

A blue stethoscope is positioned diagonally across the top half of the page. The background is a light blue with a network of white lines and dots. Several circular icons are scattered throughout: a doctor's silhouette, two pills, a first aid kit, a hospital building, a heart with an ECG line, a virus, a hand with a cross, and another stethoscope.

**FORMER,
CHERCHER...**

**SOIGNER,
GUÉRIR!**

**L'ENSEIGNEMENT
ET LA RECHERCHE
AU CHL**

 **CHL**



Centre Hospitalier
de Luxembourg

2019-2020

SOMMAIRE



Préambule	4
L'enseignement au CHL	6
La recherche au CHL	14
Autour de la COVID-19	22
Autour du cancer	30
Autour des allergies	36
Autour du diabète	40
Autour des affections de l'appareil locomoteur	44
Autour des maladies infectieuses	48
Autour des maladies neurodégénératives	52
Autour des maladies cardiovasculaires	56
Autour des maladies respiratoires	60
Autour des pathologies digestives	62





PRÉAMBULE



C'est avec plaisir, enthousiasme et fierté qu'avec une équipe enrichie et renouvelée, et pour poursuivre ce qui devient une tradition, la Cellule d'Enseignement Médical et de Recherche du Centre Hospitalier de Luxembourg vous propose la nouvelle édition 2019-2020 du rapport «Enseignement et Recherche» du CHL.

Au-delà de la mission de soins d'un hôpital, la plus évidente pour les patients et le public, les missions d'enseignement et de recherche sont inscrites dans la loi par laquelle le CHL a été créé en 1975.

Depuis lors, ces deux missions cruciales font partie de l'essence même de notre établissement qui, pour y répondre au mieux, a mis en place et progressivement renforcé 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, pharmacie 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. Ils se voient également parfois proposer de 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 explorations, techniques et traitements les plus récents et efficaces. Si la prise en charge de la plupart des patients se fait conformément aux recommandations internationales, l'investissement important des médecins du CHL 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, qu'ils pourront faire profiter leurs patients des méthodes diagnostiques et thérapeutiques les plus performantes 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 est récemment devenu 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.

Si l'année 2020 a été fortement marquée au CHL par la pandémie de COVID-19 et le challenge organisationnel qu'elle a représenté pour prendre en charge au mieux les patients infectés ou non, enseignement et recherche, loin d'être mis en suspens, ont, au contraire, été puissamment stimulés. Etudiants et médecins en voie de spécialisation ont été accueillis en aussi grand nombre, tout en leur assurant sécurité et formations spécifiques, grâce au développement de nombreux e-learning informatiques en complément des enseignements en présentiel certes maintenus mais limités par les circonstances. Face au défi d'une nouvelle maladie, 8 études de recherche spécifiquement dédiées à la COVID-19 ont été lancées en 2020 par des médecins-chercheurs du CHL de 7 disciplines différentes.

L'année universitaire 2021-2022 qui s'ouvre verra la concrétisation du travail préparatoire mené par plusieurs médecins-enseignants du CHL en collaboration avec l'Université du Luxembourg pour y ouvrir de nouvelles formations, spécialisation en neurologie et oncologie et Bachelor de Médecine. Nous nous réjouissons de cette collaboration renforcée ainsi que du challenge que représente l'accueil, la formation et l'initiation à la recherche des étudiants du Luxembourg qui seront nos médecins de demain.



L'ENSEIGNEMENT AU CHL

Depuis sa création en 1975, le CHL a accueilli plus de 2000 stagiaires en médecine, étudiants débutant leurs études par un stage infirmier (Pflegepraktikum), premier contact avec l'environnement de l'hôpital, étudiants en Bachelor ou Master venant se familiariser avec l'une ou l'autre des 33 disciplines présentes au CHL, jeunes médecins plus avancés pour un stage d'interne ou d'assistant en vue d'acquérir une spécialisation, enfin médecins déjà spécialistes venant parfaire leurs connaissances et/ou apprendre une nouvelle technique auprès des médecins seniors du CHL.

Les étudiants des autres filières de santé ne sont pas en reste, avec plus de 600 étudiants accueillis chaque année par 13 professions soignantes différentes, principalement futur(e)s infirmières/infirmiers, sages-femmes/maïeuticiens et kinésithérapeutes. Ainsi, de nombreux médecins généralistes et spécialistes et de nombreux professionnels de santé qui exercent aujourd'hui au Luxembourg, que ce soit au CHL, dans d'autres structures ou en libéral, ont effectué une partie de leur formation au CHL.

Grâce à sa position au sein de la Grande Région, à l'attrait que représentent son multilinguisme et son engagement dans la formation des futurs professionnels, le CHL a pu nouer au fil des années des partenariats durables avec plusieurs universités des pays voisins, mais également d'autres pays européens, et bien sûr avec l'Université de Luxembourg.

Le CHL est Lehrkrankenhaus de l'Université de la Sarre, est membre à part entière du réseau hospitalier de l'Université Catholique de Louvain (réseau Santé Louvain) et a signé des conventions d'accueil de stagiaires avec l'Université Libre de Bruxelles ainsi qu'avec l'Université de Iasi en Roumanie. Au travers du programme Erasmus, mais également hors de ce cadre, nous accueillons aussi régulièrement des étudiants originaires d'universités d'autres pays. Au total, chaque année, environ 200 étudiants en médecine luxembourgeois, de la Grande Région ou d'horizons plus lointains viennent effectuer une partie de leur

formation pratique auprès des médecins du CHL. Nombre d'entre eux 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.

Le CHL accueille depuis de nombreuses années des médecins en voie de spécialisation (MEVS) de la formation spécialisée de médecine générale de l'Université de Luxembourg et 18 médecins du CHL sont maître de stage agréés pour cette formation. Cette collaboration avec UniLu s'est intensifiée durant les 2 dernières années dans la perspective de la création, dès l'année universitaire 2021-2022, de nouvelles formations médicales: cycle de spécialisation en neurologie et en oncologie et Bachelor de médecine. Les Drs Guy Berchem et Dirk Droste ainsi que les équipes médicales des services de neurologie et d'hémo-oncologie du CHL ont activement participé à la conception des programmes d'enseignement de spécialité de ces deux disciplines auxquels participeront plusieurs médecins du CHL. L'hôpital accueillera également les étudiants en Bachelor pour des stages pratiques de sémiologie et les médecins en voie de spécialisation en neurologie et oncologie.

Près de 50 médecins spécialistes du CHL sont maître de stage agréés par le Ministère de la Santé de Belgique, par la chambre fédérale allemande des médecins, ou par le Ministère de la Santé du Luxembourg pour l'accueil de MEVS, et encadrent, supervisent, évaluent et valident chaque année la formation de près de 150 MEVS de spécialités autres que la médecine générale, issus des facultés de médecine de pays voisins ou plus lointains. ▶



Ces maîtres de stage font partie du bureau académique du CHL qui se réunit chaque trimestre afin de définir les objectifs pédagogiques de l'établissement ainsi qu'organiser au mieux l'accueil et l'encadrement des étudiants et des MEVS.

Ces futurs professionnels de santé qui viennent passer au CHL quelques semaines pour les étudiants et jusqu'à 6 à 24 mois pour les MEVS, y trouvent un environnement particulièrement propice et stimulant. Soixante-cinq médecins y possèdent un titre de professeur ou d'enseignant universitaire dans des facultés de médecine et établissements de formation des pays voisins, garantissant la qualité pédagogique de l'enseignement dispensé. Etudiants et MEVS ont accès à plus de 3000 revues médicales et scientifiques en ligne, et à l'encyclopédie médicale en ligne la plus à jour, UpToDate, avec des postes informatiques qui leur sont spécifiquement dédiés. Au-delà de l'enseignement "au lit du malade", ils peuvent participer aux multiples réunions organisées, dont les réunions régulières de chaque service du CHL, les staffs et réunions de concertation pluridisciplinaires, les revues de dossiers fermés, les réunions de clôture de dossiers, où sont discutés collégialement les dossiers des patients présentant les pathologies les plus complexes et/ou rares. Parallèlement, complémentaire de l'enseignement plus théorique dispensé dans les facultés de médecine, un programme de séances d'enseignement destiné aux étudiants et/ou médecins en voie de spécialisation a été mis en place depuis plusieurs années qui comprend des cours portant sur la prise en charge et les conduites à tenir face aux pathologies fréquentes et situations urgentes, et des ateliers pratiques, basiques tels que prise de paramètres ou suture, et avancés dédiés à la réalisation de gestes techniques plus complexes. En concertation avec nos universités partenaires, son programme et les approches pédagogiques ont été actualisés aux cours des 2 dernières années pour les rendre plus participatifs et répondre au mieux aux besoins et attentes des étudiants.

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 et de restauration 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 autre 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 EN 2020

219

Stagiaires étudiants en médecine pour 283 périodes de stage (2019: 186 stagiaires étudiants en médecine pour 261 périodes de stage)

37

Médecins en voie de spécialisation en médecine générale à l'Université du Luxembourg (en 2019: 41)

146

Médecins en voie de spécialisation (autres spécialités) en 2019: 148

11

Maîtres de stage de médecins en voie de spécialisation agréés en Belgique

15

Maîtres de stage de médecins en voie de spécialisation agréés en Allemagne

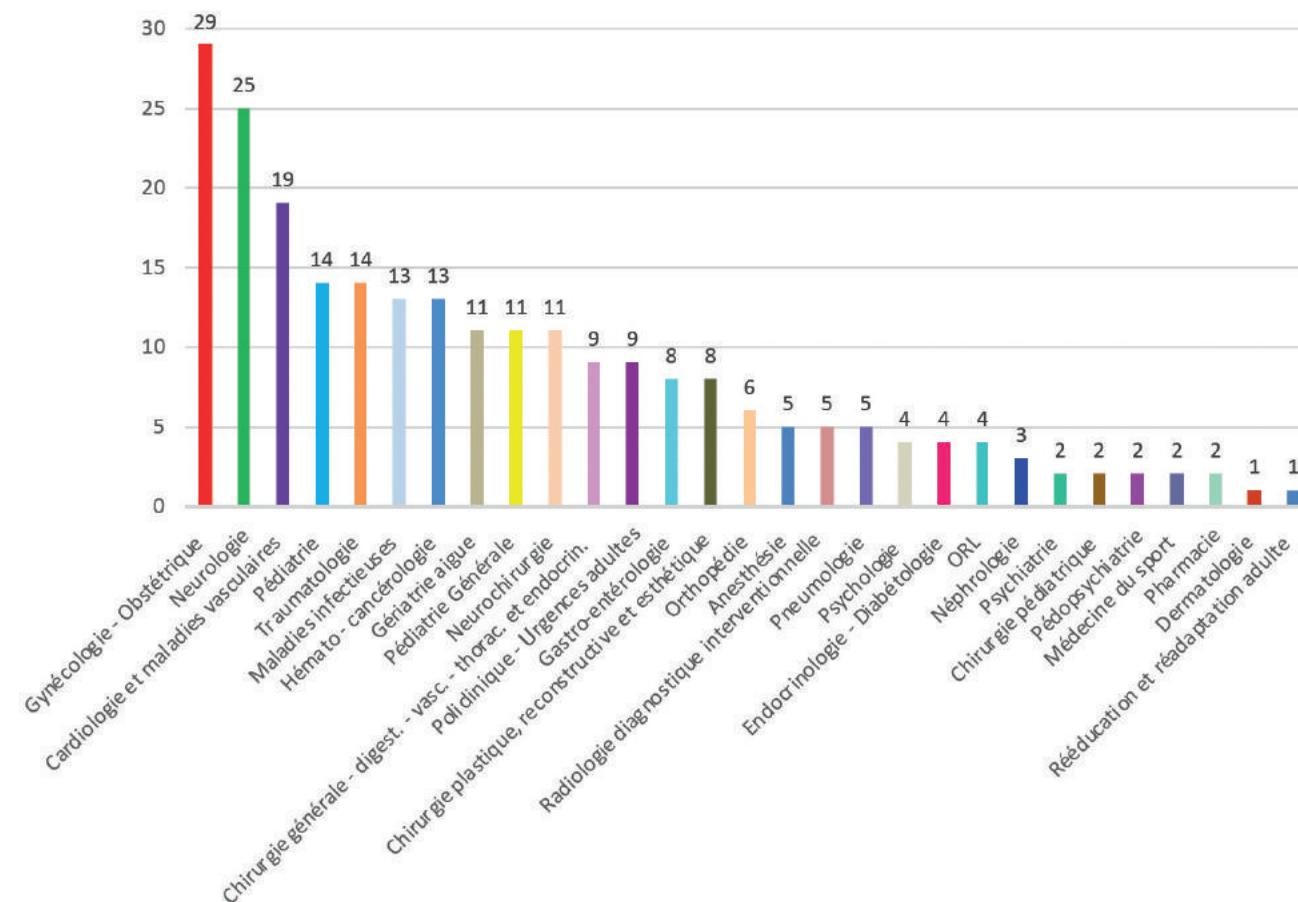
18

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

20

Maîtres de stage de médecins en voie de spécialisation agréés par le Ministère de la Santé du Luxembourg

NOMBRE DE STAGES MÉDICAUX PAR SERVICE PAR AN



LES CHIFFRES DE L'ENSEIGNEMENT SOIGNANT

2019

971

Nombre de périodes de stages

686

Nombre de stagiaires

2020

837

Nombre de périodes de stages

652

Nombre de stagiaires

En 2020: Des stagiaires ont été accueillis par **13** professions soignantes différentes, les professions les plus représentées sont les infirmiers, les sages - femmes et les kinésithérapeutes.

Les étudiants proviennent de **59** institutions de formations différentes localisées dans **7** pays européens différents, y inclus le Luxembourg, le partenaire le plus important reste le Lycée Technique des Professions de Santé (LTPS).



LA RECHERCHE AU CHL

La mission de recherche du CHL est aujourd'hui l'une de ses caractéristiques distinctives dans le paysage hospitalier du Luxembourg.

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, ces trois types de recherche cohabitent, avec un accent mis sur la dimension clinique avec la participation à de nombreuses études de phase II à IV et, plus récemment au cours des deux dernières années à des études de phase I, la phase initiale de développement et de test d'un nouveau traitement.

Aujourd'hui, plus de quarante-cinq ans après la création de l'hôpital, de grands axes de recherche se sont dessinés, autour des maladies les plus fréquentes et/ou les plus complexes: le cancer, les maladies cardiovasculaires, neurodégénératives, infectieuses, le diabète, les allergies, les affections de l'appareil locomoteur, les maladies respiratoires et les pathologies digestives. La réputation des médecins-chercheurs du CHL en ces domaines, développée au cours des années, grâce aux projets menés, aux résultats obtenus et aux publications dans des journaux scientifiques largement diffusés, est reconnue au Luxembourg et à l'international, favorisant ainsi de nouvelles collaborations.

En 2018, le projet ambitieux et novateur du Luxembourg Clinical and Translational Research Centre (LCTR) a été élaboré grâce à un partenariat entre le Centre Hospitalier de Luxembourg et le Luxembourg Institute of Health. Ce projet a pour objectif de former un pont entre les cliniciens et les chercheurs en leur offrant la possibilité de développer leurs propres projets de recherche clinique translationnelle, ceci au profit des patients. Ce projet permet de rassembler les ressources et l'expertise en recherche clinique et translationnelle et renforcer ainsi la coopération entre les deux institutions. Le LCTR est composé de deux structures: le Clinical Research Centre (CRC) et le Translational Research Centre (TRC). Le CRC, situé au sein du CHL Centre, est le lieu où sont réalisés les actes diagnostiques et thérapeutiques auprès des patients participants aux projets de recherche clinique (Phase I à IV). Le TRC, quant à lui, sera situé dans un bâtiment du LIH en cours de construction à proximité directe de l'hôpital. Le TRC permettra le développement de cohortes spécifiques (ensemble de personnes qui sont suivies dans le temps dans le but d'étudier l'incidence d'un évènement de santé ou ▶



l'évolution d'un marqueur), ainsi que d'autres projets épidémiologiques ou de recherche translationnelle. Le LCTR est cofinancé par le Fonds Européen de Développement Régional (FEDER-convention 2018-04026-21).

Ainsi, 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 près de 140 études cliniques en cours ou en préparation, recrutant jusqu'à présent plus de 7000 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 près de 150 publications scientifiques par an. Le CHL a également un portefeuille de propriété intellectuelle (une demande de brevet déposée en 2019 et une en cours d'examen de brevetabilité). Pour ce qui concerne 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 de 5 personnes, pour le volet recherche, a 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).

LES CHIFFRES DE LA RECHERCHE

110

Études en cours en 2019

119

Études en cours en 2020

95

Publications scientifiques en 2019
(Facteur d'impact moyen: 6.31)

150

Publications scientifiques en 2020
(Facteur d'impact moyen: 5.71)

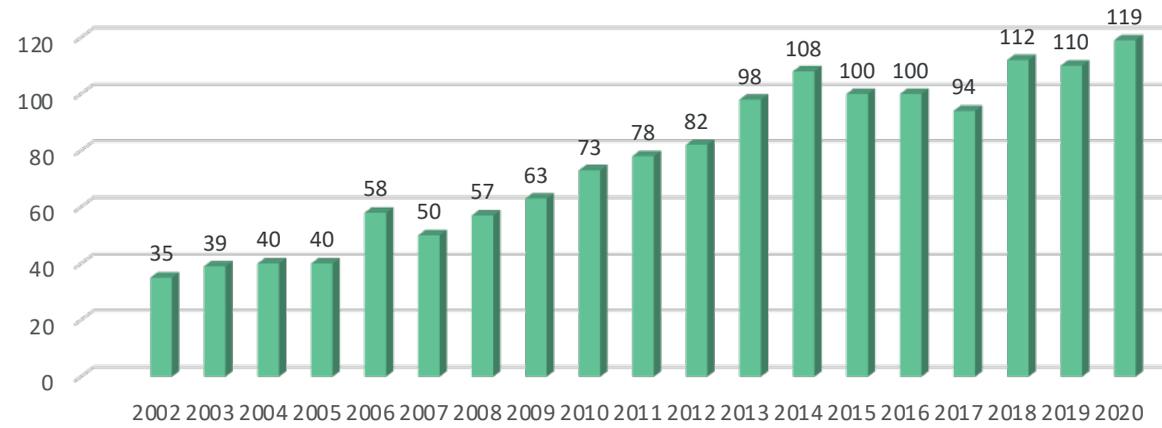
7213

Patients ayant participé à des projets de recherche jusqu'en 2020

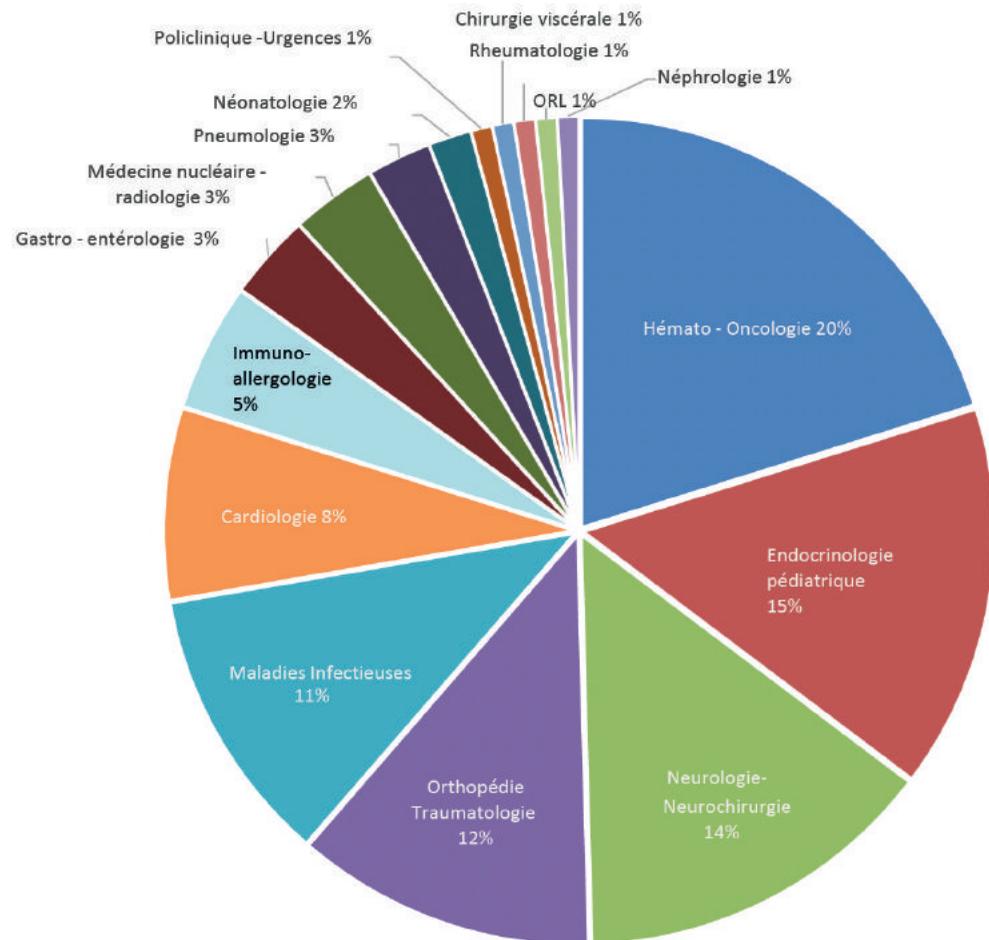
42

Médecins chercheurs

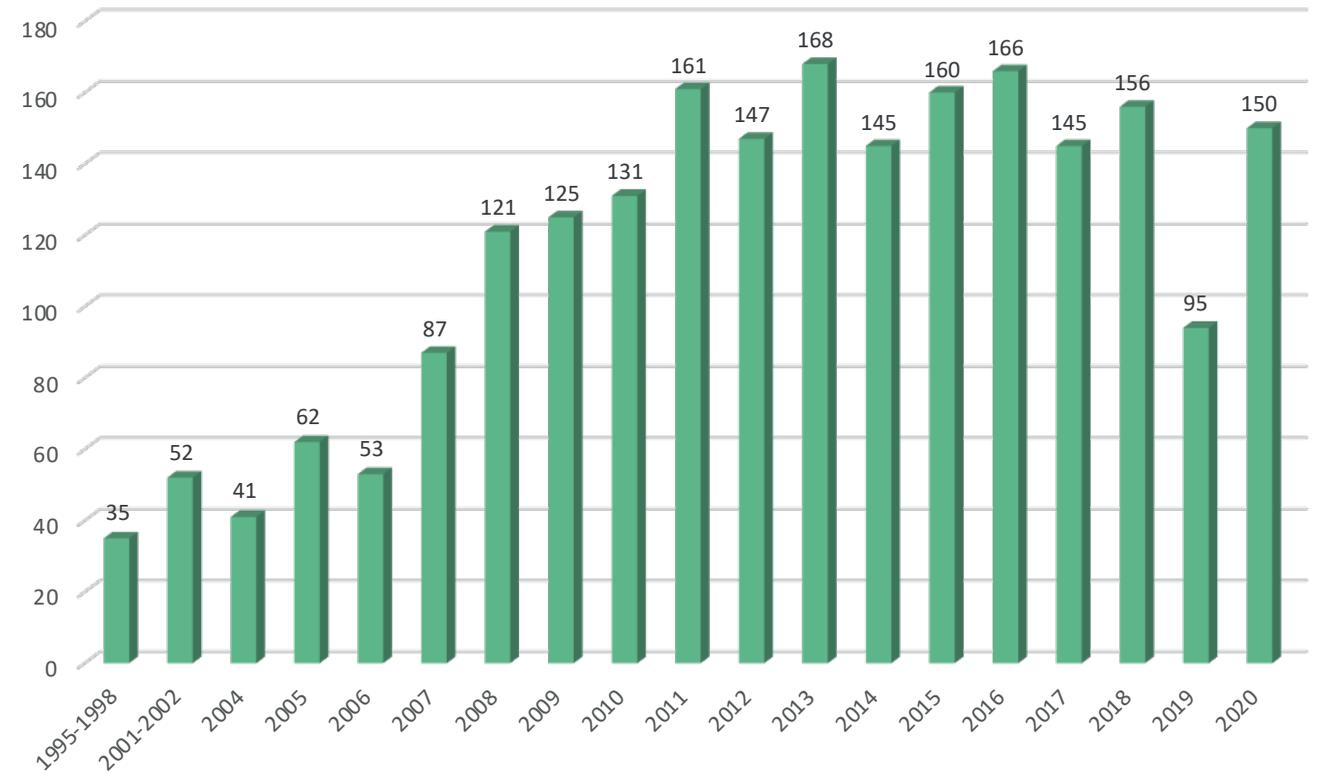
NOMBRE D'ÉTUDES CLINIQUES EN COURS PAR AN



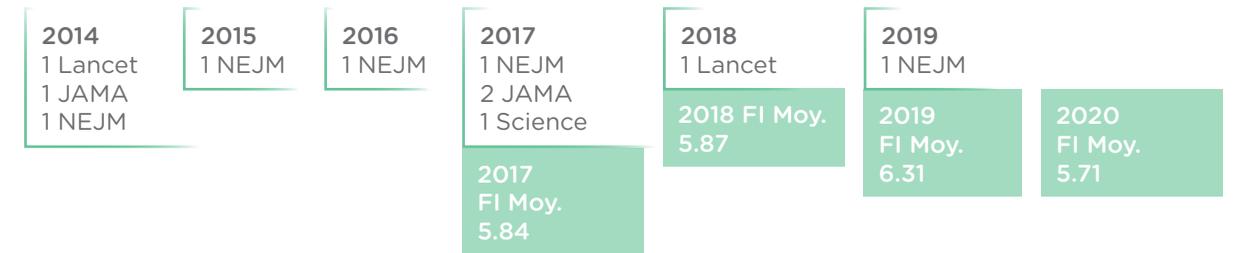
NOMBRE D'ÉTUDES CLINIQUES PAR AIRE THÉRAPEUTIQUE EN 2020



NOMBRE DE PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES PAR AN



Publications dans le top 5 des revues médicales de référence mondiale



FI = Facteur d'impact

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

TEMOIGNAGE



Dr Patrick Dang, médecin en voie de spécialisation (onco-hématologie) et étudiant MD-PhD

Je suis médecin en 4^{ème} année de spécialisation d'héματο-oncologie au CHL et j'entame en parallèle un doctorat en sciences.

J'ai effectué mon cursus scolaire en section math au lycée Aline Mayrisch à Luxembourg. En terminale, j'hésitais entre les études de médecine et d'ingénieur en mécanique. Après réflexion, mon choix s'est tourné vers la médecine dont j'ai effectué la première année à l'Université de Luxembourg.

Ensuite, j'ai réalisé 5 années de médecine à Paris à l'Université Pierre et Marie Curie. La formation en médecine en France est fortement orientée vers la pratique; le matin sur le terrain à l'hôpital et l'après-midi dans l'amphithéâtre pour les cours théoriques. Tous les trois mois, on change de service afin de découvrir tous les différents visages de la médecine. Découvrant ainsi 4 services différents par an, les étudiants, appelés externes, ont le temps de s'imprégner du quotidien des médecins qu'ils accompagnent ainsi que de poser toutes les questions indispensables à leur bonne orientation. Ceci m'a permis de me décider pour la spécialisation en oncologie.

Par après, j'ai effectué 2 années d'internat à Trèves en Allemagne afin de voir différentes manières de travailler, découvrir un nouveau pays. Le système allemand est différent, il n'est pas associé à une université mais il faut s'inscrire à la chambre de médecine et l'on doit valider un certain nombre d'années dans un service.

Après toutes ces années passées à l'étranger, j'ai souhaité revenir au Luxembourg pour la suite de ma spécialisation. J'ai choisi le CHL pour les possibilités de recherche et d'évolution dans une structure rassurante. Dès mon arrivée au CHL, on m'a laissé beaucoup d'autonomie. Cela m'a conforté dans mon choix.

J'ai eu la possibilité de m'inscrire dans un programme MD-PhD* et je n'ai pas hésité. La recherche permet une constante stimulation intellectuelle, un enrichissement personnel ainsi, bien entendu, qu'un avancement dans le traitement des patients.

Mon sujet de recherche porte sur l'influence du microbiome dans les traitements des cancers par immunothérapie. Bien que très concluante, l'immunothérapie, qui a pour but de traiter le cancer en utilisant le système immunitaire du patient, reste encore un échec dans certains cas. De fait, les traitements ne sont efficaces que dans 20 à 40% des cas. Des recherches ont montré que le microbiome (flore intestinale) jouerait un rôle majeur en influençant la réaction et la toxicité de ces traitements. Je trouve ce sujet passionnant car, à terme, il pourrait permettre de déterminer si un patient est susceptible d'être réceptif au traitement et, d'autre part, d'épargner à d'autres patients non-réceptifs des effets secondaires lourds.

*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. Partenaires: LIH-Université de Luxembourg-CHL-LNS.



En février 2020, le premier patient au Luxembourg infecté par le coronavirus SARS-CoV-2 a été hospitalisé au CHL. Parallèlement aux soins courants et d'urgence, les équipes médicales et soignantes, bien qu'extrêmement sollicitées par la pandémie, 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 et améliorer le traitement des patients.

Plusieurs projets de recherche sur la COVID-19 ont été initiés rapidement dans des domaines variés. Ci-après quelques exemples de projets de recherche développés en 2020 dans différents services du CHL.

▶ Maladies infectieuses et soins intensifs

Etude 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)
- › Etude clinique interventionnelle internationale impliquant plusieurs médicaments



Au Luxembourg, deux hôpitaux sont impliqués, le CHL et l'hôpital Kirchberg, avec le support du Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC) du Luxembourg Institute of Health (LIH). Le coordinateur national est le Dr Thérèse Staub et la pharmacie du CHL agit en tant que pharmacie centrale. Au CHL, tous les médecins infectiologues et réanimateurs participent en tant qu'investigateurs. Ils ont contribué avec les équipes soignantes des unités des maladies infectieuses (ex. U20), de réanimation (U33) et de pneumologie (U40) 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 a 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 mais d'autres médicaments pourront être évalués en 2021.

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. D'autres pays européens ont ensuite rejoint l'étude. 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. Les résultats de cette étude seront publiés prochainement dans une revue internationale.

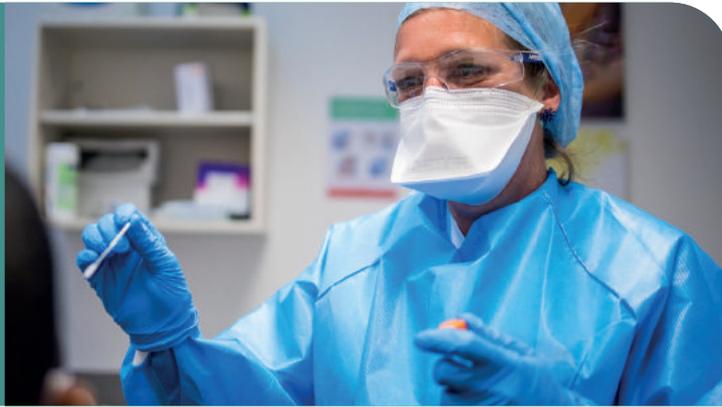


UNION EUROPÉENNE
Fonds européen de développement régional

Les projets DisCoVeRy et SeroCov-2 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).

AUTOUR DE LA
COVID-19

ÉTUDE CLINIQUE COVID-19



Etude Sero-Cov-2: «*Séroprévalence des anticorps et taux d'infections asymptomatiques et symptomatiques à SARS-CoV-2 du personnel travaillant dans un hôpital public et un institut de recherche selon leur degré d'exposition au SARS-Cov-2*».

- › Promoteur: CHL
- › Investigateurs: Dr E. Calvo (PI), Dr V. Arendt (Service national des maladies infectieuses) et Dr M. Kohnen (Laboratoire CHL)
- › Etude clinique interventionnelle monocentrique n'impliquant pas de médicament

Sans vaccin disponible lors des premiers mois de la pandémie liée au virus SARS-CoV-2 et afin de pouvoir évaluer le «risque» potentiel de travailler dans un hôpital, un projet ambitieux a été conçu au début de l'été 2020: celui d'évaluer le pourcentage du personnel infecté par le coronavirus dans un hôpital de première ligne comme le nôtre.

À cette fin, un dosage des anticorps dirigés contre le coronavirus avec un frottis naso-pharyngé ont été proposés aux participants pour juger à un instant T du degré d'exposition au virus que l'infection soit passée ou présente. La prévalence du personnel infecté a pu être comparée à un groupe contrôle de participants travaillant au sein d'un institut de recherche, ce groupe n'ayant théoriquement pas de risque accru de contagion par rapport à la population générale.

Le caractère ambitieux de ce projet résidait dans ses objectifs d'inclusions (700 au total) et surtout de sa logistique. Il était nécessaire d'inclure un nombre important de participants, qui puisse être représentatif de l'ensemble des professions de notre hôpital, sur une période de temps relativement courte, avant la vaccination qui a débuté fin décembre 2020. Les conditions permettant de faire correctement les prélèvements ont également constitué un défi en ces temps de mobilisation totale du personnel et de distanciation.

Au total, 584 participants CHL et 106 participants LIH ont été inclus et ceci grâce un effort commun de nombreuses entités différentes du CHL, impliquant les Directions Médicale et des Soins, la Cellule Enseignement Médical et de Recherche, le secrétariat et l'ensemble du service des maladies infectieuses, le laboratoire, les ressources humaines, des volontaires de la réserve sanitaire, le service informatique, la pharmacie et le service technique, etc... sans oublier le Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC du LIH) pour l'encodage des données.

Etude Predi-COVID: «*Cohorte Luxembourgeoise de patients positifs au COVID-19: une étude de stratification pour prédire la sévérité de l'évolution de la maladie*».

- › Promoteur: Luxembourg Institute of Health (LIH)
- › Médecin investigateur: Dr T. Staub (Service des maladies infectieuses)
- › Etude clinique interventionnelle - collecte de données et d'échantillons biologiques

L'étude Predi-COVID, initiée par le LIH, a pour objectif d'identifier les caractéristiques cliniques, épidémiologiques et biologiques associées aux formes graves de la maladie COVID-19. Cette étude a débuté dans la population générale. Les personnes testées positives pour une infection au SARS-CoV-2 au Luxembourg étaient contactées pour leur proposer de participer à l'étude. Différents prélèvements étaient réalisés au domicile des patients et un suivi effectué pendant 12 mois. En parallèle, cette étude a également été proposée aux patients hospitalisés afin de les comparer à des patients n'ayant pas nécessité d'hospitalisation et d'identifier des facteurs génétiques, inflammatoires, ou virologiques qui puissent expliquer l'évolution de la maladie vers une forme grave.

Neurologie

NCER-PD (National Centre of Excellence in Research on Parkinson's disease) dans la lutte contre la COVID-19



Besoins non satisfaits des personnes atteintes de la maladie de Parkinson et de leurs soignants pendant le confinement lié à la COVID-19.

L'équipe du NCER-PD a rapidement joint ses efforts à ceux de la COVID-19 Task Force de Research Luxembourg pour aider le Luxembourg dans la lutte contre la COVID-19. Research Luxembourg est une initiative commune des principaux acteurs de la recherche publique luxembourgeoise [Luxembourg Institute of Health (LIH); Luxembourg Institute of Socio-Economic Research (LISER); Luxembourg Institute of Science and Technology (LIST); Laboratoire national de santé (LNS); Université du Luxembourg; Fonds National de la Recherche (FNR)], sous la coordination du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, dont le but principal est de promouvoir la coopération scientifique au Luxembourg et de communiquer les activités du secteur dans son ensemble.

Dès que la pandémie a été déclarée au Luxembourg, le NCER-PD a contacté tous les participants atteints de la maladie de Parkinson de sa cohorte. L'équipe a contacté les participants par téléphone pour se renseigner de leur état de santé, s'assurer que quelqu'un leur fournissait de la nourriture et des médicaments et leur proposer un soutien. Les appels étant structurés et standardisés, ils ont abouti à une étude sur les besoins non satisfaits des personnes atteintes de la maladie de Parkinson pendant la pandémie. Les résultats de cette étude permettront aux professionnels de la santé d'étendre leurs services de manière significative, c'est-à-dire de personnaliser leur soutien dans les thèmes identifiés et d'améliorer ainsi les soins de santé des personnes atteintes de la maladie de Parkinson en temps de crise¹.

¹ Hanff A-M, Pauly C, Pauly L, et al. (2021) Unmet Needs of People With Parkinson's Disease and Their Caregivers During COVID-19-Related Confinement: An Explorative Secondary Data Analysis. *Front Neurol.* 11:615172. doi: 10.3389/fneur.2020.615172.

Etude COPARK: «*Impact de la pandémie COVID-19 sur la maladie de Parkinson: évolution clinique et marqueurs neurobiologiques*».

- › Promoteur: CHL, LCSB
- › Investigateur principal: Pr Dr N. Diederich (service de neurologie)

Etude clinique nationale non interventionnelle, collecte de questionnaires.

Pr Diederich, neurologue au CHL, en collaboration avec le Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB) et l'équipe NCER-PD, ont mis sur pied une étude qui a pour but d'étudier l'impact clinique et biologique du stress induit pendant la pandémie sur la progression de la maladie de Parkinson.

L'ensemble de la population a été exposée à un stress élevé dû aux mesures restrictives nécessaires imposées par la pandémie. L'isolement social, la peur d'être contaminé, l'anxiété d'être isolé à l'hôpital, les témoignages oppressants continus dans les médias ou des proches, sont autant de facteurs qui peuvent induire un stress chronique.

Cette étude vise à déterminer si les patients atteints de la maladie de Parkinson ont développé un stress post traumatique et s'il y a eu une accélération de la progression de la maladie suite à la pandémie.

Dans le cadre de cette étude, 148 personnes atteintes de la maladie de Parkinson, participant déjà à la cohorte Parkinson, ont été invitées à compléter des questionnaires de qualité de vie et de bien-être émotionnel. Les données des questionnaires ainsi que l'analyse d'échantillons de sang recueillis avant et durant la pandémie afin d'identifier la présence de nouveaux biomarqueurs d'inflammation potentiels seront analysés.

Les résultats de cette étude seront présentés au Congrès «Movement disorders» en septembre 2021. ▶

Projet AICovIX: Diagnostic du COVID-19 par intelligence artificielle à partir d'imagerie médicale

- › Promoteur: LCSB
- › Investigateur principal: Pr Dr F. Hertel (service national de neurochirurgie)

Le projet AICovIX a pour objectif le développement de solutions d'aide au diagnostic par ordinateur pour la COVID-19. Actuellement, les hôpitaux utilisent des images médicales telles que les rayons X ou le scanner pour évaluer les dommages potentiels aux poumons des patients COVID-19. L'analyse de ces images à l'aide de solutions d'intelligence artificielle pourrait permettre un meilleur diagnostic et une évaluation plus rapide de la sévérité de la maladie. Ainsi, permettre de contribuer à une meilleure compréhension des effets de la COVID-19 et améliorer de manière significative le traitement de la maladie et la répartition des ressources. Ce projet est dirigé par le Dr Andreas Husch (LCSB) et financé par le «FNR COVID-19 fast track scheme». Il s'agit d'une collaboration entre le service national de neurochirurgie du CHL et le Centre de biomédecine des systèmes du Luxembourg (Université du Luxembourg). Durant le projet, l'équipe a participé au «MICCAI COVID-19 Lung CT lesion segmentation challenge» qui comptait plus de 1000 équipes du monde entier. Au cours de ce défi, les doctorants du groupe ont pu se familiariser avec les technologies récentes d'apprentissage profond (Deep learning: forme poussée d'intelligence artificielle) ainsi qu'avec les problèmes de biais des données de vie réelle. L'équipe luxembourgeoise a obtenu la 5^{ème} place sur 225 équipes lors de la phase II finale.



Clinique pédiatrique

La Kannerklinik a joué et joue encore un rôle central dans la gestion des infections à la COVID-19 chez les enfants du Luxembourg. La création d'une unité fermée a permis une prise en charge ciblée et des soins spécifiques pour les enfants les plus malades. Entre mars 2020 et mai 2021, 76 enfants atteints d'une infection aiguë au SARS-CoV-2 ont été hospitalisés à la Kannerklinik, dont 5 enfants avec une prise en charge en soins intensifs pédiatriques.

En parallèle de son activité clinique, la Kannerklinik a mis en avant ses missions en santé publique et recherche clinique afin de contribuer au mieux dans la gestion nationale et internationale de la pandémie. Les Drs Biver et de la Fuente, membres du Conseil Supérieur de Maladies Infectieuses du Ministère de la Santé (Dr de la Fuente en tant que vice-présidente), ont contribué à l'élaboration de plusieurs recommandations et publications en termes de mesures sanitaires et plus récemment des vaccinations autour de la COVID-19 au Luxembourg.

L'équipe de la Kannerklinik a été parmi les premières à décrire et publier dans la littérature médicale internationale les complications graves de la COVID-19 chez l'enfant, comme l'atteinte myocardique post infection au SARS-CoV-2. (2)

En ce qui concerne les projets de recherche, des projets nationaux et internationaux ont été initiés afin de mieux suivre et comprendre pourquoi des personnes de la même famille peuvent avoir des symptômes de la COVID-19 tellement différents. Pourquoi la maladie évolue différemment chez l'enfant et chez l'adulte constitue une autre question de l'équipe de la Kannerklinik. ▶

2 Oberweis ML, Codreanu A, Boehm W., Olivier D, Pierron C, Tsobo C., Kohnen M., Abdelrahman T, Nguyen N, Wagner K, de la Fuente Garcia I. Pediatric Life-Threatening Coronavirus Disease 2019 With Myocarditis. *Pediatr Infect Dis J* 2020 Jul; 39(7):e147-e149.

Etude Predi-COVID enfant:

«Cohorte Luxembourgeoise de patients positifs au COVID-19: une étude de stratification pour prédire la sévérité de l'évolution de la maladie» - extension de l'étude chez les enfants.



- › Promoteur: Luxembourg Institute of Health (LIH)
- › Médecins investigateurs: Dr I. De la Fuente, Dr C. de Beaufort
- › Etude clinique interventionnelle-collecte de données et d'échantillons biologiques

Cette étude a été mise en place au CHL en collaboration avec les Drs de la Fuente et de Beaufort. Comme les caractéristiques cliniques et les symptômes de la COVID-19 chez les enfants peuvent considérablement différer de ceux observés chez les adultes, il est nécessaire de déterminer les principaux facteurs de risque associés aux cas de maladie grave chez les enfants, qu'ils relèvent de l'immunité ou de causes environnementales. L'objectif de l'extension pédiatrique de Predi-COVID est donc d'identifier ces facteurs et de définir les caractéristiques cliniques, biologiques et microbiologiques du COVID-19 chez les jeunes patients. Le recrutement est en cours jusqu'à fin de l'été 2021. ▶



Etude CLEAR: «L'infection par le SARS-CoV-2 chez les enfants au Luxembourg-une étude nationale rétrospective».

- › Promoteur: CHL
- › Investigateurs principaux: Dr Carine de Beaufort, Dr Isabel de la Fuente
- › Partenaires: Ministère de la Santé, Division de l'Inspection Sanitaire (Dr Masi); Laboratoire National de Santé (LNS) (Dr Abdelrahman)
- › Etude observationnelle rétrospective nationale chez les enfants âgés de 0 à 15 ans

CLEAR est une étude nationale, rétrospective, coordonnée par le CHL dont l'objectif est de mieux comprendre l'infection au SARS-CoV-2 chez les enfants âgés de 0 à 15 ans. Dans ce but, les données cliniques (type de symptômes, sévérité de l'infection, source d'infection, comorbidités préalables à l'infection) sont recueillies a posteriori et en parallèle le séquençage complet du virus responsable de l'infection est réalisé. Cette analyse des données cliniques et virologiques permettra non seulement de mieux caractériser l'infection chez les enfants, mais également d'avoir pour la première fois une image détaillée des infections au SARS-CoV-2 des enfants au Luxembourg. Par ailleurs, elle permettra d'identifier les facteurs de risque d'une infection sévère nécessitant une hospitalisation (âge, comorbidités, type de virus).

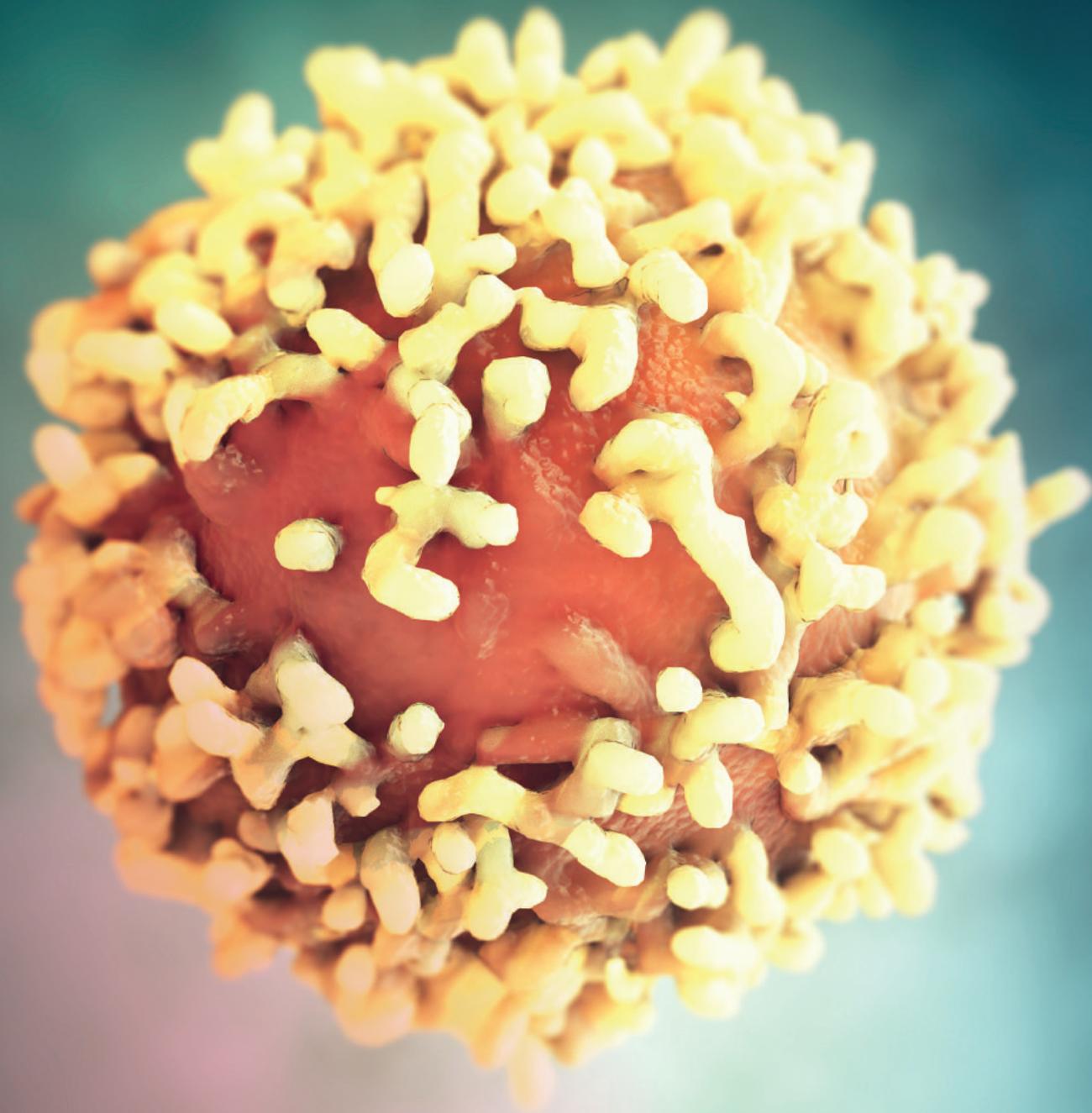
Les familles ayant un enfant (âgé de 0 à 15 ans) atteint d'une infection au SARS-CoV-2 ont été invitées par courrier de l'Inspection Sanitaire à participer à l'étude: ceci représente environ 3600 enfants. D'autre part, une invitation a été faite dans la presse et les réseaux sociaux pour informer les médecins pédiatres du pays. À ce jour, près de 500 enfants/famille ont donné leur accord pour leur participation.

La mise en œuvre de l'étude a été réalisée par le service de Pédiatrie Générale, incluant le service de Diabétologie Endocrinologie Pédiatrique et avec le support de la Cellule d'Enseignement Médical et de Recherche.

CLEAR

SARS-COV-2 IN
CHILDREN
IN LUXEMBOURG:
NATIONAL
RETROSPECTIVE
STUDY





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 Cancer national, 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 l'ORL. 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. A ce jour, les médecins du CHL participent :

- › À des 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.
- › À des projets de recherche clinique, c'est-à-dire concernant des médicaments et des traitements expérimentaux.

▶ Les collectes d'échantillons et projets fondamentaux en laboratoire

Cancer du cerveau

- Projet de médecine personnalisée des tumeurs cérébrales, collection d'échantillons.



Etude PRECISION PDX :

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

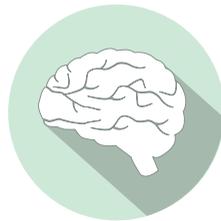
- › Promoteur : Luxembourg Institute of Health (LIH)
- PI scientifique : Pr S. Niclou
- › Médecin investigateur : Pr Dr Hertel (service national de neurochirurgie)
- › Etude clinique non interventionnelle - collecte de données, d'imageries et d'échantillons biologiques

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 collection d'échantillons permettra de développer, dans le futur, des modèles précliniques des tumeurs cérébrales uniques à chaque patient afin d'élaborer des traitements de façon personnalisée. Le Dr Hertel propose aux patients intéressés par le projet de conserver un échantillon de la tumeur enlevée 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 500 échantillons ont été recueillis, apportant aux chercheurs un matériel conséquent leur permettant analyse, comparaison et réflexion sur l'évolution des tumeurs cérébrales.

Cancer du cerveau

Etude 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)
- › Etude clinique interventionnelle - collecte d'échantillons biologiques

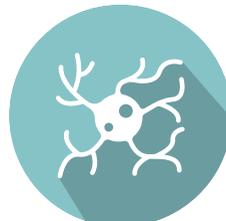


Dans cette étude, organisée au sein du réseau collaboratif Oncodistinct auquel le CHL appartient, les patients atteints d'un cancer métastatique (migration de cellules cancéreuses d'un cancer primitif vers d'autres organes) sont invités à autoriser la collecte d'échantillons de tissu tumoral ainsi que de sang et de liquide cérébro-spinal. Les échantillons seront collectés au moment du début de la participation à l'étude, ainsi qu'au moment où une progression du cancer au niveau du système nerveux central (cerveau et/ou moelle épinière) est observée.

Le but de l'étude est de mieux comprendre les causes de l'apparition des métastases cérébrales et de permettre le développement des nouvelles stratégies de traitement.

Cancer du cerveau et du système nerveux

Etude INSITU: «Spectroscopie et imagerie peropératoire dans le diagnostic rapide de tumeurs du système nerveux».



- › Promoteur: CHL
- › Médecin investigateur: Pr Dr Hertel (service national de neurochirurgie)
- › Etude clinique non interventionnelle - collecte d'échantillons biologiques

L'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.). Les résultats de ce projet permettront d'établir une méthode de diagnostic claire de la tumeur, ce qui aidera à contrôler que son retrait soit complet pendant l'opération.

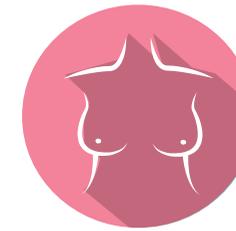
Ces nouvelles techniques pourraient, à terme, remplacer ou compléter l'IRM peropératoire et aideront le chirurgien à analyser directement les données sous le microscope chirurgical. Des échantillons de tissus de tumeurs du système nerveux (cerveau, moelle épinière, nerfs périphériques) prélevés pendant l'opération sont examinés à l'aide d'un nouveau dispositif robotisé (SOLAIS System®, Synaptive, Canada). D'autres résultats révéleront de nouvelles informations sur la composition de la tumeur au niveau des protéines. Cela pourrait améliorer le traitement post-chirurgical d'appoint personnalisé et combler le fossé entre l'épigénétique, l'histopathologie, l'imagerie et la biochimie.

Ce projet de recherche innovant, dans le cadre d'un partenariat de collaboration entre le Service national de neurochirurgie du CHL, le Interventional Neuroscience Group du LCSB, le LIH et le LNS, est financé par la Fondation luxembourgeoise contre le cancer.

Des chercheurs cliniques en neurochirurgie et en neuropathologie travaillent en étroite collaboration avec des informaticiens et des neuroscientifiques. Le projet, unique sous cette forme, permettra de nouvelles découvertes scientifiques dans le domaine de la recherche fondamentale ainsi que dans le domaine de la recherche translationnelle (recherche préclinique traduite en développement clinique) directement applicables en clinique.

Recherche clinique et développement de nouvelles thérapies

Cancer du sein - Le projet E-dherence: Évaluation de l'efficacité d'un nouvel outil électronique pour améliorer la compliance à l'hormonothérapie des patientes atteintes d'un cancer du sein.



- › Promoteur: LIH
- › Investigateur principal: Dr Caroline Duhem (oncologue au CHL)
- › Partenaires: LIH, CHL, CHEM (Centre Hospitalier Emile Mayrisch)

L'hormonothérapie orale représente le traitement standard du cancer du sein complètement réséqué. Toutefois, les patientes doivent recevoir ce traitement pendant une longue période (environ 5 ans ou plus), ce qui peut réduire la compliance du patient au traitement, réduisant son efficacité.

Le but de l'étude, en partenariat avec le LIH, est d'évaluer si l'utilisation d'un outil électronique peut améliorer la compliance des patientes à l'hormonothérapie. Pour ce faire, l'étude comparera deux groupes de patientes, un des groupes utilisera l'outil électronique (pillulier synchronisé avec une application mobile), tandis que l'autre groupe ne l'utilisera pas. L'affectation des patientes à l'un des groupes sera faite aléatoirement (cette procédure est appelée randomisation).



Cancer du poumon

Etude SPRING:

«Prolongement de la survie par la génomique rationnelle et innovante».



- › Promoteur: WIN Consortium
- › Investigateur principal: Dr Guy Berchem (oncologue au CHL)
- › Aire thérapeutique: cancer du poumon
- › Etude clinique interventionnelle internationale de phase I impliquant plusieurs médicaments



SPRING est le premier essai clinique mondial évaluant les bénéfices de l'association de 3 médicaments ciblés (trithérapie) chez des patients atteints d'un cancer du poumon avancé ou métastatique.

L'essai clinique, conçu et réalisé par le consortium international WIN "Worldwide Innovative Network in Cancer Personalized Medicine", a été réalisé dans 4 pays (Etats-Unis, Israël, Espagne, Luxembourg) et sur 5 sites cliniques, dont le CHL au Luxembourg qui a participé avec le support du Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (LIH). La Fondation ARC* (France), membre et partenaire stratégique de WIN, soutient financièrement l'étude.

L'étude comporte deux parties: la première partie, une étude de sécurité de Phase I au cours de laquelle la dose de chacun des trois médicaments est établie. Dans le développement du médicament la phase I est la phase qui correspond à la première utilisation d'un nouveau traitement chez l'Homme.

La deuxième partie, une étude de phase II, qui évalue la tolérance et l'efficacité de la trithérapie. L'étude explore aussi l'utilité clinique du système de cartographie interventionnelle simplifiée (Simplified Interventional Mapping System - SIMS) dans le but de développer un outil prédictif capable d'accompagner la prescription de la trithérapie. SIMS est un nouvel algorithme élaboré par le Consortium WIN à partir des conclusions de l'essai WINTHER**.

La trithérapie évaluée associe 3 thérapies ciblées:

- › un inhibiteur de la tyrosine kinase, qui vise la croissance vasculaire de la tumeur (sélectif des récepteurs VEGF), axitinib (Inlyta®),
- › un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines 4 et 6-impliquées dans la régulation du cycle cellulaire, le palbociclib (Ibrance®),
- › une immunothérapie, l'anticorps monoclonal avelumab (Bavencio®). Avelumab est un anticorps dirigé contre PD-L1, permettant au système immunitaire de reconnaître les cellules tumorales et de les tuer.

Au CHL, deux patients ont été inclus sur les 15 au total dans l'étude. La première étape de SPRING est à présent achevée et la dose optimale à administrer pour la trithérapie a été déterminée. Les résultats de l'étude feront l'objet d'une publication scientifique.

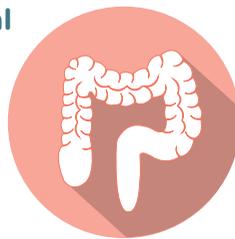
(*) La Fondation ARC est une fondation française engagée dans la lutte contre le cancer

(www.fondation-arc.org)

(**): WINTHER est le premier essai clinique développé par le Consortium WIN

(www.winconsortium.org)

Cancer gastro-intestinal et cancer du cerveau



Etude Pilot-PFP:

«*Etude pilote visant à étudier le Profil Fonctionnel Personnalisé Intégré (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: Yong-Jun Kwon, PhD (LIH)
- › Partenaires: LIH, CHL, LNS (Laboratoire National de Santé), HRS (Hôpitaux Robert Schuman)

Etude clinique interventionnelle nationale sans implication médicamenteuse- de type «test compagnon» (test diagnostique 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 Intégré 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 dérivée de patients, appelée organoïde, qui peut récapituler la structure de la tumeur 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 fournit des solutions de traitement personnalisé pour chaque patient.

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, 12 patients (sur un total de 30 attendus) ont participé à l'étude.

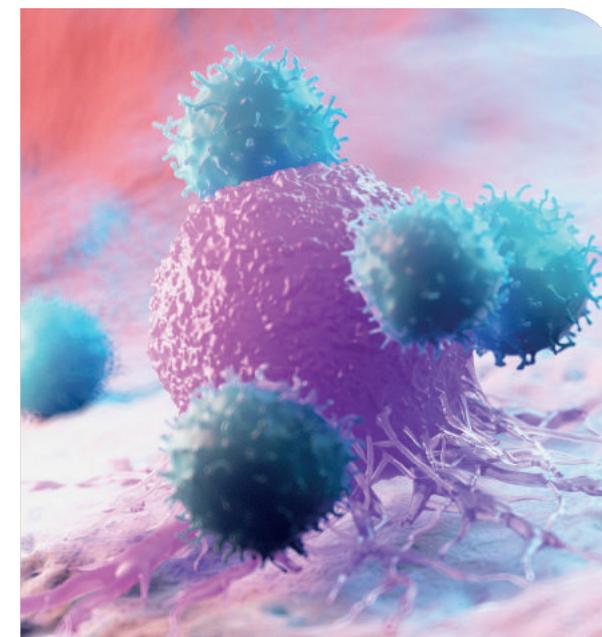
Tumeurs solides: Évaluation d'un médicament dans le traitement d'un cancer porteur d'une mutation génétique.



- › Promoteur: BSMO (Société belge d'oncologie médicale)
- › Investigateur principal au CHL: Dr Guy Berchem (oncologue au CHL)
- › Partenaires: CHL, LIH (CIEC)
- › Etude clinique interventionnelle de phase II

Des mutations génétiques ont été dépistées dans les cellules de plusieurs cancers et cela a conduit au développement des nouveaux traitements appelés traitements ciblés. L'Afatinib est un de ces traitements qui est capable d'inhiber les cellules cancéreuses porteuses de mutations dans les gènes EGFR, HER-2 et HER-3, en bloquant le développement du cancer.

En collaboration avec la société belge d'oncologie médicale (BSMO), le Dr Berchem, oncologue au CHL, participe à une étude dont le but est l'évaluation de l'efficacité de l'Afatinib pour le traitement des patients atteints d'un cancer présentant une mutation du gène EGFR, HER-2 ou HER-3 et dont le cancer s'est détérioré après au moins un traitement antérieur. Dans le cadre de l'étude, tous les patients seront traités par l'Afatinib. Si le cancer se détériore pendant le traitement par l'Afatinib, le patient aura alors la possibilité d'ajouter la chimiothérapie au traitement.



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)
- › Etude 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 distribués dans les deux groupes aléatoirement. Tous les patients 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.

AUTOUR DES ALLERGIES



Confronté à ce qu'il ressent comme une substance dangereuse, le système immunitaire d'une personne sensibilisée à un allergène déclenche une réaction parfois violente: l'allergie. 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 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, ne se contentent pas de diagnostiquer les allergies, mais cherchent aussi les moyens de les guérir. Ils développent leurs recherches dans deux directions:

- › La découverte de nouveaux allergènes et leur caractérisation.
- › 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.

▶ 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 aux animaux: identification d'allergènes cliniquement pertinents responsables de l'allergie croisée poisson-poulet, allergènes de crustacés, allergènes des épithéliaux 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.



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 ▶

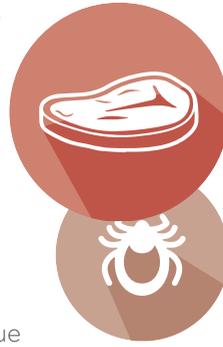
dans le sérum de patients allergiques au cours de tests de provocation par voie orale en comparaison à des sujets non allergiques. Le second objectif est d'étudier la digestion et l'absorption des allergènes d'arachide tout au long d'un test de provocation orale, en comparant les patients ayant présenté une réaction allergique et ceux n'ayant pas réagi. Une centaine de personnes (allergiques et contrôles) ont été inclus. L'étude est terminée et les publications sont en cours.

Allergie aux légumineuses et/ou à l'arachide Etude PA « 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 qu'elles sont 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* consommés 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. La publication est en cours.

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 l'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 en cours en collaboration avec le LIH a 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. ▶

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, réalisés chez 99 patients, nécessitent un suivi médical rapproché et une coordination parfaite entre les familles et l'allergologue et sont très prometteurs. Une dose d'entretien apparaît nécessaire pour envisager une tolérance à long terme.

AUTOUR DU DIABETE

La fréquence du diabète ne cesse d'augmenter 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 gluco-régulation et en endocrinologie lui a valu, en 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).

► Evaluer 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

Etude SWEET: «Registre européens pour les enfants et adolescents atteints de diabète»

- › Promoteur: Diabetes Center for Children and adolescent, Hannover
- › Investigateur national: 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 autorisaient 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 ?

Etude KidsAP: «Le pancréas artificiel chez les jeunes enfants atteints d'un diabète de type 1».

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

Le Dr Schierloh a montré que l'on peut obtenir les mêmes valeurs de glucose avec un taux plus bas d'insuline, ce qui confirme que le système du 'pancréas artificiel' ressemble plus à la situation chez la personne sans diabète (6). L'équipe a continué les recherches dans le domaine de nouvelles technologies et le CHL est membre du 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. 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. La première étude pilote a déjà mis en évidence la faisabilité et l'impact énorme sur la qualité de vie (7,8). Les résultats de la 2ème étude sont en cours d'analyse, mais semblent bien confirmer l'étude pilote. Le dispositif médical a entretemps reçu le marquage CE, c'est-à-dire que l'on peut l'utiliser en Europe.

► Comprendre la maladie

L'étiologie du diabète de type 1 reste une énigme et les traitements immunomodulateurs n'ont pas pu changer l'évolution. L'équipe DECCP a participé à l'étude mondiale (ToReduce IDDM in the Genetically at Risk). 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. Après un minimum de 10 ans de suivi, on a pu conclure que le lait de vache n'était pas la cause du diabète (9). En collaboration avec l'équipe du LCSB (Pr P. Wilmes), Dr de Beaufort continue ses recherches sur les premières

années de vie. Par l'étude COSMIC, on a vu que la colonisation précoce de notre intestin par des milliers de micro-organismes continue à jouer un rôle important (10).

Pour combiner les forces européennes, l'équipe de DECCP participe 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). Toutes les personnes diagnostiquées avec un diabète de type 1 sont invitées à participer, ainsi que les membres de leur famille de moins de 45 ans. Des bilans exhaustifs standardisés sont faits pendant plusieurs années et les données sont centralisées. Grâce à l'analyse de ces données, on espère initier des traitements ciblés pour arrêter la destruction du pancréas.

► 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.

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/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 (11). Une collaboration avec le Dr Jäger (LCSB) et le Dr Gilson (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».

AUTOUR DE LA KANNERKLINIK / CLINIQUE PEDIATRIQUE

Les recherches chez l'enfant sont nécessaires pour mieux comprendre et mieux traiter. Un certain nombre de chercheurs et des recherches de la Kannerklinik ont été mentionnés dans ce chapitre, mais il ne s'agit pas d'une liste exhaustive et bien davantage de projets sont développés à la Kannerklinik.

Lorsque la faculté de médecine sera en place, les équipes de la Kannerklinik comptent bien motiver les futurs médecins à l'importance de la recherche en médecine et en particulier en pédiatrie.

3 Gerhardsson P, Schwandt A, Witsch M, Kordonouri O, Svensson J, Forsander G, Battelino T, Veeze H, Danne T. 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. *Diabetes Technol Ther*. 2021 Jul; 23(7):491-499.

4 Cherubini V, Grimsmann J.M., Åkesson K., Birkebaek N.H., Cinek O., Dovč K., Gesuita R., Gregory J.W., Hanas R., Hofer S.E., Holl R.W., Jefferies C., Jøner G, King B.R., Mayer-Davis E.J., Peña A.S., Rami-Merhar B., Schierloh U., Skriverhaug T., Sumnik Z., Svensson J., Warner J.T., Bratina N., Dabelea D. Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents. *Diabetologia*. 2020; 63(8): 1530-1541.

5 Svensson J, Schwandt A, Pacaud D, Beltrand J, Birkebaek NH, Cardona-Hernandez R, Casteels K, Castro S, Cherubini V, Cody D, Fisch N, Hasnani D, Kordonouri O, Kosteria I, Luczay A, Pundziute-Lyckå A, Maffei C, Piccini B, Luxmi P, Sumnik Z, de Beaufort C. The influence of treatment, age at onset, and metabolic control on height in children and adolescents with type 1 diabetes-A SWEET collaborative study. *Pediatr Diabetes*. 2018 Dec; 19(8):1441-1450.

6 Schierloh U., Wilinska M.E., Pit-ten Cate I.M., Baumann P., Hovorka R., De Beaufort C., Spidiman Study Group. Lower plasma insulin levels during overnight closed-loop in school children with type 1 diabetes: Potential advantage? A randomized cross-over trial Single Port Insulin Infusion for Improved Diabetes Management *PLoS One*. 2019; 14(3): e0212013.

7 Tauschmann M, Allen JM, Nagl K, Fritsch M, Yong J, Metcalfe E, Schaeffer D, Fichelle M, Schierloh U, Thiele AG, Abt D, Kojzar H, Mader JK, Slegtenhorst S, Barber N, Wilinska ME, Boughton C, Musolino G, Sibayan J, Cohen N, Kollman C, Hofer SE, Fröhlich-Reiterer E, Kapellen TM, Acerini CL, de Beaufort C, Campbell F, Rami-Merhar B, Hovorka R; KidsAP Consortium. Home Use of Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Very Young Children: A Multicenter, 3-Week, Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2019 Apr; 42(4):594-600.

8 Musolino G, Dovc K, Boughton CK, Tauschmann M, Allen JM, Nagl K, Fritsch M, Yong J, Metcalfe E, Schaeffer D, Fichelle M, Schierloh U, Thiele AG, Abt D, Kojzar H, Mader JK, Slegtenhorst S, Ashcroft N, Wilinska ME, Sibayan J, Cohen N, Kollman C, Hofer SE, Fröhlich-Reiterer E, Kapellen TM, Acerini CL, de Beaufort C, Campbell F, Rami-Merhar B, Hovorka R; Kidsap Consortium. Reduced burden of diabetes and improved quality of life: Experiences from unrestricted day-and-night hybrid closed-loop use in very young children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019 Sep; 20(6):794-799.

9 Effect of Hydrolyzed Infant Formula vs Conventional Formula on Risk of Type 1 Diabetes: The TRIGR Randomized Clinical Trial. Writing Group for the TRIGR Study Group, Knip M, Åkerblom HK, Al Tajj E, Becker D, Bruining J, Castano L, Danne T, de Beaufort C, Dosch HM, Dupre J, Fraser WD, Howard N, Ilonen J, Konrad D, Kordonouri O, Krischer JP, Lawson ML, Ludvigsson J, Madacsy L, Mahon JL, Ormiston A, Palmer JP, Pozzilli P, Savilahti E, Serrano-Rios M, Songini M, Taback S, Vaarala O, White NH, Virtanen SM, Wasikowa R. *JAMA*. 2018 Jan 2;319(1):38-48.

10 Persistence of birth mode-dependent effects on gut microbiome composition, immune system stimulation and antimicrobial resistance during the first year of life. Busi, S.B., de Nies, L., Habier, J. et al Wampach L, Fritz JL, Heintz-Buschart A, May P, RHalder R, de Beaufort C & Wilmes P *ISME COMMUN*. 2021; 1, 8

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



› 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 (par exemple sportifs) qui ne constituent pas une urgence vitale.

Le service de Traumatologie, dirigé par le Pr Gerich, est activement impliqué dans la recherche autour des fractures. Outre la participation de ce service à des registres internationaux comme le TraumaRegister et le AltersTraumaRegister (spécifique aux fractures du fémur), tous deux gérés par la Société Allemande de Chirurgie Traumatologique, le service est aussi impliqué dans des études cliniques de phase I qui permettent au patient de bénéficier de traitements novateurs, encore indisponibles au grand public.

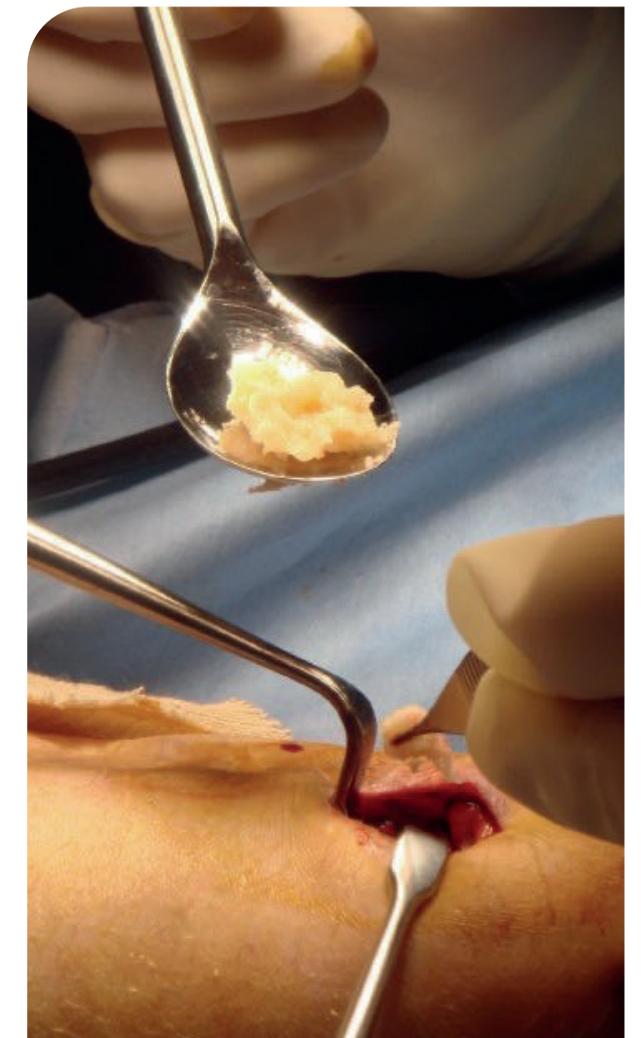
Le service de Chirurgie Orthopédique, autour des Pr Dr Romain Seil et Pr Dr Dietrich Pape, s'investit depuis de nombreuses années dans la recherche et publie une cinquantaine d'articles scientifiques par an. Ces connaissances permettent au service d'améliorer en permanence la prise en charge de ses patients en leur proposant un suivi médical personnalisé, adapté à leur pathologie et à leur besoin. Un axe prioritaire de recherche concerne les traumatismes et les lésions dégénératives du genou. Trois prises en charges sont actuellement ciblées: (1) l'entorse grave du genou, (2) les déformations des membres inférieurs et (3) l'arthrose avancée pouvant nécessiter la pose d'une prothèse. L'entorse grave du genou est souvent le point de départ de la dégénérescence à long terme de l'articulation pouvant mener à des déformations, et à terme à une atteinte arthrosique irréversible. Une prise en charge inadaptée de l'entorse initiale peut donc avoir des conséquences lourdes et définitives sur la qualité de vie des patients en limitant les activités quotidiennes et sportives et en accélérant l'apparition de l'arthrose. Il est donc indispensable de développer les connaissances autour de l'articulation du genou pour mieux comprendre comment la préserver.

▶ Traumatologie : Les fractures complexes des membres inférieurs

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 cellu-

laire encore expérimentale. Ce « médicament » est un implant 3D créé à partir des cellules 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 leur 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, avec des examens radiologiques et biologiques complets, plusieurs fois par an, pendant les 2 premières années après l'implant. Après cette période, un suivi médical annuel pendant 10 ans est prévu.



Orthopédie: Les lésions du ligament croisé antérieur (LCA) et ses lésions associées

Ce projet démarré en 2011 est né du désir d'offrir aux patients avec une lésion du LCA les meilleures chances de récupération de leurs capacités physiques afin de retourner à leurs activités quotidiennes et sportives sans risquer de nouvelles blessures. Il a pour but d'observer les patients, leur blessure et leurs résultats à court et long terme des différentes options thérapeutiques.

Ce projet a permis plusieurs avancées significatives dans la prise en charge des entorses du genou, notamment en étudiant les ménisques, structures permettant d'amortir les chocs et de stabiliser l'articulation du genou, dont des lésions peuvent être concomitantes d'une rupture du LCA. A travers une analyse complète de ces structures chez des patients nécessitant une chirurgie du LCA, l'équipe a observé que les ménisques étaient lésés chez deux patients sur trois (12), un chiffre bien supérieur à ce qui était jusqu'à présent connu. La moitié de ces lésions étaient en effet «cachées» à l'arrière du genou. Elles étaient jusqu'alors peu diagnostiquées car des techniques adaptées sont nécessaires pour les visualiser. Ces lésions passaient donc facilement inaperçues, ce qui n'est pas sans conséquence car l'équipe a démontré qu'elles ont un impact significatif sur la stabilité du genou (13). Ces connaissances ont donc permis d'offrir aux patients une reconstruction complète et plus stable de leur genou lors d'une chirurgie de reconstruction du LCA.

Orthopédie: La prise en charge des lésions du ligament croisé antérieur (LCA) chez l'enfant

La prise en charge des lésions du LCA chez l'enfant est complexe du fait de la présence des cartilages de croissance. En 2018, le consensus du Comité Olympique International sur la prévention, le diagnostic et la prise en charge des lésions du LCA chez l'enfant a souligné qu'une des priorités de recherche pour améliorer cette prise en charge était d'initier des collaborations regroupant plusieurs centres pour mettre en place des registres de patients (14). Ce consensus, co-initié entre le Prof Lars Engebretsen, directeur des activités scientifiques du Comité Olympique International, et le Prof Romain Seil en 2017, justifie la présente initiative (PAMI - Paediatric Anterior Cruciate Ligament Monitoring Initiative) lancée par la Société européenne de traumatologie sportive, chirurgie du genou et arthroscopie (ESSKA). Ce registre a pour objectif de recueillir des données auprès des chirurgiens orthopédistes

qui traitent des enfants avec une lésion du LCA afin d'améliorer les processus de prise de décision concernant le traitement et de standardiser les protocoles de prise en charge. Il regroupe des informations sur la blessure, le traitement et permet le suivi annuel de la qualité de vie des patients. Actuellement, une centaine de patients de 7 institutions européennes sont suivis, dont une douzaine en provenance du CHL. La première publication officielle de cette initiative présentera les premières données épidémiologiques et sera disponible en 2021.

Orthopédie: Construction et validation d'un score de dépistage des ruptures du ligament croisé antérieur (LCA) pour des praticiens non spécialisés en orthopédie

Depuis 2017, le service de Chirurgie Orthopédique participe à ce projet initié par la Société Francophone d'Arthroscopie (SFA). Si la lésion du LCA n'est pas reconnue après une entorse du genou, une reprise d'activité notamment sportive expose le patient au risque d'instabilité, de lésions méniscales et cartilagineuses secondaires, voire à terme d'arthrose précoce et irréversible. Devant le risque de méconnaissance d'une rupture du LCA, les praticiens ont recours quasi systématiquement à l'IRM pour avoir un bilan lésionnel complet. Pourtant le diagnostic d'une rupture du LCA peut être suspecté dès l'interrogatoire, même sans l'examen d'un praticien expérimenté. Afin que les signes évocateurs d'une lésion du LCA soient mieux connus des praticiens non spécialisés en orthopédie, la SFA a décidé de développer un score de dépistage de ces lésions. Il serait un signal d'alarme imposant une consultation rapide avec un orthopédiste, éviterait une reprise d'activité trop précoce et permettrait d'éviter de prescrire des IRM non indiquées. Dans cette étude prospective et multicentrique, plus de 255 patients ont été recrutés par 17 centres francophones, dont une quarantaine par le CHL. Les résultats sont en cours d'analyse et devraient être publiés en 2021.

12 Magosch A, Mouton C, Nührenbörger C, Seil R (2020). Medial meniscus ramp and lateral meniscus posterior root lesions are present in more than a third of primary and revision ACL reconstructions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* doi: 10.1007/s00167-020-06352-3. Online ahead of print.

13 Mouton C, Magosch A, Pape D, Hoffmann A, Nührenbörger C, Seil R (2020). Ramp lesions of the medial meniscus are associated with a higher grade of dynamic rotatory laxity in ACL injured patients in comparison to patients with an isolated injury. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.*, 28(4):1023-1028

14 Ardern CL, Ekas GR, Grindem H, Moksnes H, Anderson AF, Chotel F, et al. (2018) 2018 International Olympic Committee consensus statement on prevention, diagnosis and management of paediatric anterior cruciate ligament (ACL) injuries. *Br J Sports Med* 52: 422-438

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 (Infectious Diseases Unit) 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 200 à 300 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.

Une étude sur l'hépatite C en prison au Luxembourg
Projet HCV CPL



Cette étude a démarré en 2003. A l'origine, le projet avait pour but le recensement et le traitement des patients infectés par le virus de l'hépatite C emprisonnés au Centre Pénitentiaire de Luxembourg et leur possible ré-infection. Entre 2011 et 2020, 1070 prisonniers ont été testés positifs dont 218 ont été traités. Sur ces 218 patients, 158 ont été guéris, 45 ont été perdus de vue et 15 ont été réinfectés ou ont rechuté. Les médecins du CHL et les chercheurs du LIH ont toutefois pu observer qu'un pourcentage trop élevé de détenus initialement ►

guéris étaient à nouveau ré-infectés à leur sortie de prison. Le protocole de l'étude a été modifié en 2016 pour permettre une meilleure évaluation du taux d'infection par hépatite C en prison et pour inclure la mise en œuvre d'un réseau d'accueil des détenus dès leur sortie de prison, prévoyant un contact chez un médecin généraliste prescripteur de méthadone dans le but d'éviter, autant que possible, une rechute de la toxicomanie.

► Coopération internationale

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



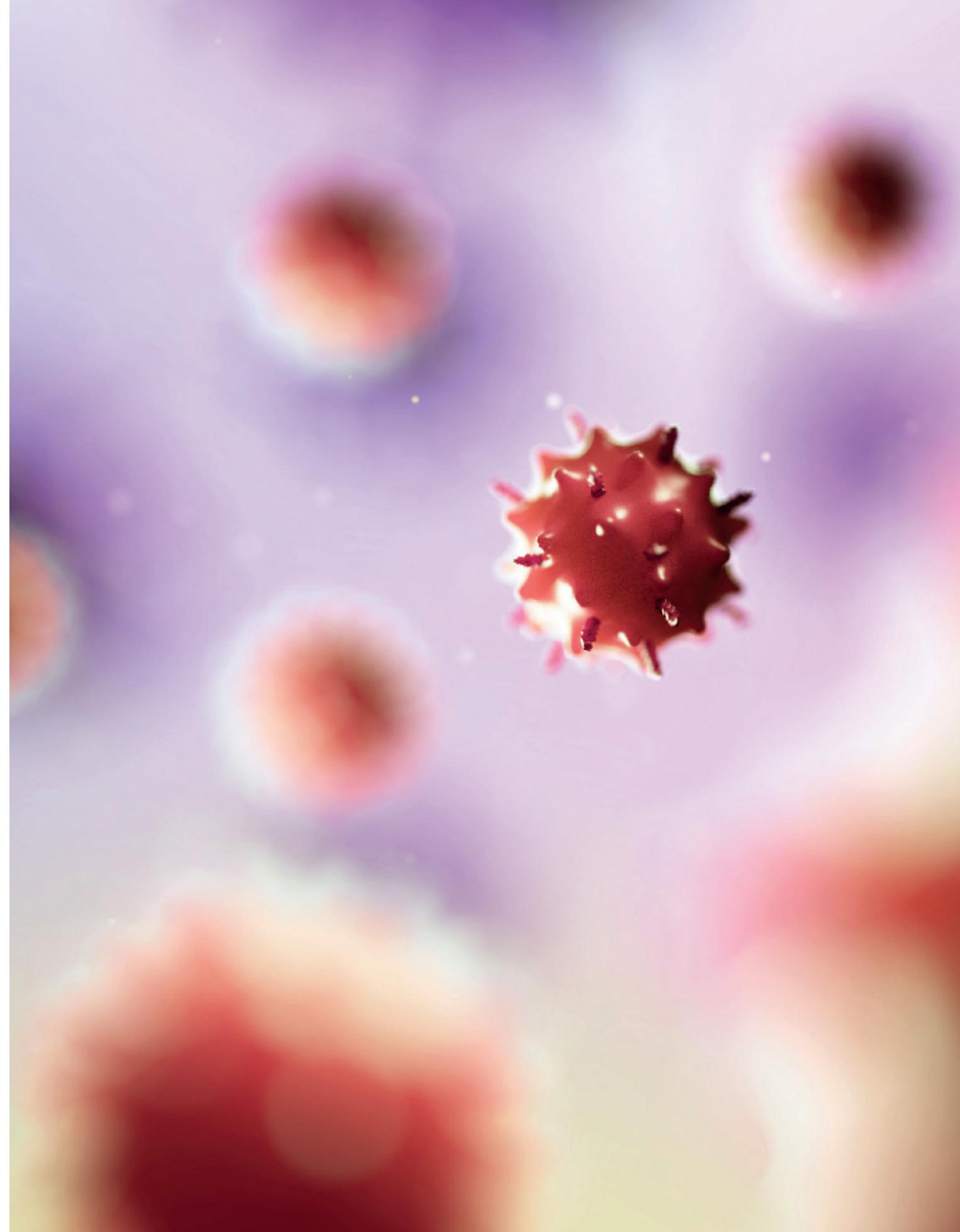
Ce programme de coopération comporte à la fois un volet de santé publique (aide à la mise en place d'interventions de santé) et un volet de recherche. Le programme a débuté fin 2018, pour une durée de 4 ans. Il inclut de multiples partenaires au Sénégal, en Guinée-Bissau et au Luxembourg, dont le CHL 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. L'analyse et la publication des résultats est prévue entre septembre 2021 et fin 2022.





AUTOUR DES MALADIES NEURODEGENERATIVES

Les maladies neuro-dégénératives 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 combattre certains symptômes physiques de la maladie.

Vers un diagnostic plus précoce de la maladie de Parkinson

NCER-PD entre dans sa deuxième phase

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. NCER-PD vise à comprendre le mécanisme de la maladie de Parkinson pour permettre un diagnostic plus précoce et développer de meilleurs traitements. Après les quatre premières années, un jury international d'experts a évalué le programme - coordonné par le professeur Rejko Krüger - avec des notes exceptionnelles, ouvrant la voie à sa deuxième phase jusqu'en mai 2023. Fin 2019, le NCER-PD a mis en place avec succès l'étude luxembourgeoise sur la maladie de Parkinson, dont l'étape principale était la formation d'une cohorte nationale comprenant



800 personnes atteintes de la maladie de Parkinson et 800 volontaires sains du Luxembourg et de la Grande Région. Les données collectées permettront d'explorer de nouvelles voies de recherche et de thérapies pour la maladie de Parkinson. Outre le maintien de la cohorte et l'étude d'un sous-groupe de malades de Parkinson génétiques dus à des mutations du gène GBA (gène associé à un risque élevé de développer un parkinsonisme), le principal objectif de la phase II de NCER-PD sera la mise en place d'une nouvelle cohorte de personnes à risque de développer la maladie de Parkinson en invitant des personnes affectées par le trouble du comportement en sommeil paradoxal (RBD). Ce sous-projet vise à identifier des biomarqueurs précédant l'apparition des symptômes de la maladie de Parkinson et à définir d'éventuels traitements neuroprotecteurs à mettre en place dès les premiers stades de la maladie.



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

Étude sur la lévodopa orale continue (Etude SCOL)



La mission de NCER-PD est d'établir un pôle d'attraction afin de susciter des essais cliniques annexes pour de nouveaux traitements. Pratiquement tous les patients atteints de la maladie de Parkinson bénéficient d'un traitement à la lévodopa, qui reste le traitement de référence de la maladie. Cependant, le traitement à long terme par la lévodopa est associé à des complications motrices chez la plupart des patients, qui peuvent être invalidantes. Une thérapie qui offre les avantages de la lévodopa sans les complications motrices reste donc un important besoin médical non satisfait dans le traitement de la maladie de Parkinson. Le Luxembourg Institute of Health (LIH) et le CHL développent 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 Dopa-Fuse 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, est menée simultanément en Italie, en Espagne et au Luxembourg. Elle pourrait révolutionner le traitement de cette maladie neurodégénérative courante en facilitant l'administration des médicaments et en réduisant les effets secondaires.

Des techniques de stimulation neurochirurgicale pour améliorer le quotidien des malades

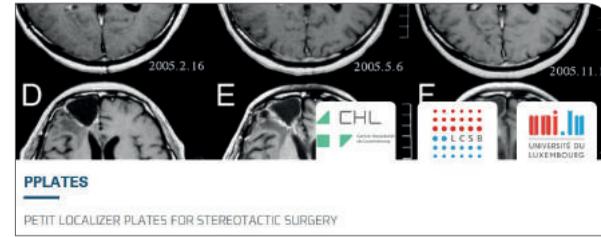
Lutter contre les troubles de la marche et du mouvement

Projet: MoveSenseAI
« Concepts de thérapie optimale pour les troubles de la marche et du mouvement grâce à des capteurs portables et à l'apprentissage par machine »



À l'ère de la santé numérique et de la médecine personnalisée, les algorithmes d'apprentissage par machine (= apprentissage automatique: forme d'intelligence artificielle qui permet à un système d'apprendre à partir des données et non à l'aide d'une programmation explicite) élaborés à partir des données de mouvement des patients recueillies en milieu clinique pourraient permettre aux médecins d'améliorer la qualité des soins aux patients à l'avenir tout en réduisant les temps d'hospitalisation. Dans le cadre du projet BRIDGE "MoveSenseAI" (2020-2023) financé par le FNR, l'objectif de l'étude clinique "MoveSenseAI" au CHL est de mieux comprendre comment les déficiences de la marche et les symptômes moteurs des membres supérieurs affectent les patients souffrant de la maladie de Parkinson et de troubles de la moelle épinière. Un nouveau système de capteur de pression du pied (ActiSense, IEE S.A., Luxembourg) est utilisé pour évaluer la marche. Les algorithmes d'apprentissage automatique seront testés sur les données enregistrées afin d'évaluer le taux de détection et de prédiction de symptômes tels que le blocage de la marche dans la maladie de Parkinson. Les résultats pourraient être utilisés pour concevoir de futurs concepts de thérapie basés sur les données pour les patients souffrant de troubles de la marche. Le projet MoveSenseAI est une collaboration entre le Service national de neurochirurgie (CHL, Pr Dr Frank Hertel), le Centre de biomédecine des systèmes du Luxembourg (Université du Luxembourg, Pr Dr Jorge Goncalves) et la société IEE S.A. au Luxembourg.

Brevet pPlates - Plaques de localisation pour la chirurgie stéréotaxique

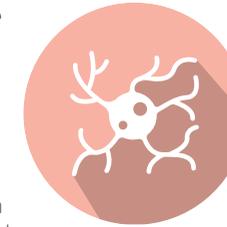


Un brevet a été déposé conjointement par le CHL et l'Université de Luxembourg pour une invention de M. Andreas Husch (CHL), Pr Peter Gemmar (UL) et Pr Dr Hertel, chef du service national de neurochirurgie au CHL.

La neurochirurgie stéréotaxique est une forme d'intervention chirurgicale peu invasive qui fait appel à un système de coordonnées tridimensionnelles, fixé au crâne du patient, pour diriger avec précision les instruments chirurgicaux vers une position spécifique dans le cerveau du patient. Dans ce contexte, le pPlates est un nouvel outil de localisation qui convient à la détection entièrement automatique par le biais d'une disposition de billes de repérage. L'invention peut être utilisée dans les services de neurochirurgie qui proposent des interventions stéréotaxiques avec des cadres, car elle est compatible avec les cadres stéréotaxiques existants. Le développement de cette invention a été en partie financée par le Fonds National de la Recherche sous le numéro de subvention AFR 5748689. Ce brevet salue le travail du Pr Hertel, de l'équipe du service national de Neurochirurgie du CHL et du Groupe de Neurosciences interventionnelles (Interventional Neuroscience Group) au Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (Université Luxembourg).

Le groupe de neurosciences interventionnelles, dirigé par le professeur Frank Hertel, est une unité de recherche hautement translationnelle qui transfère les méthodes neurochirurgicales innovantes du laboratoire à l'hôpital et inversement. Son objectif principal est la science informatique appliquée à la pratique clinique en neurochirurgie. Les chercheurs et les cliniciens développent des méthodes qui utilisent des algorithmes d'intelligence artificielle et d'apprentissage automatique ainsi que des outils utilisés dans les procédures guidées par l'image et la modélisation biomédicale en neurochirurgie et en biomédecine des systèmes. Outre les scientifiques et les cliniciens, un certain nombre d'étudiants en doctorat, en médecine et en master travaillent main dans la main sur des projets hautement interdisciplinaires. Les innovations issues de la recherche bénéficient directement aux soins des patients, et les observations cliniques peuvent conduire à de nouvelles connaissances.

Evolution et maladie de Parkinson



Un travail sortant des chemins battus a été publié en 2020 dans la revue scientifique réputée «Trends in Neuroscience» (15). Sous la direction du Pr Diederich, neurologue au CHL, ce travail s'est penché sur l'impact de l'évolution dans la genèse de la maladie de Parkinson (MP). Il conclut de façon provocatrice, dû à l'évolution du cerveau humain, la MP pourrait être une maladie exclusivement humaine.

La MP est une maladie neurodégénérative causée par la réduction fonctionnelle et la dégénérescence de diverses régions du cerveau. Les conséquences sont multiples: dysfonctionnement de l'appareil locomoteur, apathie et dépression, dérégulation de la tension artérielle, etc... Afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents, la recherche se sert de modèles animaux qui sont l'outil de prédilection pour la recherche moderne. Cependant, il a été décevant de constater que ces modèles ne peuvent imiter que certains symptômes de la MP, mais non pas sa complexité toute entière. En outre, il est difficile d'imiter conjointement le vieillissement humain. De plus, on constate que, contrairement au cancer et aux maladies cardiovasculaires, la MP ne se manifeste jamais durant la vie naturelle des mammifères, y compris les primates, nos cousins génétiquement les plus proches.

Pr Nico Diederich a constitué un groupe de travail international de chercheurs de différentes disciplines. Ils ont analysé, comparé et assemblé de nombreux éléments allant de la phénoménologie clinique et de la pathologie, jusqu'à l'anthropologie et la biologie, respectivement la neuropsychologie comparative.

La biologie cellulaire et la pathologie nous montrent que les aires à risque pour la MP délivrent en continu au néocortex -la partie supérieure du cerveau la plus développée- de multiples informations et des dispositions de réponses automatiques toutes faites, facilitant ainsi l'interaction avec l'environnement. Or, ce néocortex humain a connu une croissance exponentielle au cours de l'évolution humaine. Les aires de support n'ont pas connu un tel essor, alors que les demandes et exigences du néocortex humain se sont multipliées. On note que, par exemple, la densité des synapses et le degré de ramification axonale de ces neurones sont considérablement plus élevés chez l'homme que chez les mammifères. Il s'ensuit que les besoins énergétiques, notamment dans le domaine des synapses sont devenus exponentiels chez l'homme. Les mitochondries, en tant que fournisseurs d'énergie

cellulaire, y parviennent, tant bien que mal. Or, la vie humaine est très longue et ces organelles doivent travailler en continu. Le moment de leur dégénérescence terminale peut donc se produire à tout moment. Les facteurs génétiques et diverses influences épigénétiques y contribuent aussi, chez certains d'entre nous plus, chez d'autres moins, parfois plus tôt, parfois plus tard.

L'analyse des symptômes cliniques confirme le dysfonctionnement sévère des aires affectées par la MP. Ainsi, la marche n'est plus un processus automatique, mais fait l'objet d'une prise de conscience. Des informations visuelles dans le champ de vision latéral, suggestives de mouvement et donc de danger latent, ne sont plus disponibles ou sont mal interprétées. Les processus automatiques du système nerveux autonome s'embrouillent, la pression artérielle devient trop élevée la nuit et trop basse le jour. L'expression faciale émotionnelle n'est plus saisie immédiatement et le langage corporel du patient s'appauvrit également. Enfin, les patients atteints de MP peuvent devenir dépourvus d'instinct et d'intuition, toute action et réaction faisant alors l'objet d'une réflexion et est exécutée avec effort.

Bien sûr, une telle hypothèse ne peut pas expliquer tout symptôme et chaque pièce du puzzle de la MP. Pr Dr Nico Diederich et ses co-auteurs sont toutefois convaincus que le concept soulèvera de nouvelles questions épineuses et facilitera le dialogue des disciplines cliniques avec les branches de l'anthropologie et de l'évolution.

Par ailleurs, récemment, la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie, l'autisme, etc. ont également été abordées en tant que maladies purement humaines et potentiellement favorisées par l'évolution -aussi génétique- de l'homme.

*texte basé sur un communiqué de presse du CHL en 2020

15 Diederich NJ, Uchira T, Grillner S, Goetz CG. The Evolution-Driven Signature of Parkinson's disease. Trends Neuroscience 2020; 43 (7): 475-492. Doi: 10.1016/j.tins.2020.05.001

AUTOUR DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. 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 la deuxième cause de mortalité en 2019 quasiment ex aequo avec le cancer (statistiques présentées en 2021 par le gouvernement du Grand-Duché de Luxembourg).

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

Comparaison de techniques d'intervention de l'infarctus du myocarde
Etude iMODERN

Radboudumc
INCCI



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, 13 patients jusqu'à présent, 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

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.

De juin 2016 à avril 2018, 38 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* (16).

Cette étude a permis d'avoir une meilleure compréhension de la pathologie et a mis en lumière plusieurs éléments pour une prise en charge plus efficiente. Actuellement le registre est toujours ouvert au Luxembourg.

16 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, EURO-ENDO Investigators.

Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study
European Heart Journal 2019 Oct 14; 40(39): 3222-3232. doi: 10.1093/eurheartj/ehz620



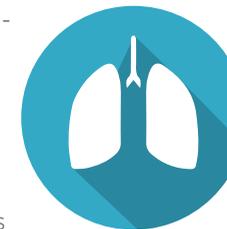
AUTOUR DES MALADIES RESPIRATOIRES

Les maladies respiratoires touchent les voies aériennes, y compris les voies nasales, les bronches et les poumons. Elles vont d'infections aiguës comme la pneumonie et la bronchite à des affections chroniques telles que 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

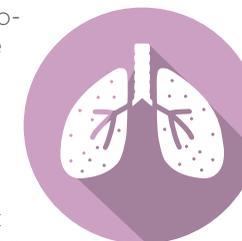
L'équipe de la pneumo-pédiatrie du Dr Charatsi et Dr Mastouri assure le suivi des enfants atteints de mucoviscidose. Le suivi de certains patients adultes est assuré par le Dr Sieren. Dans ce cadre, les médecins ont rejoint le «registre européen de la mucoviscidose», qui constitue une base de données 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 et mesurer les progrès réalisés dans la lutte contre la mucoviscidose.



▶ Registre observationnel pour les patients atteints de fibrose pulmonaire

Projet PROOF

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 assure 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 décidé de participer à un projet Benelux, le projet PROOF Next. Ce projet nous permet de mieux comprendre l'évolution de cette maladie, de mieux déterminer les facteurs pré-



tifs de mortalité et de mieux comprendre l'évolution clinique sur le long terme sous traitements anti-fibrosants.

L'article «Correlation of bronchio-alveolar lavage cell count and pulmonary function tests in the Era of antifibrotics. Data from Proof-Next Registry (Belgium-Luxembourg)» est en cours de publication dans le European Respiratory Journal et les résultats en ont été présentés au congrès de l'ATS (American Thoracic Society) en 2020 sous forme de poster.



▶ Tabacologie et sarcoïdose

Le Dr Charpentier s'investit depuis de nombreuses années dans la prise en charge du sevrage du tabac, sur le terrain auprès des malades consultant dans le service pneumologie du CHL, mais aussi sur le plan national dans le cadre du Plan national de lutte contre le tabagisme. Le Dr Charpentier a présenté un travail sur le tabac et la sarcoïdose (maladie inflammatoire rare qui provoque la formation d'amas de cellules dans les organes) au congrès de la société française de tabacologie, travail qui a été publié dans la «Lettre du Pneumologue» en avril 2020.



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 actifs sur les maladies inflammatoires chroniques intestinales en 2020

Le service de gastroentérologie 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 et l'impact des différents traitements biologiques.

▶ Projets de recherche finalisés en 2020

En gastro-entérologie

Le Dr Sofos du service de Gastro-entérologie du CHL a 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 >40 ans au diagnostic de la maladie et l'utilisation de corticostéroïdes, tandis qu'un facteur protecteur est l'utilisation de traitements par 5-aminosalicylés.



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.



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

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

Enseignement et Recherche au CHL - Qui est qui 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	Directeur délégué à l'enseignement
- Nancy De Bremaeker, PhD	Responsable de la Cellule Enseignement Médical et Recherche
- Paul Drauth	Chargé d'enseignement
- Bureau académique	47 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

Département des soins

- Nadine Jacqmin	Attachée à la direction des soins chargé 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 (Pflegetraktikum),...
- Relation avec les établissements de formation partenaires du CHL

Contact: stages@chl.lu

RECHERCHE

- Pr Dr Guy Berchem	Directeur délégué à la recherche
- Nancy De Bremaeker, PhD	Responsable de la Cellule Enseignement Médical et Recherche
- Dr Alessia Pochesci	Médecin responsable du Centre de Recherche Clinique (CRC - LCTR)
- Roxane Batutu	Infirmière de Recherche Clinique
- Lucile Pernot, PhD	Chargée de recherche
- Caroline Mouton, PhD	Collaboratrice scientifique
- Patrick Feiereisen, 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

CHERCHER... GUÉRIR!

SOUTENEZ LA RECHERCHE AU CHL

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.



Compte « donation » du CHL
IBAN: LU08 0030 5983 1351 0000
BIC: BGLULL
Avec la mention: "Don recherche"



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