Directrice des soins.

Nadine Jacqmin, Attachée à la Direction des soins chargée de l'enseignement

stages@chl.lu



LA RECHERCHE
AU CHL



La mission de recherche du CHL se démarque aujourd'hui comme l'une de ses caractéristiques distinctives dans le paysage hospitalier luxembourgeois.

Encouragé par la direction du CHL, l'engagement des médecins dans de nombreux projets de recherche offre aux patients une garantie supplémentaire de pouvoir accéder aux meilleurs traitements et aux techniques les plus récentes. En effet, même si la prise en charge de la plupart des patients est conforme aux recommandations internationales en cours, l'investissement important des médecins du CHL dans des projets de recherche implique que, d'une part, ils sont au fait des évolutions les plus récentes de leur discipline et pourront faire profiter leurs patients des méthodes diagnostiques et thérapeutiques les plus à jour et performantes et que, d'autre part, ils pourront leur proposer des thérapies innovantes parfois encore en phase expérimentale.



La recherche médicale peut être fondamentale, clinique ou translationnelle. La recherche fondamentale s'effectue en laboratoire, elle cherche à mieux comprendre le fonctionnement de l'organisme et les mécanismes de l'apparition et du développement des maladies, ainsi que les approches pouvant conduire à leur guérison. La recherche clinique se focalise sur la mise au point et l'évaluation des thérapies (médicaments, implants, techniques chirurgicales,...) afin d'en identifier les plus efficaces. Elle est souvent initiée par des laboratoires pharmaceutiques ou biomédicaux, qui mettent au point de nouveaux médicaments et les proposent, de manière expérimentale, aux patients qui n'ont pu être traités de façon optimale par des moyens traditionnels, par l'intermédiaire des médecins investigateurs et dans le cadre de protocoles de recherche impliquant souvent les équipes de plusieurs hôpitaux. Enfin, la recherche translationnelle fait le lien entre la recherche fondamentale et la recherche clinique : elle utilise les résultats découverts en laboratoire pour faire évoluer la pratique clinique, en construisant des projets communs entre chercheurs en laboratoire et praticiens. Au CHL, cohabitent la **recherche translationnelle et clinique**, avec un accent mis sur cette dernière, avec la participation à de nombreuses études de phase II à IV et plus récemment, au cours des dernières années, à des études de phase I, la phase initiale de développement et test d'un nouveau traitement.

Aujourd'hui, près de cinquante ans après la création de l'hôpital, le CHL poursuit son engagement dans un large éventail d'études. Les axes princi-

aux de recherche se concentrent autour des maladies les plus fréquentes et/ou les plus complexes, notamment le cancer, les allergies, les affections de l'appareil locomoteur, les maladies infectieuses, les maladies neurodégénératives, les maladies cardiovasculaires, les maladies respiratoires et O.R.L, les pathologies digestives et les maladies pédiatriques.

La réputation des médecins-chercheurs du CHL dans ces domaines, forgée au fil des années grâce aux projets menés, aux résultats obtenus et aux publications dans des revues scientifiques de renom, est reconnue tant au Luxembourg qu'à l'international, favorisant ainsi de nouvelles collaborations.



L'inauguration en décembre 2022 du Luxembourg Clinical and Translational Research Centre (LCTR) a marqué un jalon important dans le paysage de la recherche médicale au Luxembourg. Cogéré à la fois par le LIH et le CHL, en étroite collaboration avec les Hôpitaux Robert Schuman (HRS) et le Centre Hospitalier Émile Mayrisch (CHEM), le LCTR offre désormais une plateforme unique qui renforce la collaboration entre les cliniciens et les chercheurs en laboratoire, en leur permettant de développer des projets de recherche clinique translationnelle au bénéfice des patients. Le LCTR a bénéficié d'un soutien financier (2020-2023) par le Fonds Européen de Développement Régional (FEDER-convention 2018-04026-21).



Les liens tissés au fil des années avec les différents laboratoires et départements du Luxembourg Institute of Health (LIH) et de l'Integrated Biobank of Luxembourg (IBBL) ont permis, et permettent, le développement de nombreux projets, de la collection d'échantillons de tumeurs cancéreuses à la recherche de biomarqueurs des allergies ou au recrutement et suivi de patients bénéficiaires de traitements expérimentaux. De nouvelles collaborations se sont aussi mises en place ces dernières années avec le Luxembourg Center for Systems Biomedicine (LCSB) et le Laboratoire National de Santé (LNS), autour du diabète, des maladies neurodégénératives, du cancer et plus récemment de la COVID-19. Enfin, de nombreuses études cliniques sont multicentriques et permettent au CHL de s'inscrire dans des réseaux de partenaires composés d'hôpitaux ou d'instituts de recherche européens ou internationaux.

Grâce à une politique institutionnelle volontaire et à la forte implication de ses médecins, le CHL est engagé actuellement dans plus de 100 études cliniques en cours ou en préparation, recrutant jusqu'à présent près de 8500 patients dans des études cliniques de phases I à IV (avec médicament ou dispositif médical) ou des études observationnelles, réalisées en interne ou en collaboration avec des partenaires académiques et industriels. Ses médecins participent en moyenne à plus de 150 publications scientifiques par an.



Pour renforcer la gestion de ces projets de recherche, le CHL a créé en 2014 la Cellule d'Enseignement Médical et de Recherche (CEMR), unité spécifiquement dédiée à la recherche et à la formation. Cette unité a, en ce qui concerne le volet recherche, pour objectif de faciliter la recherche des médecins du CHL, ainsi qu'à établir et renforcer les collaborations avec les instituts de recherche du pays. Elle garantit également que tous les aspects juridiques, administratifs et financiers de chaque projet de recherche soient traités conformément aux réglementations en vigueur et en respectant les normes de qualité internationales telles que les Bonnes Pratiques Cliniques (Guidelines for Good Clinical Practices - ICH-GCP E6 R2).



› Retrouvez la liste des des publications en ligne sur www.chl.lu

LES CHIFFRES DE LA RECHERCHE

ÉTUDES CLINIQUES
EN COURS ET EN
PRÉPARATION :

2021

126

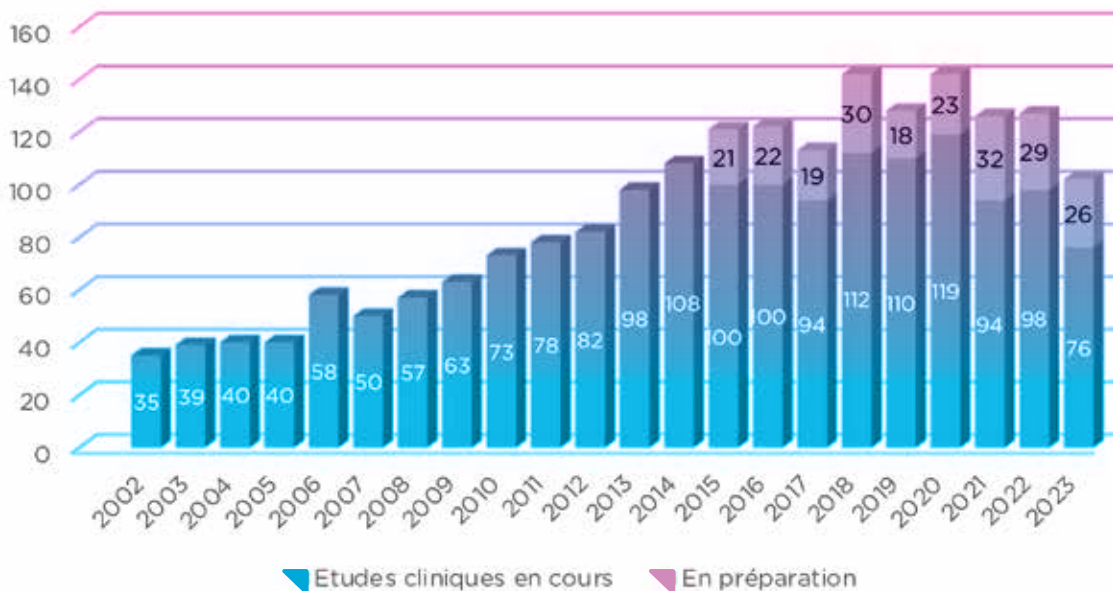
2022

127

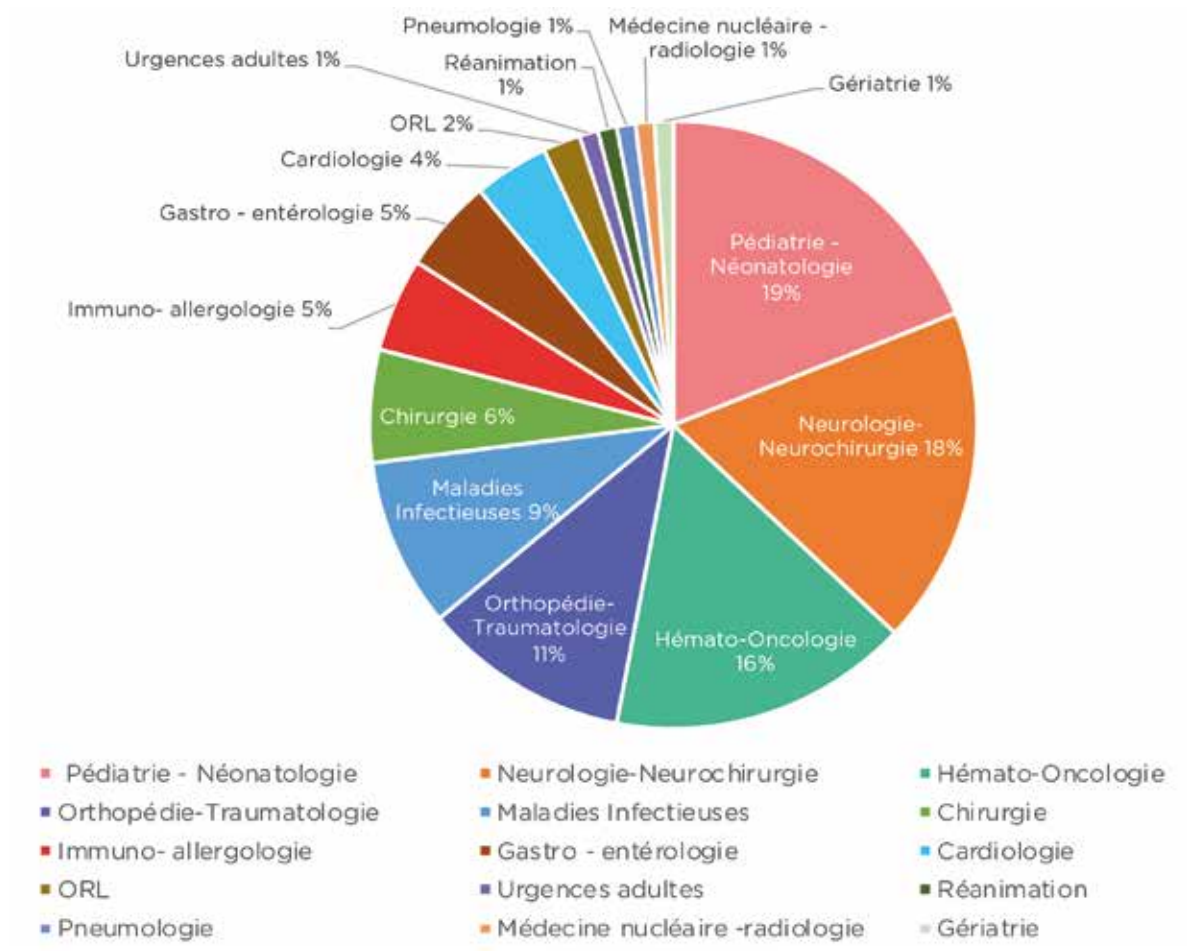
2023

102

NOMBRE D'ÉTUDES CLINIQUES EN COURS
ET EN PRÉPARATION PAR ANNÉE :



ÉTUDES CLINIQUES PAR AIRE THÉRAPEUTIQUE EN 2023 :



56

Médecins chercheurs en 2023

8409

Patients ayant participé à des projets de recherche jusqu'en 2023

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES INTERNATIONALES :

158

Publications scientifiques en 2023
(facteur d'impact moyen : 7.15)

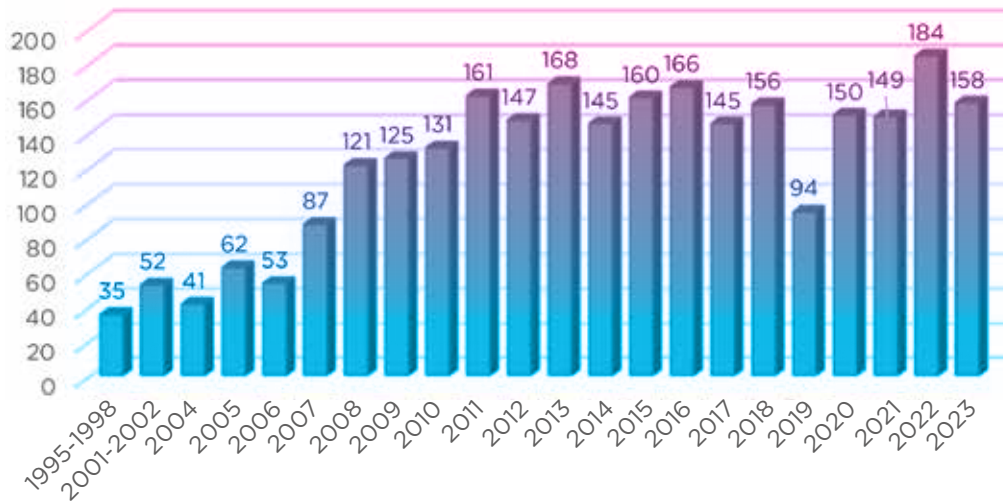
184

Publications scientifiques en 2022
(facteur d'impact moyen : 8.17)

149

Publications scientifiques en 2021
(facteur d'impact moyen : 9.02)

NOMBRE DE PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES PAR AN :



PUBLICATIONS DANS LE TOP 5 DES REVUES MÉDICALES DE RÉFÉRENCES MONDIALE :

2014 1 Lancet 1 JAMA 1 NEJM	2015 1 NEJM	2016 1 NEJM	2017 1 NEJM 2 JAMA 1 Science	2018 1 Lancet	2019 1 NEJM	2020	2021 1 NEJM	2022 1 Lancet 1 NEJM	2023 2 Nature Medicine
			2017 FI Moy. 5.84	2018 FI Moy. 5.87	2019 FI Moy. 6.33	2020 FI Moy. 5.71	2021 FI Moy. 9.02	2022 FI Moy. 8.78	2023 FI Moy. 7.15



TÉMOIGNAGES



Dr Michael Dang, médecin en voie de spécialisation en onco-hématologie

Michael Dang Phuoc est médecin en voie de spécialisation (MEVS). Il est actuellement en 3^e année de formation en oncologie à l'Université du Luxembourg pour obtenir le **Diplôme d'Etudes Spécialisées en Oncologie Médicale (DES-ONCO)**. Il s'agit d'un programme de formation de 5 années à temps plein.

Michael Dang Phuoc a effectué son cursus scolaire au Luxembourg, ensuite, après avoir fait une année de médecine à l'Université de Luxembourg, il est allé à l'Université Pierre & Marie Curie à Paris VI pendant 5 ans où il a passé sa formation de médecine générale. Michael Dang Phuoc est ensuite revenu au Luxembourg pour faire une année de médecine interne (reconnue dans son parcours), et faire sa spécialisation en oncologie, formation qui existe depuis octobre 2021 à l'Université de Luxembourg.

▶ Qu'est-ce qui vous a amené au CHL ?

Michael Dang Phuoc : « J'ai choisi de me former au CHL, car il y a toujours eu un lien avec ma famille : je suis né au CHL et mes parents travaillent dans cet hôpital. Ce qui m'a motivé initialement à venir faire ma spécialisation au CHL, c'est que, lorsque j'ai fait ma formation de médecine générale à Paris, j'ai eu connaissance que le Pr Dr Guy Berchem, médecin au CHL, est très actif dans la recherche en oncologie. Le Pr Dr Guy Berchem est actuellement mon maître de stage. Cela fait maintenant 3 ans que je me forme au CHL, j'ai également passé 6 mois au Centre Hospitalier Emile Mayrisch. Au mois d'octobre, j'irai faire une année en Allemagne, plus précisément à Heidelberg, où se situe le Deutsches Krebsforschungszentrum ou DKFZ, afin de me spécialiser dans un domaine passionnant : la génétique tumorale. Mon objectif, après cette année en Allemagne, est de revenir travailler au Luxembourg. Ma famille habite au Luxembourg, et j'ai un attachement spécial au CHL. »

▶ Le CHL est-il un bon lieu de stage de formation ?

Michael Dang Phuoc : « Le CHL est un excellent lieu de stage, surtout lorsque l'on souhaite se spécialiser en oncologie. Le CHL est en effet le seul hôpital au Luxembourg à disposer d'un grand service d'hémo-oncologie, et une activité de recherche assez développée dans ce domaine. Au-delà de cela, l'équipe soignante (infirmiers, médecins...) est extraordinaire. Le CHL est un très bon environnement pour faire sa spécialisation. » ▶



► **Comment décriveriez-vous le plan d'apprentissage au niveau professionnel et humain ?**

Michael Dang Phuoc : « Ce que j'apprécie fortement au CHL, c'est qu'il se différencie des hôpitaux universitaires que l'on retrouve, par exemple, à Paris où les services sont toujours très spécialisés. Dans ces hôpitaux universitaires, les services d'oncologie accueillent des patients qui ont des pathologies cancéreuses assez rares. Dès lors, en tant que MEVS, on voit uniquement certaines pathologies durant notre stage. Au CHL, on a la chance de voir un plus grand panel de pathologies cancéreuses, à côté des cas rares. C'est, à mon sens, un énorme point fort. »

► **Travaillez-vous sur un projet de recherche spécifique ?**

Michael Dang Phuoc : « Oui, je réalise une étude rétrospective observationnelle basée sur l'acquisition de données de 100 patients admis dans le service d'oncologie du CHL chez qui on a procédé à une analyse génétique tumorale, complétée par une interprétation des résultats par un tumor board moléculaire (panel d'experts multidisciplinaires) qui proposait un traitement ciblé en fonction de la génétique tumorale du patient. L'objectif de ce processus d'analyses est de proposer une médecine de précision personnalisée pour chaque patient en fonction de sa génétique. Mon étude a pour but d'examiner tout ce processus mis en place au CHL, à le comparer avec les résultats internationaux et, ainsi, être en mesure de déterminer si les patients pris en charge au CHL ont eu un bénéfice en termes de survie. » Grâce au soutien de la Cellule de Recherche du CHL et au Dr Pochesci, l'étude a démarré en août 2023 et les résultats seront bientôt disponibles.

► **Pourquoi vous intéressez-vous aux cancers génétiques ?**


Michael Dang Phuoc : « Par le passé, les traitements oncologiques étaient quasiment exclusivement basés sur l'analyse anatomo-pathologique (tissus et cellules) des tumeurs. Aujourd'hui, on s'appuie de plus en plus sur des traitements personnalisés qui sont développés en fonction de la génétique des tumeurs (qui est très variable). On sait que, en fonction de la génétique, la tumeur va répondre différemment à différents traitements ciblés. »

► **Pourquoi avoir fait votre formation de médecine générale en France plutôt qu'en Belgique ?**

Michael Dang Phuoc : « En France, la formation de base en médecine est beaucoup plus axée sur les stages à l'hôpital, et ceux-ci se font plus tôt dans le cursus. C'est très attrayant, car cela permet de découvrir plus de spécialités avant de choisir la voie de spécialisation que nous allons prendre. Et puis, c'est également plus motivant d'étudier la médecine quand on est en mesure de voir son application pratique sur le terrain. »

► **Combien êtes-vous d'étudiants en voie de spécialisation en oncologie à l'Université du Luxembourg ?**

Michael Dang Phuoc : « Pour l'instant, nous sommes seulement trois étudiants en voie de spécialisation oncologie (en 1^{ère} et 2^e année) à l'Université de Luxembourg. Cela se développe doucement. Normalement, ce chiffre devrait augmenter chaque année. L'Université de Luxembourg prévoit un maximum de 5 étudiants en oncologie par année d'étude. Les conditions actuelles pour passer l'examen d'entrée sont de maîtriser l'allemand, le français et l'anglais. C'est pourquoi l'examen d'entrée, qui se présente comme un questionnaire à choix multiples sur des sujets de médecine, est divisé en deux parties : l'une comportant des questions en allemand et l'autre, des questions en français. »

 **Comment se passe votre intégration à l'Université de Luxembourg ? En êtes-vous content ?**

Michael Dang Phuoc : « Mon intégration à l'Uni se passe très bien. Le grand point fort de l'Université c'est que, comme il s'agit d'une petite université et que le professeur de formation d'oncologie médicale à l'Uni est le Dr Guy Berchem, nous avons la chance de bénéficier d'une plus grande souplesse dans la réalisation de nos stages et d'un suivi plus personnalisé. Par exemple, lorsque l'on étudie la médecine en France, trouver un lieu de stage à l'étranger est plus compliqué. Il faut pouvoir justifier de l'intérêt de son stage ou encore de vérifier s'il est reconnu ou non dans la formation. Alors que le stage que je vais passer l'année prochaine à Heidelberg au « Deutsches Krebsforschungszentrum » est une chance incroyable. J'ai eu cette place sans trop de difficulté. Pour ce stage à l'étranger, je serai payé par le Ministère de la Santé. Si nous voulons vraiment aller dans des grands centres où il y a beaucoup de compétition pour avoir une place, nous avons un réel avantage lorsque l'on intègre l'Université de Luxembourg. »





TEMOIGNAGES



Dr Finn Jelke, médecin en voie de spécialisation en neurochirurgie et étudiant MD-PhD

Finn Jelke est originaire du nord de l'Allemagne. Il a commencé ses études de médecine en Sarre à Hambourg en 2014 et a obtenu son **Diplôme de médecin généraliste en 2021**. Actuellement, Finn Jelke a entamé sa 3^e année en tant que médecin en voie de spécialisation (MEVS) en neurochirurgie, il lui reste encore 3 ans pour atteindre les 6 années requises pour cette spécialité.

► Pourquoi avoir choisi le CHL comme lieu de formation ?

Finn Jelke : « Lorsque j'ai effectué mon stage au CHL, j'ai découvert le service de neurochirurgie ainsi que l'équipe médicale. Ce stage et l'ambiance au sein de l'équipe m'ont beaucoup plu et le Dr. Frank Hertel, chef de service, médecin neurochirurgien au CHL, m'a par ailleurs proposé de réaliser une thèse en collaboration avec lui. Pour obtenir le diplôme de docteur en médecine, il est nécessaire de mener des recherches durant sa période de formation. J'ai profité de cette opportunité et je travaille désormais avec lui sur le projet d'étude « INSITU ». Cette étude a pour but

d'évaluer la précision diagnostique de technologies laser de pointe, comme la spectroscopie Raman (RS) et la tomographie par cohérence optique (OCT), dans le diagnostic de tumeurs en la comparant aux méthodes conventionnelles de diagnostic (histopathologie, tomographie par ordinateur, etc.). »

► Que pouvez-vous me dire sur votre expérience d'apprentissage sur le plan professionnel et humain ?

Finn Jelke : « Comme nous travaillons en équipe, l'atmosphère est très positive et collaborative. Nous sommes constamment en apprentissage et échangeons régulièrement entre nous. Pour favoriser notre développement professionnel, nous organisons dans le service des formations destinées tant aux médecins qu'aux équipes infirmières. De plus, les médecins ont leurs propres cercles de partage de connaissances, où nous discutons des articles actuels pertinents. En ce qui concerne la pratique médicale, nos maîtres de stage sont toujours présents pour nous guider et nous enseigner les meilleures pratiques. Ils veillent à ce que nous abordions chaque tâche avec soin, et en considérant tous les détails importants. » ►



► Pourquoi le CHL est-il selon vous un bon lieu de formation ?

Finn Jelke : « J'ai eu la chance de découvrir d'autres systèmes d'enseignement en médecine, notamment le système allemand, et ce qui est frappant comme différence, c'est l'échange interpersonnel qui existe au Luxembourg. En Allemagne, il existe une grande hiérarchie, ce qui rend difficile la communication avec les chefs de service. En revanche au Luxembourg et notamment au CHL, cette hiérarchie est beaucoup moins présente, ce qui nous permet en tant que MEVS d'échanger facilement avec les chefs de service. Il n'y a pas de barrières pour poser des questions et nous avons l'opportunité d'apprendre rapidement. »

► Travaillez-vous sur un projet de recherche spécifique ?

Finn Jelke : « Je participe activement à un projet de recherche en neurochirurgie sous la direction du Dr Hertel. En collaboration avec d'autres collègues, nous avons lancé pour la première fois au Luxembourg un programme de recherche en neurochirurgie, en partenariat avec l'Université de Luxembourg. Mon implication dans ce projet se déroule dans le cadre de ma formation en neurochirurgie. Nous effectuons des recherches cliniques axées sur l'application de différentes thérapies, en mettant l'accent sur les possibilités d'immunothérapie et d'autres traitements pour les tumeurs. Cette étude clinique a pour but d'évaluer la **précision diagnostique de technologies laser de pointe**, comme la spectroscopie Raman (RS) et la tomographie par cohérence optique (OCT), dans le diagnostic de tumeurs cérébrales, en les comparant à d'autres méthodes conventionnelles de diagnostic (histopathologie, tomographie par ordinateur, etc.). A cet égard, nous avons approfondi nos connaissances dans la spectroscopie Raman, une technique d'analyse chimique utilisée pour identifier la structure des molécules présentes dans un échantillon. Avant de soumettre les échantillons de tissus à l'anatomopathologiste, nous procédons à des analyses par **spectroscopie Raman** puis nous exploitons des algorithmes d'apprentissage automatique (machine learning) ainsi que des planificateurs, de manière à différencier les différents types de tumeurs. Cette approche nous permet de **mieux prédire l'efficacité de certains traitements**, telle la chimiothérapie.

Après plusieurs années de recherche au moyen d'un spectroscope traditionnel, nous envisageons désormais d'intégrer une sonde équipée d'un spectroscope directement sur le site opératoire.

Ce projet de recherche en neuroimmunologie nous offre également l'opportunité d'**explorer l'application de nouvelles techniques au sein du bloc opératoire** pour faciliter les opérations chirurgicales en neurochirurgie. Dans cette optique, nous nous intéressons particulièrement à la stimulation cérébrale transcrânienne (TMS), utilisée en préopératoire pour stimuler des zones ciblées du cerveau (motricité, langage, mémoire,...) par l'émission de champs électromagnétiques. Ces zones identifiées sont ensuite marquées sur les images IRM cérébrales, fournissant ainsi au neurochirurgien des repères en peropératoire pour ne pas léser ces zones fonctionnelles du cerveau. L'intégration de toutes ces méthodes vise à offrir un meilleur traitement au patient.»

► En quoi la neurochirurgie est-elle une spécialité enrichissante ?

Finn Jelke : « La neurochirurgie traite des pathologies du système nerveux central, qui sont souvent complexes et délicates. Les cas traités peuvent être variés, allant des tumeurs cérébrales aux malformations congénitales, en passant par les traumatismes crâniens et les hernies discales. La diversité des cas et les défis qu'ils présentent - mais aussi les compétences manuelles requises, la variété des interventions chirurgicales et les avancées technologiques - rendent cette spécialité médicale stimulante. Un atout supplémentaire offert par cette spécialité réside dans le fait que les neurochirurgiens travaillent en étroite collaboration avec d'autres spécialités médicales, tels que les neurologues, les endocrinologues, les oncologues et les pédiatres. Cette collaboration interdisciplinaire enrichit l'expérience professionnelle. »





› Retrouvez la liste des publications en ligne sur www.chl.lu

AUTOUR DU CANCER



Le mot «cancer» est générique. Il recouvre plus de 200 types de maladies, différentes dans leur origine, leur développement et leur traitement, selon les cellules dans lesquelles elles sont apparues. Le cancer, au Luxembourg, est la première cause de mortalité chez les hommes, la seconde chez les femmes. Lutter contre le cancer, c'est bien entendu prévenir et traiter la maladie, mais c'est aussi chercher de nouveaux traitements, plus efficaces, qui permettront de guérir un plus grand nombre de personnes en leur offrant une meilleure qualité de vie. Au Luxembourg, le Plan national cancer, élaboré sous l'égide du Ministère de la Santé, cherche à fédérer l'ensemble des acteurs impliqués, dont le CHL, autour de grands objectifs à atteindre.

Le CHL s'est traditionnellement impliqué dans la recherche sur le cancer par l'engagement de plusieurs de ses médecins, non seulement spécialisés en cancérologie mais aussi dans d'autres disciplines, comme la pneumologie, la neurochirurgie ou la gastroentérologie. Comme pour le traitement et le suivi clinique du cancer, la recherche est souvent multidisciplinaire, impliquant plusieurs spécialités médicales et des approches différentes d'un même problème. À ce jour, les médecins du CHL participent et sont à l'initiative :

- › de projets de recherche fondamentale, soit par leur contribution à des collections d'échantillons de tumeurs cancéreuses, soit par leur participation aux travaux de recherche fondamentale menés au sein d'institutions partenaires comme le LIH ou le LCSB,
- › de projets de recherche translationnelle qui, grâce aux résultats de la recherche fondamentale, développent des options de traitements en établissant ainsi un pont entre la recherche fondamentale et la recherche clinique,
- › de projets de recherche clinique, d'essais cliniques de médicaments et de traitements expérimentaux pour les patients.



Les collectes d'échantillons et projets fondamentaux en laboratoire

Tumeurs cérébrales

Projet de médecine personnalisée des tumeurs cérébrales, collecte d'échantillons



Étude PRECISION PDX:

Médecine personnalisée pour patients atteints de tumeur cérébrale: de la recherche fondamentale vers des modèles précliniques

- › Promoteur: Luxembourg Institute of Health (LIH) – PI scientifique: Pr S. Niclou et Dr Anna Golebiewska, PhD
- › Médecin investigateur: Priv.-Doz. Dr Hertel (Service national de neurochirurgie)
- › Étude clinique non interventionnelle – collecte de données, d'imageries et d'échantillons biologiques

Neurochirurgien au CHL, le Dr Frank Hertel et son équipe participent depuis plusieurs années à l'étude Precision-PDX (anciennement appelée ADAPT – capacités d'adaptation des tumeurs cérébrales), menée par le laboratoire NORLUX de Neuro-Oncologie du LIH. La collecte d'échantillons permet de développer, des modèles précliniques des tumeurs cérébrales uniques à chaque patient afin d'élaborer dans le futur des traitements de façon personnalisée. La disponibilité de modèles précis et crédibles qui reflètent la totalité des variations génétiques observées dans les cancers du cerveau et qui permettent de prédire de manière fiable la sensibilité des tumeurs à de nouveaux traitements personnalisés est donc d'importance vitale dans le contexte de l'oncologie translationnelle. Le Dr Hertel propose aux patients intéressés par le projet de conserver un échantillon de la tumeur prélevée lors de l'intervention chirurgicale qu'ils ont subie. Cet échantillon est ensuite analysé puis stocké dans les laboratoires du LIH. Depuis le début de l'étude, plus de 1200 échantillons ont été recueillis, apportant aux chercheurs un matériel conséquent leur permettant analyse, comparaison et réflexion sur l'évolution des tumeurs cérébrales.¹

¹ Patient-derived organoids and orthotopic xenografts of primary and recurrent gliomas represent relevant patient avatars for precision oncology. Golebiewska A, Hau AC, Oudin A, Stieber D, Yabo YA, Baus V, Barthelemy V, Klein E, Bougnaud S, Keunen O, Wantz M, Michelucci A, Neirinckx V, Muller A, Kaoma T, Nazarov PV, Azuaje F, De Falco A, Flies B, Richart L, Poovathingal S, Arns T, Grzyb K, Mock A, Herold-Mende C, Steino A, Brown D, May P, Miletic H, Malta TM, Noushmehr H, Kwon YJ, Jahn W, Klink B, Tanner G, Stead LF, Mittelbronn M, Skupin A, Hertel F, Bjerkvig R, Niclou SP. Acta Neuropathol. 2020 Dec;140(6):919-949

Tumeurs cérébrales

Étude BrainStorm: Plateforme de recherche clinique pour l'optimisation de la prise en charge thérapeutique des métastases cérébrales



- › Promoteur : Institut Jules Bordet, Belgique
- › Investigateur principal : Dr Duhem (service d'hémo-oncologie)
- › Partenaire : Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique CIEC (LIH)
- › Étude clinique interventionnelle - collecte d'échantillons biologiques



Cette étude est organisée au sein du réseau collaboratif Oncodistinct auquel le CHL appartient. Elle a pour but d'améliorer les connaissances scientifiques sur les causes de l'apparition des métastases cérébrales et de permettre le développement des nouvelles stratégies de traitement.

Pour cette étude, les patients atteints d'un cancer métastatique (migration de cellules cancéreuses d'un cancer primitif vers d'autres organes) sont invités à autoriser la collecte d'échantillons de tissu tumoral ainsi que de sang et de liquide cébrospinal. Les échantillons sont collectés au début de la participation à l'étude, mais aussi lorsqu'une progression du cancer au niveau du système nerveux central (cerveau et/ou moelle épinière) est observée.

Cancer du cerveau et du système nerveux



Étude INSITU : Spectroscopie et imagerie per-opératoire dans le diagnostic rapide de tumeurs du système nerveux

- › Promoteur : CHL
- › Médecin investigateur : Priv.-Doz. Dr Hertel (Service de neurochirurgie)
- › Étude clinique non interventionnelle - collecte d'échantillons biologiques

L'étude INSITU explore les possibilités de diagnostic des tumeurs durant les interventions chirurgicales grâce à la spectroscopie Raman (RS) (méthode permettant la détection et la caractérisation de la composition moléculaire des tumeurs) ainsi que la tomographie par cohérence optique (OCT) (utilise la propriété d'interférence de la lumière afin d'obtenir des images de tissus biologiques) et les compare aux méthodes conventionnelles (histopathologie, imagerie). Au cours de l'opération, des biopsies tumorales sont mesurées à l'aide d'un appareil robotisé unique en son genre (système SOLAIS®, Synaptive, Canada). Les mesures sont corrélées a posteriori avec le diagnostic pathologique établi, à la génétique et l'épigénétique. Puis l'algorithme de classification est entraîné à l'aide de méthodes d'apprentissage automatique (machine learning).

Les données générées ces dernières années dans le cadre de l'étude INSITU (plus de 12 000 spectres individuels) ont permis de générer avec succès l'algorithme de classification pour distinguer d'importantes tumeurs cérébrales et leurs structures cérébrales environnantes, par exemple, les méningiomes, les gliomes, les tumeurs hypophysaires. D'autres types de tumeurs seront également étudiées.

En outre, la composition chimique des tumeurs peut être analysée par spectroscopie Raman. Cela permet de tirer des conclusions sur la pathogénèse des tumeurs. De plus, il existe un potentiel de découverte spectroscopique de nouveaux points d'attaque thérapeutiques.

Grâce aux classificateurs préparés, des sondes RS pourraient à l'avenir être utilisées directement dans le site opératoire pour contrôler l'ablation et compléter l'analyse histopathologique au cours de l'opération. Une participation à une étude internationale multicentrique pour tester des sondes RS intra-opératoires est prévue.

Dans le même temps, la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) (application d'une impulsion magnétique sur le **cortex cérébral** à travers le **crâne**) permet d'identifier la fonction exacte des réseaux de fibres représentés dans la tractographie au moyen de l'imagerie par résonance magnétique. Le tissu fonctionnel peut ainsi être mieux représenté.

Les méthodes examinées dans cette étude offrent le potentiel d'améliorer durablement la précision des opérations des tumeurs cérébrales.

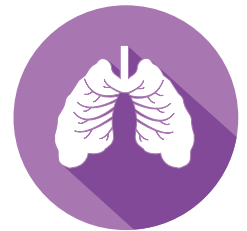
Ce projet de recherche innovant est mené en collaboration avec le Service national de neurochirurgie du CHL, le LIH, et le LNS. Il est financé par la Fondation Cancer et le Fonds National de Recherche (FNR).



► Recherche translationnelle - recherche clinique et développement de nouvelles thérapies

Cancer du poumon

Étude ImMi-Tx:
Recherche translationnelle afin d'identifier de nouveaux biomarqueurs pronostiques de l'immunothérapie



- › **Promoteur:** Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) et Université de Luxembourg
- › **Investigateur principal:** Dr Guy Berchem (Oncologue au Service Hématologie / Hémato-Oncologie / Cancérologie CHL)
- › **Aire thérapeutique:** cancer du poumon
- › **Thèse:** Dr Patrick Dang, superviseurs : Pr Philippe Wilmes (UL), Dr Guy Berchem (CHL)
- › Étude de recherche translationnelle, interventionnelle et nationale

Cette étude de recherche translationnelle est le résultat d'une collaboration entre le CHL, l'Université de Luxembourg et le LIH.

Le but de l'étude est de mieux comprendre les mécanismes qui permettent aux cellules de la tumeur de devenir résistantes au traitement d'immunothérapie et d'améliorer le traitement des patients.



Pour ce faire, les patients atteints d'un cancer du poumon métastatique, pour lesquels est planifié un traitement d'immunothérapie (traitement visant à réactiver le système immunitaire du patient contre les cellules du cancer), sont invités à autoriser la collecte d'échantillons de selles, de sang ainsi que de tissu tumoral. Les échantillons sont collectés au début de la participation à l'étude, avant de commencer le traitement d'immunothérapie, et enfin à intervalles réguliers pour toute la durée de participation à l'étude.

Cette étude, fait partie intégrante de la thèse du Dr Patrick Dang, médecin en voie de spécialisation en onco-hématologie et étudiant MD-PHD à l'université de Luxembourg dans le cadre du DTU I2TRON (Doctoral Training Unit : integrating immune strategies for translational research in oncology and neurology). Unité de formation doctorale financée par le FNR via le programme PRIDE. L'étude est également soutenue par la Fondation Cancer.



Cancer gastro-intestinal et tumeurs cérébrales



Étude Pilot-PFP : Étude pilote visant à étudier le Profil Fonctionnel Personnalisé (PFP) chez des patients atteints d'un cancer gastro-intestinal métastatique (mGIC) ou d'un glioblastome récurrent (rGBM)

- › Promoteur: Luxembourg Institute of Health (LIH)
- › Investigateur coordinateur et investigateur principal au CHL : Dr Guy Berchem (oncologue au CHL)
- › Chercheur Investigateur: Pr Dr Michel Mittelbronn (LIH)

Étude clinique interventionnelle nationale sans implication médicamenteuse - de type «test compagnon» (test permettant de sélectionner les patients chez lesquels le traitement de thérapie ciblée est susceptible d'apporter un bénéfice).

La mise en place de la recherche translationnelle, souvent décrite comme un parcours entre le laboratoire et le chevet du patient, est une étape nécessaire pour ouvrir la voie à une médecine de précision tenant compte du caractère unique de chaque patient.

Dans ce cadre, le CHL participe depuis juin 2019 à l'étude Pilot-PFP qui explore le Profil Fonctionnel Personnalisé chez des patients atteints d'un glioblastome récurrent ou d'un cancer métastatique gastro-intestinal. L'originalité du projet est la mise au point d'une plateforme de profilage des médicaments basée sur une culture en 3D des cellules cancéreuses dérivées de la tumeur même du patient.

La plateforme établit ainsi un profil de sensibilité - profil de réponse - aux différents médicaments testés et offre pour le médecin un support pour un choix plus grand de traitements possibles.

En élargissant la palette des traitements possibles, la plateforme PFP pourrait fournir des solutions de traitement personnalisé pour chaque patient.

L'étude Pilot-PFP est conçue et réalisée par le LIH et met en valeur les interactions entre de nombreux partenaires nationaux comme le Centre Hospitalier du Luxembourg (CHL), les Hôpitaux Robert Schumann (HRS) et le LNS. La mise en place de l'étude au CHL est faite avec le support du CIEC (LIH). Depuis le démarrage de l'étude au CHL, 20 patients (sur un total de 30 attendus) ont participé à l'étude.



Cancer du sang et de la moelle osseuse



Évaluation de la tolérance et de l'efficacité de l'association d'un nouveau traitement ciblé à la chimiothérapie standard

- › Promoteur : HOVON
- › Investigateur principal au CHL : Dr Laurent Plawny (oncologue au CHL)
- › Partenaires : CHL, LIH (CIEC)
- › Étude clinique interventionnelle de phase III



La leucémie myéloïde aiguë affecte les cellules de la moelle osseuse qui forment normalement les cellules du sang. Les cellules leucémiques ne sont pas capables de se différencier en cellules matures du sang et ont la capacité de proliférer de manière incontrôlée.

Les syndromes myélodysplasiques sont un ensemble des maladies de la moelle osseuse caractérisées par la production insuffisante de cellules sanguines matures. Les cellules immatures produites ne fonctionnent pas correctement.

Les syndromes myélodysplasiques ainsi que la leucémie myéloïde aiguë peuvent exprimer des mutations génétiques, notamment les mutations des gènes IDH-1 et IDH-2 chez 20% des patients qui pourraient bénéficier d'un traitement ciblé.

En collaboration avec la fondation Hovon, le Dr Plawny, hématologue au CHL, participe à une étude clinique dont le but est d'évaluer si l'adjonction d'un médicament ciblé contre les mutations des gènes IDH-1 et IDH-2 (Ivosidenib ou Enasidenib) à la chimiothérapie standard améliorerait le résultat du traitement actuel. Les patients sont repartis dans deux groupes aléatoirement. Tous les participants recevront la chimiothérapie standard et, soit le médicament ciblé, soit le placebo (comprimé qui ne contient aucun médicament). Comme pour toutes les études cliniques, les patients acceptant de participer reçoivent toutes les informations nécessaires, signent un consentement éclairé et peuvent décider de se retirer de l'étude à tout moment.

Tumeurs solides



Etude ON-TRK :
Collection de données pour l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité d'un médicament dans le traitement d'un cancer porteur d'une mutation du gène NTRK

- › Promoteur : Bayer
- › Investigateur principal : Dr Guy Berchem (oncologue au CHL)
- › Aire thérapeutique : Cancers avec mutation NTRK
- › Étude clinique observationnelle de phase 4

Des altérations génétiques, telles que des mutations ou des fusions, ont été détectées dans les cellules de plusieurs cancers et cela a mené au développement de nouveaux traitements ciblés. Le Larotrectinib par voie orale, est actuellement la thérapie standard pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion du gène NTRK.

L'étude ON-TRK a pour but d'évaluer la sécurité du Larotrectinib dans le cadre de la pratique clinique. Tous les patients en traitement avec le Larotrectinib, adultes ou enfants, pourront être invités à participer à cette étude.

► Enseignement médical

Le service d'hémo-oncologie s'implique activement dans la formation des futurs médecins et accueille, chaque année, des étudiants en médecine. En 2022, 21 étudiants en médecine ont bénéficié d'un stage dans le service. Des étudiants provenant d'universités européennes sont également accueillis au CHL. Au cours de l'année scolaire 2021-2022, 16 étudiants en provenance d'universités étrangères ont effectué un stage dans ce service. Ces derniers provenaient majoritairement d'universités belges. Depuis la mise en place du Diplôme d'Études Spécialisés (DES) en oncologie médicale à l'Université de Luxembourg, le CHL accueille également chaque année des étudiants de ce cursus. En moyenne, le service d'hémo-oncologie accueille en permanence 5 médecins en voie de spécialisation.

› Retrouvez la liste des publications en ligne sur www.chl.lu

AUTOUR DES ALLERGIES



Confronté à ce qu'il ressent comme une substance dangereuse, le système immunitaire se sensibilise. Lors d'un contact ultérieur avec l'allergène en question, l'individu sensibilisé fait une réaction allergique parfois très violente, voire mortelle, et dans d'autres situations plus fréquentes, notamment dans les allergies respiratoires, des problèmes chroniques invalidants s'installent. La prévalence du nombre de personnes allergiques dans le monde a très fortement augmenté ces 20 dernières années et on estime que 25 à 30% de la population des pays industrialisés (40% au Luxembourg) est concernée par une maladie allergique, 4 à 8% des enfants d'âge préscolaire par une allergie alimentaire.

Au CHL, l'équipe d'Immuno-Allergologie, en collaboration avec les chercheurs du Luxembourg Institute of Health (LIH), ne se contentent pas de diagnostiquer les allergies, mais cherchent aussi les moyens de les **guérir** et, d'un autre côté, de les **prévenir**. Ils développent leurs recherches dans plusieurs directions :

- › La découverte et la caractérisation de nouveaux allergènes tant respiratoires qu'alimentaires.
- › L'efficacité et la compréhension des mécanismes d'immunothérapie orale à certaines allergies: arachide et fruits à coque même si l'équipe travaille également et depuis des années sur le blé, le lait, l'œuf. Ces protocoles deviennent incontournables si les chances de guérison naturelles sont faibles ou nulles.
- › Les mécanismes de l'immunothérapie accélérée systémique contre les venins hyménoptères.
- › Le pouvoir de l'adjuvant CpG (cytosine phosphoguanine - stimule la production d'anticorps) à modifier la réponse allergique notamment contre des allergènes respiratoires.
- › L'analyse des facteurs influençant la variabilité des pollens et des spores atmosphériques à Luxembourg.



▶ De la découverte de nouveaux allergènes...

Allergies au poisson et au poulet, aux crustacés et aux animaux

Projet « animal allergens »

Le service d'Immuno-Allergologie travaille depuis plusieurs années sur les allergènes animaux : identification d'allergènes cliniquement pertinents responsables de l'allergie croisée poisson-poulet, allergènes de crustacés, allergènes des épithéliums d'animaux. Les allergènes d'animaux restent une thématique d'intérêt pour les chercheurs du LIH qui continuent à travailler sur les sérums de patients sélectionnés et phénotypés par les cliniciens du CHL.

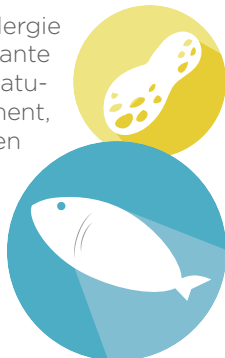


*Poultry Meat allergy: a Review of Allergens and Clinical Phenotypes. Wanniang N., **Codreanu-Morel F**, Kuehn A, **Morisset M**. Curr Treat Options Allergy. 2022 June.*

*Component-resolved diagnosis using guinea pig allergens elucidates allergen sensitization profiles in allergy to furry animals. Swiontek K, Kler S, Lehnert C, Ollert M, **Hentges F**, Hilger C. Clin Exp Allergy. 2021 Jun; 51 (6):829-835*

Allergie à l'arachide et/ou au poisson Etude APSIS: identification de peptides immunoréactifs provenant de sérums de patients avec allergie alimentaire à l'arachide ou au poisson

L'allergie à l'arachide est une allergie fréquente, sévère et persistante dont les chances de guérison naturelle sont faibles. Actuellement, nous ne disposons pas de moyen simple d'évaluer la sévérité de cette allergie chez un patient donné et seule la réalisation d'un test de provocation orale, nécessitant une hospitalisation et à risque de réaction grave, nous en donne un reflet. L'allergie au poisson, moins fréquente et moins difficile à gérer au quotidien, répond aux mêmes caractéristiques. Le premier objectif de cette étude est l'étude par spectrométrie de masse et tests d'activation des basophiles de peptides d'arachide et de poisson dans le sérum de patients allergiques au cours de tests de provocation par voie orale en comparaison à des sujets non allergiques. Le second objectif est d'étudier la digestion et l'absorption des allergènes d'arachide tout au long d'un test de provocation orale, en comparant les patients ayant présenté une réaction allergique et ceux n'ayant pas réagi. Une centaine de personnes (allergiques et contrôles) ont été inclus. L'étude est terminée et a fait l'objet de publications.



High-dimensional immune profiles correlate with phenotypes of peanut allergy during food-allergic reactions. Klueber J, Czolk R, **Codreanu-Morel F**, Montamat G, Revets D, Konstantinou M, Cosma A, Hunewald O, Skov PS, Ammerlaan W, Hilger C, Bindslev-Jensen C, Ollert M, Kuehn A. *Allergy*. 2022 Jun; 1-16.

Allergie aux légumineuses et/ou à l'arachide Etude « Plant allergens »

L'allergie alimentaire aux légumineuses est une allergie principalement croisée avec l'arachide mais pas toujours. Certains enfants développent au moment de la diversification alimentaire des réactions allergiques au petit pois et à la lentille, également au soja pour les plus fréquentes, sans allergie à l'arachide. Les légumineuses sont actuellement très à la mode, valorisées pour leurs qualités organoleptiques et nutritionnelles, d'autant plus que sans gluten et vegan. Elles sont de plus en plus retrouvées dans des aliments industriels et exposent les enfants à des réactions allergiques potentiellement sévères et difficiles à éviter.



Nous avons souhaité étudier les allergènes des légumineuses du genre vigna qui commencent à être introduites sur le marché occidental. Nous avons sélectionné pour représenter cette famille le haricot Niébé couramment consommé en Afrique et au Portugal. D'autres légumineuses vigna consommées plutôt en Asie ont été également étudiées, en particulier le haricot mungo. Nous avons identifié les allergènes du haricot Niébé et les avons comparés avec ceux des autres légumineuses. Cinquante sérums d'enfants allergiques aux légumineuses ont été étudiés et leur réactivité au haricot Niébé, ainsi que leur réactivité croisée avec les autres légumineuses classiques et l'arachide recherchée. Une alerte d'allergo-vigilance nous semble devoir être émise sur ces nouveaux aliments. Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'une publication en 2022 dans le journal *Pediatric Allergy and Immunology*.

Allergenic risk assessment of cowpea and its cross-reactivity with pea and peanut. Chentouh MM, **Codreanu-Morel F**, Boutebba A, Kler S, Revets D, Kuehn A, Ollert M, Hilger C. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33:e13889

Relevance of sensitization to legumes in peanut-allergic children. Muller T, Luc A, Adam T, Jarlot-Chevaux S, Dumond P, Schweitzer C, **Codreanu-Morel F**, Divaret-Chauveau A. *Pediatr allergy Immunol* 2022 sep;33(9) e13846.



Allergie à la viande rouge

Morsures de tique et allergie à la viande - Projet IR-Gal

L'allergie alpha-Gal est une allergie aux viandes rouges et aux abats de mammifères. Les réactions sont plutôt atypiques et donc difficiles à diagnostiquer, car elles ne surviennent que plusieurs heures après ingestion de viande. Fait surprenant : la morsure de tique constitue un risque majeur de développer cette forme d'allergie, surtout pour les personnes ayant réagi à ces morsures par des réactions inflammatoires importantes. Des symptômes tels que les rougeurs cutanées, la détresse respiratoire, des réactions gastro-intestinales, voire des chocs anaphylactiques, peuvent alors résulter de la consommation de viande.

Le diagnostic de base se fait par des tests cutanés, des tests sanguins de quantification d'anticorps IgE spécifiques et d'activation cellulaire. L'étude réalisée en collaboration avec le LIH avait pour objectif de mieux comprendre les bases immunologiques de cette allergie, d'en améliorer le diagnostic et de suivre son développement au cours de régimes d'éviction de consommation de viande.

α -Gal present on both glycolipids and glycoproteins contributes to immune response in meat-allergic patients. Chakrapani N, Fischer J, Swiontek K, Codreanu-Morel F, Hannachi F, Morisset M, Mugemana M, Bulaev D, Blank S, Bindlev-Jensen C, Biedermann T, Ollert M, Hilger C. J Allergy Clin Immunol. 2022 Apr 12; S0091-6749(22)00381-5.2



Aux mécanismes de la désensibilisation par immunothérapie

Efficacité de l'immunothérapie aux fruits à coque ou à l'arachide Projet ORONUSS

L'arachide et les fruits à coque sont responsables d'allergies très graves, parfois mortelles. Les chances de guérison naturelle sont très faibles, obligeant les patients à suivre des régimes d'éviction très stricts et à se munir en permanence d'une trousse d'urgence avec stylo d'adrénaline auto injectable, ce qui a un impact durable sur leur qualité de vie et celle de leur entourage. L'immunothérapie consiste à ingérer des doses au départ minimales puis croissantes d'allergènes (arachide ou autre fruit à coque). Ces protocoles sont réalisés couramment en Europe pour l'arachide mais font encore débat. Dans le cas d'ORONUSS, il s'agit de valider un protocole d'immunothérapie orale à l'arachide et également aux autres fruits à coque et d'étudier leur efficacité à long terme, sur une durée totale de 5 ans. Ces protocoles, ont été réalisés auprès de 55 patients, nécessitant un suivi médical rapproché, ainsi qu'une coordination parfaite entre les familles et l'allergologue. Suite à ces protocoles, une dose d'entretien apparaît nécessaire, afin d'envisager une tolérance à long terme.



▶ Réactions allergiques croisées aux allergènes de mammifères

Le système immunitaire humain montre des réactions allergiques de type IgE contre des protéines animales qui appartiennent aux mêmes familles. L'identité entre ces protéines animales et celles de l'homme varie de 50%-80%. Cela concerne les protéines de la famille des albumines sériques, mais aussi des lipocalines, voire des cystatines. Une meilleure compréhension des mécanismes immunitaires qui permettent ces réactions allergiques non désirables et qui ont des caractères de réponse auto-immune contre des protéines en majeure partie identiques aux protéines humaines pourraient également être d'intérêt en oncologie ou une réponse immune contre des protéines humaines qui ont une partie mutée, est désirable.

Dans 2 autres axes de recherche immunothérapeutiques majeurs du LIH, ciblant d'un côté **les allergies systémiques** et d'un autre côté **les allergies respiratoires**, la contribution du service d'Immuno-Allergologie (IMA) a été très importante.

Il s'agit de :

▶ L'étude des mécanismes de la grande efficacité des désensibilisations accélérées aux venins d'hyménoptères

Le service IMA a une grande expérience dans la désensibilisation « rush et ultra-rush » aux venins de guêpe et d'abeille.

Ces désensibilisations donnent en très peu de temps une protection de l'ordre de 90% à des patients sensibilisés à ces venins et qui ont fait auparavant des chocs anaphylactiques après piqure. En l'absence de désensibilisation, ces patients courent un risque permanent d'anaphylaxie mortelle en absence de traitement rapide approprié.

Dans le projet SYST-Act, le LIH étudie au niveau moléculaire les mécanismes immunologiques de l'efficacité de cette désensibilisation avec l'optique de pouvoir éventuellement les transposer à la désensibilisation à d'autres allergènes.

▶ L'étude de l'effet « anti-allergique » de l'adjuvant CpG dans l'immunothérapie expérimentale chez la souris

Cette étude montre que l'immunothérapie par du CpG combiné à du Fel d1, l'allergène majeur du chat, fait régresser les caractéristiques majeures de cet asthme expérimental chez la souris et détaille au niveau cellulaire et moléculaire des mécanismes immunologiques nouveaux. En effet ce sont des facteurs « adjuvants » comme le CPG qui permettent de diriger la réponse immune dans une direction : soit cellulaire, soit par anticorps « protecteurs », soit cytotoxiques, soit de type IgE. L'étude publiée montre que le CpG est capable de dévier ou de rediriger une réponse allergique, en tout cas dans ce modèle de souris.

Comprehensive mapping of immune tolerance yields a regulatory TNF receptor 2 signatures in a murine model of successful Fel d1-specific immunotherapy using high-dose CpG adjuvant. Leonard C, Montamat G, Davril C, Domingues O, Hunewald O, Revets D, Guerin C, Blanck S, Heckendorn J, Jardon G, Hentges F, Ollert M. Allergy 2021 Jul;76(7): 2153-2165.



L'analyse des facteurs influençant les vagues atmosphériques de pollens et de spores fongiques au Luxembourg

Les données récoltées à la station d'aérobiologie au CHL depuis plus de 30 ans ont permis des analyses approfondies des différentes saisons polliniques au Grand-Duché de Luxembourg et de constater des changements importants par rapport aux changements climatiques. Ainsi, la tendance générale est à un début de plus en plus hivernal de la saison des arbres à pollinisation précoce. Notamment les allergènes du noisetier et d'aulne peuvent donner des symptômes de pollinose à partir de février, voire janvier chez les patients sensibilisés. Une partie des observations ont été publiées dans des revues internationales et présentées à des congrès internationaux, une revue très complète à l'adresse du lecteur luxembourgeois a été publiée dans le Bulletin de la Société luxembourgeoise des sciences Médicales. Analysis of 30 years of pollen data in Luxembourg characteristics and trends.

Long-term pollen monitoring in the Benelux: Evaluation of allergenic pollen levels and temporal variations of pollen seasons. de Weger LA, Bruffaerts N, Koenders MMJF, Verstraeten WW, Delcloo AW, Hentges P, **Hentges F**. *Front Allergy*. 2021 Jul 8; 2:67617.

Automatic detection of airborne pollen: an overview. Buters J, Clot B, Galan C, Gehrig R, Gilge S, **Hentges F**, et al. *Aerobiologia* 2022 published online July 30.

Changes of allergenic pollen season pattern over 3 decades in Luxembourg. **Hannachi F**, Hentges P, Porcsin I, Schmit P, **Hentges F**. Presentation 2023 EAACI Congress Hamburg.

Analysis of 30 years of pollen data in Luxembourg, characteristics and trends. Hentges P, **Hannachi F**, Porcsin I, **Hoffman A**, **Kohnen M**, **Kockhans-Bieda MC**, **Schmit P**, **François JH**, **Hentges F**. *Bulletin SSM Luxembourg*. 2021; 2:33-62.

Identification of potentially tolerated fish species by multiplex IgE testing of a multinational fish-allergic cohort. Kalic T, Kuehn A, Aumayr M, Barta J, Bindslev-Jensen C, **Codreanu-Morel F**, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Dec; 10(12): 3284-3292

Patients with atopic dermatitis sensitized to pet dander mount IgE and T-cell responses to mammalian cystatins, including the human self-protein. Roesner LM, Swiontek K, Lentz D, Begemann G, Kienlin P, **Hentges F**, Ollert M, Werfel T, Hilger C. *J. Investig Allergol Clin Immunol*. 2022 Oct 11;32 (5):383-392.

IgE mediated peanut Allergy: current and novel predictive biomarkers for clinical phenotypes using multi-omics approaches. Czolk R, Klueber J, Sorensen M, Wilmes P, **Codreanu-Morel F**, Stal Skov P, Hilger C, et al. *Front Immunol*. 2021 Jan 28;11:594350.

Critical structural elements for the antigenicity of wheat allergen LTP1 (triat14) revealed by site directed mutagenesis. Mameri H, Gaudin J-C, Iollier V, Tranquet O, Brossard C, Pietri M, Marien D, **Codreanu-Morel F**, et al. *Sci Rep* 2022 Jul 18; 12(19). 12253



Le lancement de l'application mobile **Pollen.lu** offre désormais une surveillance efficace des niveaux de pollens présents au Luxembourg.



› Retrouvez la liste des publications en ligne sur www.chl.lu

AUTOUR DES AFFECTIONS DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR



L'appareil locomoteur englobe les affections touchant le squelette, les articulations, les ligaments, les tendons, les cartilages et la musculature. Ces affections sont principalement prises en charge par le service de Traumatologie pour les patients victimes d'un accident qui nécessitent une prise en charge immédiate et par le service de Chirurgie Orthopédique pour des traumatismes (tels que ceux subis par les sportifs) ne constituant pas une urgence vitale.

Le service de Traumatologie, sous la direction du Pr Gerich, joue un rôle actif dans la recherche autour des fractures. En plus de participer à des registres internationaux comme le AltersTrauma-Register qui est spécifique aux fractures du fémur et géré par la Société Allemande de Chirurgie Traumatologique, ce service s'implique également dans des études cliniques de phase I. Ces études permettent au patient de bénéficier de traitements novateurs, encore indisponibles au grand public.

Novadip, société biopharmaceutique belge, est une société spin-off de l'Université Catholique de Louvain (UCLouvain) et de l'Hôpital Universitaire Saint-Luc. Elle développe une nouvelle classe de produits de régénération tissulaire pour accélérer la guérison de défauts osseux importants, des non-unions osseuses et de la fusion de la colonne vertébrale. **Trois études de Phase I ont été initiées au CHL.**



► Traumatologie : Les fractures complexes des membres inférieurs

Étude NVD-003 : Étude de phase I visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de l'implant osseux 3D autologue NVD-003 pour la reconstruction osseuse dans le traitement de la non-union réfractaire du membre inférieur chez l'adulte

- › Promoteur : Novadip Biosciences
- › Investigateur principal: Pr Dr Torsten Gerich (Orthopédie- Traumatologie)
- › Co-investigateur : Dr Nadine Schmid (Chirurgie plastique)
- › Étude clinique de phase I, multicentrique, internationale

Depuis octobre 2018, le Pr Gerich, associé dans le cadre de cette étude au Dr Nadine Schmid du service de Chirurgie plastique, participe à cette étude internationale de phase I qui a pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'une thérapie cellulaire encore expérimentale. Ce « médicament » est un implant 3D créé à partir de cellules graisseuses du patient qui présente une fracture des membres inférieurs qui ne guérit pas. L'étude vise à déterminer si une consolidation osseuse se produit grâce à cet implant.

Au CHL, 3 patients ont pu bénéficier de cette thérapie expérimentale (sur les 9 au total en Europe). Environ 3 mois avant l'intervention chirurgicale, chaque patient a eu un prélèvement de tissu graisseux (adipeux) d'environ 10 ml, réalisé au service de Chirurgie plastique du CHL. Ensuite, Novadip, le promoteur de l'étude, a produit l'implant pour chaque patient à partir de leurs propres cellules souches adipeuses. L'implant a alors été greffé au cours de l'intervention chirurgicale planifiée. Les patients ont fait l'objet d'un suivi médical régulier et poussé, comprenant des examens radiologiques et biologiques complets, plusieurs fois par an, pendant les 2 premières années après l'implant. Actuellement, les 3 patients sont suivis annuellement, et ce, sur une période de 10 ans.



► **Traumatologie : Les fractures du poignet**

Étude NVDX3-CLN01 : Étude de validation de concept, menée pour la première fois chez l'homme, avec le NVDX3, un produit de comblement osseux d'origine allogénique humaine, dans le traitement des fractures du radius distal chez l'adulte

- › Promoteur: Novadip Biosciences
- › Investigateur principal: Pr Dr Torsten Gerich (Orthopédie- Traumatologie)
- › Étude clinique de phase I, monocentrique

En 2022, le sponsor Novadip, très satisfait de la qualité du suivi des patients inclus dans l'étude NVD-003 et de l'excellente collaboration avec le Pr Gerich, avec le support de la Cellule d'Enseignement Médical et de Recherche, des services de Radiologie (Dr V. Lens), du Laboratoire (J-H François) et de l'équipe infirmière du CIEC/LIH, a décidé de proposer au Pr Gerich une nouvelle étude de phase I. Le CHL est le seul site hospitalier choisi pour cette nouvelle étude qui a débuté en 2023.



Cette étude clinique a pour but d'évaluer la sécurité, l'efficacité et le mécanisme d'action du produit médicamenteux expérimental, le NVDX3, pour le traitement de la fracture du poignet (fracture du radius distal) à la suite d'un traumatisme.

Les fractures du radius distal (FRD) sont fréquentes tant chez les enfants que chez les adultes. La plupart des fractures sont causées par une chute sur une main ouverte avec le poignet en dorsiflexion. La majorité de ces accidents traumatiques sont des blessures fermées, la peau qui les recouvre n'étant pas transpercée. Afin de réparer la fracture, de récupérer le bon fonctionnement et la force musculaire du bras/poignet, ainsi que de supprimer la douleur, en plus du traitement chirurgical habituel, l'implant NVDX3 est proposé aux patients concernés. L'implant NVDX3 est un implant « ostéogénique

d'origine allogénique humaine ». Cela signifie qu'il a été fabriqué avec des cellules humaines transformées (cellules souches), dans le but de leur donner des propriétés particulières, dont la possibilité de régénérer des cellules osseuses. Des études pré-cliniques ont été menées durant les phases de développement et ont démontré que le NVDX3 était capable de favoriser la formation osseuse. Cet implant devrait favoriser la formation osseuse ainsi que la guérison de la fracture, la qualité et le délai d'obtention d'une formation osseuse étant étroitement contrôlés. Les dix patients attendus pour cette étude ont été recrutés et ils bénéficieront d'un suivi régulier pendant une durée de 10 ans.

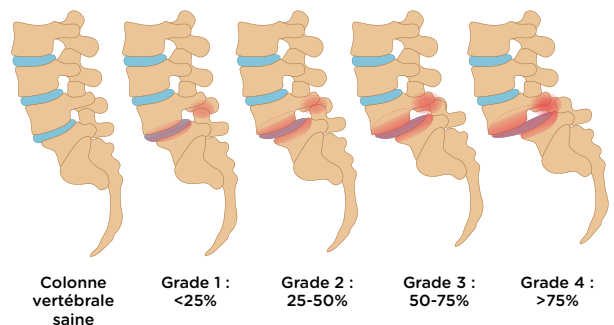
► **Neurochirurgie : Dégénération de la colonne vertébrale**

Étude NVDX3-CLN02 : Étude de validation de concept avec le NVDX3, un implant ostéogénique d'origine allogénique humaine, dans le traitement du spondylolisthésis lombaire dégénératif de bas grade par arthrodèse intersomatique rachidienne chez l'adulte

- › Promoteur: Novadip Biosciences
- › Investigateur principal: Dr Anas Dyab
- › Étude clinique interventionnelle de phase I, monocentrique

Cette étude clinique évalue un produit médicamenteux expérimental pour le traitement de pathologies du dos, et plus précisément lors d'une arthrodèse (fusion) lombaire pour cause de spondylolisthésis dégénératif. Le spondylolisthésis lombaire dégénératif (SLD) est l'une des causes les plus fréquentes de lombalgies. Il se caractérise par le glissement d'une vertèbre sur la vertèbre située en dessous, en association avec des changements dégénératifs.

Stades du spondylolisthésis





Le spondylolisthésis peut provoquer des douleurs dans les fesses, un engourdissement, une faiblesse dans les jambes, ou des difficultés à marcher.

Environ 10 à 15 % des patients présentant un spondylolisthésis de bas grade ne répondent pas au traitement conservateur et ont besoin d'un traitement chirurgical.

L'intervention d'arthrodèse rachidienne, qui consiste à fixer entre elles deux vertèbres ou plus, vise à restaurer le bon fonctionnement et la force musculaire du dos, ainsi qu'à éradiquer la douleur.

Comme présenté précédemment dans l'étude NVDX3-CLN01, l'implant NVDX3 est un produit médicamenteux expérimental. L'implant NVDX3 stimulerait la formation osseuse, ce qui aiderait à la fusion des vertèbres. Il a été fabriqué avec des cellules humaines transformées, afin de leur donner des propriétés particulières dont la possibilité de régénérer des cellules osseuses. Ce produit conçu comme un produit « prêt à l'emploi » peut être expédié et stocké à température ambiante, ce qui facilite son utilisation.

Cette étude de validation de concept, vise à évaluer les avantages de l'implant NVDX3 lors de traitement de patients atteints de blessure du dos. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la sécurité de l'implant NVDX3. L'étude visera également à déterminer si une formation osseuse se produit lorsque le NVDX3 est implanté : la qualité et le délai d'obtention d'une formation osseuse sont étroitement contrôlés. Les médecins désirent aussi mieux comprendre les résultats à long terme du traitement orthopédique NVDX3. Cinq patients ont été recrutés dans cette étude et ils bénéficieront d'un suivi régulier pendant une durée de 10 ans.

Le service de Chirurgie Orthopédique, autour des Pr Dr Romain Seil et Pr Dr Dietrich Pape, s'investit depuis de nombreuses années dans la recherche et publie chaque année une cinquantaine d'articles scientifiques et de chapitres de livre. La recherche et les connaissances qui en découlent permettent au service d'améliorer en continu le diagnostic et le suivi de ses patients en leur proposant une prise en charge personnalisée, adaptée à leur pathologie et à leur besoin.

Le genou À 360°



L'entorse grave du genou est le point de départ d'une usure anticipée menant souvent à une perte fonctionnelle et au développement d'une arthrose précoce de cette articulation majeure du corps humain. Une prise en charge initiale adaptée est donc indispensable pour éviter des conséquences néfastes pour la mobilité et la qualité de vie des patients. Les lignes de recherche initiées par le service de Chirurgie Orthopédique autour des entorses du genou permettent de générer de nouvelles connaissances afin de mieux comprendre comment préserver cette articulation sur le long terme.

► **Les atteintes du ligament croisé antérieur (LCA) et ses lésions associées**

La majorité des patients avec lésion du LCA pris en charge par les services de médecine du sport et de chirurgie orthopédique ont développé leur blessure lors d'une pratique sportive. Le projet de recherche des entorses sévères du genou consiste à enregistrer et catégoriser les profils des patients, leurs types de blessures et les résultats thérapeutiques. Nos travaux de recherche ont contribué à plusieurs changements de paradigme en ce qui concerne la compréhension et la prise en charge thérapeutique des lésions du LCA :

- › les blessures surviennent de plus en plus tôt, chez les enfants et les adolescents et touchent de plus en plus souvent les femmes,
- › les blessures sont de plus en plus graves. Après le COVID le taux d'entorses touchant plus d'un ligament du genou ont été décuplés,
- › les lésions associées aux ruptures du LCA (notamment des ménisques) sont de mieux en mieux comprises et plusieurs techniques chirurgicales ont pu être développées au sein du service de chirurgie orthopédique pour les réparer.

Au cours des dernières années, on peut souligner trois avancées majeures :

› **La mise en évidence des lésions méniscales associées et leurs réparations [1,2]**

Depuis le début du projet il y a plus de 10 ans, le service de Chirurgie orthopédique continue de développer et d'améliorer les connaissances et l'identification systématique des lésions méniscales associées à la lésion du LCA. Pour cela, le service analyse en profondeur les résultats déjà disponibles comme ceux de l'examen clinique, de l'IRM ou de la chirurgie, si elle a lieu, pour identifier de nouveaux signes permettant d'évoquer ces lésions. Par ailleurs, les membres du service ont développé des techniques de réparation innovantes présentées un peu partout dans le monde à des congrès scientifiques internationaux.

› **La création d'un score de sévérité de la lésion du LCA [3]**

Du fait de la complexité grandissante de la prise en charge des lésions associées, l'équipe a développé un outil permettant de classifier l'ampleur des lésions structurelles du genou qui accompagnent la lésion du LCA. Le score permet de décrire de manière rapide et standardisée le large spectre de lésions observées au quotidien. Il est en train d'être reconnu globalement. À terme, il permettra de personnaliser les stratégies thérapeutiques et de comparer l'évolution des patients en fonction de l'étendue de leurs lésions.

› **La décompensation du genou [1,4,5,6]**

Chez certains patients, les signes et symptômes de l'instabilité du genou augmentent avec le temps avec ou sans chirurgie reconstructrice : on parle de décompensation du genou. Nos équipes s'attellent depuis quelques années à mieux comprendre et décrire ce phénomène sur des examens médicaux de routine afin de pouvoir détecter ces décompensations dès les premiers signes et permettre à l'avenir un ajustement rapide des soins proposés aux patients en fonction de leurs lésions et de leur évolution.



► La prise en charge des lésions du ligament croisé antérieur (LCA) chez l'enfant [7]

La prise en charge des lésions du LCA chez l'enfant est plus rare et plus complexe du fait de la présence des cartilages de croissance. Sur initiative des membres du service de chirurgie orthopédique du CHL, le PAMI (Paediatric Anterior Cruciate Ligament Monitoring Initiative) a été lancé par la Société européenne de traumatologie sportive, chirurgie du genou et arthroscopie (ESSKA) en 2017. Ce registre a pour objectif d'observer les prises en charges des lésions du LCA chez l'enfant et leurs résultats au niveau européen pour améliorer et standardiser les prises en charge (processus de prise de décision, protocoles...). À ce jour, il s'agit toujours du 1^{er} et seul registre international orthopédique au monde.

La première publication officielle de cette initiative est parue en 2021 et intègre 100 patients de 6 à 17 ans de 7 institutions hospitalières en Europe, dont le CHL. Les résultats préliminaires montrent que 87% des blessures chez l'enfant étaient observées lors d'une pratique sportive. Les activités les plus représentées étaient le football, le ski et le trampoliner. Au moment de l'analyse, environ 1/3 des enfants étaient toujours en suivi non chirurgical et 43% des patients avait subi une chirurgie avant la fin de croissance. Comme chez l'adulte, environ 2/3 des patients présentaient des lésions méniscales associées.

► **Un score fonctionnel pour le dépistage des ruptures du LCA juste après l'accident disponible pour tous les praticiens non spécialisés en orthopédie [8]**

Si la lésion du LCA n'est pas reconnue après une entorse du genou, une reprise de l'activité physique et sportive expose le patient au risque d'instabilité, de lésions secondaires, voire à terme d'arthrose précoce. Parce que le diagnostic d'une rupture du LCA peut être suspecté dès l'anamnèse dans un service des urgences, la Société Francophone d'Arthroscopie (SFA) a développé un score de dépistage de ces lésions afin que les signes évocateurs d'une lésion du LCA soient mieux connus des praticiens non spécialisés en orthopédie. Ce score a été validé dans une étude prospective et multicentrique avec plus de 255 patients recrutés par 17 centres francophones, dont une quarantaine par le CHL. Par cinq questions simples, il est à présent possible pour tout personnel médical et paramédical d'identifier les patients avec une entorse grave du genou, de leur éviter une reprise d'activité trop précoce et de les orienter vers une consultation rapide avec un orthopédiste et une IRM. L'application est téléchargeable ici :



► **Mise en évidence de nouvelles lésions du genou [9,10]**

Contrairement à la croyance reçue, l'IRM seule ne permet parfois pas d'établir un diagnostic après une entorse du genou. Elle peut avoir une allure normale malgré la présence de lésion. Ceci est particulièrement vrai dans certains types de mécanismes de blessure comme l'hyperextension du genou. L'équipe orthopédique a récemment pu rapporter une série de cas de jeunes patients se présentant après un tel accident avec une IRM normale. Pourtant, ces patients présentaient des douleurs persistantes et ne pouvaient pas pratiquer leurs activités physiques et sportives. C'est grâce à une approche systématique et un examen clinique minutieux que l'équipe orthopédique a pu identifier pour la première fois un type de lésion dont on ignorait jusqu'à présent l'existence. Les connaissances anatomiques et biomécaniques approfondies des médecins du service ont ainsi permis d'attribuer ces signes à une structure anatomique bien particulière, à savoir le faisceau postéro-médial du ligament croisé postérieur pour laquelle une technique de reconstruction a pu être proposée.



Développement et mise à disposition d'outils innovants pour le suivi des patients

► Analyse approfondie du mouvement - « Human Motion Lab »

En 2023 a été inauguré le nouveau laboratoire d'analyse de la marche et du mouvement - « Human Motion Lab » par le Luxembourg Institute of Research in Orthopedics, Sports Medicine and Science » (LIROMS) et avec le soutien du « Luxembourg Institute of Health » (LIH) et du Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL). Ce laboratoire a pour but de combiner une offre diagnostique innovante et accessible à tous en combinant l'enregistrement digital du mouvement grâce à des caméras et des capteurs de force avec la recherche. Le laboratoire possède un équipement sophistiqué avec un très haut degré de précision qui aidera à analyser la qualité des mouvements et permettra de quantifier d'éventuels déséquilibres ou des mouvements considérés comme risqués, invisibles à l'œil nu. Ces analyses permettront aux équipes médicales de mieux diagnostiquer et conseiller les patients afin de minimiser les risques de nouvelle blessure et de préserver au mieux l'intégrité des articulations sur le long terme.

► Adaptation et validation d'un questionnaire anglophone pour le retour au sport après chirurgie de la hanche



Dans le cadre du Réseau Francophone Olympique de la Recherche en Médecine du Sport (REFORM) qui fait partie des 11 centres mondiaux de Recherche pour la Prévention de la Blessure et la Protection de la Santé de l'Athlète reconnu par le Comité International Olympique, le service de Chirurgie Orthopédique participe à la traduction en langue française et la validation du questionnaire anglophone « HIP-Return to Sport after Injury Scale (HIP-RSI) ». Ce bref questionnaire (6 questions) évalue l'état d'esprit quant à la reprise du sport après une intervention chirurgicale au niveau de la hanche (quelle que soit le type d'intervention réalisée). Une fois validé et disponible en français, ce questionnaire permettra de mieux orienter les décisions médicales liées à la reprise de la pratique sportive et au retour sur le terrain au sein des institutions francophones en intégrant la dimension psychologique. En collaboration avec des services de chirurgie orthopédique situés

en France (Paris), en Suisse (Genève) et en Belgique (Liège), 100 personnes avec une activité physique régulière ayant subi une intervention chirurgicale au niveau de la hanche sont actuellement recrutées.

► Système de télésuivi pour recueillir des informations sur l'activité des patients au quotidien

Les patients suivis en orthopédie nécessitent souvent un suivi à long terme avec des visites médicales et des séances de rééducation régulières. Ces dernières représentent un examen standardisé dans un environnement contrôlé et ne garantissent malheureusement pas toujours au patient un retour normal à ses activités quotidiennes. En dehors de l'hôpital, dans un environnement non contrôlé, les patients peuvent en effet effectuer involontairement des mouvements néfastes pour leur articulations. Il peut s'agir d'altérations de leur démarche, de changements dans leur comportement en matière d'activité physique ou d'une charge excessive sur une articulation, ce qui les expose à des conséquences à long terme (arthrose, blessures secondaires). Actuellement, il est impossible pour les professionnels de la santé d'observer ces altérations et un moyen de les identifier dans des conditions de vie normales et bien au-delà de la salle d'examen représenterait une avancée significative vers une médecine personnalisée. Cela permettrait d'adapter les stratégies thérapeutiques individuelles, calquées sur la récupération et du mode de vie de chaque patient.

Pour tenter de répondre à ce besoin, le Service de Chirurgie Orthopédique s'est associé aux chercheurs du LIH dirigés par le Dr Laurent Malisoux du groupe « Activité physique, sport et santé » et à la société Lux tech IEE, pour développer et valider un système de télésuivi capable de recueillir des informations sur l'activité des patients durant leur vie quotidienne. Il s'agit de semelles sensibles à la pression qui sont insérées dans les chaussures du patient pour détecter leurs mouvements. Le projet a été financé dans le cadre d'un appel conjoint du Fonds national de la recherche (FNR), du ministère de l'économie (MECO) et de Luxinnovation. L'étude pour valider ses semelles et leur utilisation est actuellement en cours.

Développer des innovations dans l'enseignement hyperspécialisé pour les chirurgiens



Les lésions méniscales font partie des blessures les plus fréquentes du corps humain. Alors que la ménisectomie (retrait d'une partie ou de l'entière du ménisque) était considérée pendant longtemps être le « gold standard » thérapeutique, un changement de pratique vers les réparations méniscales a pu être observé ces 10-15 dernières années. Or, réparer un ménisque peut être techniquement difficile et un grand nombre de ces techniques sont des procédures avancées nécessitant une longue courbe d'apprentissage pour être correctement maîtrisées. Actuellement, la méthode privilégiée pour enseigner ces procédures dans un environnement sans risque est soit le compagnonnage d'un chirurgien à un autre sur des patients, soit - idéalement - la formation sur cadavres. Or, l'accès à ce type de formation est très onéreux et impossible dans de nombreux pays.

En septembre 2021, le CHL a codéveloppé avec Virtamed, leader mondial de la formation médicale par simulation, un module de réparations de lésions méniscales. Ce projet a reçu un financement du programme commun Eurostars-2 avec un cofinancement du programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union européenne".

L'équipe du CHL a fourni le savoir-faire nécessaire à la création et la validation des procédures de simulation en réalité augmentée pour 5 types de réparations méniscales. Ce module permet aujourd'hui aux jeunes chirurgiens orthopédiques ou en devenir de se former à ces techniques avancées. Le système leur permet de suivre leur propre progression pour atteindre des performances similaires à des chirurgiens avec une expertise avancée. Pratiquer et affiner ses compétences en toute sécurité permettra ainsi à la fois de diminuer le taux de complications chirurgicales et d'améliorer les résultats des patients.



« Soutenu par le Fonds National de la Recherche, Luxembourg » (INTER/EUROSTARS21/15681780/SimKneeRep).

[1] *Grade III pivot shift as an early sign of knee decompensation in chronic ACL-injured knees with bimeniscal tears.* **Magosch A, Jacquet C, Nührenbörger C, Mouton C, Seil R. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy.* 2022 May;30(5):1611-1619.**

[2] *The aspiration test reveals an instability of the posterior horn of the lateral meniscus in almost one-third of ACL-injured patients.* **Jacquet C, Mouton C, Magosch A, Komnos GA, Mene-trey J, Ollivier M, Seil R. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2022;30(7):2329-35.**

[3] *The anterior cruciate ligament injury severity scale (ACLISS) is an effective tool to document and categorize the magnitude of associated tissue damage in knees after primary ACL injury and reconstruction.* **Seil R, Pioger C, Siboni R, Amendola A, Mouton C. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* Epub 2023 Jan 11.**

[4] *Side-to-side anterior tibial translation on monopodal weight-bearing radiographs as a sign of knee decompensation in ACL-deficient knees.* **Macchiarola L, Jacquet C, Dor J, Zaffagnini S, Mouton C, Seil R. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy.* 2022 May;30(5):1691-1699.**

[5] *The posterior cruciate ligament-posterior femoral cortex angle: a reliable and accurate MRI method to quantify the buckling phenomenon of the PCL in ACL-deficient knees.* **Siboni R, Pioger C, Mouton C, Seil R. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy.* Epub 2022 Sep 3. doi: 10.1007/s00167-022-07145-6**

[6] *The posterior cruciate ligament-posterior femoral cortex angle (PCL-PCA) and the lateral collateral ligament (LCL) sign are useful parameters to indicate the progression of knee decompensation over time after an ACL injury.* **Oronowicz J, Mouton C, Pioger C, Valcarenghi J, Tischer T, Seil R. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2023;31(11):5128-36.**

[7] *Preliminary experience of an international orthopaedic registry: the ESSKA Paediatric Anterior Cruciate Ligament Initiative (PAMI) registry.* **Mouton C, Moksnes H, Janssen R, Fink C, Zaffagnini S, Monllau J, Ekas G, Engebretsen L, Seil R. (2021). *Journal of Experimental Orthopaedics*, 8(1), 45.**

[8] *Construction et validation d'un score diagnostique fonctionnel dans la rupture du ligament croisé antérieur du genou en période post-traumatique immédiate. Résultats préliminaires d'une étude prospective multicentrique.* **Gunepin FX, Letarte R, Mouton C, Guillemot P, Common H, Thoreux P, Di Francia R, Graveleau N** (2023). *Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique*, 109(8), S181-S189

[9] *Injuries of the posteromedial bundle of the posterior cruciate ligament after knee hyperextension trauma: A new clinical entity based on an original case series.* **Mouton C, Ibañez M, Hoffmann F, Monllau JC, & Seil R. *Journal of Experimental Orthopaedics*, 2024; 11(3), e12052.**

[10] *Nonanatomic Posteromedial Bundle Augmentation of the Posterior Cruciate Ligament after Hyperextension Trauma.* **Ibañez M, Valcarenghi J, Hoffmann F, et al.** (2024) *Arthroscopy Techniques*; <https://doi.org/10.1016/j.jeats.2024.103013103013>

Enseignement médical

La **Clinique du Sport** qui intègre le service de **Chirurgie Orthopédique** et de **Médecine du Sport** s'implique activement dans la formation des futurs médecins. Le service accueille chaque année en moyennes 5 étudiants en médecine, 4 médecins en voie de spécialisation d'universités étrangères et 5 de l'Université de Luxembourg. De plus, outre de nombreux chirurgiens affirmés internationaux visitant la Clinique d'Eich pour quelques jours afin de se familiariser avec des techniques chirurgicales innovantes, le service de Chirurgie Orthopédique accueille tous les ans 2 à 4 chirurgiens orthopédiques déjà diplômés, venant de nombreux pays d'Europe et au-delà (France, Belgique, Allemagne, Italie, Espagne, Grèce, Asie, Afrique...) pour des visites de plusieurs mois afin de prendre connaissance des chirurgies avancées en orthopédie et participer aux travaux de recherche du service. Enfin, le service de chirurgie orthopédique du CHL-Clinique d'Eich est un endroit de visite régulier de « travelling fellowships » de groupes de chirurgiens venant notamment des plus prestigieuses universités américaines.

Le **service de Traumatologie**, quant à lui, accueille chaque année en moyenne une quinzaine d'étudiants de dernière année de l'Université de la Sarre (Praktische Jahr - PJ) et des étudiants de l'Université de Luxembourg, ainsi que 6 médecins en voie de spécialisation d'universités étrangères.

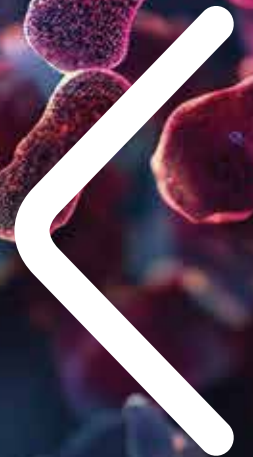


Former AOSSM-ESSKA travelling fellows during 2024 AOSSM congress in Denver

From right to left: Lutul D. Farrow, MD (fellow 2018), Cleveland Clinic, OH; Marc Safran, MD (godfather 2024), Stanford University, Palo Alto, CA; Robert W. Westermann, MD (fellow 2024), University of Iowa, Iowa City, IA, Katy Seil, Romain Seil, Brian Lau, MD (fellow 2024), Duke University, Durham, NC; Mary Mulcahey, MD (fellow 2022), Loyola University, Chicago, IL; Geoffrey D. Abrams, MD (fellow 2018), Stanford University, Palo Alto, CA; Brett D. Owens, MD (fellow 2012), Brown University, Providence, RI; Conny Chu, MD (fellow 2008), Stanford University, Palo Alto, CA; Jason Dragoo, MD (fellow 2008), University of Colorado, Denver, CO; Greg Cveta-novitch, MD (fellow 2024), Ohio State University, Columbus, OH; Jonathan F. Dickens, MD (fellow 2018), Duke University, Durham, NC; Brian R. Waterman, MD (fellow 2022), Wake Forest University Winston-Salem, NC.

› Retrouvez la liste des publications en ligne sur www.chl.lu

AUTOUR DES MALADIES INFECTIEUSES



Causées par des micro-organismes pathogènes comme les bactéries, les virus, les parasites ou les champignons, les maladies infectieuses peuvent se transmettre directement ou indirectement d'une personne à l'autre. Si certaines de ces maladies, comme le rhume ou l'angine, sont bénignes, d'autres, comme le paludisme, la tuberculose, le sida ou les hépatites sont beaucoup plus graves et sans traitement définitif existant.

Les médecins du service national des maladies infectieuses du CHL ont une longue tradition de recherche. Ils ont développé des liens de collaboration très forts avec l'unité de maladies infectieuses du LIH et sont impliqués dans des projets de longue haleine, notamment sur les virus du sida ou de l'hépatite C.

► Recherche et suivi des patients atteints du virus du sida

Un ambitieux projet européen de recherche sur le sida Projet EuroSIDA



Financé par la Commission européenne dans le cadre du programme de recherche FP7, le projet EuroSIDA a pour vocation de suivre le pronostic clinique à long terme des patients porteurs du virus du sida en Europe et de vérifier l'impact des traitements antiviraux sur leur état de santé. Le projet a démarré en 1994 et il s'est étoffé au cours des années, prenant en compte les évolutions des traitements anti-VIH et les avancées de la médecine concernant le suivi des patients infectés. A ce jour, il inclut plus de 22 000 patients (dont 240 patients inclus par le CHL), porteurs du virus du sida et suivis dans plus de 100 hôpitaux de 35 pays européens. Les chercheurs se sont, par exemple, intéressés aux conséquences potentielles du gain de poids consécutif à la prise de traitement antiviraux, en vérifiant notamment les risques cardiovasculaires et de diabète. Ils ont ainsi pu identifier une augmentation des risques cardio-vasculaires chez les patients considérés au départ, c'est-à-dire, avant le début du traitement, comme de poids «normal». Le risque de développer un diabète augmentait aussi avec la prise de poids, indépendamment toutefois du poids d'origine des patients. Ce large projet a aussi pu montrer que la prise en charge des patients VIH en Europe n'était pas uniforme: la prescription de traitements antirétroviraux pour des patients asymptomatiques est faite plus tard dans les pays d'Europe de l'Est. De plus, ces pays effectuent rarement des tests de

résistance pour évaluer si le traitement peut être efficace sur le patient. Enfin, les différences sont notables concernant la vaccination contre l'hépatite B, l'accès direct aux antiviraux, l'intégration de traitements VIH/tuberculose, et l'examen de santé général des porteurs de virus qui permet d'identifier d'éventuels autres problèmes.

► L'hépatite C au Luxembourg

Une étude épidémiologique au Luxembourg sur les usagers de drogue et le virus de l'hépatite C Projet HCV-UD



Mis en œuvre en collaboration avec le LIH, mais aussi avec l'Abrigado et plusieurs autres centres d'accueil des personnes toxicomanes au Luxembourg, le projet HCV-UD s'adresse à une population particulièrement à risque d'infection par le virus de l'hépatite C: les usagers de drogue. L'étude, réalisée sur base d'un questionnaire et d'un suivi biologique permet de connaître l'état de santé des participants, vérifiant s'ils sont affectés par le virus et pouvant proposer des traitements. Elle permet aussi de mieux identifier les facteurs de risque associés à la prise de drogues, d'évaluer l'efficacité des nouveaux traitements et d'améliorer les actions de prévention. A ce jour, 330 personnes ont accepté de participer à l'étude. Les données recueillies n'ont pas encore été analysées et le recrutement se poursuit.



COVID-19



Suite à l'épidémie de Covid-19, les équipes médicales et soignantes du CHL, ont redoublé d'efforts pour développer et participer à des projets de recherche clinique nationaux et internationaux en vue de faire avancer les connaissances sur la maladie. Plusieurs projets de recherche sur la COVID-19 ont été initiés rapidement dans des domaines variés. Et notamment EU-Response qui est un projet d'une durée de cinq ans, qui a débuté en juillet 2020, coordonné par l'INSERM et présidé par le professeur Yazdan Yazdanpanah en France. Le Luxembourg fait partie des 13 états Européens membres de ce consortium européen. Le financement européen H2020 du projet EU-RESPONSE (101015736) a permis la mise en place de deux études internationales, DisCoVeRy et SolidAct.

Inserm



Étude DisCoVeRy : Etude multicentrique, randomisée, adaptative, de l'efficacité et de la sécurité des traitements des patients adultes hospitalisés pour une infection COVID-19

- › Promoteur : Inserm
- › Investigateur coordinateur national : Dr T. Staub (Service des maladies infectieuses)
- › Étude clinique interventionnelle internationale impliquant plusieurs médicaments

L'essai DisCoVeRy a permis de recruter plus de 1400 patients en Europe. Au CHL, tous les médecins infectiologues et réanimateurs ont participé en tant qu'investigateurs. Ils ont contribué avec les équipes soignantes des unités des maladies infectieuses, de réanimation et de pneumologie ainsi qu'avec les services de support comme la Cellule d'Enseignement Médical et Recherche, la pharmacie et le laboratoire, au succès du déroulement de l'étude.

Cette étude avait pour but de comparer différents traitements chez les patients hospitalisés suite à une infection grave à la COVID-19. Initialement, cinq traitements différents étaient proposés : l'hydroxychloroquine, le Lopinavir/ritonavir (un antiviral contre le virus du sida, HIV), le Lopinavir/ritonavir associé à de l'interféron, le remdesivir (un antiviral déjà utilisé

contre le virus Ebola), ou un traitement des symptômes avec des corticoïdes et des anticoagulants pour prévenir les thromboses. Suite aux premiers résultats, les traitements hydroxychloroquine, Lopinavir/ritonavir, Lopinavir/ritonavir et interféron ont été interrompus en raison d'une absence de preuve de leur efficacité.

En 2020 au Luxembourg, quinze patients ont été inclus dans l'étude par les services des maladies infectieuses ou de réanimation du CHL. Le Luxembourg est le premier pays européen après la France à avoir inclus des patients. Les patients étaient suivis pendant leur hospitalisation avec des contrôles biologiques fréquents comportant des dosages de médicaments et la recherche de toxicité. Après leur sortie d'hôpital, les patients étaient suivis pendant 90 jours pour juger de l'efficacité et de la tolérance des traitements.

Depuis, EU-RESPONSE a permis l'expansion européenne de cette étude dans de nombreux autres pays européens.

Lors de la nouvelle phase d'étude, un médicament expérimental (AZD7442) a été testé. C'est une combinaison de deux protéines (appelées "anticorps monoclonaux") visant à cibler le SARS-CoV-2. Par cette action combinée, ils peuvent être capables d'empêcher le virus de pénétrer dans les cellules humaines et donc de réduire la quantité de virus se propageant dans l'organisme et de prévenir la maladie et les formes graves.

Les résultats de l'étude furent publiés notamment dans le prestigieux journal scientifique « Lancet Infectious diseases ».

An open-label randomized controlled trial of the effect of lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir plus IFN-β-1a and hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. Ader F, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Bouscambert-Duchamp M, Belhadi D, Diallo A, Delmas C, Saillard J, Dechanet A, Mercier N, Dupont A, Alfaiate T, Lescure FX, Raffi F, Goehringer F, Kimmoun A, Jaureguiberry S, Reigner J, Nseir S, Danion F, Clere-Jehl R, Bouiller K, Navellou JC, Tolsma V, Cabié A, Dubost C, Courjon J, Leroy S, Mootien J, Gaci R, Mourvilier B, Faure E, Pourcher Y, Gallien S, Launay O, Lacombe K, Lanoix JP, Makinson A, Martin-Blondel G, Bouadma L, Botelho-Nevers E, Gagneux-Brunon A, Epaulard O, Piroth L, Wallet F, Richard JC, Reuter J, Staub T, Lina B, Noret M, Andrejak C, Lê MP, Peytavin G, Hites M, Costagliola D, Yazdanpanah Y, Burdet C, Mentré F; DisCoVeRy study group. Clin Microbiol Infect. 2021 Dec;27(12):1826-1837. doi: 10.1016/j.cmi.2021.05.020. Epub 2021 May 26. PMID: 34048876; PMCID: PMC8149166.

Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, Diallo A, Lê MP, Peytavin G, Staub T, Greil R, Guedj J, Paiva JA, Costagliola D, Yazdanpanah Y, Burdet C, Mentré F; DisCoVeRy Study Group. Lancet Infect Dis. 2022 Feb;22(2):209-221. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00485-0. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34534511; PMCID: PMC8439621.

Accelerating clinical trial implementation in the context of the COVID-19 pandemic: challenges, lessons learned and recommendations from DisCoVeRy and the EU-SolidAct EU response group. **EU-Response investigators group**; Diallo A, Trøseid M, Simensen VC, Boston A, Demotes J, Olsen IC, Chung F, Paiva JA, Hites M, Ader F, Arribas JR, Baratt-Due A, Melien Ø, Tacconelli E, **Staub T**, Greil R, Tsiodras S, Briel M, Esperou H, Mentré F, Eustace J, Saillard J, Delmas C, LeMestre S, Dumousseaux M, Costagliola D, Røttingen JA, Yazdanpanah Y. *Clin Microbiol Infect.* 2022 Jan;28(1):1-5. doi: 10.1016/j.cmi.2021.10.011. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34763056; PMCID: PMC8572734.

Étude BARI-SOLIDACT : Traitement des patients hospitalisés contaminés par la covid-19 – étude multicentrique randomisée et contrôlée

- › Promoteur: Hôpital Universitaire d'Oslo, Norvège
- › Investigateur principal : Dr Jean Reuter (Département des soins intensifs) CHL
- › Étude clinique interventionnelle internationale avec médicament



L'étude SolidAct, est un projet de recherche développé pour tester différents médicaments dans le traitement de la maladie à coronavirus (Covid-19). Le médicament testé est le **Baricitinib** approuvé par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en 2017, il est généralement utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte. Ce médicament est connu pour avoir des propriétés anti-inflammatoires et antivirales. Une étude clinique précédente incluant 515 patients traités par Baricitinib a montré que ce médicament réduisait les symptômes de la Covid-19 mais aussi le temps de guérison.

L'objectif de cette étude est d'examiner si le Baricitinib peut empêcher la progression de la maladie et/ou améliorer les chances de survie chez des patients hospitalisés atteints de Covid-19 modéré ou sévère.

Le Baricitinib et le placebo sont tous deux pris par voie orale sous forme de comprimés et ils ont le même aspect. Une dose par jour est prescrite pendant 14 jours au total ou jusqu'à la sortie d'hôpital. Cette étude menée dans plusieurs pays, principalement en Europe prévoyait l'inclusion de 1900 participants.

L'étude a été prématurément arrêtée car une étude concomitante (étude RECOVERY) a montré un effet bénéfique significatif du baricitinib sur la survie de la population de l'étude. Les résultats de l'étude Bari-Solidact ont fait l'objet d'une publication dans le Journal Critical Care en 2023.



*Efficacy and safety of baricitinib in hospitalized adults with severe or critical COVID-19 (Bari-SolidAct): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Trøseid, M., Arribas, J.R., Assoumou, L. et al. **EU SolidAct study group** Crit Care 27, 9 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04205-8>*



UNION EUROPÉENNE
Fonds Européen de Développement Régional

Les projets DisCoVeRy et SolidACT ont bénéficié d'un soutien financier du FEDER (Fonds Européen de Développement Régional) dans le cadre de la Convention 2018-04-026-21 entre le CHL et le LIH pour le projet Luxembourg Clinical and Translational Research Centre (LCTR).



Programme CARES:
Amélioration de la prise en charge qualitative des patients infectés par le VIH et accès aux diagnostics et traitements pour les infections à l'hépatite B (VHB) et au papilloma virus humain (HPV) dans la région de Ziguinchor, Casamance, Sénégal



LE GOUVERNEMENT
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
Ministère des Affaires étrangères
et européennes



Le projet CARES est un projet de recherche et de développement de compétences visant à augmenter l'accès aux diagnostics et aux traitements pour les 3 infections : VIH, HBV, et HPV. Cofinancé par le Ministère des Affaires étrangères et européennes du Luxembourg et mis en œuvre par ENDA Santé dans la région de Ziguinchor et en Guinée Bissau, il cible les personnes infectées par le VIH afin de diminuer la mortalité liée aux virus du VIH, HBV et HPV et ainsi d'améliorer l'état de santé de la population en Afrique de l'Ouest.

Ce programme de coopération comporte à la fois un volet de santé publique (aide à la mise en place d'interventions de santé) et un volet de recherche. Le programme a débuté fin 2018, pour une durée de 4 ans. Il inclut de multiples partenaires au Sénégal, en Guinée-Bissau et au Luxembourg, dont le CHL est un des partenaires clé. Trois pathologies causées par 3 virus sont particulièrement étudiées :

- › **Le VIH (virus du sida)**: aide à la détermination des charges virales et au séquençage; études des résistances primaires et secondaires aux antirétroviraux.
- › **Le VHB (virus de l'hépatite B)**: aide à la détermination des charges virales et du fibroscan (examen non invasif évaluant la sévérité de la fibrose du foie); aide à la mise en place du dépistage et de la mise sous traitement des porteurs chroniques de l'hépatite B en Afrique de l'ouest; étude des virus présents.
- › **Le HPV (le papilloma virus humain)**: aide à la mise en place de programmes de dépistage et de traitement du cancer du col de l'utérus dans la population générale et les femmes vivant avec le VIH.

Les partenaires au Sénégal sont ENDA - Santé (coordination et exécution); la région sanitaire de Ziguinchor avec ses postes de santé, centres de santé et hôpitaux de référence; l'Université Alassane Seck de Ziguinchor. En Guinée-Bissau, les partenaires sont: ENDA-Santé, le laboratoire national de Santé Publique, l'hôpital national Simao Mendes et l'hôpital de Cumura.

Au Luxembourg, les partenaires sont le LIH (appui technique, formations, séquençages HIV et VHB, coordination scientifique et reporting au ministère); le LNS (volet HPV), l'ONG SANACCESS (coordination technique), la Fondation Recherche sur le SIDA et le CHL (missions de formation et d'appui scientifique et technique, formations cancer du col de l'utérus et hépatite B, terrain de stage).

Plusieurs médecins de différents services du CHL ont ainsi participé à des missions de formation sur place en Casamance et à Bissau: Dr Aïssatou Diagne (gynécologie) pour les formations au dépistage et au traitement du cancer du col par cryothérapie et conisation; Dr Alain Nchimi (radiologie) pour la formation en échographie abdominale; Dr Esther Calvo, Dr Pit Braquet et Dr Vic Arendt pour les formations hépatite B, fibroscan, appui à la rédaction des protocoles d'étude et à l'analyse des résultats du programme.

*Liver disease and treatment needs of asymptomatic persons living with hepatitis B in Senegal. Ramírez Mena A, Thioubou MA, Diallo K, Tine J, Ngom NF, Fortes L, Ndiaye K, Karasi JC, Seguin-Devaux C, Goedertz H, Diouf D, Seydi M, Sambou BA, **Arendt V**, Wandeler G, Manga NM; for SEN-B and CARES. Open Forum Infect Dis. 2022 Oct 28;9(11): ofac558. doi: 10.1093/ofid/ofac558. PMID: 36381617; PMCID: PMC9664968.*

Étude SAAR-LOR-LUX : Étude multicentrique sur la colonisation gastro-intestinale de bactéries multirésistantes, de parasites et de *Clostridioides difficile* chez les voyageurs de retour dans la Grande Région

- › Promoteur : Prof. Dr Sören L. Becker (Investigateur coordinateur), Institut de Microbiologie Médicale et Hygiène, Hôpital universitaire de la Sarre.
- › Investigateur principal au CHL : Dr Thérèse Staub, Service National des Maladies Infectieuses (SNMI) – Travel Clinic Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL).



UNIVERSITÄT
DES
SAARLANDES



REISE
TROPEN
MEDIZIN
Die Sprechstunde am UKS



CHL
Centre Hospitalier
de Luxembourg

Chaque année, en Europe, 33 000 décès sont causés par une infection due à des bactéries résistantes aux antibiotiques. Parmi celles-ci, l'infection par *Clostridioides difficile* représente une cause majeure de morbidité et de mortalité, et elle est fortement associée aux voyages internationaux. En effet, 30 % des voyageurs revenant de régions à forte prévalence de BLSE (bactéries intestinales résistantes aux antibiotiques), comme l'Asie et le sous-continent indien, sont colonisés par des entérobactéries résistantes aux antibiotiques. Cette infection peut entraîner une morbidité importante chez des personnes colonisées par ces germes résistants.

Face à ces chiffres alarmants, des chercheurs ont décidé de s'intéresser à ce phénomène. L'objectif de cette étude est d'analyser la fréquence d'apparition d'agents pathogènes multirésistants (c'est-à-dire résistants à plusieurs familles d'antibiotiques) dans le tube digestif après un voyage, ainsi que de déterminer le moment précis au cours du voyage où une personne a été infectée par ces agents pathogènes. L'étude examinera également si les participants ont contracté un parasite intestinal ou le *Clostridioides difficile*, une bactérie qui est détectée de plus en plus fréquemment, à l'occasion de voyages lointains. L'étude vise également à identifier les facteurs de risque, autres que les destinations de voyage influençant l'acquisition d'agents pathogènes multirésistants, ainsi qu'à évaluer la fréquence de leur développement dans nos régions.

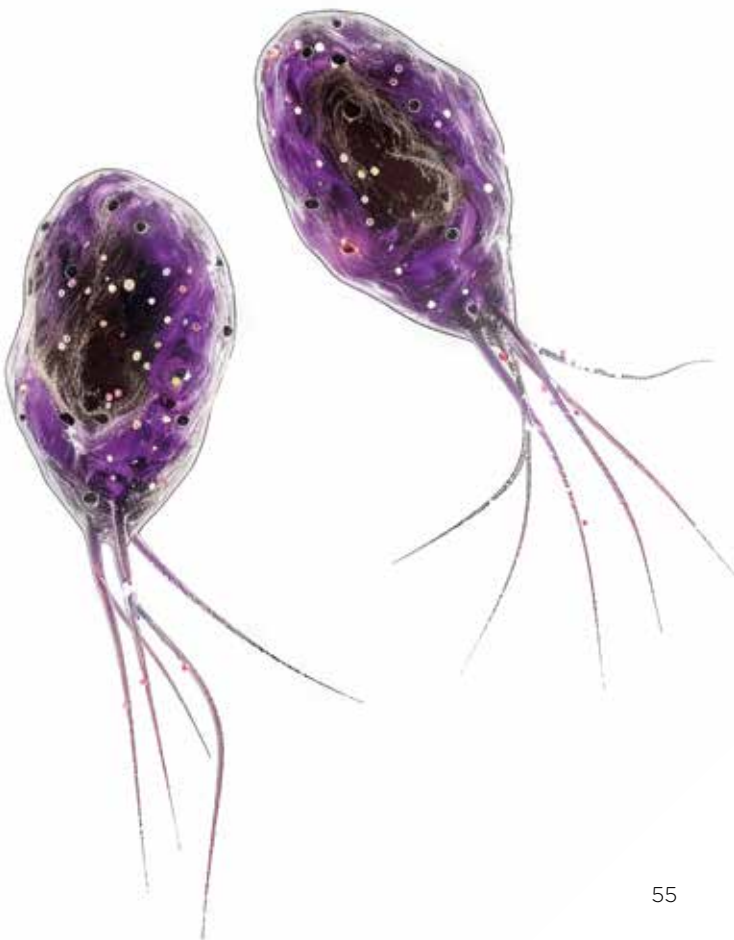
Cette étude se déroule au sein de la Grande Région : en Allemagne (Cliniques universitaires de la Sarre, Hombourg), et au Luxembourg (CHL).

Avant leur voyage, les participants remplissent un questionnaire et fournissent un échantillon de selles. À leur retour, ils répètent ce protocole à deux reprises : une première fois 2 à 3 semaines après leur retour, puis une seconde fois 6 à 12 semaines plus tard. Les chercheurs analysent ensuite les échantillons de selles et les questionnaires. Si une infection est détectée dans les échantillons post-retour, un contrôle supplémentaire est réalisé à 6 mois et 12 mois pour vérifier la persistance de l'agent pathogène. Au total, 32 personnes ont participé à l'étude sur le site du CHL. Les résultats sont en cours d'analyse.



L'Enseignement médical

Le service joue un rôle actif dans l'enseignement clinique des médecins en voie de spécialisation (MEVS) en médecine interne, en leur offrant 3 mois de stage dans le service des maladies infectieuses. Nous collaborons étroitement avec les universités francophones de Belgique, en accueillant des MEVS belges de l'UCL ou de l'ULB. Nous accueillons en permanence 1 à 2 MEVS. Des séances de bibliographie et de revue d'articles sont organisées régulièrement. Le service reçoit également des étudiants en médecine pour des stages d'observation. De plus, cinq médecins du service sont impliqués dans l'enseignement des programmes de bachelor en médecine.



› Retrouvez la liste des publications en ligne sur www.chl.lu



AUTOUR DES MALADIES NEURO- DÉGÉNÉRATIVES



Les maladies neurodégénératives touchent plus de 33 millions de personnes dans le monde. Elles sont caractérisées par la dégénérescence progressive des neurones et un dysfonctionnement du cerveau et/ou de la moelle épinière. Après la démence d'Alzheimer, la maladie de Parkinson est la maladie neuro-dégénérative la plus fréquente.

Elle se définit par des symptômes moteurs : tremblement de repos, ralentissement des mouvements, rigidité. S'y associe fréquemment une instabilité posturale. Les médecins neurologues et neurochirurgiens du CHL s'impliquent depuis de nombreuses années dans des projets de recherche sur la maladie de Parkinson, et l'expertise qu'ils ont développée a permis au CHL de devenir, au côté du LIH et du LCSB, l'un des partenaires du plus important projet de recherche sur la maladie de Parkinson mené au Luxembourg : le National Center of Excellence in Research on Parkinson Disease (NCER-PD). L'implication des médecins du CHL est concentrée sur :

- › La recherche de marqueurs de la maladie de Parkinson, pour permettre un diagnostic plus précoce et une prise en charge rapide.
- › La recherche autour des nouveaux traitements de la maladie.
- › La recherche de techniques de stimulation du cerveau, pour contrecarrer certains effets physiques de la maladie.

Vers un diagnostic plus précoce de la maladie de Parkinson

Découverte et avancées autour du **NCER-PD**

Le programme du Centre national d'excellence pour la recherche sur la maladie de Parkinson (NCER-PD) a été créé en 2015 et est financé par le Fonds National de la Recherche (FNR). Il s'agit d'un effort conjoint entre quatre partenaires (UL/LCSB, LIH/IBBL, CHL, LNS) qui unissent leurs expertises complémentaires dans la lutte contre la maladie de Parkinson. Plus d'informations sur www.parkinson.lu



Une étude pour mieux comprendre le lien entre les **troubles du comportement lors du sommeil paradoxal et la maladie de Parkinson**

- › Promoteur : Université de Luxembourg
- › Coordinateur : Pr Dr Rejko Krüger

En février 2021, l'**Étude luxembourgeoise sur le sommeil** a été lancée pour identifier le nombre de personnes au Luxembourg atteintes de troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP ; REM sleep behaviour disorder [RBD] en anglais).

L'équipe NCER-PD souhaite étudier plus en détail les liens entre le TCSP et la maladie de Parkinson. Leur stratégie consiste à suivre sur le long terme, un groupe de participants touchés par le TCSP afin d'en apprendre davantage sur les signes précoces de la maladie de Parkinson, son évolution, ainsi que les facteurs de risque associés. Cela afin de favoriser un diagnostic plus précoce et de permettre un traitement plus rapide et donc plus efficace. Cette étude se déroule en cinq étapes. La première étape - un questionnaire en ligne de 10 minutes - s'est déroulée entre février et juin 2021. Près de 16 000 réponses complètes de résidents luxembourgeois âgés de 54 à 76 ans (7 318 femmes et 8 603 hommes) ont permis aux chercheurs d'obtenir des données détaillées sur la qualité de leur sommeil. Au cours de la deuxième étape de l'étude, l'équipe a analysé toutes les réponses et a recontacté près de 2 000 participants dont les réponses suggéraient une probabilité plus élevée de TCSP. Après une évaluation téléphonique, 666 personnes ont été sélectionnées pour recevoir un test olfactif et un deuxième questionnaire par courrier. Sur la base de ces résultats, l'équipe clinique NCER-PD a invité 176 participants à passer des tests supplémentaires et des examens neurologiques et neuropsychologiques. Si le risque élevé de TCSP se confirme lors de la visite en personne (étape 4), le participant est informé de la possibilité de passer une polysomnographie (étape 5). La polysomnographie est un test utilisé pour diagnostiquer les troubles du sommeil.



Actuellement, une centaine de participants se sont ainsi qualifiés pour entrer dans la partie à long terme de l'étude, qui comprend d'autres examens et des visites annuelles de suivi. Grâce à la participation importante des résidents luxembourgeois, cette étude est l'une des plus vastes de dépistage du TCSP dans le monde. Elle fournira des informations utiles sur le TCSP et la prévention de la maladie de Parkinson. Un grand merci à tous les participants qui ont pris part à l'enquête en ligne et aux différentes étapes de cette étude - votre contribution à chaque étape de l'étude soutient la recherche sur le sommeil et la maladie de Parkinson au Luxembourg ! L'équipe du NCER-PD désire offrir aux participants atteints d'un probable TCSP un accès précoce à de futurs essais cliniques visant à prévenir la progression de la neurodégénérescence.

Découverte inédite pour le diagnostic des maladies neurodégénératives

Des chercheurs de l'équipe NCER-PD, ensemble avec des chercheurs japonais, ont montré pour la première fois que les formes pathologiques de la protéine alpha-synucléine présentes dans le sang des patients peuvent servir au diagnostic de la maladie de Parkinson. Elles permettent également de distinguer plusieurs troubles neurodégénératifs moteurs entre eux. Ces résultats inédits, récemment publiés dans **Nature Medicine**, constituent une avancée importante vers la mise au point d'un test diagnostique basé sur une simple prise de sang.

Propagative α -synuclein seeds in the serum of patients with synucleinopathies.



*Propagative α -synuclein seeds in the serum of patients with synucleinopathies. Okuzumi A, Hatano T, G Matsumoto G, Nojiri S, Ueno S, Imamichi Y, Kimura H, Kakuta S, Kondo A, Fukuhara T, Li Y, Funayama M, Saiki S, Taniguchi D, Tsunemi T, **McIntyre D**, Gérardy J-J, Mittelbronn M, **Krüger R**, Uchiyama Y, Nukina N & Hattori N. Nature Medicine, May 2023.*



Traduire la recherche clinique en traitements avancés de la maladie de Parkinson



Étude SCOL : Étude sur la lévodopa orale en libération continue

- › Promoteur: SynAgile Corporation
- › Médecin investigateur au CHL : Pr Dr Rejko Krüger (Service de neurologie)
- › Partenaires : CHL, LIH
- › Etude clinique interventionnelle de phase II impliquant un dispositif médical avec médicament

Le CHL, avec le soutien du Luxembourg Institute of Health (LIH), a recruté 7 patients parmi les 16 participants totaux pour l'étude SCOL (Study of Continuous Oral Levodopa), un essai clinique international visant à évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité du nouveau système DopaFuse pour l'administration orale continue de la lévodopa. Ce système a été mis au point par la société pharmaceutique SynAgile. L'étude, la première de ce type dans le monde, a été menée simultanément en Italie, en Espagne et au Luxembourg. Les résultats de l'étude ont montré une réduction très significative de la variabilité des niveaux de médicaments. Cette stabilité s'est accompagnée d'une amélioration des résultats cliniques. Avec les médicaments oraux standard, les patients avaient en moyenne plus de trois heures/jour où leurs symptômes sont réapparus. En revanche, avec DopaFuse (et les médicaments oraux administrés le matin), le temps de réapparition de symptômes n'était que d'environ 1h30 par jour.

Les données suggèrent également que les patients utilisant DopaFuse présentent moins de dyskinésie (mouvements incontrôlés), un effet secondaire courant de la lévodopa, et des améliorations significatives dans les mesures standardisées de leur capacité à fonctionner dans la vie de tous les jours. Le système DopaFuse a été généralement bien toléré et aucun effet secondaire grave n'a été signalé. Les effets indésirables qui se sont produits étaient légers, transitoires, insignifiants et n'ont pas entraîné l'abandon de l'étude par les patients.

Ces premières données sont prometteuses et des recherches supplémentaires, incluant un groupe placebo, sont maintenant nécessaires, afin de confirmer dans un plus grand groupe de patients les effets observés. Les résultats de l'étude ont été présentés à une conférence à Boston, voici un lien vers le résumé : <https://www.aan.com/MSA/Public/Events/AbstractDetails/55228>.



Étude Padova : Nouveau traitement visant à ralentir la progression de la maladie de Parkinson

- › **Promoteur :** F. Hoffmann- La Roche Ltd.
- › **Médecin investigateur au CHL :** Pr Dr Rejko Krüger (Service de neurologie)
- › **Partenaires :** CHL, LIH
- › **Étude clinique interventionnelle de phase IIb** impliquant un médicament par voie intraveineuse

Le plus grand défi pour les chercheurs travaillant sur la maladie de Parkinson est de développer des approches thérapeutiques qui ralentissent la progression inéluctable du processus neurodégénératif. Les thérapies actuellement disponibles atténuent efficacement les symptômes moteurs en compensant essentiellement le manque de dopamine, mais elles perdent de leur efficacité à mesure que la maladie progresse. Les recherches menées au cours des 20 dernières années ont montré que l'alpha-synucléine, une protéine naturelle et très répandue dans le cerveau, pourrait jouer un rôle dans le processus neurodégénératif de la maladie et, par conséquent, affecter la libération de dopamine, entraînant finalement une perte du contrôle des mouvements. Pendant le développement de la maladie de Parkinson, l'alpha-synucléine se « plie » mal et fonctionne mal, elle s'agrège ainsi en amas qui finissent par se propager et tuer les cellules cérébrales saines. Ces amas sont observés dans les zones du cerveau, où les cellules nerveuses vieillissent prématurément. Les amas sont également capables de se déplacer vers les cellules voisines, contribuant potentiellement à la propagation du processus neurodégénératif dans différentes régions du cerveau.

Dans ce contexte, le Centre Hospitalier de Luxembourg, avec le soutien opérationnel du Luxembourg Institute of Health (LIH), a été sélectionné par la firme Roche pour devenir un site de recrutement pour l'étude PADOVA, un essai clinique inter-

national qui évaluera si le prasinezumab (une molécule développée par Roche en collaboration avec Prothena) est capable d'éliminer un excès d'alpha-synucléine et donc de ralentir la progression de la maladie de Parkinson (MP).

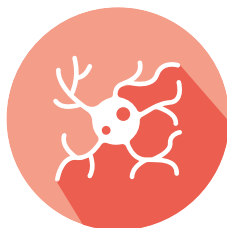
L'étude PADOVA recrutera un total de 575 patients. Celle-ci est menée simultanément au Luxembourg, au Royaume-Uni, en Espagne, en Italie, en Pologne, aux États-Unis, au Canada, en Autriche et en France. Six patients ont été recrutés au CHL en moins de 4 mois, et pendant environ deux ans, ces participants recevront le prasinezumab ou un placebo par voie intraveineuse une fois par mois, en plus de leur traitement habituel contre la MP.

Le prasinezumab est un anticorps monoclonal humanisé qui a été conçu pour cibler l'alpha-synucléine mal repliée et agglomérée. L'espoir est que cette thérapie puisse contribuer à améliorer la santé des neurones et à ralentir la progression des symptômes de la maladie de Parkinson.

Pour plus d'informations sur l'étude clinique PADOVA (BN42358), merci de consulter le lien internet [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) en indiquant le Numéro suivant NCT04777331.



► **Des techniques
de stimulation
neurochirurgicale
pour améliorer
le quotidien des
malades**



MoveSenseAI : Concepts de thérapie de précision pour les troubles de la marche et du mouvement grâce à des capteurs portables et à l'apprentissage automatique

- › Promoteur: CHL
- › Médecin investigateur au CHL :
Priv.-Doz. Dr Hertel (Service de neurochirurgie)
- › Étude clinique interventionnelle impliquant un dispositif médical

À l'ère de la santé numérique et de la médecine personnalisée, les algorithmes d'apprentissage machine (ML) (apprentissage automatique : forme d'intelligence artificielle qui permet à un système d'apprendre à partir de données et non à l'aide d'une programmation explicite) formés sur les données de mouvement des patients collectées en milieu clinique pourraient permettre aux médecins d'améliorer la qualité des soins aux patients à l'avenir, tout en réduisant les durées d'hospitalisation. L'objectif de l'étude clinique BRIDGE "MoveSenseAI" (2020-2023) financée par le FNR au CHL est de mieux comprendre comment les troubles de la marche affectent les patients souffrant de la maladie de Parkinson (MP) et d'hydrocéphalie à pression normale (HPN) (affection neurologique rare, causée par une accumulation excessive de liquide céphalo-rachidien dans les cavités du cerveau). Un nouveau capteur portable de pression du pied (ActiSense, IEE S.A., Luxembourg) est utilisé pour mesurer la démarche. Des algorithmes ML ont été entraînés et testés sur les ensembles de données enregistrées afin de distinguer les deux groupes, PD (maladie de Parkinson) et HPN. Les résultats pourraient être utilisés pour concevoir de futurs concepts axés sur les données pour le diagnostic et la thérapie. Le projet MoveSenseAI est le fruit d'une collaboration entre le Service national de neurochirurgie (CHL, Dr Frank Hertel, Dr René Peter Bremm, Dr Stefano Magni), le Centre luxembourgeois de biomédecine des systèmes (LCSB, Université du Luxembourg, Prof Dr Jorge Goncalves) et la société IEE S.A. au Luxembourg.



Soutenu par le Fonds National de la Recherche, Luxembourg (FNR) (Projet : BRIDGES2020/BM/14772888/MoveSenseAI)

► **Enseignement médical**

Le service de neurologie du CHL s'implique activement dans la formation des futurs médecins. Chaque année, il accueille des étudiants en médecine, des médecins en voie de spécialisation en médecine générale, et, depuis peu, des médecins inscrits au diplôme d'études spécialisées (DES) en neurologie à l'Université de Luxembourg.

Le CHL est également un pôle d'accueil pour des médecins en voie de spécialisation venus de diverses universités européennes, principalement d'Allemagne, de Belgique et de France.

En 2023, 31 étudiants en médecine, provenant du Luxembourg et de plusieurs pays européens, ont effectué leurs stages au sein de ce service. Par ailleurs, en moyenne, le service de neurologie accueille en permanence 8 médecins en voie de spécialisation en neurologie.



Retrouvez la liste des publications en ligne sur www.chl.lu

AUTOUR DES MALADIES CARDIO- VASCULAIRES



Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), chaque année 17,9 millions de décès sont causés par des maladies cardiovasculaires, ce qui équivaut à 32% de la mortalité mondiale. À l'échelle du Luxembourg, les décès dus à des maladies cardiovasculaires telles qu'une crise cardiaque (infarctus du myocarde) ou une attaque cérébrale (accident vasculaire cérébral) représentaient en 2021 la première cause de mortalité chez les femmes (540 décès soit 25,3% des décès féminins) et la deuxième chez les hommes (506 décès soit 22,9% des décès masculins). Concernant les personnes âgées de 65 ans et plus, c'est la première cause de mortalité (938 décès soit 26,2% des décès pour ce groupe d'âge).

Au cours des dernières années, les médecins du service de cardiologie au CHL ont particulièrement concentré leur recherche sur les sujets suivants :

- › le traitement de l'infarctus du myocarde
- › les endocardites.

Traitement de l'infarctus aigu du myocarde

Étude iMODERN :
Comparaison de techniques d'intervention de l'infarctus du myocarde



Radboudumc
university medical center



En collaboration avec l'Université Radboud UMC aux Pays-Bas et l'INCCI au Luxembourg, le Dr Andrei Codreanu, médecin cardiologue au CHL, participe à une étude clinique internationale comparant deux traitements de l'infarctus aigu du myocarde. Les crises cardiaques (également appelées infarctus du myocarde) sont causées par des obstructions des artères coronaires (les vaisseaux sanguins du cœur) qui empêchent le flux sanguin de parvenir à une partie du muscle cardiaque. Classiquement, les patients qui ont souffert d'une crise cardiaque sont évalués par une intervention appelée cathétérisme cardiaque d'urgence qui permet d'identifier l'artère obstruée responsable de l'infarctus.

Les patients sont alors traités par une procédure d'intervention coronarienne percutanée (PCI), qui permet de désobstruer et dilater cette artère afin d'y placer un petit tube de métal appelé stent pour permettre au sang de circuler à nouveau. Le cathétérisme cardiaque permet de déterminer si d'autres vaisseaux sanguins cardiaques présentent également des rétrécissements, mais à l'heure actuelle, chez la plupart des patients victimes d'une crise cardiaque, ces autres vaisseaux ne sont pas traités par désobstruction et mise en place de stents.

L'étude iMODERN vise à étudier quel est le meilleur traitement pour ces rétrécissements coronariens découverts dans les artères non responsables de l'infarctus suite au traitement en urgence de la crise cardiaque. L'étude compare deux types d'interventions. La première option (Groupe A - PCI supplémentaire immédiate) consiste à traiter ces autres rétrécissements pendant la procédure de cathétérisme cardiaque d'urgence, en même temps, que le traitement de l'artère dont l'obstruction a causé l'infarctus. Un examen complémentaire (iFR) est utilisé par les médecins pour les aider à décider quels rétrécissements doivent être traités ou non. Durant celui-ci, des fils fins sont passés dans les artères et des mesures de pression sont effectuées. Ces mesures de pression indiquent au médecin la gravité du rétrécissement. Si le rétrécissement réduit significativement le flux sanguin, un stent sera utilisé pour dilater le rétrécissement. Si au contraire la circulation sanguine n'est pas affectée, ces rétrécissements n'auront pas besoin de traitement supplémentaire. La deuxième option (Groupe B - IRM cardiaque) consiste à réaliser des images du cœur du patient par résonance magnétique (IRM) dans les 6 semaines suivant la crise cardiaque. L'IRM permet en effet de visualiser précisément les zones du cœur qui souffrent d'un manque d'afflux sanguin et d'apport d'oxygène, et de déterminer si les rétrécissements des artères affectent ou non le flux sanguin vers le muscle cardiaque. Si le rétrécissement réduit significativement le flux sanguin vers le muscle cardiaque sur base des résultats de l'IRM, un second cathétérisme cardiaque est pratiqué et un stent est utilisé pour élargir le rétrécissement.

Les participants à l'étude, 15 patients, sont suivis pendant 5 ans après l'intervention afin de comparer les effets à long terme de ces deux approches.



Registre d'endocardite au Luxembourg



ESC
European Society
of Cardiology



L'endocardite infectieuse est une infection bactérienne d'une des valves cardiaques après le passage d'une bactérie dans le sang. Les complications peuvent être sévères, et causer une destruction de la valve avec défaillance cardiaque et/ou des embolies septiques responsables d'atteintes d'autres organes comme le cerveau avec en particulier des accidents vasculaires cérébraux. C'est une maladie dont l'incidence en Europe ne diminue pas, malgré les progrès en matière de diagnostic, de traitements antibiotiques et de techniques chirurgicales. Au CHL, l'endocardite infectieuse est traitée, selon les recommandations de la société européenne de cardiologie, par antibiothérapie intraveineuse sur plusieurs semaines, ou, dans ses formes plus sévères, par une chirurgie cardiaque avec remplacement valvulaire.

Pour mieux connaître l'incidence de la maladie au Luxembourg et élaborer un profil épidémiologique local, les médecins cardiologues du CHL ont développé un registre des endocardites, reprenant et analysant les données médicales des patients atteints d'endocardite acceptant de participer à l'étude.

Jusqu'à présent, 50 patients ont été inclus. En association avec la société européenne de cardiologie, ce travail a donné lieu à une publication en 2019 dans le *European Heart Journal*¹. Cette étude a permis d'obtenir une meilleure compréhension de la pathologie ce qui a permis d'exposer divers éléments pour une prise en charge plus efficiente. Plus récemment, en 2022, un article concernant les données recueillies par le registre, a été publié dans le *European Journal of heart Failure*². Cette étude a révélé certains critères de gravité ainsi que des options de traitement pour nos patients. Actuellement le registre est toujours ouvert au Luxembourg.



¹ *Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study.* Habib G, Erba AP, Lung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, Popescu BA, Prendergast B, Tornos P, Sadeghpour A, Oliver L, Vaskelyte JJ, Sow R, Axler O, Maggioni AP, Lancellotti P, **EUROENDO Investigators.** *European Heart Journal* 2019 Oct 14; 40(39): 3222-3232. doi: 10.1093/eurheartj/ehz620

² *Characteristics, management, and outcomes of patients with left-sided infective endocarditis complicated by heart failure: a substudy of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry.* Bohbot Y, Habib G, Laroche C, Stöhr E, Chirouze C, Hernandez-Meneses M, Melissopoulou M, Mutlu B, Scheggi V, Branco L, Olmos C, Reyes G, Pazdernik M, Lung B, Sow R, Mirocevic M, Lancellotti P, Tribouilloy C. **EORP EURO-ENDO Registry Investigators Group**

Étude STEPCARE : « Sédation, Température et Pression après un Arrêt Cardiaque et Réanimation »

- › Promoteur : Region Skåne - Hôpital Skåne Nordväst - Hôpital Helsingborg (Suède)
- › Médecin coordinateur : Pr Niklas Nielsen, MD, PhD, Université de Lund, Suède
- › Investigateur principal au CHL : Pr Pascal Stammel, MD, PhD, Médecin anesthésiste-réanimateur, professeur affilié à l'Université du Luxembourg
- › Étude internationale non commerciale et interventionnelle

www.stepcare.org



LUND UNIVERSITY



Chaque année, près de 18 millions de personnes décèdent dans le monde des suites de maladies cardiovasculaires (source OMS). Au Luxembourg, en 2021, les maladies cardiovasculaires ont été la première cause de mortalité chez les femmes et la deuxième chez les hommes. Chaque année, environ 500 arrêts cardiaques extrahospitaliers sont pris en charge par les services de secours au Luxembourg, dont une centaine admis dans les hôpitaux. Il est dès lors nécessaire de s'intéresser aux maladies cardiovasculaires et notamment à la prise en charge des arrêts cardiaques. L'étude STEPCARE porte sur les soins post-réanimation chez les patients inconscients réanimés après un arrêt cardiaque. Les recommandations internationales actuelles sur la prise en charge des arrêts cardiaques concernent, entre autres, la sédation, le contrôle de la température corporelle et de la pression artérielle. Toutefois, la prise en charge la plus efficace à appliquer actuellement pour protéger au mieux le cerveau n'est pas connue.

Le but de l'étude STEPCARE est de déterminer la meilleure combinaison de soins post-réanimation à appliquer afin d'influencer favorablement la survie du patient et de limiter les séquelles neurologiques. L'étude compare les stratégies couramment utilisées en soins intensifs pour contrôler **le niveau de la sédation** (continue ou modérée), **la température corporelle** (avec ou sans dispositif médical) et **la pression artérielle moyenne** (moyenne haute >85mmHg ou moyenne basse >65mmHg). La sédation est l'ensemble des moyens médicamenteux, ou non, destinés à assurer le confort physique et psychique du patient (calmer la douleur, diminuer

l'anxiété) et à faciliter la réalisation d'actes thérapeutiques lors de son séjour en réanimation. Avec une sédation modérée, le patient est somnolent, détendu, mais une communication avec son entourage est possible. Avec une sédation continue, le patient reste dans un état d'inconscience lié aux médicaments administrés (« coma artificiel »).

L'objectif de l'étude est de comparer les combinaisons possibles de traitements. Tous les traitements appliqués dans le cadre de cette étude sont conformes aux recommandations en vigueur et visent à améliorer davantage la prise en charge après un arrêt cardiaque. Cette étude pourra contribuer à améliorer les connaissances sur la prise en charge du patient après un arrêt cardiaque. À plus longue portée, on compte augmenter les chances de survie des patients et amorcer les meilleures conditions pour une récupération fonctionnelle et neurologique optimum.

Un recrutement de 3.500 patients est attendu à travers l'Europe, l'Asie, l'Australie et la Nouvelle-Zélande. Cette étude sera la plus grande étude clinique randomisée réalisée dans le cadre de la prise en charge de l'arrêt cardiaque en soins intensifs. Au Luxembourg, un recrutement de plus de 80 patients est attendu sur une période de 3 ans. Au Luxembourg, nous avons actuellement déjà recruté 29 patients sur 9 mois.

Ce projet a reçu un financement du Ministère de la Santé dans le cadre du programme de recherche clinique hospitalière.



LE GOUVERNEMENT
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
Ministère de la Santé
et de la Sécurité sociale

Direction de la santé



› Retrouvez la liste des publications en ligne sur www.chl.lu



AUTOUR DES MALADIES RESPIRATOIRES ET O.R.L



Les maladies respiratoires touchent l'ensemble des voies aériennes, y compris les voies nasales, les bronches et les poumons. Elles peuvent se manifester sous forme d'infections aiguës, telles que la pneumonie et la bronchite, mais aussi sous forme d'affections chroniques, comme l'asthme et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Les pneumologues du service de Pneumologie du CHL orientent leurs recherches dans les directions suivantes:

Participation au registre européen de la mucoviscidose



La mucoviscidose est une maladie héréditaire qui se caractérise par la production de sécrétions anormalement épaisses et qui touche particulièrement les voies respiratoires. L'équipe de pneumologie, et notamment Dr Sieren, assure le suivi de patients adultes atteints de mucoviscidose. L'équipe de la pneumo-pédiatrie, du Dr Charatsi et Dr Mastouri, assure quant à elle le suivi des enfants atteints de mucoviscidose. Dans ce cadre, les médecins ont rejoint le «registre européen de la mucoviscidose», qui constitue une base de données indispensable pour étudier la fréquence de la maladie et son évolution dans le temps, améliorer les connaissances sur l'état de santé de la population atteinte, évaluer la qualité de la prise en charge diagnostique et thérapeutique, ou encore mesurer les progrès réalisés dans la lutte contre la mucoviscidose.

Registre observationnel pour les patients atteints de fibrose pulmonaire



Projet PROOF - Next

La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie chronique dont la cause est inconnue. Dans le cadre du «ERN Lung» (Réseau européen de référence pour les maladies respiratoires rares), le Dr Wirtz et son équipe assurent la prise en charge

et le suivi d'une trentaine de patients atteints de cette maladie rare. Elle se caractérise par la formation de tissu cicatriciel (fibrose) dans les poumons. Pour mieux connaître la fibrose pulmonaire idiopathique, les pneumologues du CHL ont participé à un projet Benelux, le projet **PROOF Next**. Ce projet vise à approfondir la compréhension de l'évolution de cette maladie, à identifier plus précisément les facteurs prédictifs de mortalité, et à analyser l'évolution clinique à long terme sous traitements anti-fibrosants.

Les résultats en ont été présentés lors du congrès de l'ATS (American Thoracic Society) en 2020 sous forme de posters, et l'article «Correlation of bronchio-alveolar lavage cell count and pulmonary function tests in the era of antifibrotics. Data from the Belgium-Luxembourg idiopathic pulmonary fibrosis registry» a été publié dans le Chest Journal^{1,2}.

¹ Correlation of BAL Cell Count and Pulmonary Function Tests in the Era of Antifibrotics. Data From the Belgium-Luxembourg Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. Froidure A, Bondue B, Dahlqvist C, Guiot J, Gusbin N, **Wirtz G**, Joos G, Cataldo D, Strens D, Slabbynck H, Wuyts WA. Chest Journal Volume 163, Issue 2P358-361 February 2023

² Clinical course of suspected familial and sporadic idiopathic pulmonary fibrosis: Data from the PROOF-Next registry. Froidure A, Bondue B, Dahlqvist C, Guiot J, Gusbin N, **Wirtz G**, Bruselle G, Strens D, Slabbynck H, Wuyts WA. Respirology. 2024 Apr;29(4):304-311. doi: 10.1111/resp.14650. Epub 2023 Dec 20. PMID: 38123492.



Les maladies ORL (pour Oto-rhino-laryngologie) sont les maladies qui touchent les oreilles, les voies aériennes supérieures (le nez et la gorge), et la région de la tête et du cou.



Les médecins du service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale du CHL ont récemment participé à 2 études internationales :

► **Validation d'un questionnaire pour les patients souffrant d'otite chronique**

Étude ZCMEI : Questionnaire d'évaluation de la qualité de vie liée à l'otite moyenne chronique

- › Promoteur: Hôpitaux Universitaires de Genève
- › Médecins investigateurs au CHL :
Dr Pierre Sagnet, investigateur principal -
Dr Zacharias Vourexakis, co-investigateur
(Service ORL et chirurgie cervico-faciale)
- › Étude prospective internationale multicentrique



Les Drs Pierre Sagnet et Zacharias Vourexakis, du service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale du CHL, participent à l'étude « ZCMEI ». Ce projet, initié par le service d'ORL et de Chirurgie cervico-faciale des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), vise à traduire la version allemande du questionnaire Zurich Chronic Middle Ear Inventory (ZCMEI) conformément aux recommandations internationales, tout en validant la version française de cet outil internationalement reconnu, utilisé pour évaluer l'impact de l'otite moyenne chronique sur la qualité de vie des patients.

En effet, les résultats subjectifs des études cliniques sont des informations de plus en plus importantes et recherchées. Ils sont généralement mesurés à l'aide de questionnaires génériques liés à la santé. Ceux-ci ne sont toutefois pas spécifiques à une maladie. Des questionnaires plus spécifiques concernant l'otite moyenne chronique ont été développés récemment, mais ils contiennent peu de questions relatives à la qualité de vie et sont donc moins adaptés pour répondre à cette demande croissante de résultats liés aux patients. Le questionnaire « Zurich Chronic Middle Ear



Inventory » a été spécifiquement développé pour répondre à ces questions. Cependant, pour pouvoir être utilisé dans les pays francophones, il doit être traduit et validé.

Cette étude durera un an au total, et recrutera une centaine de patients francophones en Belgique, France, Suisse et Luxembourg. Pour participer à cette étude internationale, les patients volontaires consultant dans les services d'ORL et de Chirurgie cervico-faciale se verront proposer de compléter deux questionnaires évaluant l'impact de l'Otite Moyenne Chronique (OMC) sur leurs vies. Le premier est le Zurich Chronic Middle Ear Inventory, il identifie les symptômes de l'OMC mais aussi leurs impacts sur la qualité de vie du patient. Enfin, le second questionnaire est le EQ-5D-5L, il permet l'évaluation de la santé en général (mobilité, anxiété...).

Le questionnaire, une fois validé, permettra de mieux comprendre la souffrance liée à l'OMC, mais aussi, de contrôler les bénéfices des traitements. Enfin, l'attribution des fonds pour la santé et l'OMC pourrait être mise en valeur. Cela pourrait donc avoir un impact fort pour tous les patients souffrant de l'Otite Moyenne Chronique.

Étude ModTriD : Modélisation de la sensation du nez bouché

- › **Promoteur:** Centre Hospitalier de Luxembourg et L'Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR) au Canada
- › **Investigateur principal au CHL :** Dr Franciscus J.M. Boselie, MD (Service d'Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale, CHL – Eich)
- › **Co-investigateurs à l'UQTR :** Johannes A. Frasnelli, MD, Département d'Anatomie, Directeur du- Groupe de recherche cognition neurosciences affect comportement, Chloé Migneault-Bouchard, Candidate au Doctorat en sciences biomédicales, Département d'Anatomie, UQTR, Trois-Rivières, Québec

Ce projet de recherche a pour but de créer un modèle de la sensation du nez bouché (obstruction nasale), afin de mieux comprendre les mécanismes créant cette sensation. À plus longue portée, les résultats de cette étude permettraient d'améliorer les soins de santé des patients souffrant d'une sensation de nez bouché inexplicable. Pour ce faire, l'analyse de l'obstruction, de la sensibilité nasale, mais aussi la comparaison avant et après l'utilisation d'un vaporisateur nasal, seront effectués. Cette recherche s'effectuera sur un an, avec 34 participants de 18 à 65 ans. Leur capacité olfactive sera évaluée préalablement à la passation des tests. Le test olfactif consiste à identifier une odeur et à sélectionner le mot qui correspond le mieux à celle-ci. Pour chaque odeur, quatre mots seront proposés, et il y aura un total de 16 odeurs à évaluer. Enfin, un examen ORL incluant une rhinoscopie antérieure sera également réalisé, afin d'exclure toute obstruction nasale.

Les participants viennent sur place à deux reprises pour les visites d'études. Lors de la première visite, ils reçoivent soit un traitement (anesthésiant nasal topique – lidocaïne 10%), soit un placebo (solution saline 0.9% NaCl/sérum physiologique). Lors de la seconde visite, ils reçoivent le traitement opposé. Lors des deux visites d'étude, les capacités à respirer par le nez et à détecter des odeurs comme l'eucalyptus sont analysées. Chaque visite d'étude se déroule au sein du service d'Oto-Rhino-Laryngologie du CHL et a une durée de maximum 2h pour la première visite et 1h30 pour la deuxième visite.

Madame Chloé Migneault-Bouchard, dont le sujet de la thèse de doctorat porte sur le système trigéminale intranasal, fait passer les différents tests aux participants lors des visites d'étude.

Enseignement médical

Le service de pneumologie a un rôle actif dans l'enseignement et la formation des étudiants et accueille de nombreux étudiants chaque année. En 2023, une dizaine d'étudiants provenant de différents pays européens ont été accueillis pour un stage, la majorité de ces étudiants provenaient d'universités belges. Des médecins en voie de spécialisation en médecine générale à l'Université de Luxembourg sont, chaque année accueillis afin d'effectuer leurs stages au CHL. Des médecins en voie de spécialisation en médecine interne et ORL provenant d'Universités étrangères sont également accueillis. En moyenne sur l'année, cela représente 3 équivalents temps plein dans chacun des services de pneumologie et d'ORL.



› Retrouvez la liste des publications en ligne sur www.chl.lu



AUTOUR DES PATHOLOGIES DIGESTIVES



L' **Hépatogastroentérologie** étudie les pathologies du foie, des canaux biliaires et de leurs vaisseaux, ainsi que les maladies du pancréas et de la totalité du tube digestif. L'équipe d'hépatogastroentérologie du CHL participe à différents projets de recherche, qui portent sur les maladies inflammatoires chroniques intestinales, l'hépatologie, l'épidémiologie et étudie également les facteurs de risque des maladies digestives comme l'alcool, la sédentarité et l'obésité.

Projets de recherche En gastro-entérologie

Dans le cadre de la recherche, le service de gastro-entérologie a conclu un partenariat avec le Luxembourg Institute of Health (LIH) afin de participer à des études fondamentales qui portent, entre autres, sur le microbiome adhérent à la muqueuse intestinale et son impact sur la survenue de l'inflammation intestinale, sur le rôle du régime alimentaire et de l'impact des différents traitements biologiques.

Étude Die-IBD : Impact de la privation de fibres alimentaires sur le microbiote des patients souffrant de maladies inflammatoires de l'intestin



- › Promoteur: LIH
- › Investigateur Scientifique : Mahesh Desai, PhD (LIH)
- › Médecin Investigateur : Dr Spyridon Sofos (Chef du Service de Gastro-entérologie)
- › Partenaires : LIH-CHL
- › Étude de collecte d'échantillons biologiques

Ce projet de recherche est initié par des chercheurs du Département Infection et Immunité (DII) du Luxembourg Institute of Health (LIH), en collaboration avec des spécialistes en gastro-entérologie du Centre Hospitalier du Luxembourg (CHL).

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (ou MICI) regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Toutes deux se caractérisent par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif due à une dérégulation du système immunitaire intestinal.

Le déclenchement de ces maladies inflammatoires chroniques dépend de multiples facteurs incluant notamment des déséquilibres de la flore intestinale ainsi que des facteurs génétiques et environnementaux dont les bouleversements du régime alimentaire font partie. De plus, il a été démontré que chez les patients souffrant de MICI, la couche de mucus qui protège la surface intestinale contre les bactéries est plus mince que la normale.

Cette étude a pour but d'analyser les interactions entre les fibres alimentaires, l'ensemble des bactéries qui coexistent dans l'intestin humain (le microbiote intestinal humain) et le mucus tapissant la surface intestinale dans le contexte des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Les chercheurs ont donc émis l'hypothèse que la flore intestinale associée aux MICI est perturbée et dégrade le mucus intestinal.

Afin de tester la validité de cette hypothèse, des transplantations de bactéries intestinales de patients souffrant de MICI (en utilisant comme source des échantillons de selles ou de biopsies intestinales de patients souffrant de MICI) sur des modèles animaux dépourvus de flore intestinale seront effectués. Ensuite, la dynamique de dégradation du mucus par les bactéries lorsque les modèles animaux seront nourris avec des aliments enrichis en fibres ou, au contraire, dépourvus de fibres seront analysés.

Au cours de cette étude, une collecte de selles et d'échantillons de biopsies d'intestin est nécessaire. Les biopsies sont effectuées uniquement sur les patients souffrant de MICI lors d'une colonoscopie de routine effectuée dans le cadre de leur suivi médical. Une partie des échantillons collectés pour analyse est utilisée pour le projet de recherche. Une collecte d'échantillons des selles de donneurs sains est également effectuée. Ces échantillons sont immédiatement congelés et sont utilisés par la suite pour greffer des bactéries intestinales dans les modèles. Ils sont aussi utilisés pour la culture de bactéries afin de caractériser leurs capacités à dégrader le mucus intestinal. Ces résultats seront importants pour l'implémentation de solutions de médecine personnalisée dans le cadre du traitement des différentes MICI.

Étude MUCO-UC : Impact des thérapies à base d'anticorps sur le mucobiome de patients atteints de colite ulcéreuse

- › Promoteur : LIH
- › Investigateur Scientifique : Mahesh Desai, PhD (LIH)
- › Médecin Investigateur : Dr Spyridon Sofos (Chef du Service de Gastro-entérologie)
- › Partenaires : LIH-CHL
- › Étude de collecte d'échantillons biologiques

La colite ulcéreuse est une inflammation chronique de la muqueuse du gros intestin qui peut entraîner la formation d'ulcères dans la muqueuse intestinale. Cette maladie auto-immune évolue par poussées et peut provoquer des diarrhées sanglantes ainsi que des douleurs abdominales. Les anticorps (Infliximab ou Vedolizumab) contribuent au blocage de certaines réponses pro-inflammatoires du système immunitaire dans le but de réduire l'inflammation dans le colon des patients atteints de colite ulcéreuse. Cependant, ces anticorps impliqués dans un traitement courant de la colite ulcéreuse ne permettent pas d'obtenir des bénéfices satisfaisants pour l'ensemble des patients.

En général, les trois millions de bactéries sont bénéfiques à la santé, car elles aident notamment à digérer les aliments et à développer un système immunitaire protecteur. Cette communauté bactérienne appelée «microbiote» est très diversifiée chez les personnes en bonne santé, ce qui signifie que de nombreux types différents de bactéries résident dans l'intestin. Chez les patients atteints de colite ulcéreuse, le microbiote est moins diversifié et présente une composition différente de celui des individus sains.

La composition du microbiote est influencée par plusieurs facteurs, tels que l'alimentation ou les médicaments. Une alimentation riche en fibre limite la dégradation du mucus qui tapisse et protège l'intestin. Le mucus forme une couche similaire à un gel qui laisse passer les nutriments mais impose une distance entre les cellules intestinales et les bactéries. Ainsi, les bactéries ne peuvent pas pénétrer dans l'organisme et ne suractivent pas le système immunitaire. Certaines bactéries intestinales sont capables de digérer le mucus, l'ensemble de ces bactéries est appelé « mucobiome ». Chez les modèles animaux, un régime alimentaire pauvre en fibres favorise la croissance du mucobiome et, indirectement, la dégradation du mucus. La couche de mucus étant plus fine et fragile, l'animal devient plus susceptible de développer des infections intestinales causées par certains microbes pathogènes. Enfin, il est probable que le mucobiome influence la progression de la colite ulcéreuse et le succès des

thérapies disponibles. C'est pourquoi, nous voulons explorer comment ce traitement module l'abondance et la composition du mucobiome intestinal et si ces modulations sont associées à l'efficacité du traitement.

Ce projet de recherche initié par des chercheurs du Département Infection et Immunité (DII) du Luxembourg Institute of Health (LIH), en collaboration avec des spécialistes en gastro-entérologie du Centre Hospitalier du Luxembourg (CHL), consiste en une collecte d'échantillons de sang et de selles de patients sains et de patients atteints de colite ulcéreuse afin d'évaluer si la composition du mucobiome est modifiée suite aux thérapies à base d'anticorps (Infliximab ou Vedolizumab).

Étude Clinnova-IBD : Étude de cohorte prospective chez des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : un effort transrégional en matière de santé numérique pour libérer le potentiel de l'intelligence artificielle et de la science des données dans le domaine des soins de santé

- › Promoteur : LIH
- › Investigateur Scientifique : Guy Fagherazzi, PhD (LIH)
- › Médecin Investigateur au CHL : Dr Spyridon Sofos (Chef du Service de gastro-entérologie)
- › Partenaires : LIH-CHL
- › Étude multicentrique de cohorte prospective (données et échantillons biologiques)

Le service de gastro-entérologie collabore également actuellement avec le LIH au développement du projet CLINNOVA-IBD, un projet international impliquant des cliniciens et chercheurs du Luxembourg, d'Allemagne et de France.

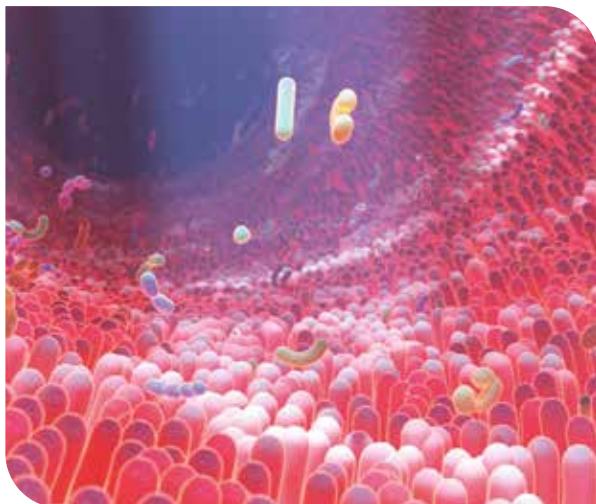
Ce projet vise à collecter un grand nombre de données de patients présentant des maladies inflammatoires chroniques intestinales en phase active. Ce projet est basé sur l'hypothèse selon laquelle le changement de traitement décidé par les cliniciens serait prévisible à l'aide de marqueurs de substitution objectifs dérivés de données cliniques, épidémiologiques et omiques. L'utilisation d'infrastructures informatiques dédiées associées à des algorithmes d'intelligence artificielle permettra d'identifier de nouveaux biomarqueurs, de prédire la réponse aux traitements et, pour finir, potentiellement trouver de nouvelles cibles thérapeutiques.

Étude : Incidence et facteurs de risque des sténoses colorectales dans la colite ulcéreuse

- › Promoteur: CHU de Nancy
- › Médecin Investigateur au CHL : Dr Spyridon Sofos (Chef du Service de gastro-entérologie)
- › Partenaires : CHU de Nancy- CHL
- › Étude rétrospective multicentrique

Le Dr Sofos du service de gastro-entérologie du CHL a également participé à une étude multicentrique dirigée par le CHU de Nancy, étudiant l'incidence et les facteurs de risque de sténoses (rétrécissement) colorectales chez les patients souffrant de rectocolite hémorragique. La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire chronique intestinale pouvant entraîner des inflammations répétitives de la muqueuse colique, une des complications rares étant l'apparition de sténoses coliques. L'incidence de ces sténoses au cours de cette maladie a été assez peu étudiée par le passé, avec des données épidémiologiques largement discordantes et des facteurs de risque inconnus. L'étude réalisée a confirmé l'impact important de cette complication sur la qualité de vie des patients et a établi une incidence globale cumulée de 3,6%. Les facteurs de risque identifiés sont un âge supérieur à 40 ans au moment du diagnostic de la maladie et l'utilisation de corticostéroïdes, tandis qu'un facteur protecteur est l'utilisation de traitements par 5-aminosalicylés.¹

¹ Incidence of and risk factors for colorectal strictures in ulcerative colitis: A multicenter study. Laurain PA, Guillo L, D'Amico F, Netter P, Danese S, Baumann C, Luc A, Clerc Urmes I, Sofos S, Peyrin-Biroulet L. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Sep; 19(9):1899-1905.e1. doi: 10.1016/j.jcgh.2021.01.028. Epub 2021 Jan 22.



Projet de recherche En hépatologie



En hépatologie, le Dr Prado a participé à une étude multinationale, à l'échelle mondiale, incluant 3380 patients, étudiant l'hépatite alcoolique aiguë. L'étude en question cherchait à identifier la fenêtre thérapeutique idéale pour l'utilisation de corticostéroïdes. L'hépatite alcoolique aiguë est une affection aiguë du foie liée à la toxicité directe et indirecte de l'alcool avec une mortalité pouvant avoisiner 50%. Les corticostéroïdes constituent, à ce jour, le seul traitement efficace pour autant qu'ils soient administrés dans une fenêtre thérapeutique optimale. Cette étude a confirmé les données existantes suivant lesquelles l'utilisation de corticostéroïdes diminue la mortalité des patients atteints d'hépatite alcoolique aiguë sévère de 41% à 30 jours mais que ce traitement seul était insuffisant pour améliorer le pronostic à long terme. Cette étude a permis de consolider les données d'études antérieures et devrait permettre de servir de base de comparaison à d'autres études cliniques explorant des traitements novateurs.²

² Identification of optimal therapeutic window for steroid use in severe alcohol-associated hepatitis: a worldwide study. Arab JP, et al. *J Hepatol* 2021 Jun 21; S0168-8278 (21)00439-6, doi: 10.1016/j.jhep.2021.06.019

Rectal colonization by resistant bacteria increases the risk of infection by the colonizing strain in critically ill patients with cirrhosis. Prado V, Hernández-Tejero M, Mücke MM, Marco F, Gu W, Amoros A, Toapanta D, Reverter E, Peña-Ramirez C, Altenpeter L, Bassegodá O, Mezzano G, Aziz F, Juanola A, Rodríguez-Tajes S, Chamorro V, López D, Reyes M, Hogardt M, Kempf VAJ, Ferstl PG, Zeuzem S, Martínez JA, Vila J, Arroyo V, Trebicka J, Fernandez J.J. *Hepatol.* 2022 May;76(5):1079-1089. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.042. Epub 2022 Jan 22. PMID: 35074475 Free article.

L'enseignement médical

Le service de gastro-entérologie a un rôle actif dans l'enseignement et la formation des étudiants du Bachelor en Médecine de l'Université du Luxembourg et accueille parallèlement des étudiants en médecine d'autres universités européennes (Allemagne, Autriche, Hongrie, Belgique...).

En partenariat avec l'Université Catholique de Louvain (Belgique), le service contribue à la formation et au développement de médecins spécialistes en gastro-entérologie. Des médecins en formation de gastro-entérologie provenant d'universités de Roumanie ont également fait une partie de leur formation au CHL.

AUTOUR DE LA
KANNERKLINIK
/ CLINIQUE
PÉDIATRIQUE



La Kannerklinik est le seul hôpital pour enfants du Luxembourg à offrir une gamme complète de services de soins de santé pour les enfants de tous âges. L'hôpital accueille les enfants et adolescents jusqu'à leur majorité. L'établissement dispose d'une équipe complète avec notamment 34 médecins spécialisés, 14 médecins en voie de spécialisation ainsi que de 152 infirmier(e)s.

La Clinique Pédiatrique abrite divers services de santé tels que le service de neuropédiatrie et le service de pédiatrie générale, avec ses différentes sous-spécialités telles que l'allergologie, l'oncologie, la dermatologie, la diabétologie, l'ophtalmologie, la néphrologie... L'un des atouts de la Kannerklinik réside dans ses centres nationaux, en effet, l'hôpital comprend 4 centres nationaux :

- › Le **Centre National de Soins Intensifs néonataux** qui prend en charge les détresses vitales des nouveau-nés et des grands prématurés ;
- › Le **Centre National de Soins Intensifs pédiatrique** qui prend en charge les détresses vitales des enfants ;
- › Le **Centre National de Chirurgie pédiatrique**, reconnu pour ses compétences en chirurgie néonatale, viscérale, urologique, traumatologique et orthopédique ;
- › Le **Centre National de Psychiatrie infantile** qui traite les détresses psychologiques, maladies psychiatriques ainsi que des troubles envahissant du développement chez les enfants de moins de 14 ans. Diverses prises en charge sont possibles, en ambulatoire, hôpital de jour ou en stationnaire.

La Clinique pédiatrique dispose également d'une **école** afin de permettre aux enfants hospitalisés pendant une durée prolongée ou suivis en ambulatoire d'éviter ou de réduire un éventuel retard scolaire dû à la maladie. L'équipe des enseignants à la Clinique pédiatrique est formée de 7 enseignants de l'enseignement fondamental, nommés par le Ministre de l'Enseignement. L'enseignement est adapté aux enfants et surtout à leur état de santé.

Le CHL est depuis 2020, le **pôle national ERN (European Reference Network)**, ce qui permet une coopération transfrontalière au sein de l'Union européenne. Cette collaboration favorise le partage d'informations et de connaissances sur des maladies rares, dans le but d'apporter une aide aux patients, qu'ils soient adultes ou enfants.

Les **activités de recherche** menées au sein de la Kannerklinik sont importantes et représentent près de 20% de tous les projets de recherche du CHL. La recherche chez les enfants est nécessaire afin de mieux comprendre leurs propres maladies et mieux les soigner. Un certain nombre de chercheurs et des recherches de la Kannerklinik sont mentionnés dans ce chapitre, il ne s'agit néanmoins pas d'une liste exhaustive et bien davantage de projets sont développés à la Kannerklinik.

Les activités de recherche sont menées dans divers domaines, notamment dans l'étude du diabète chez les enfants ainsi que le dépistage de l'hypercholestérolémie familiale.

Le diabète chez l'enfant



La fréquence du diabète ne cesse d'augmenter mondialement ^(1,2). Au Luxembourg, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. On estime à 6% la proportion des personnes diabétiques au Luxembourg. La plupart des personnes sont atteintes d'un diabète de type 2 (insulino-résistance), ce qui correspond à une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme ou d'un diabète de type 1, caractérisé par un manque absolu d'insuline dans le sang. L'équipe du service d'endocrinologie pédiatrique du CHL (DECCP), autour du Pr Carine de Beaufort, se consacre depuis de nombreuses années non seulement au suivi et à la prise en charge des enfants et adolescents avec un diabète, mais aussi à la recherche afin de mieux comprendre ses causes, mieux le contrôler et peut-être un jour contribuer à une guérison ou prévention de cette maladie. La reconnaissance du travail de l'équipe du DECCP dans le domaine des pathologies rares en glucorégulation et en endocrinologie lui a valu, depuis 2018,

la nomination comme partenaire ERN-ENDO, le réseau Européen pour les pathologies rares en endocrinologie.

Cette reconnaissance se base non seulement sur le travail clinique mais également sur le travail de recherche effectué par l'équipe. Ces recherches sont essentielles pour avancer au niveau de la clinique et améliorer le travail de tous les jours.



L'équipe explore plusieurs voies de recherche :

- › une évaluation continue de la prise en charge des enfants atteints d'un diabète au Luxembourg afin d'améliorer la prise en charge, la qualité des soins (Registre SWEET) ainsi que les résultats à long terme,
- › les nouvelles technologies pour améliorer et faciliter le traitement lourd pour les familles et les jeunes 24h/24, 7 jours/7. Ceci inclut l'évaluation des pompes à insuline, des senseurs (capteurs) pour mesurer en continu le taux de glucose mais également le pancréas artificiel (CamAps),
- › la compréhension des causes du diabète,
- › l'évaluation des méthodes non invasives (sans douleur).

► Évaluer la prise en charge existante

Une vision globale de la prise en charge du diabète - SWEET - Better control in Pediatric and adolescent diabetes: working to create centers of reference.

Étude SWEET : Registre européen pour les enfants et adolescents atteints de diabète

- › **Promoteur :** Diabetes Center for Children and adolescent, Hannover
- › **Investigateur national :** Pr Dr Carine de Beaufort (Service diabétologie-endocrinologie pédiatrique)
- › Registre-collecte de données

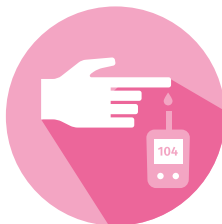
Depuis 2010, le service d'endocrinologie pédiatrique du CHL fait partie du consortium SWEET, qui a pour but d'évaluer la prise en charge des enfants atteints de diabète, et qui inclut des centres sur tous les continents. En donnant leur accord, les parents d'enfants atteints de diabète suivis au CHL autorisent le recueil et la compilation de certaines des données médicales de leur enfant, tel que l'historique de sa maladie, ses antécédents, l'évolution de son équilibre métabolique ainsi que la nature de son traitement. Plus de 600 parents/enfants ont accepté de participer et les informations qu'ils ont communiquées ont rejoint celles de plus de 80.000 patients inclus dans le registre mondial^(3,4,5). L'analyse de ces données a permis une meilleure compréhension des différentes formes de prise en charge du diabète en Europe et l'élaboration de recommandations, présentées aux autorités politiques par le comité directeur du projet, dont fait partie le Dr Michael Witsch du CHL, pour une amélioration de la qualité des soins et de la prise en charge. Le service national d'endocrinologie pédiatrique du CHL, a maintenu la reconnaissance «Centre de référence européen en diabétologie pédiatrique», une reconnaissance de la qualité des soins offerts ainsi que de l'implication sans faille de ses médecins et de l'équipe multidisciplinaire.



Pour travailler à des améliorations

Utiliser de nouvelles technologies pour mieux maîtriser le diabète chez les jeunes enfants.

Étude KidsAP : Le pancréas artificiel chez les jeunes enfants atteints d'un diabète de type 1



- › **Promoteur :** University of Cambridge
- › **Investigateurs nationaux :** Pr Dr Carine de Beaufort, Dr Schierloh (Service diabétologie-endocrinologie pédiatrique)
- › Étude clinique interventionnelle avec dispositif médical

L'équipe du service d'endocrinologie-diabétologie pédiatrique a participé au consortium «KidsAP», projet européen financé par la Commission européenne dans le cadre de son programme de recherche Horizon 2020 et coordonné par les hôpitaux universitaires de Cambridge.

Dans cet essai multicentrique, randomisé et croisé, 74 enfants âgés de 1 à 7 ans atteints de diabète de type 1 ont été recrutés dans sept centres situés en Allemagne, Autriche, Luxembourg et au Royaume-Uni.

Pour ce projet, le Dr de Beaufort, le Dr Schierloh et les infirmières de recherche Mmes M. Fichelle et D. Schaeffer ont proposé à leurs jeunes patients atteints d'un diabète et leur famille de vérifier si leur contrôle glycémique s'améliore avec l'utilisation d'un pancréas artificiel, une application sur un GSM dirigeant l'administration de l'insuline (via la pompe à insuline) en temps réel, basé sur des mesures de glucose en continu.

Les résultats obtenus lors de cet essai clinique, publiés dans la revue scientifique NEJM, ont mis en évidence que ce système hybride en boucle fermée a amélioré de manière significative le contrôle de la glycémie chez de très jeunes enfants atteints de diabète de type 1, sans augmenter le temps passé en hypoglycémie. Ayant de ce fait un impact énorme sur la qualité de vie de ces jeunes enfants et des parents ^(6,7,8).

Le dispositif médical a, depuis, reçu le marquage CE, ce qui signifie que l'on peut l'utiliser en Europe.

Comprendre la maladie

Les causes du diabète de type 1 restent une énigme et les traitements immunomodulants n'ont pas pu changer l'évolution de la maladie. L'équipe du service de diabétologie-endocrinologie pédiatrique a participé à l'étude mondiale (ToReduce IDDM in the Genetically at Risk-TRIGR). Cette étude a analysé une alimentation sans lait de vache, les premiers 8 mois de vie, chez des personnes à haut risque génétique de développer un diabète. Les enfants ont ensuite été suivis pendant 10 ans. L'étude a montré que chez les enfants présentant un risque génétique de diabète de type 1, le surpoids à l'âge de 2 à 10 ans est associé à un risque accru de progression de l'auto-immunité multiple des îlots de Langerhans vers le diabète de type 1 et au développement du diabète de type 1, mais pas au développement de l'auto-immunité des îlots. Cette observation peut s'expliquer par le fait que les enfants plus lourds et plus grands ont besoin de plus d'insuline. Si la sécrétion d'insuline ne suit pas l'augmentation de la croissance, l'insuffisance d'insuline entraîne le développement du diabète de type 1. Les résultats de cette étude confirment les recherches antérieures qui ont montré une association entre la croissance et le développement du diabète de type 1 chez les enfants. Les études futures devraient évaluer l'impact de la gestion du poids sur la croissance et le développement du diabète de type 1 chez les enfants ⁽⁹⁾.

En collaboration avec l'équipe du LCSB (Pr P. Wilmes) et grâce à des analyses multi-omiques d'échantillons du projet MUST (Diabete Multiplex Family Study), il a été démontré que des altérations du microbiome buccal dans le contexte du diabète de type 1 ont un impact sur les communautés microbiennes de l'intestin, en particulier par la réduction du transfert de *Streptococcus salivarius* de la bouche à l'intestin. Les résultats indiquent que les changements observés dans le microbiome intestinal induits par la cavité buccale peuvent contribuer aux processus inflammatoires impliqués dans le diabète de type 1 ⁽¹⁰⁾.

Pour combiner les forces européennes, l'équipe du service d'endocrinologie pédiatrique a participé à INNODIA et INNODIA HARVEST, deux grands projets Européens (www.INNODIA.org), financés par IMI (Europe - EFPIA private - public partnership) et des fondations internationales (JDRF - Helmsley). Les personnes diagnostiquées avec un diabète de type 1 ont été invitées à participer, ainsi que les membres de leur famille de moins de 45 ans. Des bilans exhaustifs standardisés ont été réalisés pendant plusieurs années et les données centralisées. Grâce à l'analyse de ces données, on espère initier des traitements ciblés pour arrêter la destruction du pancréas ^(11,12).



Faciliter la recherche en pédiatrie avec des techniques non invasives

Des recherches en pédiatrie sont essentielles, mais des aspects éthiques spécifiques s'appliquent. Dès que des prélèvements sanguins sont nécessaires, des études sans bénéfice direct pour l'enfant sont compliquées. Néanmoins, il est très important d'étudier des phases spécifiques et uniques propres à l'enfant.

Dans ce cadre-là, les Drs Becker et de Beaufort ainsi que leurs partenaires luxembourgeois ont initié deux études afin d'étudier l'utilisation de prélèvements non invasifs (càd salive, urine, cheveux) au lieu des prélèvements de sang.

Étude CHARM : Cholesterol in Hair Measurement

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie génétique fréquente (1/250). Il s'agit d'une maladie vasculaire sans symptômes, jusqu'au moment où des complications graves au niveau du cœur et/ou du cerveau surviennent. Sans traitement, le risque d'un décès précoce est très élevé, mais avec un traitement débuté précocement (on peut commencer à l'âge de 6 ans), la durée de vie se normalise. En collaboration avec le Dr Appenzeller (LIH) et Dr Borde(LNS), Drs Becker et de Beaufort étudient si le cholestérol mesuré dans les cheveux pourrait identifier les enfants atteints d'une hypercholestérolémie. Des enfants avec et sans hypercholestérolémie sont invités à y participer. Lors d'une prise de sang déjà planifiée, les enfants sont invités à fournir un échantillon de sang supplémentaire et une mèche de cheveux.

Minipuberté

Tous les bébés (entre 1 et 6 mois) présentent une «minipuberté», avec une sécrétion d'hormones sexuelles (estradiol chez les petites filles et testostérone chez les petits garçons), comparable à la puberté. Même si le phénomène de minipuberté est connu depuis des décennies, on ne comprend pas pourquoi cette activation de l'axe gonadotrope se produit et pourquoi il y a des différences importantes de taux d'hormones sexuelles entre les bébés.

Dans sa revue de littérature, Dr Becker discute des rôles potentiels de ce phénomène ⁽¹³⁾. Une collaboration avec le Dr Jäger (LCSB) et les Drs François et La Schiazza (CHL) a été mise en place pour étudier si les hormones sexuelles pourraient être mesurées dans les urines et/ou dans la salive.

Le but est d'établir une méthodologie non invasive fiable pour mieux étudier la minipuberté afin de comprendre son rôle. Le recrutement est en cours.

Ce projet de recherche bénéficie d'un financement du ministère de la Santé dans le cadre du «Programme de recherche clinique hospitalière au Luxembourg».

¹ *Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study.* Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, **de Beaufort C**, Donaghue KC; International Diabetes Federation Diabetes Atlas Type 1 Diabetes in Adults Special Interest Group; Magliano DJ, Maniam J, Orchard TJ, Rai P, Ogle GD. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Oct;10(10):741-760. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00218-2. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36113507

² *Impact of the COVID-19 pandemic on long-term trends in the prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes: an international multicentre study based on data from 13 national diabetes registries.* Birkebaek NH, Kamrath C, Grimsman JM, Aakesson K, Cherubini V, Dovc K, **de Beaufort C**, Alonso GT, Gregory JW, White M, Skrivarhaug T, Sumnik Z, Jefferies C, Hörtenhuber T, Haynes A, De Bock M, Svensson J, Warner JT, Gani O, Gesuita R, Schiaffini R, Hanas R, Rewers A, Eckert AJ, Holl RW, Cinek O. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Nov;10(11):786-794. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00246-7. Epub 2022 Oct 3. PMID: 36202118; PMCID: PMC9597608.

³ *The SWEET Project 10-Year Benchmarking in 19 Countries Worldwide Is Associated with Improved HbA1c and Increased Use of Diabetes Technology in Youth with Type 1 Diabetes.* Gerhardsson P, Schwandt A, **Witsch M**, Kordonouri O, Svensson J, Forsander G, Battelino T, Veeze H, Danne T. *Diabetes Technol Ther.* 2021 Jul;23(7):491-499. doi: 10.1089/dia.2020.0618. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33566729.

⁴ *A collaborative comparison of international pediatric diabetes registries.* Lanzinger S, Zimmermann A, Ranjan AG, Gani O, Pons Perez S, Akesson K, Majidi S, **Witsch M**, Hofer S, Johnson S, Pilgaard KA, Kummernes SJ, Robinson H, Eeg-Olofsson K, Ebekozien O, Holl RW, Svensson J, Skrivarhaug T, Warner J, Craig ME, Maahs D; Australasian Diabetes Data Network (ADDN), Danish Registry of Childhood and Adolescent Diabetes (DanDiabKids), Diabetes prospective follow-up registry (DPV), Norwegian Childhood Diabetes Registry (NCDR), National Paediatric Diabetes Audit (NPDA), Swedish Childhood Diabetes Registry (Swediab-kids), T1D Exchange Quality Improvement Collaborative (T1DX-QI), and **SWEET initiative**. *Pediatr Diabetes.* 2022 Sep;23(6):627-640. doi: 10.1111/pedi.13362. Epub 2022 May 30. PMID: 35561091.

⁵ *Association of Achieving Time in Range Clinical Targets With Treatment Modality Among Youths With Type 1 Diabetes.* Dovc K, Lanzinger S, Cardona-Hernandez R, Tauschmann M, Marigliano M, Cherubini V, Preikša R, **Schierloh U**, Clapin H, AlJaser F, Pelicand J, Shukla R, Biester T. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0077. PMID: 36808243; PMCID: PMC9941889.

⁶ *Randomized Trial of Closed-Loop Control in Very Young Children with Type 1 Diabetes.* Ware J, Allen JM, Boughton CK, Wilinska ME, Hartnell S, Thankamony A, **de Beaufort C**, **Schierloh U**, Fröhlich-Reiterer E, Mader JK, Kapellen TM, Rami-Merhar B, Tauschmann M, Nagl K, Hofer SE, Campbell FM, Yong J, Hood KK, Lawton J, Roze S, Sibayan J, Bocchino LE, Kollman C, Hovorka R; **KidsAP Consortium**. *N Engl J Med.* 2022 Jan 20;386(3):209-219. doi: 10.1056/NEJMoa2111673. PMID: 35045227.

⁷ *Cambridge Hybrid Closed-Loop System in Very Young Children with Type 1 Diabetes Reduces Caregivers' Fear of Hypoglycemia and Improves Their Well-Being.* **de Beaufort C**, **Schierloh U**, Thankamony A, Ware J, Wilinska ME, Fröhlich-Reiterer E, Kapellen TM, Rami-Merhar B, Hofer SE, Campbell FM, Yong J, Bocchino LE, Sibayan J, Lawton J, Roze S, Fritsch M, Thiele A, Allen JM, Boughton C, Mader JK, Kollman C, Hovorka R, Pit-Ten Cate IM; **KidsAP Consortium**. *Diabetes Care.* 2022 Sep 16;45(12):3050-3. doi: 10.2337/dc22-0693. Online ahead of print. PMID: 36350787



L'hypercholestérolémie

Étude EARLIE : Étude Pilote sur le dépistage de l'hypercholestérolémie familiale



- › Promoteur : CHL
- › Investigateurs : Dr Marianne Becker, MD
- Dr Carine de Beaufort (Service d'endocrinologie – diabétologie pédiatrique)
- › Partenaires : Médecine scolaire de la Ville de Luxembourg
- › Étude nationale prospective de dépistage

Les Dres Marianne Becker et Carine de Beaufort coordonnent une étude pilote de dépistage de l'hypercholestérolémie familiale. Cette étude vise à réaliser un bilan lipidique chez les enfants scolarisés dans une école primaire publique de la Ville de Luxembourg. Les enfants concernés par cette étude sont inscrits au cycle C2.2 (7-8 ans ; troisième visite médicale à l'école), cycle C3.2 (9-10 ans, quatrième visite médicale à l'école) et enfin, au cycle 4.2 (11-12 ans, cinquième visite médicale à l'école). L'objectif de l'étude est double :

- › identifier et traiter les enfants souffrant d'hypercholestérolémie familiale,
- › identifier et traiter les membres de la famille qui seraient également atteints par cette maladie autosomique dominante, avant la survenue des complications cardiovasculaires.

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une cause génétique courante de maladies coronariennes prématurées. C'est pourquoi, il est primordial que les membres de la famille qui seraient atteints par cette maladie autosomique dominante, soient aussi dépistés. Le but de cette étude est de prévenir les risques accrus de développement précoce d'une maladie cardiovasculaire.

En collaboration avec la médecine scolaire de la Ville de Luxembourg, le dépistage de l'HF est proposé le même jour que l'examen médical scolaire. Pour que les parents intéressés fassent participer leurs enfants à l'étude, il est nécessaire que le formulaire de consentement soit signé par les deux parents (ou par un seul parent si ce parent a la garde unique). Le dépistage est effectué par une infirmière de recherche clinique du service d'Endocrinologie et Diabétologie pédiatrique du CHL. Les enfants sont soumis à un prélèvement capillaire (au niveau d'un doigt). Lorsque la maladie est identifiée chez un enfant, il faut rechercher cette maladie chez les membres apparentés au 1er degré de la personne, c'est-à-dire père, mère, frères, sœurs et enfants, voire un degré plus élevé dans la famille.

⁸ Time Spent in Hypoglycemia According to Age and Time of Day: Observations During Closed-Loop Insulin Delivery. Alwan H, Ware J, Boughton CK, Wilinska ME, Allen JM, Lakshman R, Nwokolo M, Hartnell S, Bally L, **de Beaufort C**, Besser REJ, Campbell FM, Davis N, Denvir L, Evans ML, Fröhlich-Reiterer E, Ghatak A, Hofer SE, Kapellen TM, Leelarithna L, Mader JK, Narendran P, Rami-Mehrar B, Tauschmann M, Thabit H, Thankamony A, Hovorka R. *Diabetes Technol Ther.* 2023 Jul;25(7):485-491. doi: 10.1089/dia.2023.0061. Epub 2023 Jun 13. PMID: 37229591.

⁹ Growth and development of islet autoimmunity and type 1 diabetes in children genetically at risk. Nucci AM, Virtanen SM, Cuthbertson D, Ludvigsson J, Einberg U, Huot C, Castano L, Aschmeier B, Becker DJ, Knip M, Krischer JP; **TRIGR Investigators**. *Diabetologia.* 2021 Apr;64(4):826-835. doi: 10.1007/s00125-020-05358-3. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33474583; PMCID: PMC7940594.

¹⁰ Alterations of oral microbiota and impact on the gut microbiome in type 1 diabetes mellitus revealed by integrated multi-omic analyses. Microbiome. Kunath BJ, Hickl O, Queirós P, Martin-Gallausiaux C, Lebrun LA, Halder R, Laczny CC, Schmidt TSB, Hayward MR, Becher D, Heintz-Buschart A, **de Beaufort C**, Bork P, May P, Wilmes P. 2022 Dec 28;10(1):243. doi: 10.1186/s40168-022-01435-4. PMID: 36578059; PMCID: PMC9795701.

¹¹ INNODIA Master Protocol for the evaluation of investigational medicinal products in children, adolescents and adults with newly diagnosed type 1 diabetes. Dunger DB, Bruggraber SFA, Mander AP, Marcovecchio ML, Tree T, Chmura PJ, Knip M, Schulte AM, Mathieu C; **INNODIA Consortium**. *Trials.* 2022 May 18;23(1):414. doi: 10.1186/s13063-022-06259-z. PMID: 35585600; PMCID: PMC9116021.

¹² Gene expression signature predicts rate of type 1 diabetes progression. Suomi T, Starskaia I, Kalim UU, Rasool O, Jaakkola MK, Grönroos T, Välikangas T, Brorsson C, Mazzoni G, Bruggraber S, Overbergh L, Dunger D, Peakman M, Chmura P, Brunak S, Schulte AM, Mathieu C, Knip M, Laheesmaa R, Elo LL; **INNODIA Consortium**. *EBioMedicine.* 2023 Jun;92:104625. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104625. Epub 2023 May 22. PMID: 37224769; PMCID: PMC10277927.

¹³ Minipuberty : Why does it happen? **Becker M** and Hesse V. *Horm Res Paediatr* 2020;93: 76-84

Afin d'éviter la survenue de complications cardiovasculaires, les dernières recommandations des Sociétés Européennes d'Athérosclérose (EAS) et de Cardiologie (ESC) suggèrent de débiter le traitement hypolipémiant si possible dès l'âge de 8 à 12 ans, avec comme cible un taux de cholestérol LDL inférieur à 130 mg/dL. Il est important de débiter un traitement à base de statine le plus tôt possible. Le recrutement des participants a pris fin en été 2023, les derniers résultats génétiques sont en attente et l'analyse statistique est en cours. (14,15). Suite aux résultats de cette étude, un dépistage national pour l'HF sera mis en place à partir de 2025.

Texte basé sur l'interview des Dr Marianne Becker et Dr Carine De Beaufort paru dans MEDINLUX / N°22 / 2022

L'étude pilote EARLIE sur l'hypercholestérolémie familiale a été financée par la **Fondation Cœur-Daniel Wagner**.



LE GOUVERNEMENT
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
Ministère de la Santé

Le Dr BECKER, médecin au CHL, a obtenu l'une des quatre subventions accordées aux médecins-chercheurs en 2023 par le **Ministère de la Santé**. Ces subventions permettent le co-financement du médecin-chercheur et apportent un soutien majeur au développement de ses recherches cliniques ce qui permet, notamment, d'augmenter les chances d'accès aux nouvelles connaissances issues de la recherche clinique pour les patients au Luxembourg.

¹⁴ Screening for familial hypercholesterolaemia in primary school children: protocol for a cross-sectional, feasibility study in Luxembourg city (EARLIE). **Becker M, Adamski A, Fandel F, Vaillant M, Wagner K, Droste DW, Ziade B, Hein S, Mendon P, Bocquet V, de Beaufort C.** *BMJ Open.* 2022 Dec 9;12(12):e066067. doi: 10.1136/bmjopen-2022-066067. PMID: 36600332

¹⁵ The time is now: Achieving FH paediatric screening across Europe - The Prague Declaration. **Bedlington N, Abifadel M, Beger B, Bourbon M, Bueno H, Ceska R, Cilliková K, Cimická Z, Daccord M, de Beaufort C, Dharmayat KI, Ference BA, Freiburger T, Geanta M, Gidding SS, Grošelj U, Halle M, Johnson N, Novakovic T, Májek O, Pallidis A, Peretti N, Pinto FJ, Ray KK, Rees B, Reeve J, Reiner Ž, Santos RD, Schunkert H, Šikonja J, Sokolovic M, Tokgözoğlu L, Vrablík M, Wiegman A, Gutiérrez-Ibarluzea I.** *GMS Health Innov Technol.* 2022 Sep 30;16:Doc04. doi: 10.3205/hta000136. eCollection 2022. PMID: 36311985

Les maladies infectieuses

La Kannerklinik a un rôle central dans la surveillance épidémiologique et la connaissance des maladies infectieuses épidémiques pédiatriques conduisant à des tableaux sévères nécessitant des hospitalisations chez les enfants. Grâce à des collaborations actives entre la Kannerklinik, la Direction de la santé - Division de l'inspection sanitaire et le Laboratoire national de santé divers projets concernant des infections respiratoires (COVID, RSV) sont en place.

Références : Policies on children and schools during the SARS-CoV-2 pandemic in Western Europe *Front. Public Health Sec.* Antoni Soriano-Aranda, Ana Brett, Louise Emilsson, **Isabel de la Fuente Garcia**, Pierre R. Smeesters and Petra Zimmermann. *Children and Health Volume 11 202 .doi:10.3389 /fpubh. 2023. 1175444*

Multisystem inflammatory syndrome in children during the first two years of the COVID-19 pandemic in Luxembourg. Ooms C, Mossong J, Vergison A, **Biver A, Wagner K, Niel O, Parrish A, Abdelrahman TT, de la Fuente Garcia I.** *Front Pediatr.* 2023 Apr 5;11:1141074. doi: 10.3389/fped.2023.1141074.

Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg. Ernst Corinna, Bejko Dritan, Gaasch Leo, Hannelas Emilie, Kahn Isaline, Pierron Charlotte, Del Lero Nesrine, Schalbar Claude, **Do Carmo Elsa, Kohnen Michel, Andlauer Emmanuelle, Hublart Pauline, Masi Silvana, de la Fuente Garcia Isabel,** Vergison Anne, Mossong Joël. *EuroSurveill.* 2024; 29(4): pii =2400033. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.4.2400033>

► L'Enseignement médical

La clinique pédiatrique joue un rôle actif dans l'enseignement et la formation des étudiants et accueille de nombreux étudiants chaque année. Les étudiants de bachelor de médecine de l'Université de Luxembourg sont accueillis pour leurs stages de sémiologie en pédiatrie et périnatalogie, ainsi que les médecins en voie de spécialisation en médecine générale de l'Université de Luxembourg, et ce, principalement dans le service des Urgences Pédiatriques. Le CHL accueille également des étudiants médecins en voie de spécialisation de diverses universités européennes, la majorité de ces étudiants provenant d'universités belges. Enfin, des étudiants boursiers internationaux sont aussi régulièrement accueillis tels que des boursiers « Drash » d'Haiti et du Chili, des boursiers « PenPlus » d'Haiti, des internes en pédiatrie/diabétologie des Universités de Naples et de Paris. En plus de l'enseignement journalier auprès du malade et des staffs journaliers pour discussion des cas, des séminaires théoriques et des sessions de lecture critique d'articles sont organisés de façon hebdomadaire à la Kannerklinik.





LA RECHERCHE
SOIGNANTE



La recherche en soins au CHL est un domaine en pleine expansion qui, bien que relativement récent, commence à occuper une certaine place dans l'amélioration continue des pratiques de santé. Autrefois perçue comme une activité secondaire par rapport à la recherche biomédicale, elle s'impose désormais comme un levier incontournable pour optimiser la qualité des soins, l'expérience des patients et les résultats cliniques. Des projets émergent à la fois localement et à l'échelle internationale, reflétant une volonté croissante d'investir dans cette dimension cruciale de la santé publique.

Ces initiatives de recherche en soins explorent une vaste gamme de thématiques, allant de l'amélioration des pratiques infirmières à la gestion des parcours de soins, en passant par l'intégration des technologies numériques dans le suivi des patients. Elles sont portées par des professionnels de la santé motivés, qui allient travail clinique et recherche avec pour objectif de mettre la science au service des patients et des praticiens.

L'évolution rapide de ce domaine s'exprime également à travers des collaborations internationales de plus en plus nombreuses, qui permettent de partager les connaissances et d'adapter les meilleures pratiques à divers contextes culturels et sociaux. Pourtant, malgré ces avancées, la recherche en soins est encore en construction. Elle doit faire face à des défis tels que le besoin de financements durables, la reconnaissance académique, et l'intégration des résultats dans les pratiques quotidiennes.

Cette brochure a pour ambition de mettre en lumière les projets innovants en cours et les collaborations fructueuses. En explorant ces initiatives, nous découvrons non seulement comment elles pourront transformer les soins, mais aussi comment elles pourront redéfinir l'avenir de la santé pour le bien de tous.

Daniela Collas, Directrice des Soins
Patrick Feiereisen, Attaché à la Direction des Soins

Étude UITC-DDO BENELUX : Unraveling the impact of team composition and demographic diversity on patient and team outcomes in the Benelux region



- › Promoteur : Université d'Anvers
- › Investigateur principal au CHL : Daniela Collas, Directrice des Soins
- › Coordinateur de l'étude au CHL : Patrick Feiereisen, PhD, Attaché Direction des Soins
- › Étude observationnelle, multicentrique, internationale (Belgique, Pays-Bas, Luxembourg)

La littérature scientifique a montré qu'un staff soignant insuffisant et une répartition des compétences (« skill mix ») inadéquate ont un impact sur les résultats des patients (événements indésirables et « missed care » entre autres...), mais aussi sur le taux de burnout, d'insatisfaction au travail et de démissions du personnel. Optimiser la composition de l'équipe pourrait augmenter la rétention des infirmières et les résultats cliniques des patients.

L'objectif principal de l'étude UITC-DDO BENELUX est de déterminer si la composition d'équipe d'une unité de soins joue un rôle important dans les résultats des patients (comme par exemple le taux de chutes ou de plaies de pression, d'infections de cathéters centraux ou de cathéters urinaires, la durée de séjour) et les résultats d'équipe (rétention/turnover du personnel, durée de rétention, heures supplémentaires, absentéisme). L'étude permet de mieux comprendre l'interaction entre la diversité démographique au sein d'une équipe de soins et s'intéresse aux effets de cette diversité sur les résultats cliniques et d'équipe.

Les données de composition de l'équipe, de résultats patients et de résultats d'équipe ont été collectées de manière rétrospective sur la période d'octobre 2022 à fin septembre 2023 dans 16 unités de soins normaux qui sont soit considérées comme « médicales » ou « chirurgicales » ; les unités de soins intensifs ou « mixtes » ont été écartées.

Les résultats préliminaires de cette étude sont attendus pour fin 2024. La direction des soins du CHL, en tant que partenaire de l'étude, aura un accès « privilégié » à un résumé des résultats et pourra, le cas échéant, les utiliser afin d'en faire bénéficier les équipes de soins et les patients.

Étude NEEDS : Étude de besoins concernant la création d'une consultation médico-soignante post-soins intensifs pédiatriques

- › Promoteur: CHL
- › Investigateur principal: Aurélie Adamski, Infirmière de Recherche Clinique
- › Co-Investigateurs : Elsa Do Carmo, Directeur de Pôle soignant, Pédiatrie ; Dr Damien Olivier et Dr Charlotte Pierron, Médecins spécialistes en néonatalogie et soins intensifs pédiatriques ; Astrid George, Psychologue
- › Partenaire / Financement : Fondation Kim Kirchen
- › Étude interventionnelle, qualitative descriptive, monocentrique



Sauver la vie des patients est resté l'objectif principal de la médecine intensive, et ce, depuis des décennies. Tous les progrès réalisés au niveau de la réanimation, des thérapeutiques, de la technologie et de la formation des professionnels de santé ont permis, au fil des années, de réduire la mortalité, mais aussi d'augmenter, en parallèle, la morbidité.

Depuis quelques années, les chercheurs ont mis en exergue, dans la littérature scientifique, le fait qu'un séjour en soins intensifs peut engendrer des déficiences nouvelles ou aggravées de l'état de santé (physique, mental, cognitif), qui persistent au-delà de l'hospitalisation. Elles sont décrites sous le terme PICS (Post Intensive Care Syndrome) pour les survivants et PICS-F (Family) pour leurs familles. De ce fait, un faible taux de mortalité en soins intensifs ne peut donc plus être considéré comme étant à lui seul un critère de succès thérapeutique.

Afin de pouvoir détecter le PICS et en assurer le suivi, de plus en plus de consultations post-soins intensifs ont été mises en place et se développent au niveau international pour la population adulte.

En revanche, en pédiatrie, où le PICS a également été décrit sous le terme PICS-p (pediatric), ce suivi n'est pas vraiment répandu.

Par ailleurs, il existe peu de littérature sur le contenu de ces consultations et sur le fait qu'elles répondent véritablement aux besoins et attentes des survivants et des familles.

Pour pouvoir juger de la nécessité de créer une telle consultation et d'identifier les besoins et les attentes spécifiques des enfants et de leur famille, l'équipe pluridisciplinaire des soins intensifs pédiatriques de la Kannerklinik (soignants, médecins, psychologue) a décidé de mettre en place ce projet de recherche patient partenaire.

Le CHL est le seul hôpital possédant une unité de soins intensifs pédiatriques au niveau du Luxembourg. Ce service est situé au sein de la Kannerklinik, il accueille les enfants de 0 à 15 ans nécessitant des soins intensifs ou une surveillance rapprochée.

Les familles dont un enfant a été hospitalisé dans ce service, répondant aux critères d'inclusion, seront invitées à prendre part à cette étude à l'issue de leur séjour. Si elles acceptent de participer volontairement, elles devront répondre à quelques questions lors d'un entretien unique trois mois après la sortie effective de leur enfant des soins intensifs pédiatriques.

Ces entretiens seront effectués avec un membre de l'équipe de recherche auprès de dix familles, composées : du patient concerné, d'un parent (ou représentant légal) et, si possible, d'un frère ou d'une sœur uniquement. Ils ont été créés en fonction des différents types de participants. Environ 25 à 30 entretiens seront réalisés sur une durée de deux ans.



À l'issue de cette étude, après l'analyse des données, l'équipe de recherche pourra être en mesure de déterminer s'il est nécessaire de proposer une consultation médico-soignante post-soins intensifs pédiatriques à notre patientèle au CHL Kannerklinik. Si tel est le cas, nous pourrions alors cocréer cette consultation en fonction de leur vécu, leurs attentes et leurs besoins, afin de définir au mieux le contenu et les modalités pratiques de celle-ci.

L'étude NEEDS a été sélectionnée et présentée lors du Congrès international Réanimation 2023 organisé par la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) à Paris en juin 2023, et a été récompensée par le prix du meilleur abstract « Pédiatrique » Innovation et Recherche Paramédicale.

Ce projet de recherche bénéficie d'un soutien financier par un don privé de la Fondation Kim Kirchen. L'étude a obtenu, en novembre 2023, l'autorisation du ministère de la Santé et l'avis favorable du Comité National d'Ethique de Recherche. L'étude débutera en 2024.



Étude LUX-ICOPE : L'impact d'un télé-suivi avec l'outil ICOPE dans l'autonomie et la fragilité des personnes de 70 ans et plus

- › Promoteur: CHL
- › Investigateur: Mme Sara Galhardas, infirmière chef d'unité de gériatrie aiguë, CHL

Avec le vieillissement, un déclin de l'état de santé peut s'installer progressivement à plusieurs niveaux, entraînant l'apparition de « fragilités ». La détection de ces « fragilités » est un facteur clé pour éviter leur progression et diminuer le risque pour la personne âgée de perdre son autonomie.

L'absence d'un dépistage et /ou d'un suivi de ces fragilités et la perte d'autonomie qui en résulte, peuvent engendrer des événements cliniques aigus qui vont impacter fortement l'affluence des passages aux urgences hospitalières, et potentiellement être à l'origine d'hospitalisations de longue durée. Afin d'y remédier, une consultation « fragilité » est proposée depuis mars 2021 aux patients âgés de 70 ans et consiste en un suivi en consultation soignante, espacé de 6 mois. Elle cible les patients ayant été admis au service d'urgence du CHL et chez qui une fragilité a été détectée, mais qui n'ont pas été hospitalisés. En cas de détection de fragilité par les médecins traitants et les réseaux des soins, les patients peuvent également bénéficier de cette consultation.

L'objectif du projet de recherche « LUX-ICOPE » est de déterminer si un télé-suivi mensuel en complément du suivi standard en consultation permet un meilleur maintien de l'autonomie des personnes de 70 ans et plus. Ce télé-suivi est réalisé via application « CHL at Home » sur Smartphone/Tablette à l'aide du questionnaire ICOPE développé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour détecter de manière précoce les fragilités et le déclin d'autonomie des personnes âgées. Un groupe de patients qui recevront uniquement le suivi standard de trois consultations fragilités au CHL serviront de contrôle.

Le projet prévoit d'inclure un total de 172 patients et a débuté en juin 2023.

Enseignement et Recherche au CHL - Personnel et missions

La Cellule prend en charge la communication et la gestion de tous les aspects enseignement et recherche de la mission du CHL.

ENSEIGNEMENT

Département médical

› Dr Frédéric Dadoun, MD	Directeur délégué à l'enseignement
› Nancy De Bremaeker, PhD	Responsable de la Cellule Enseignement Médical et Recherche
› Paul Drauth, M.A.	Chargé d'enseignement
› Bureau académique	55 maîtres de stage et 37 chefs de service

- › Organisation et gestion des stages des étudiants (médecine, pharmacie, biologie médicale, psychologie) et des médecins en voie de spécialisation
- › Organisation des cours et ateliers pratiques
- › Relation avec les Universités de médecine partenaires du CHL

Contact: education@chl.lu Tél. : +352 4411 6966

Département des soins

› Nadine Jacqmin, inf., PhD	Attachée à la direction des soins chargée de l'enseignement
› Caroline Bosseler	Gestion des stages soignants

- › Organisation et gestion des stages des étudiants infirmier, sage-femme, aide-soignant, assistant technique médical, kinésithérapeute, stages infirmiers des étudiants en médecine (Pflegetechnikum),...
- › Relation avec les établissements de formation partenaires du CHL

Contact: stages@chl.lu

RECHERCHE

› Dr Guy Berchem, MD, PhD (avant octobre 2024) Dr Marianne Becker, MD (depuis octobre 2024)	Directeur délégué à la recherche
› Nancy De Bremaeker, PhD	Responsable de la Cellule Enseignement Médical et Recherche
› Dr Alessia Pochesci, MD	Médecin responsable du Centre de Recherche Clinique (CRC-LCTR)
› Roxane Batutu	Chargée de recherche
› Lucile Pernot, PhD	Chargée de recherche
› Caroline Mouton, PhD	Collaboratrice scientifique
› Patrick Feiereisen, PT, PhD	Attaché à la direction des soins chargé de la recherche
› Christine Burnet	Juriste

- › Point de contact entre l'hôpital et les intervenants de la recherche (laboratoires pharmaceutiques, universités, instituts de recherche, ...)
- › Gestion administrative liées aux demandes d'autorisation de nouveaux projets de recherche au sein de l'hôpital
- › Gestion et suivi des soumissions des études au Ministère de la Santé et au Comité National d'Éthique de Recherche (CNER)
- › Gestion des aspects contractuels et financiers de la recherche médicale et soignante pratiquée au CHL
- › Organisation des événements liés à la recherche

Contact: recherche@chl.lu Tél. : +352 4411 4871

De gauche à droite :

Dr Alessia Pochesci ; Christine Burnet ; Roxane Batutu ;
Nancy De Bremaeker ; Caroline Mouton ; Lucile Pernot



De gauche à droite :

Paul Drauth ; Nadine Jacqmin ; Caroline Bosseler ;
Nancy De Bremaeker ; Patrick Feiereisen



CHERCHER... GUÉRIR!

SOUTENEZ LA
RECHERCHE
AU CHL



Compte « donation recherche »
du CHL :

IBAN: LU08 0030 5983 1351 0000

BIC: BGLLULL

Avec la mention : " Dons recherche "

La recherche médicale est essentielle pour améliorer la prise en charge de toutes les maladies. Elle recouvre aussi bien des projets à court terme que de grandes études qui se déroulent sur plusieurs années. La réalisation d'études scientifiques est coûteuse et souvent les moyens manquent. Même si certains projets bénéficient de fonds publics ou privés, le financement de la recherche reste un défi au CHL comme ailleurs. Tout support financier est donc le bienvenu.

Vos dons seront directement investis dans des projets de recherche pour l'achat de matériel, l'emploi de personnel spécialisé ou le soutien à des études qui ne trouvent pas de financement public ou autre.

INFORMATIONS ET RENSEIGNEMENTS

Cellule Enseignement Médical et Recherche

Email :

Enseignement : education@chl.lu

Recherche : recherche@chl.lu







Centre Hospitalier de Luxembourg
4, rue Ernest Barblé L-1210 Luxembourg
Tél : +352 44 11 11 Fax : +352 45 87 62 www.chl.lu