



ntroduction	4
_a recherche au CHL	6
_'enseignement au CHL	10
Autour du cancer	14
Autour des allergies	16
Autour du diabète	18
Autour des blessures du genou	20
Autour des maladies infectieuses	22
Autour des maladies neurodégénératives	24
Autour des maladies cardiovasculaires	26
Autour des maladies respiratoires	28
Témoignages	30

CHERCHER
... GUÉRIR!

SOUTENEZ
LA RECHERCHE
AU CHL

Plus d'informations page 35



C'est avec plaisir, fierté et anticipation que j'ouvre cette nouvelle édition du rapport « enseignement et recherche » du Centre Hospitalier de Luxembourg. Plaisir de voir assemblés en ces pages un bel aperçu de nos thématiques de recherche et de certains des proiets dans lesquels se sont engagés nos médecins et nos soignants. Plaisir de voir à quel point le CHL s'inscrit dans un réseau de collaborations au Luxembourg - avec des institutions de recherche comme le Luxembourg Institute of Health, l'Integrated BioBank Luxembourg, ou le Luxembourg Center for Systems Biomedicine - et à l'international.

Fierté des chiffres que nous pouvons afficher : 256 collaborations à des publications scientifiques en 2016, 100 études en cours, 3 thèses de PhD soutenues en 2016, 2 en 2015. 2960 patients participent à nos projets de recherche, en acceptant que leurs données soient recueillies dans des registres nationaux ou européens, en étant volontaires pour tenter de nouveaux traitements, en contribuant à des collections d'échantillons qui permettront de pousser plus loin la recherche médicale. En investissant de leur temps et de leur énergie dans des projets de recherche, nos médecins spécialistes sont encore plus connectés aux dernières évolutions de la médecine, donc encore mieux à même de répondre aux besoins des patients et d'offrir, à chacun, le traitement le plus adapté. Je suis aussi fier de travailler avec l'équipe de la cellule d'enseignement et de recherche, emmenée par Virginie Giarmana. Faisant le lien entre directions médicale et soignante, ses membres ont réalisé un travail considérable de structuration administrative de la recherche et de l'enseignement, je les en remercie.

Anticipation car je pense que les mois à venir s'annoncent pleins de défis : les discussions sur la mise en place, au Luxembourg, de formations universitaires en médecine pourraient aboutir rapidement, avec un impact net pour notre hôpital très engagé dans l'accueil de jeunes médecins. La mise en place d'un nouveau système informatisé pour nos dossiers patients, le développement de la recherche soignante, les réflexions sur la construction de notre nouvel hôpital, les prémices de futurs projets avec nos partenaires privilégiés le LCSB et le LIH et des réflexions sur la mise en place d'une nouvelle unité de recherche de phase I... nous sommes au cœur de toutes ces évolutions passionnantes qui préparent la voie à la médecine de demain.

A toutes ces émotions positives, se mêle la tristesse d'avoir dû cette année, dire au revoir à un de nos plus grands chercheurs. Daniel Wagner était un médecin exemplaire, cardiologue de renom, chef du service de cardiologie du CHL, que ses patients regrettent. Il était un chercheur engagé, investi à la tête du laboratoire de cardiologie du Luxembourg Institute of Health, où il poursuivait, entre autres projets, ses études sur le poisson zèbre et ses facultés de récupération après un arrêt cardiaque. L'intelligence, l'énergie, la générosité et le sourire de Daniel nous manquent.

Dr Marc Schlesser, pneumologue, directeur médical adjoint chargé de l'enseignement et de la recherche





Inscrite dans la loi de création de l'hôpital en 1975, la mission de recherche du CHL est aujourd'hui l'une de ses caractéristiques distinctives dans le paysage médical du Luxembourg.

L'engagement des médecins et de la direction du CHL dans de nombreux projets de recherche offre aux patients, une garantie supplémentaire de l'accès aux meilleurs traitements et aux techniques les plus récentes et efficaces. En effet, même si la prise en charge de la plupart des patients est standardisée, l'intérêt marqué des médecins spécialistes dans des projets de recherche implique qu'ils seront au courant des plus récentes évolutions de leur discipline et qu'ils pourront, en cas de maladies rares et complexes, proposer des diagnostics plus rapides et des thérapies parfois encore en phase expérimentale.

Au CHL, recherche fondamentale, translationnelle et clinique cohabitent. L'accent est toutefois mis sur les études cliniques, avec de nombreuses participations à des études de phase II, III ou IV.

L'expertise des médecins du CHL en matière de recherche s'est construite au fil des années, selon des affinités personnelles, des opportunités professionnelles et un besoin d'évolution des connaissances dans certaines disciplines de la médecine. Aujourd'hui, plus de guarante ans après la création de l'hôpital, de grands axes de recherche se dessinent, autour des maladies les plus fréquentes ou les plus complexes: le cancer, les maladies cardiovasculaires, neurodégénératives ou infectieuses, le diabète, les allergies, les blessures du genou et les maladies respiratoires. La réputation des médecins - chercheurs du CHL en ces domaines, développée au cours des années grâce aux projets menés, aux résultats et aux publications diffusés, est reconnue au Luxembourg et en Europe, et favorise collaborations et projets en commun.

Les liens tissés au fil des années avec les différents laboratoires et départements du Luxembourg Institute of Health (LIH) et de l'Integrated Biobank Luxembourg (IBBL) 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 L'Université de Luxembourg, notamment le Luxembourg Center for Systems Biomedicine (LCSB), autour du diabète ou des maladies neurodégénératives. 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.

DIPLÔMES ET PRIX RECHERCHE

Plusieurs salariés du CHL ont, ces 2 dernières années, obtenu leur diplôme de PhD, en soutenant leurs thèses devant les Universités de Paris, Liège, la Sarre ou Trèves. Le Dr Guy Berchem, oncologue, et Patrick Feiereisen, kinésithérapeute ont ainsi obtenu leur titre de PhD ou « docteur es sciences » en 2015. Le Dr Stammet, anesthésiste réanimateur, Caroline Mouton, ingénieur biomédical et Florian Bernard, ingénieur en informatique en 2016. Leurs travaux, fruits de recherches menées depuis de nombreuses années démontrent le dynamisme et la vitalité du CHL comme hôpital de recherche.

LES CHIFFRES DE LA RECHERCHE

Ce dynamisme est aussi illustré par la remise annuelle des quatre prix recherche du CHL, pour des travaux en recherche fondamentale, clinique, soignante ou junior.

études en cours en 2015 - 2016

256

participations à des publications en 2016 (Impact Factor moyen 3,9) 243 publications en 2015 (Impact Factor moyen 4,2)

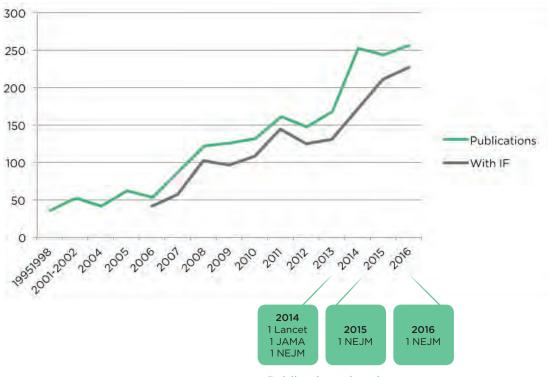
thèses de PhD soutenues : 2 en 2015 - 3 en 2016

patients participant à des projets de

recherche en 2016

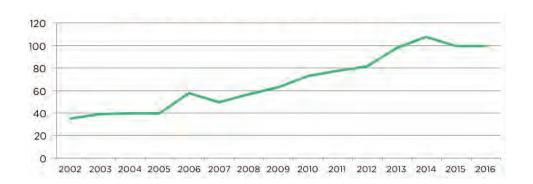
NOMBRE DE PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES PAR AN

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



> Publications dans les revues médicales de référence mondiale

ETUDES SCIENTIFIQUES PAR AN







Depuis sa création en 1975 le CHL a accueilli plus de 1500 stagiaires, étudiants en médecine ou médecins en voie de spécialisation. Conscient de l'importance de former au mieux les professionnels de demain, l'hôpital prend très à cœur sa mission d'enseignement en consacrant de nombreuses ressources à l'accueil et l'apprentissage des jeunes professionnels de la santé, médecins, soignants ou autres.

Au chevet des patients, collaborent et se croisent médecins seniors, jeunes médecins en voie de spécialisation (MEVS), stagiaires étudiants en médecine, soignants expérimentés et plus jeunes, en apprentissage dans le cadre de leurs études dans les lycées professionnels de santé. Les plus âgés partagent leurs connaissances et leurs compétences avec ceux qui se forment, qui reçoivent ainsi tout le bénéfice de l'expérience accumulée au cours des carrières.

Le Luxembourg n'offrant pour l'instant pas de formation de médecine complète, les étudiants stagiaires au CHL sont la plupart du temps inscrits dans les universités de pays limitrophes. Capitalisant sur l'aspect multilingue et multiculturel du Luxembourg, le CHL a en effet développé des liens privilégiés avec les universités de médecine de Belgique, d'Allemagne et de France intéressées par la possibilité, pour leurs étudiants en médecine de venir faire des stages au Luxembourg. Ainsi, l'Université de la Sarre a officiellement reconnu le CHL comme hôpital académique, autorisant la formation pratique d'étudiants en médecine de 6ème année. L'Université Catholique de Louvain a signé en 2016 un partenariat renforcé avec le CHL, formalisant l'accueil, en permanence, d'une douzaine d'étudiants stagiaires. Toutes spécialités médicales et années d'études confondues, ce sont en moyenne une trentaine de stagiaires en médecine qui circulent en permanence dans les couloirs de l'hôpital pour des durées de stages allant de une à plusieurs semaines.

Plus de 100 médecins en voie de spécialisation se forment chaque année au CHL. Diplômés d'une université de médecine, ils ont choisi de se spécialiser soit dans l'une des 33 disciplines présentes au CHL, soit en médecine générale. Ils viennent pour des périodes plus ou moins longues, de 6 mois à l'entièreté de leur formation. Intégrés aux équipes du CHL, ils établissent leur propre diagnostic, et doivent proposer le meilleur traitement aux patients, sous la supervision de leur tuteur. Dans la plupart des services cliniques du CHL, des médecins ont été officiellement reconnus maîtres de stage soit par le Ministère Belge de la Santé ou par l'une des Associations Fédérales de médecins allemandes, ce qui leur donne le droit d'évaluer et de valider la formation pratique des jeunes qu'ils encadrent. L'Université du Luxembourg, qui dispense une formation en médecine générale, a aussi nommé tuteurs officiels une vingtaine de médecins du CHL : l'hôpital peut ainsi contribuer à la formation des futurs médecins généralistes qui exerceront au Luxembourg.



Dr Daniel GLESENER,

médecin en voie de spécialisation au CHL, août 2017

Je termine ma première année de spécialisation en médecine interne, et je suis en poste au CHL depuis pratiquement une année. J'ai partagé mon temps, ces derniers mois, entre la pneumologie et l'hémato-oncologie. Je connais bien le CHL, non seulement parce que je suis luxembourgeois et que je n'habite pas loin, mais aussi parce que j'y suis venu à de nombreuses reprises pendant mes études de médecine, pour y faire des stages.

J'ai en effet étudié la médecine à l'Université Catholique de Louvain, où je suis rentré tout de suite après mon baccalauréat, que j'ai passé à l'Athénée de Luxembourg. Grâce aux très bonnes relations entre l'UCL et le CHL, j'ai pu venir faire plusieurs stages à l'hôpital, dans des spécialités différentes: j'ai ainsi passé quelques semaines en gynécologie, en pédiatrie, en néphrologie, en neurologie et en cardiologie. Au total, pratiquement une année de stages, répartis sur plusieurs années, qui m'ont permis de me familiariser avec l'hôpital, l'ambiance, les patients et les médecins. J'ai beaucoup appris. Les médecins maîtres de stage ont l'habitude d'accueillir des étudiants, ils sont capables de partager leurs connaissances, de nous laisser découvrir ce qu'est la pratique de la médecine, le contact avec les patients. Ce n'est pas simple! Les premiers jours de stage, on se sent un peu perdu, on découvre de nouvelles choses tous les jours en tant qu'étudiant, surtout en ce qui concerne la pratique! On a beau avoir assisté à de nombreux cours magistraux et maîtriser plus ou moins la théorie, quand on se retrouve en face d'un patient qui explique ses symptômes et attend de vous un diagnostic précis, c'est bien autre chose!

LES CHIFFRES DE L'ENSEIGNEMENT MÉDICAL EN 2016

Heureusement que nos formations prévoient ces passages en hôpitaux, de plus en plus nombreux lorsqu'on approche de la fin de notre cursus universitaire. Et même les premiers mois de mon poste de médecin en voie de spécialisation ici n'étaient pas évidents : les premières gardes, la responsabilité différente quand on est officiellement médecin... même s'il me reste encore 4 années de formation! J'aime bien le CHL, je m'y sens bien, je compte bien y revenir. dans le cadre de mon apprentissage peut-être, ou plus tard, qui sait.»

175
stagiaires en médecine pour 240 périodes de stage

médecins spécialistes en formation

28

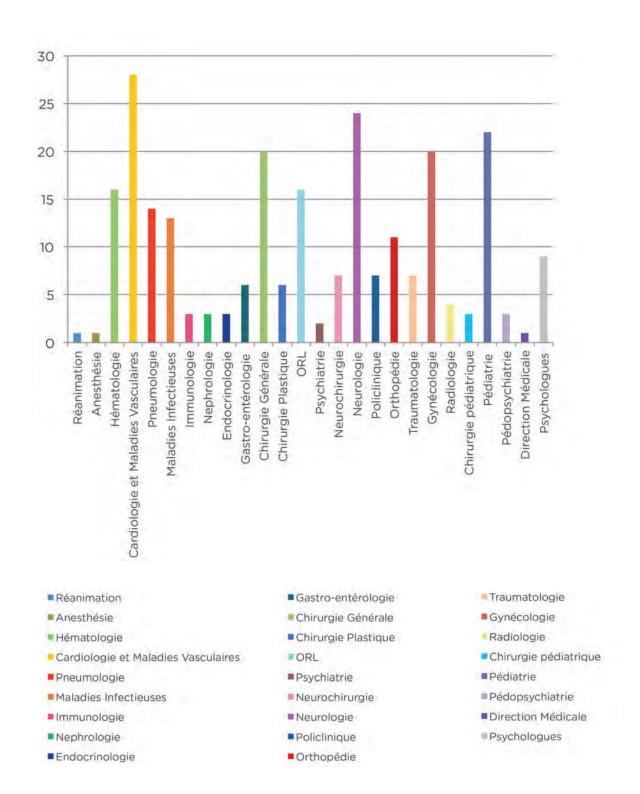
médecins généralistes en formation

maîtres de stage reconnus en Allemagne

maîtres de stage reconnus par l'Université de Luxembourg

maîtres de stage reconnus en Belgique

NOMBRE DE STAGES PAR SERVICE PAR AN



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 deuxième cause de mortalité chez les femmes, la première chez les hommes. 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 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, par leur contribution à des collections d'échantillons de tumeurs cancéreuses, ou 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, donc concernant des médicaments et des traitements expérimentaux.



AUTOUR DU CANCER

Des projets fondamentaux de laboratoire

> Cancer du poumon

Projet LCS – collection d'échantillons et recherche de biomarqueurs

Des médecins pneumologues et oncologues du CHL ont participé à une étude sur la recherche de biomarqueurs du cancer du poumon, en collaboration avec le LIH et l'IBBL. Partant du constat que le cancer du poumon est

la cause principale de mortalité dans les pays industrialisés et actant de la difficulté à élaborer un traitement concluant et efficace contre cette maladie, les chercheurs luxembourgeois ont cherché à identifier de nouveaux marqueurs, permettant une identification plus rapide de la maladie, ou une meilleure prédiction de la réaction des patients aux traitements de chimiothérapie.

Les échantillons de salive, de sang, ou de tissu prélevés chez les patients ayant accepté de participer à la recherche ont permis aux chercheurs de mesurer les protéines présentes dans les fluides corporels, grâce à des techniques spectométriques très avancées. Ce travail a ainsi permis la découverte de 17 protéines potentiellement biomarqueuses du cancer dans le plasma¹.

> Cancer du sein

Projet 3B, Biobanking of blood, breast tissue and tumour in Luxembourg: a pilot study - collection d'échantillons

Le Dr Caroline Duhem, oncologue du CHL, est à l'origine de la mise en œuvre d'une collection pilote d'échantillons de cancers du sein (prélèvements sanguins ou prélèvements de tumeur). A partir d'analyses complexes des échantillons recueillis sur des patientes volontaires pour participer à l'étude, la recherche fondamentale peut mieux déterminer les causes sous-jacentes du développement du cancer du sein dans une population donnée. Une meilleure identification des causes permet aussi le développement de nouveaux traitements expérimentaux. Il s'agit pour l'instant d'un projet pilote, incluant un nombre limité de patients. Le Dr Duhem souhaite en effet vérifier la possibilité de développer une telle collection et l'intérêt qu'elle pouvait susciter pour les patients et les instituts de recherche. Le projet est mené avec l'IBBL qui stocke les échantillons et est garant de leur bonne conservation.

¹ Kim YJ, Sertamo K, Pierrard MA, Mesmin C, Kim SY, Schlesser M, Berchem G, Domon B. Verification of the biomarker candidates for non-small-cell lung cancer using a targeted proteomics approach. J Proteome Res. 2015 Mar 6;14(3):1412-9. doi: 10.1021/pr5010828. Epub 2015 Feb 9.

> Cancer du cerveau

Projet capacités d'adaptation des tumeurs cérébrales, collection d'échantillons

Neurochirurgien au CHL, le Prof. Frank Hertel participe depuis plusieurs années à l'étude ADAPT (Adaptive Capacities in Brain Tumors), menée en collaboration avec le laboratoire NORLUX

du LIH. Le projet a pour but de comprendre la manière dont se développent des tumeurs cérébrales pour élaborer de meilleurs traitements et de nouveaux tests de diagnostic. Le Dr Hertel propose aux patients intéressés 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 de l'IBBL. Depuis le début de l'étude, plus de 250 échantillons ont été recueillis, apportant aux chercheurs un matériel conséquent leur permettant analyse, comparaison et réflexion sur l'évolution des tumeurs cérébrales.

À la recherche clinique et au développement de nouvelles thérapies

Cancer de la gorge et du larynx De nouvelles techniques pour opérer les patients

La chirurgie robotique existe depuis de nombreuses années, et offre aux chirurgiens qui l'utilisent quotidiennement une très grande précision dans les gestes au cours des interventions. La recherche contribue au perfectionnement des robots chirurgicaux, en apportant toujours de nouvelles solutions et propositions : ainsi, les ORL du CHL autour du Prof. Marc Remacle, porteur du projet, ont eu l'opportunité de participer au développement d'un nouveau système robotique, plus flexible, permettant d'apporter les instruments d'intervention et les caméras au plus près de la zone à opérer. La flexibilité du système autorise des prises de vue sous tous les angles, facilitant l'opération et garantissant la plus grande précision.

> Cancer du sang Projet : traitement expérimental

En collaboration avec la fondation Hovon, le Dr Laurent Plawny, hématologue au CHL, participe à une étude clinique, visant à déterminer l'efficacité et

la tolérance d'un médicament expérimental, donné en même temps que trois autres classiquement utilisés dans le traitement d'un myélome multiple. Comme pour toutes les études cliniques menées au CHL, les patients acceptant de participer reçoivent toutes les informations nécessaires et peuvent décider de se retirer du projet à tout moment. Au total, 1080 patients doivent participer à cette étude, en France, Belgique, aux Pays Bas et au Luxembourg.

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

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% par une allergie alimentaire. Au CHL, le Dr Martine Morisset et son équipe, 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 : quelle est la substance à laquelle réagira tel ou tel patient allergique, dans quelles circonstances, que risque-t-il de se passer ?
- La compréhension des mécanismes de la désensibilisation à certaines allergies: depuis plus d'un siècle, les médecins sont capables de désensibiliser certains patients à certains allergènes. Toutefois, le résultat de la désensibilisation n'est jamais prévisible à 100%, et le mécanisme de la désensibilisation n'est pas encore connu dans toute sa finesse et ses détails.



AUTOUR DES ALLERGIES

De la découverte de nouveaux allergènes...

Allergie au poisson... et au poulet ? Projet « animal allergens »

Après avoir travaillé pendant plusieurs années sur les allergènes de poisson et de poulet et les allergies croisées au poisson, l'équipe des allergo-immunologues du CHL, en collaboration avec les chercheurs du Luxembourg Institute of Health se sont demandé s'il était possible que des patients allergiques à certaines protéines de poisson développent aussi une allergie au poulet. L'étude a été proposée à des patients allergiques au poisson et au poulet ou uniquement au poulet. Grâce aux tests et analyses effectués sur les échantillons de sang de ces patients, les équipes ont pu identifier deux nouveaux allergènes, se retrouvant à la fois chez les patients allergiques au poisson et chez les patients allergiques au poulet. Ceci leur a permis de conclure que les personnes allergiques au poisson sont plus susceptibles de développer une allergie croisée au poulet2.

Allergie aux légumineuses et/ou aux arachides... et aux protéines de pois ? Proiet « protéines de pois »

Identifiant chez des patients diagnostiqués allergiques aux légumineuses (pois, lentille, soja, lupin) ou à l'arachide une sensibilisation particulière aux protéines de pois, le Dr Fanny Codreanu-Morel et l'équipe du CHL se questionnent sur le risque allergique réel de ces protéines, utilisées comme ingrédient alimentaire dans les viandes reconstituées (hamburgers, boulettes de viande...), dans les saucisses, le surimi ou les aliments sans gluten. Les protéines de pois ne sont pas caractérisées pour l'instant comme des allergènes à déclaration obligatoire d'étiquetage et le risque de réaction allergique de cet ingrédient est inconnu. En proposant à leurs patients de réaliser des tests de provocation orale (consommation progressive d'ingrédients contenant des protéines de pois, sous surveillance médicale en hospitalisation), les médecins du CHL évaluent précisément le risque allergique et identifieront les allergènes de la protéine de pois.

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. Si, à ce jour, aucun traitement validé n'existe, des approches prometteuses d'immunothérapie orale sont explorées par l'équipe du Dr Morisset au CHL. L'immunothérapie consiste à ingérer des doses au départ minimes puis croissantes d'allergènes (arachide ou autre fruit à coque). Dans le cas d'ORONUSS, les médecins du CHL et les chercheurs du LIH veulent déterminer le temps nécessaire pour une immunothérapie orale efficace, et en évaluer la persistance et l'efficacité à long terme. Pour les 80 patients qui ont participé à l'étude pour l'instant, les résultats sont très encourageants, avec une augmentation significative des doses tolérées et parfois une guérison de l'allergie. Une deuxième phase du projet est prévue, avec l'objectif de comprendre les mécanismes à l'œuvre lors de l'immunothérapie orale et de mieux en prédire l'efficacité.

> Efficacité de l'immunothérapie au pollen et au venin d'abeille ou de guêpe Projet SYST-ACT

Lancé en 2016, en collaboration avec le LIH et le LCSB, le projet SYST-Act se base sur l'étude de l'immunothérapie sous-cutanée de patients allergiques aux pollens et aux hyménoptères. L'objectif est de mieux comprendre ce qui se passe dans l'organisme de personnes allergiques lorsqu'elles sont traitées en immunothérapie. Cette meilleure compréhension permettra une meilleure prédiction de la manière dont un patient pourrait réagir au traitement, et une adaptation des doses d'allergènes à prescrire. Le projet est dans une phase pilote pour l'instant, prévoyant le recrutement de 30 patients. L'analyse des résultats de cette première phase déterminera la poursuite du projet et son extension vers un nombre plus important de patients.



² Kuehn A, Codreanu-Morel F, Lehners-Weber C, Doyen V, Gomez-Andre SA, Bienvenu F, Fischer J, Ballardini N, van Hage M, Perotin JM, Silcret-Grieu S, Chabane H, Hentges F, Ollert M, Hilger C, Morisset M. Cross reactivity to fish and chicken meat – a new clinical syndrome, 2016 Dec. Allergy.71(12):1772-1781. Epub 2016 Jul 15.

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

On estime à 5% la proportion des personnes diabétiques au Luxembourg. Elles sont principalement atteintes de diabète de type 1, caractérisé par un manque d'insuline dans le sang, ou de diabète de type 2 qui correspond à une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme. Les médecins du service d'endocrinologie pédiatrique du CHL, autour du Dr Carine de Beaufort, se consacrent depuis de nombreuses années non seulement au suivi et à la prise en charge des enfants et adolescents diabétiques, mais aussi à la recherche sur le diabète, pour mieux en comprendre ses causes, mieux le contrôler et peut être un jour mieux le guérir. L'équipe explore ainsi 3 directions de recherche :

- L'amélioration du traitement, par une évaluation constante de ce qui est fait pour les enfants diabétiques au Luxembourg.
- L'amélioration des technologies de traitement, par exemple en travaillant sur le développement d'un pancréas artificiel, sur les pompes à insuline ou des senseurs (capteurs).
- La compréhension des causes du diabète.



AUTOUR DU DIABÈTE

Comprendre la maladie

> Une étude du role du microbiome Projet MUST - Diabete Multiplex Family Study

En 2016, les premiers résultats du projet MUST (Diabete Multiplex Family Study), mené depuis 2011 en collaboration avec l'IBBL et le LCSB ont été publiés. Le projet cherchait à mieux comprendre le rôle du microbiome en analysant les selles de tous les membres de familles dont au moins deux, de génération différente, avaient un diabète de type 1.

Deux points de ce travail ont été particulièrement reconnus par la communauté des chercheurs : en premier lieu la méthodologie, c'est-à-dire la manière dont ont été analysées les selles : elles ont été immédiatement congelées à -180 ou -80°C, ce qui a limité soit la perte de micro-organismes présents dans les selles au contact de l'air, soit prévenu l'apparition de micro-organismes exogènes. L'équipe a ensuite non seulement pu analyser les bactéries et leur type mais aussi leur fonction. Cette analyse, le deuxième point important de ce travail, a permis de constater une diminution des enzymes sécrétées normalement par le pancréas exocrine chez les personnes atteintes de diabète. Elle a aussi permis de réaliser que la fonction des bactéries (et pas seulement le type, ie « taxa ») était différente selon les personnes de la famille avec un diabète. C'est une évolution dans la compréhension de la maladie, une nouvelle piste à explorer pour mieux diagnostiquer et traiter les malades³.

Evaluer la prise en charge existante

Une vision européenne de la prise en charge du diabète

Projet SWEET - Better control in pediatric and adolescent diabetes

Le projet SWEET, démarré sur fonds propres d'associations européennes sur le diabète en 2008, puis financé par la Commission Européenne à partir de 2010 avait pour but d'évaluer la prise en charge des enfants atteints de diabète en Europe et d'améliorer la qualité et la coordination des soins. Le service d'endocrinologie pédiatrique du CHL s'est inscrit dans ce projet et ses médecins ont proposé aux parents et aux enfants atteints de diabète et suivis au CHL de participer. En donnant leur accord, ils autorisaient le recueil et la compilation de certaines des données médicales de leur enfant, comme l'histoire de sa maladie, ses antécédents, l'évolution de son équilibre métabolique ainsi que la nature de son traitement. Plus de 300 parents/enfants ont accepté de participer et les informations qu'ils ont communiquées ont rejoint celles des guelques 16.000 patients inclus dans le registre européen, devenu international depuis 2 ans.

L'analyse de ces données a permis une meilleure compréhension des différentes formes de prises en charge du diabète en Europe, et l'élaboration de recommandations, présentées aux autorités politiques européennes 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. Dans le cadre de ce projet, le service national d'endocrinologie pédiatrique du CHL, a été reconnu « centre de référence européen en diabétologie pédiatrique » dans le traitement du diabète infantile, une reconnaissance de la qualité des soins offerts et de l'implication sans faille de ses médecins et de l'équipe multidisciplinaire.

Pour travailler à des améliorations

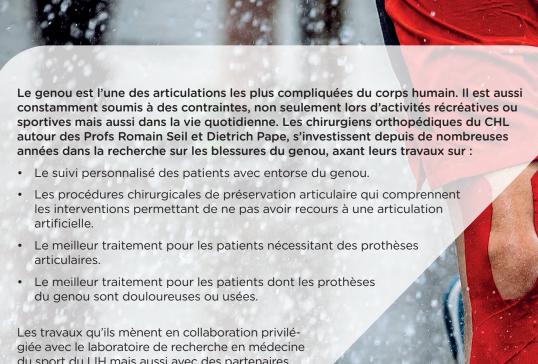
 > Utiliser de nouvelles technologies pour maîtriser le diabète
 Projet SPIDIMAN, adolescence and diabetes

Le CHL est membre du consortium « spidiman », projet européen financé par la Commission Européenne dans le cadre de son programme de recherche

FP7 (Framework Program 7) et coordonné par les hôpitaux universitaires de Cambridge. Pour ce projet, le Dr Ulrike Schierloh, le Dr de Beaufort et leur équipe ont proposé à leurs jeunes patients diabétiques de vérifier si leur contrôle glycémique s'améliore avec l'utilisation d'un ordinateur muni d'un logiciel spécial, dirigeant l'administration de l'insuline (via la pompe à insuline) en temps réel, basé sur des mesures de glucose en continu. L'équipe évaluera aussi si le sommeil des enfants est influencé par le traitement. Les premières analyses des résultats sont attendues d'ici la fin de l'année 2017.



³ Heintz-Buschart A, May P, Laczny CC, Lebrun LA, Bellora C, Krishna A, Wampach L, Schneider JG, Hogan A, de Beaufort C, Wilmes P, Integrated multi-omics of the human gut microbiome in a case study of familial type 1 diabetes Nat Microbiol. 2016 Oct 10;2:16180. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.180. > Retrouvez la liste des publications en ligne sur www.chl.lu



Les travaux qu'ils mènent en collaboration privilé giée avec le laboratoire de recherche en médecir du sport du LIH mais aussi avec des partenaires universitaires des Universités de la Sarre à Homburg, de Luxembourg, de Bologne, de Milan, de Genève, d'Oslo et de Caen, leur permettent de progresser non seulement d'un point de vue clinique, mais aussi de faire avancer les connaissances scientifiques en chirurgie du genou.



AUTOUR DE BLESSURES DU GENOU

Recenser et analyser les blessures du genou et leurs conséquences

Ligament croisé antérieur, ménisque, cartilage

Projet : optimisation de l'intervention clinique après blessure des tissus mous du genou

Le projet est né du désir d'offrir aux patients victimes de rupture du ligament croisé du genou les meilleurs soins et les meilleures chances de récupération de leurs capacités physiques. Constatant la nécessité d'une analyse quantitative des types de blessures du genou, de leur prise en charge, du suivi pré et post opératoire, l'équipe du département orthopédie du CHL (médecins chirurgiens, infirmiers et kinésithérapeutes) a collaboré avec le laboratoire de recherche en médecine du sport du LIH pour mettre en place une sorte de registre des patients. Dès leur première visite au CHL, les données médicales des patients victimes d'entorses du genou sont intégrées dans ce registre, et chaque nouvelle visite apporte son complément d'informations collectées. Au fil des années, les informations recueillies sont devenues plus précises et plus complexes, et des données concernant des personnes « saines » (sans lésion au genou) ont aussi été recueillies. Cette intégration de patients sains a permis de mieux comprendre ce qui est « normal ». A ce jour, plus de 700 patients sont inclus dans ce registre, et l'analyse des données a permis plusieurs avancées significatives concernant la prise en charge des blessures du genou. Ainsi, se basant sur les profils de patients, le résultat et le suivi opératoire de la blessure, l'équipe a pu définir des indications et des critères permettant de vérifier si une opération serait oui ou non nécessaire. Le suivi postopératoire a permis l'établissement de références et la standardisation des évaluations et des tests, et de fait, une meilleure prise en charge post-opératoire des

Evaluer l'efficacité des techniques opératoires

> Quelles prothèses de genou pour quel type de patient ?

Projet de registre

La sévérité de l'arthrose du genou implique parfois la pose d'une prothèse. Il existe bien entendu plusieurs types de prothèses, différentes selon les matériaux utilisés, leur mécanisme de fonctionnement, le type de fixation, leur forme et leur adaptabilité aux corps des patients. La recherche empirique sur des patients et sur le suivi de leur opération ne peut que contribuer à la mise au point et au perfectionnement des prothèses. Dans ce cadre, le Prof. Seil et les membres de son

équipe participent au registre européen stryker NTX, dans lequel sont recensées des informations concernant le suivi de trois formes de prothèses de genou différentes, toutes développées par le même fabricant. L'étude concerne une vingtaine d'hôpitaux / centres cliniques sur toute l'Europe et vise l'inclusion de 1600 patients. Le suivi des patients s'étale sur une dizaine d'années, permettant une évaluation sur le long terme de l'innocuité et de l'efficacité de la prothèse. 32 patients ont accepté de participer à l'étude au CHL.

De l'articulation animale à l'articulation humaine Recherche translationnelle autour de la chirurgie du genou

Il est possible d'utiliser des modèles animaux pour évaluer et définir les meilleures techniques de chirurgie du genou. C'est en partant de ce postulat que le Dr Pape et son équipe ont cherché à identifier le meilleur modèle animal pour travailler sur la reconstruction des ligaments croisés antérieurs chez l'enfant, l'ostéotomie du tibia et la réparation du cartilage articulaire. Même s'il n'existe pas de modèle animal reproduisant strictement le mécanisme du genou humain, les médecins chercheurs se sont intéressés à l'articulation du genou du mouton, qui présente de grandes similitudes avec l'articulation humaine. L'étude de la reconstruction des ligaments antérieurs chez le mouton a permis l'identification de différents facteurs de risque, selon les techniques chirurgicales utilisées. Le modèle d'ostéotomie du tibia, pratiqué sur le mouton a permis une bien meilleure compréhension de l'effet du ligament axial sur l'extrémité basse de certaines parties de l'articulation du genou. L'étude de fractures ostéochondrales et de l'ostéoarthrose chez certains animaux a entraîné de nouvelles découvertes sur les mécanismes de réparation de cartilage et les traitements possibles⁵.



⁴ Seil R, Mouton C, Coquay J, Hoffmann A, Nührenbörger C, Pape D, Theisen D. Ramp lesions associated with ACL injuries are more likely to be present in contact injuries and complete ACL tears. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2017 Jun 21. doi: 10.1007/s00167-017-4598-3. [Epub ahead of print]

⁵ Madry H, Ochi M, Cucchiarini M, Pape D, Seil R, Large animal models in experiment knee sports surgery: focus on clinical translation.

J Exp Orthop.2015 dec ; 2(1) :9. Doi :10.1186/s40634-015-0025-1

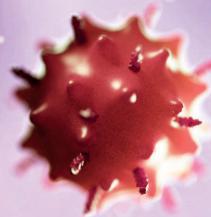
> Retrouvez la liste des publications en ligne sur www.chl.lu

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 il n'existe pas toujours de traitements définitifs.

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





AUTOUR DES MALADIES INFECTIEUSES

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 pour le suivi des patients infectés. A ce jour, il inclut plus de 22 000 patients, porteurs du virus du sida et suivis dans plus de 100 hôpitaux de 35 pays européens, dont le CHL. Entre 200 et 300 patients du CHL ont en effet été inclus au fil des années dans les différentes cohortes recrutées par le projet. L'analyse des données recueillies a permis de nombreuses publications, étudiant différents aspects des évolutions du

Les chercheurs se sont ainsi intéressés aux potentielles conséquences du gain de poids consécutif à la prise de traitement antiviraux, en vérifiant notamment les risques cardiovasculaires et de diabètes. En étudiant ainsi les incidents cardiovasculaires et le diabète de patients « neutres » avant la prise de traitement antiviraux, et en les corrélant avec leur évolution pondérale, ils ont identifié une augmentation des risques cardio-vasculaires chez les patients considérés au départ comme de poids « normal ». Le risque de développer un diabète augmente aussi avec la prise de poids, indépendamment toutefois du poids d'origine des patients⁶.

virus et des réponses aux traitements antiviraux.

L'analyse des données concernant la prise en charge des patients VIH dans les différents pays européens, et notamment la comparaison entre les pays esteuropéens et les autres, a aussi permis d'identifier de grandes différences : la prescription de traitements antirétroviraux pour des patients asymptomatiques est faite plus tard dans les pays d'Europe de l'Est. Rares sont aussi les centres de traitements est-européens à effectuer des tests de résistance avant de prescrire des traitements antirétroviraux ou si les traitements antirétroviraux ont échoué. Enfin, les différences sont notables entre les pays d'Europe de l'Est et les autres 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 pour identifier d'autres problèmes⁷.

L'hépatite C au Luxembourg : études épidémiologiques sur des populations cibles

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 drogués 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 ainsi 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 2003 et 2013, 665 prisonniers ont été testés positifs, 204 ont été traités. 44 n'ont pas répondu au traitement, 43 ont été perdus de vue et 122 ont été guéris. Les médecins du CHL et les chercheurs du LIH ont toutefois observé qu'un pourcentage trop élevé de détenus guéris étaient à nouveau ré-infectés à leur sortie de prison. Le protocole de l'étude a alors été récemment modifié pour permettre une meilleure évaluation du taux d'infection par hépatite C en prison. Il inclut aussi dorénavant 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.

⁶ Staub T, in Achhra AC, Mocroft A, Reiss P, Sabin C, Ryom L, de Wit S, Smith CJ, d'Arminio Monforte A, Phillips A, Weber R, Lundgren J, Law MG, D:A:D Sddy Group. Short-term weight gain after antiretroviral therapy initiation and subsequent risk of cardiovascular disease and diabetes: the D:A:D study. HIV Med. 2016 Apr;17(4):255-68. doi: 10.1111/hiv.12294. Epub 2015 Jul 28.

⁷ Lazarus JV, Laut KG, Safreed-Harmon K, Peters L, Johnson M, Fätkenheuer G, Khromova I, Vandekerckhove L, Maciejewska K, Radoi R, Ridolfo AL, Mocroft A, Disparities in HIV clinic care across Europe: findings from the EuroSIDA clinic survey. BMC Infect Dis., 2016 Jul 20;16:335. doi: 10.1186/s12879-016-1685-x.

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

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'v 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, aux côtés 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 de techniques de stimulation du cerveau, pour contrecarrer certains effets physiques de la maladie.



AUTOUR DES MALADIES NEURO-DEGENERATIVES

Vers un diagnostic plus précoce de la maladie de Parkinson

Une étude à grande échelle de la maladie de Parkinson Projet NCER - PD

Financé par le Fonds National de la

Recherche (FNR), le centre d'excellence national en recherche sur la maladie de Parkinson a vu le jour en 2015, alliant les forces de l'Université de Luxembourg (via le LCSB), du LIH et du CHL. Y sont conduits de multiples projets de recherche examinant différents aspects de la maladie de Parkinson. Au niveau clinique, le projet le plus important est la constitution d'une cohorte de patients parkinsoniens et de personnes saines, qui acceptent de participer à des tests neuropsychologiques et de donner des échantillons biologiques. En comparant les données issues des tests et des échantillons de malades et de personnes saines, les chercheurs autour du Prof. Rejko Krüger, espèrent trouver des indicateurs qui permettront une amélioration du diagnostic de la vitesse de détection et de la différentiation des aspects de la maladie de Parkinson. A ce jour, plus de 380 patients et plus de 400 volontaires sains ont été inclus dans l'étude qui se poursuit au moins jusqu'en 2019.

Du rôle des mitochondries dans la maladie de Parkinson

Projet Mitochondria, caractéristiques dynamiques des mitochondries dans la maladie de Parkinson

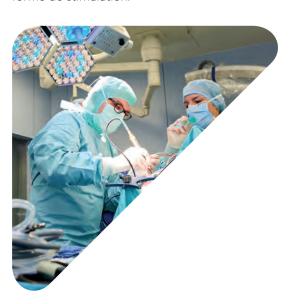
Lancé par le Prof. Nico Diederich en 2011, le projet Mitochondria avait pour objectif la collection d'échantillons de tissus biologiques de personnes atteintes de la maladie de Parkinson et de personnes « saines », pour effectuer analyses et comparaisons permettant une meilleure compréhension du développement de la maladie. A partir des échantillons collectés, le Prof. Diederich et son équipe ont cherché à vérifier si les patients atteints de la maladie de Parkinson présentaient, de leur vivant, un dysfonctionnement des mitochondries, c'est-à-dire des organites intracellulaires qui sont censés fournir à la cellule l'énergie dont elle a besoin pour survivre et fonctionner. A partir des échantillons collectés auprès de 11 patients parkinsoniens et de 4 personnes saines, les chercheurs ont identifié, chez les malades, un dysfonctionnement mitochondrial au niveau de l'intestin se traduisant par une réduction des ganglions du colon droit. Cette découverte pourrait contribuer à la définition de facteurs prédictifs de la maladie de Parkinson et à une prise en charge plus précoce des patients atteints⁸.

Des techniques de stimulation neurochirurgicale pour améliorer le quotidien des malades

> Lutter contre les blocages de la marche

Projet : stimulation combinée de STN et SNr sur les blocages de la marche

Le blocage de la marche (« freezing ») survient généralement à un stade avancé de la maladie de Parkinson et touche entre 60 et 80% de l'ensemble des patients. Capitalisant sur la mise au point récente, par des scientifiques de l'Université de Tübingen en Allemagne, d'une nouvelle technique de stimulation cérébrale combinée prenant pour cible une partie spécifique du cerveau (la substantia nigra pars reticulata), les Profs. Frank Hertel (neurochirurgien) et Rejko Krüger (neurologue) ont proposé à 7 de leurs patients l'utilisation expérimentale de cette technique. Le principe : un implant est placé au niveau du cerveau des patients souffrant de blocages de la marche. La programmation de cet implant, c'est-à-dire de la fréquence et de l'intensité des stimuli qu'il émet, calque ce qui a été fait à Tübingen, et les médecins chercheurs vérifient, auprès des patients opérés, les résultats de cette nouvelle forme de stimulation.



⁸ Baumuratov AS, Antony PM, Ostaszewski M, He F, Salamanca L, Antunes L, Weber J, Longhino L, Derkinderen P, Koopman WJ, Diederich NJ. Enteric neurons from Parkinson's disease patients display ex vivo aberrations in mitochondrial structure. Sci Rep., 2016 Sep 14;6:33117. doi: 10.1038/srep33117.

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

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. A 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 première cause de mortalité en 2015 selon les statistiques présentées en 2017 par le gouvernement du Grand-Duché de Luxembourg. Au CHL, la recherche sur les maladies cardiovasculaires s'est développée autour des travaux des docteurs Daniel Wagner, cardiologue, et Pascal Stammet, anesthésiste-réanimateur. Avec leurs équipes, ils ont exploré les dimensions suivantes :

- La prédiction des conséquences neurologiques des arrêts cardiagues.
- La rééducation physique des insuffisants cardiaques.



AUTOUR DE MALADIES CARDIO-

VASCULAIRES

Conséquences neurologiques des arrêts cardiaques

> Température corporelle après arrêt cardiaque

Projet target temperature management

Le Dr Pascal Stammet, anesthésiste - réanimateur au CHL, s'intéresse à la possibi-

lité que la température corporelle d'un patient après arrêt cardiaque puisse avoir des conséquences sur les chances de survie de ce patient et sa récupération. Après avoir participé à une étude européenne comparant la survie et les conséquences neurologiques de l'arrêt cardiaque de patients maintenus soit à une température de 33 ou 36 degrés, le Dr Stammet s'intéresse à la comparaison entre des patients maintenus à 33 degrés et d'autres pour lesquels l'équipe tente activement d'éviter la fièvre (température visée de 37,5 degrés maximum). Lors de la première étude, dont les résultats ont été salués internationalement, il avait été prouvé que le maintien à 33 ou à 36 degrés n'avait pas d'incidence sur la capacité de récupération des fonctions neurologiques⁹.

> Les prédictions neurologiques après arrêt cardiaque

Thèse de doctorat « contribution to the outcome prediction after cardiac arrest »

En 2016, le Dr Stammet a présenté avec succès son mémoire de thèse en sciences médicales à l'Université de Liège. Reprenant les conclusions de sa première étude, sur l'utilité de l'électro-encéphalogramme simplifié après arrêt cardiaque, et suivant l'évolution de ses recherches jusqu'au questionnement sur la température corporelle idéale à laquelle maintenir un patient victime d'un arrêt cardiaque, ce travail était une forme de synthèse des différents travaux menés au fil des années, lui permettant d'apporter sa contribution sur la prédiction des conséquences neurologiques des arrêts cardiaques.

La rééducation physique des insuffisants cardiaques

Les insuffisants cardiagues sont des personnes dont le cœur n'arrive plus à éjecter convenablement le sang dans les organes périphériques, entre autres les muscles squelettiques, qui finissent par être déficitaires. En plus de l'insuffisance cardiaque, cette déficience va limiter la capacité de ces patients à faire des efforts au quotidien. Jusqu'aux années 1990, on pensait que les personnes insuffisantes cardiaques ne devaient pas faire d'efforts trop importants pour ne pas surcharger leur cœur. En travaillant avec le Dr Charles Delagardelle, cardiologue, Patrick Feiereisen, kinésithérapeute au service de physiothérapie du CHL, a eu l'idée de créer des programmes de renforcement des muscles périphériques, en dosant très méticuleusement l'entrainement proposé aux patients, et en suivant leur état cardiaque de très près afin d'exclure tout signe de surcharge du cœur. Patrick Feiereisen et le Dr Delagardelle ont ainsi mené plusieurs études, en incluant de plus en plus de patients (15 au départ, 60 pour la dernière étude). Ils se sont aperçus que l'entraînement proposé, loin d'avoir un effet négatif sur le cœur, renforçait au contraire aussi bien les capacités musculaires que cardiaques, et que les personnes en insuffisance cardiaque gagnaient énormément en qualité de vie.

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, d'une destruction valvulaire avec défaillance cardiaque et/ou des embols septiques responsables d'atteintes d'autres organes comme des accidents cérébraux. C'est une maladie dont l'incidence en Europe ne diminue pas, malgré les projets en matière de diagnostic, de traitement antibiotique et de technique chirurgicale. 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 acceptant de participer à l'étude. A ce jour, une vingtaine de patients ont ainsi été recensés.

Le Dr Daniel Wagner a

démarré sa carrière au CH en 1999. Exemple type du médecin chercheur, la recherche était, pour lui, indispensable à l'amélioration de sa pratique professionnelle. Concentrant ses recherches sur la récupération des capacités des patients après infarctus, il avait fondé, en 2003, le laboratoire de recherche cardiovas



culaire, aujourd'hui un des laboratoires phares du LIH. Après 17 ans au CHL appelé par de nouveaux défis, il a pris la tête du service de cardiologie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) et a été nommé professeur ordinaire de l'Université de Lausanne. Daniel Wagner est décédé le 5 juillet 2017, laissant le souvenir d'un homme exemplaire, médecin exceptionnel et chercheur enthousiaste.

⁹ Dankiewicz J, Friberg H, Bélohlávek J, Walden A, Hassager C, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hovdenes J, Horn J, Kjaergaard J, Kuiper M, Pellis T, Stammet P, Wanscher M, Wetterslev J, Wise M, Åneman A, Nielsen N. Time to start of cardiopulmonary resuscitation and the effect of target temperature management at 33°C and 36°C. Resuscitation. 2016 Feb;99:44-9. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.10.013. Epub 2015 Dec 17.

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



Déterminer les meilleurs traitements

Débuté en 2012, le projet FLAME avait

Une nouvelle attitude thérapeutique pour la BPCO Projet FLAME

pour objectif de comparer deux formes de traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). La BPCO, affection chronique des poumons, est la quatrième cause de mortalité mondiale. Les malades présentent des symptômes comme des difficultés à respirer et de la toux. La meilleure approche pour réduire la récurrence des phases aiguës de cette maladie chronique a été étudiée en comparant deux approches thérapeutiques : l'une avec et l'autre sans corticostéroïdes. Plus de 3000 patients ont participé à l'étude, en recevant, à l'aveugle, l'un ou l'autre traitement. Au terme de l'étude, le traitement novateur a démontré une plus grande efficacité dans le suivi de la maladie. Les résultats de l'étude ont été présentés dans plusieurs congrès et publications d'envergure et ont entraîné une modification des lignes directrices du traitement de la BPCO¹⁰.

> Evolution possible dans le traitement de l'asthme

Le Dr Catherine Charpentier, participe depuis quelques mois à une étude cherchant à évaluer les propriétés d'un médicament expérimental utilisé en complément des médicaments habituels prescrit pour le traitement de l'asthme. Le projet porte sur l'inclusion de plus de 800 patients, dont 30 au Luxembourg et en Belgique.

Mieux connaître la prévalence et l'évolution de certaines maladies pulmonaires

> Participation au registre européen de mucoviscidose

Le CHL abrite le Centre Luxembourgeois de Mucoviscidose et des Maladies Apparentées. Les personnes atteintes de mucoviscidose au Luxembourg sont majoritairement accueillies et traitées au CHL. Dans ce cadre. les médecins ont rejoint le « registre européen de la mucoviscidose », qui constitue une base 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, évaluer la qualité de la prise en charge diagnostique et thérapeutique et mesurer les progrès réalisés dans la lutte contre la mucoviscidose. La participation permet aussi de mesurer la performance du CHL en matière de prise en charge en la comparant à celle des autres pays européens, et d'identifier les groupes de patients qui pourraient être approchés pour participer à des études cliniques.

Registre observationnel pour les patients atteints de fibrose pulmonaire Projet PROOF

La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie chronique dont la cause est inconnue. Elle se caractérise par la formation de tissu cicatriciel (fibrose) dans les poumons. Les connaissances sur cette maladie sont très lacunaires : on ne sait pas quelles sont les personnes susceptibles d'en être atteintes, la manière dont elle se développe, ni les causes. Pour mieux connaître la fibrose pulmonaire idiopathique, les pneumologues du CHL ont décidé de participer à un projet Benelux, mis en place avec 15 autres hôpitaux des Pays-Bas de la Belgique. L'objectif est de recueillir les données médicales d'environ 700 patients, pendant plusieurs années, pour étudier l'évolution de la maladie. Ces résultats ont été présentés aux congrès mondiaux de pneumologie.



¹⁰ Schlesser M in Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, Thach C, Fogel R, Patalano F, Vogelmeier CF; FLAME Investigators, Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. N Engl J Med., 2016 Jun 9;374(23):2222-34. doi: 10.1056/NEJMoa1516385. Epub 2016 May 15.

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





Je suis patient du CHL, j'ai un cancer des poumons, identifié il y a cinq ans.

La forme de ce cancer est paraîtil très rare, seulement 2% de la population en est affectée. Il a d'ailleurs fallu plusieurs mois avant qu'un cancérologue ne

fasse le bon diagnostic. Je suis venu au CHL sur les recommandations d'une amie, après avoir consulté mon pneumologue, qui ne savait pas trop comment traiter ma maladie.

Dans les premiers mois, nous avons essayé la chimiothérapie mais les résultats n'étaient pas concluants. Mon cancérologue m'a proposé alors de rentrer dans un protocole d'études, c'est-à-dire de prendre un médicament encore en phase de « test », non encore commercialisé. Les effets secondaires étaient très forts, j'avais des maux d'estomac, j'étais très fatigué, et le traitement a cessé d'agir après plusieurs cycles. Au bout d'une année, mon médecin m'a proposé un autre traitement, toujours en phase « test ».

Je le suis depuis trois ans et demi, les effets négatifs sont moins importants, même s'il v a en bien sûr toujours un peu, et ça fonctionne bien. Je mène une vie « normale », je fais du sport, de la course à pied et du vélo, je vais plutôt bien, il paraît même que la maladie régresse. C'est bien sûr contraignant, je dois prendre 8 cachets par jour, qui me sont fournis directement par le CHL, toutes les 4 semaines. Toutes les 6 semaines, je fais un IRM et un body scan, examens prévus dans le protocole, et mon médecin surveille de très près les évolutions de la maladie. Il m'a dit dernièrement qu'il n'aurait jamais imaginé que je puisse aller aussi bien, qu'il n'en espérait pas tant et que si j'étais venu le voir il y a 6 ans, il n'aurait rien pu faire pour moi. Je me souviens d'ailleurs que l'une des premières fois où je l'ai vu, il m'a souhaité « bonne chance ».

Pour moi, entrer dans un protocole de recherche, c'était un peu une dernière chance. Quand on est dans ma situation, quand la maladie vous touche, on met du temps à comprendre, à accepter. Puis on se raccroche à toutes les possibilités pour aller mieux. J'ai même regardé quels traitements existaient dans d'autres pays, mais pour l'instant, je ne vois pas la nécessité d'aller essayer autre chose. Le traitement que je suis, c'est pour la vie, en tout cas, aussi longtemps qu'il porte des résultats et que le laboratoire en dispose.

Au Luxembourg, je sais qu'il y a une autre personne qui a la même maladie que moi et qui suit le même traitement. Je ne la connais pas.

Ce matin, j'ai couru, j'ai fait 7 kilomètres.»



Notre fils est allergique aux fruits à coque et à l'arachide.

C'est son médecin allergologue, qui, constatant l'allergie, nous a conseillé de nous adresser à un spécialiste du service immunoallergologie du CHL. Les tests

sanguins et cutanés, qui ont été faits à l'hôpital, ont confirmé l'allergie, à un degré très élevé. Ils ont aussi confirmé, au fil du temps, que l'allergie à certains fruits à coque avait disparu, ne laissant place qu'aux arachides. Il nous a alors été proposé de faire participer notre garçon à un projet de recherche en immunothérapie, avec l'objectif d'augmenter son seuil de tolérance à l'arachide. On partait de vraiment très loin, parce que son cas était défini comme « critique » : je me souviens par exemple que lors d'un mariage, il avait réagi physiquement à des cacahouètes qui trainaient sur une table, sans même en avoir mangé!

Avec l'immunothérapie, nous avons commencé à lui donner quotidiennement des doses infimes de cacahouètes, augmentées peu à peu afin d'habituer son corps. Mon mari et moi avons été très bien informés et formés à tout ce qui pourrait se passer dans le cadre de l'étude. Il était notamment très important de bien surveiller toutes les réactions physiques que notre fils pouvait avoir, des maux de ventre à l'apparition de plaques par exemple, pour être sûrs d'adapter les doses si nécessaire. Nous avons démarré le projet en novembre 2015. Cela n'a pas été toujours simple, et nous avons eu quelques frayeurs, notamment lorsque notre petit a réagi trop fort à l'augmentation des doses. Mais, à force de patience et de volonté, grâce au soutien du Dr Morel et de son équipe, nous avons été tout content, le 1er août 2017, d'annoncer à notre médecin spécialiste que notre fils pouvait ingérer iusqu'à 6 cacahouètes par jour !! L'objectif serait d'arriver jusqu'à 16, il reste encore du chemin mais nous sommes sur la bonne voie!

La participation à ce projet, malgré les difficultés et les contraintes qu'elle a pu engendrer parfois, est très importante pour nous. Même si l'on parle de plus en plus des allergies alimentaires dans la presse et si le grand public est un peu plus sensibilisé, ce sont des maladies qui sont mal connues, et auquel les gens ne sont pas du tout attentifs s'ils n'y sont pas confrontés pour des raisons personnelles. Pour notre fils, c'est le quotidien qui change de manière radicale, si d'une allergie extrême à la cacahouète, il arrive à en manger plus d'une dizaine par jour. Il n'est plus obligé de surveiller son alimentation de manière aussi drastique, il peut plus facilement manger à la cantine, être invité chez des amis, goûter un gâteau d'anniversaire. C'est une autre vie.»



Je suis diabétique de type 1, diagnostiqué depuis l'âge de 6 mois.

Le diabète, cela signifie que mon pancréas ne fabrique plus d'insuline, une hormone qui permet l'absorption du glucose dans le sang. Pour parer à ce manque,

les diabétiques doivent s'injecter l'insuline, en fonction de leur taux de glycémie. Pendant longtemps, les injections se faisaient avec des piqûres. C'était le cas de mon frère, par exemple, qui a 8 ans de plus que moi. J'ai eu la chance de pouvoir utiliser une pompe, qui diffuse, régulièrement et automatiquement, de l'insuline dans mon sang.

En plus de ces injections régulières faites par la pompe, je dois mesurer mon taux de glycémie à plusieurs reprises dans une journée, pour voir si je dois m'injecter de l'insuline ou non. Cette mesure se fait normalement avec une sorte de stylet qui permet de piquer le bout du doigt et de mesurer le taux de glycémie dans la goutte de sang qui sort de la piqûre. C'est assez contraignant, surtout quand je suis à l'école. Je suis, du coup, très intéressée par les résultats de la recherche à laquelle je participe pour l'instant.

C'est une recherche sur des senseurs, qui se placent sur les bras, et qui mesurent, en continu, mon taux de glycémie. Mon médecin au CHL est en train d'étudier deux types de senseurs : les premiers, qui sont reliés directement à la pompe à insuline et qui peuvent soit directement arrêter les injonctions d'insuline quand mon taux de glycémie est trop bas, soit m'alerter quand il est trop haut, pour que j'active moi-même la pompe. Les seconds mesurent simplement le taux de glycémie et ne sont pas reliés à la pompe. En passant une sorte de lecteur devant le senseur, j'ai la mesure de glycémie et je sais si je dois agir ou non.

Je teste pour l'instant les premiers senseurs. Ils sont intéressants, mais peut-être un peu trop « automatigues » - ils mesurent et activent la pompe ou m'alertent en continu, même la nuit, ce qui me réveille parfois. Et chaque fois que je désactive la pompe du senseur, si je vais faire du sport par exemple, je dois resynchroniser l'ensemble, en utilisant la méthode classique de pigûre au bout du doigt. Je vais voir si les autres senseurs me conviennent mieux. L'intérêt scientifique et technologique de la recherche ne fait pas de doute, bien sûr, et mon médecin m'a aussi dit que si on arrive à prouver que notre qualité de vie de diabétiques s'améliore avec les capteurs, on pourrait demander leur remboursement aux caisses de maladie. C'est important pour moi de participer à cette recherche, de contribuer à l'amélioration de mon suivi, du suivi des autres patients, de notre qualité de vie à tous.»



Caroline Mouton, collaboratrice scientifique

Je suis ingénieur biomédical de formation et j'ai commencé à travailler sur le genou pendant mon stage de master 1, en élaborant des modèles informatiques pour simuler la mécanique du

genou après une opération hypothétique. Intégrée en 2009 à l'équipe du laboratoire de recherche en médecine du sport du LIH, j'ai été très rapidement impliquée dans les discussions concernant le suivi des patients et les améliorations nécessaires demandées et attendues par les chirurgiens. Ils constataient en effet qu'un patient sur quatre âgé de moins de 25 ans et opéré des ligaments croisés, cassait sa plastie (la reconstruction). D'autres ne refaisaient jamais de sport, certains souffraient de complications et les raisons de ces « semi-échecs » n'étaient pas vraiment connues.

J'ai été fascinée par ces questions, à tel point que j'en ai fait le sujet de ma thèse, présentée en juillet 2016 et passée avec les honneurs. Je pense que mon travail a contribué à une standardisation de la prise en charge des patients après leur opération et à une personnalisation de leur traitement. Cela permet à chacun, à son rythme, selon sa pathologie, sa morphologie et son physique, de retrouver la meilleure qualité de vie.

J'ai la chance de faire partie d'une équipe très dynamique, super compétente. Nous publions beaucoup, dans les meilleures revues scientifiques orthopédiques du monde, et nous voyons que cela attire de plus en plus de visiteurs et de collaborateurs cliniques et scientifiques de l'étranger au CHL. Nous organisons régulièrement des congrès scientifiques sur ces sujets au Luxembourg, et nous participons activement à des conférences scientifiques sur les 5 continents.»



Dr Vic Arendt, médecin infectiologue au CHL

Mon premier travail de recherche, c'était dans un laboratoire de virologie (étudiant les virus), à la fin de ma spécialisation à New York. En arrivant au CHL, i'ai pu

poursuivre dans cette voie, en étant dès l'origine impliqué dans la création d'un laboratoire de virologie à l'hôpital. Ce labo prenait en charge le suivi des patients HIV, en étudiant l'évolution des charges virales. Nous faisions des cultures de virus, qui nous permettaient de mieux voir comment se développait le HIV, mais aussi de vérifier l'efficacité (toute relative) des monothérapies et des premiers médicaments. Le laboratoire a pris de l'ampleur, il s'est spécialisé dans la résistance aux antiviraux, puis a développé une branche sur la virologie et l'immunologie fondamentale... il a aussi été intégré à ce qui était à l'époque le CRP-Santé, aujourd'hui LIH.

Avec l'équipe du laboratoire, i'ai participé à plusieurs proiets de recherche sur le sida, notamment en Afrique, avec le soutien du Ministère de la coopération luxembourgeoise. Nous avions par exemple un projet au Rwanda, pour étudier la transmission du virus entre la mère (séropositive) et l'enfant, pendant la grossesse puis l'allaitement. A cette époque, alors qu'on connaissait la possibilité d'infection par la mère à l'enfant au moment de l'allaitement ou de la grossesse, on ne donnait pas systématiquement de traitement tri-thérapique à la mère - la prescription du traitement dépendait du degré de déficience immunitaire de la personne. Notre étude nous a amené à prescrire à toutes les femmes enceintes et allaitantes séropositives, un traitement de tri-thérapies, et nous avons constaté une très forte réduction de la transmission du virus entre la mère et l'enfant. Les résultats de ce travail ont été largement reconnus par la communauté internationale médicale.

Aujourd'hui, je participe à deux études menées au Luxembourg sur l'hépatite C en collaboration avec le LIH. Dans notre pays, ce sont les usagers de drogue les plus affectés par ce virus. Nous voudrions en connaître la prévalence, les guérisons naturelles s'il y en a, connaître les différents types de génotypes, mieux évaluer le nombre de patients qui devraient recevoir un traitement antiviral. Nous voudrions aussi vérifier la corrélation entre les habitudes de consommation des drogues, la durée et les substances consommées et le risque d'infection à l'hépatite C.»



Dr Frank Hertel, neurochirurgien au CHL

Je suis neurochirurgien au CHL depuis 2008. J'ai toujours beaucoup aimé les sciences et la technique, j'ai même commencé ma formation en électrotechnique, en me demandant si je

n'allais pas pas m'orienter dans cette voie, mais le contact avec l'humain m'a manqué et je me suis lancé dans la médecine. La neurochirurgie est une discipline médicale très technique, et elle a représenté la combinaison idéale de mes intérêts. Je suis fasciné par le cerveau et le système nerveux, pour moi points cruciaux du fonctionnement de notre corps.

Je travaille depuis 2004 en collaboration avec l'Université de Trêves, avec des électrotechniciens et des informaticiens. J'avais un patient informaticien, qui avait une tumeur au cerveau. Je l'ai opéré, et nous avons beaucoup échangé sur ses recherches, ses études, et la neurochirurgie. Il est venu me voir après l'opération avec son professeur d'informatique, chercheur en robotique, spécialisé dans la théorie du chaos. Je lui ai parlé des tumeurs du cerveau, de la stimulation cérébrale. Nous nous sommes rendu compte que nos disciplines avaient en fait de nombreuses choses en commun, et que les questions et problèmes mathématiques pouvaient être transposés au cerveau.

Nous avons alors commencé à travailler ensemble, en intégrant l'Université de Luxembourg et le Luxembourg Center for Systems Biomedicine et au fil des années, nous avons développé un centre interdisciplinaire pour la recherche et la neuro-technologie. Notre objectif : la modélisation/l'anatomie du cerveau et des « routes » du cerveau, qui restent encore largement inconnues. Nous avons déià fait de nombreux progrès, nous pouvons mieux opérer les gens, en visualisant mieux les zones que nous devons opérer ou stimuler, et en réduisant le risque de complication ou d'opération non optimale. Nous sommes aussi en lien avec des entreprises qui développent du matériel biomédical et qui sont très intéressées par notre travail, notamment par un nouveau stimulateur, qui pourrait stimuler certaines zones du cerveau et éviter les tremblements liés à des pathologies comme la maladie de Parkinson ou le syndrome de Tourette. Nous travaillons aussi sur le traitement neurologique des symptômes liés à l'arthrose, ou la stimulation du cerveau via le système immunologique.

Je viens d'être nommé professeur honoraire de l'Université de Luxembourg, au LCSB. C'est une belle reconnaissance des travaux de ces dernières années, c'est aussi une possibilité qui s'ouvre de participer ou de lancer de nouveaux projets»

 $\overline{32}$



Patrick Feiereisen, kinésithérapeute au CHL

Je suis kinésithérapeute au CHL depuis 1996. Sportif dès l'enfance, j'ai très vite su que je voulais articuler ma vie professionnelle autour du sport. C'est lorsque j'ai été soigné par un

kinésithérapeute du sport que j'ai compris que c'était le métier que je voulais faire : kinésithérapeute sportif. Mon rêve était de devenir kinésithérapeute de la délégation luxembourgeoise aux Jeux Olympiques!!

Lors de mon premier stage professionnel, en rééducation cardiaque, à l'Université Libre de Bruxelles, i'ai rencontré des kinés qui faisaient de la recherche. Ils étaient reconnus pour leurs travaux sur la rééducation à l'effort chez des patients transplantés cardiaques. Tout en appliquant les gestes classiques de rééducation, ils portaient un regard critique sur leur pratique, à la recherche de méthodes encore plus optimales de rééducation. Ils se posaient régulièrement des questions comme : « Pourquoi est ce que je fais ce type d'entraînement ? Quelle est l'action thérapeutique que je peux en attendre ? Est-ce le meilleur moyen de traiter ce patient ? ». Par ces réflexions, ils ont fait avancer les techniques de rééducation pour le bien du patient. En travaillant à leurs côtés, j'ai été imprégné de cet esprit critique, de cette réflexion permanente, et cela a fortement influencé le regard que je portais sur mon travail et sur ses nécessaires évolutions. Depuis ce premier stage, j'ai toujours cherché à améliorer ma pratique, les techniques que j'emploie, je me suis questionné et je me questionne tous les jours. C'est ça la recherche soignante.

Au CHL, j'ai trouvé une grande écoute du corps médical et de ma hiérarchie pour pouvoir poursuivre et consacrer du temps à ma recherche. C'est une des particularités de notre hôpital et c'est une chance.»

CHERCHER... GUÉRIR!

SOUTENEZ LA RECHERCHE AU CHL La recherche médicale est importante dans toutes les maladies. Elle se concentre sur des petits projets, à court terme, ou sur de grandes études qui se dérouleront sur plusieurs années. Même si certains projets obtiennent des fonds publics ou privés, le financement de la recherche reste un défi. La réalisation d'études scientifiques est coûteuse et souvent les moyens manquent.

Vos dons « chercher... guérir ! » seront directement investis dans des projets de recherche, par l'achat de matériel, l'emploi de personnel spécialisé, ou le soutien à des études qui ne trouvent pas de financement public.

Compte « donation » du CHL IBAN : LU08 0030 5983 1351 0000 BIC : BGLLULL



INFORMATIONS ET CONSEILS

Cellule Enseignement et Recherche Tél : 4411 8573

Email: education@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