

# INNOVATIONS EN NEUROCHIRURGIE QUE RETENIR DE 2016 ?

L'année 2016 a été marquée en neurochirurgie par la publication de nos résultats de l'application intervertébrale de greffes ostéo-différenciées à partir de cellules souches adipeuses reconstituées en structure tridimensionnelle.

Trois patients souffrant de spondylodiscarthrose dégénérative ont bénéficié d'un abord minimal invasif transforaminal (MI-TLIF) pour la réalisation d'une fusion vertébrale intersomatique. Pour un d'entre eux, deux niveaux ont été opérés en même temps, portant le nombre total de niveaux opérés à quatre. Les trois patients ont eu un prélèvement de graisse abdominale par liposuction pour une culture et transformation en cellules souches au laboratoire de banque des tissus. Après une ostéodifférenciation des cellules souches et reconstitution en matrice 3D, une implantation a été réalisée au cours de la chirurgie. Les patients ont ensuite bénéficié d'un suivi radiologique et clinique jusqu'à 12 mois en postopératoire. Au terme de la période d'observation, le score de la douleur VAS (visual analog score) s'est amélioré de 8,3 à 2 et le score d'ODI (Oswestry Disability Index) est passé de 47 à 31 %. Sur le plan radiologique, une fusion de grade 3 a été observée sur 2 des 4 niveaux opérés. Aucune complication n'a été déplorée.

Au total, la greffe 3D reconstituée à partir de cellules souches mésenchymateuses constitue une alternative nouvelle et intéressante pour la fusion vertébrale et offre l'avantage d'être une source autologue sans les inconvénients des prélèvements de greffes autologues comme celles de la crête iliaque. Des études étendues sont encore nécessaires pour confirmer l'efficacité de cette nouvelle technologie.

*Edward Fomekong<sup>1</sup> MD; Denis Dufrane<sup>2</sup> MD, PhD; Bruno Vande Berg<sup>3</sup> MD, PhD; Christian Raftopoulos<sup>1</sup> MD, PhD*

**MOTS-CLÉS** ► Cellules souches mésenchymateuses adipeuses, greffe osseuse, spondylodiscarthrose, fusion vertébrale, abord transforaminal, chirurgie mini-invasive

Use of a three-dimensional autologous transplant derived from osteo-differentiated adipose stem cells on patients undergoing lumbar fusion through a minimally invasive transforaminal approach

In 2016, the neurosurgery department of the *Cliniques universitaires Saint-Luc*, Brussels, published an application of a scaffold-free osteogenic three-dimensional (3D) graft made of adipose-derived mesenchymal stem cells (AMSCs) in patients undergoing minimally-invasive transforaminal lumbar interbody fusion (MI-TLIF). Three patients with degenerative spondylolisthesis were included in the study, one with Level 1 and two with Level 2 disease. In order to obtain AMSCs, fatty tissue was collected from the abdomen by means of liposuction and differentiated afterwards in our cell/tissue bank. Clinical outcomes, including the Oswestry Disability Index (ODI) and visual analog scale (VAS), as well as fusion status, were assessed preoperatively and for up to 12 months' post-surgery. At 12 months, all four operated AMSC levels could be assessed (n= 4). Our results showed that Grade 3 fusion could be confirmed at two levels out of four. Mean VAS score improved from 8.3 to 2, and ODI also improved from 47% to 31%. No donor site complication was observed. This study demonstrated that a scaffold-free 3D graft made of AMSCs can be manufactured and used as a promising alternative for spinal fusion procedures. Nevertheless, further studies involving larger patient series are required in order to confirm the technique's effectiveness.

#### KEY WORDS

Adipose-derived mesenchymal stem cells, one graft, spondylolisthesis, transforaminal lumbar interbody fusion, fusion rate

## SOMMAIRE

UTILISATION D'UN GREFFON AUTOLOGUE TRIDIMENSIONNEL DÉRIVANT DES CELLULES SOUCHES D'ORIGINE ADIPEUSE OSTÉODIFFÉRENCIÉES CHEZ DES PATIENTS BÉNÉFICIAIRES D'UNE ARTHRODÈSE LOMBAIRE PAR VOIE MINIMALE INVASIVE PAR ABORD TRANSFORAMINALE

## AFFILIATIONS

- 1 Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Neurochirurgie, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
- 2 Novadip Biosciences, Watson & Crick Hill, Rue Granbonpré 11, 1435 Mont-Saint-Guibert, Belgium
- 3 Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Radiologie, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

Pr. Christian Raftopoulos  
christian.raftopoulos@uclouvain.be

## UTILISATION D'UN GREFFON AUTOLOGUE TRIDIMENSIONNEL DÉRIVANT DES CELLULES SOUCHES D'ORIGINE ADIPEUSE OSTÉODIFFÉRENCIÉES CHEZ DES PATIENTS BÉNÉFICIAIRE D'UNE ARTHRODÈSE LOMBAIRE PAR VOIE MINIMALE INVASIVE PAR ABORD TRANSFORAMINALE

### INTRODUCTION

L'arthrodèse lombaire est largement utilisée pour traiter les pathologies malformatives, traumatiques ou dégénératives vertébrales (1). La voie minimale invasive transforaminale (MI-TLIF) que nous utilisons est l'une des plus fréquemment employées par différentes équipes (2). Pendant longtemps des greffons autologues ont été utilisés (3, 4) mais leur prélèvement entraîne des effets secondaires largement rapportés dans la littérature (0.76% to 25%) (5, 6). C'est pour cela que d'autres types de greffons ont été développés tels que les BMPs (*bone morphogenetic proteins*), les DBM (*demineralized bone matrix*) (7-9) et les greffes à base de céramiques. (10-12). Pour ces greffes aussi, de nombreuses complications ont été rapportées atteignant jusqu'à 44% (13-22).

Plusieurs études ont récemment montré que les cellules souches mésenchymateuses pouvaient constituer une source intéressante de greffe osseuse soit à partir des cellules adipeuses soit à partir des cellules de la moelle osseuse, le temps d'ostéodifférenciation étant plus ou moins long (23-28).

Une équipe des Cliniques universitaires Saint-Luc avait déjà utilisé le greffon sur des pseudarthroses chez le cochon et sur des cas cliniques de résection tumorale avec un recul de 48 mois démontrant ainsi leur efficacité et la sécurité de leur usage (29-31). Aucune de ces études n'avait appliqué ce type de greffe sur le rachis humain.

Encouragés par ces résultats nous avons initié une étude ayant pour but d'appliquer les greffons dérivés de cellules souches mésenchymateuses adipeuses sur le rachis humain pour réaliser une arthrodèse lombaire lors des procédures minimales invasives par voie transforaminales. Notre hypothèse était que nous obtiendrions une bonne fusion vertébrale en évitant des prises de greffe autologues.

### MÉTHODOLOGIE

Nous avons obtenu l'accord du comité d'éthique sous le numéro N°B403201111681.

#### Population

De façon prospective, nous avons identifié et inclus 58 patients souffrant de douleurs lombaires chroniques ou de radiculopathie avec instabilité rachidienne d'origine dégénérative, résistantes au traitement conservateur bien conduit. Vingt-huit de ces patients ont été opérés par MI-TLIF et selon qu'ils avaient ou pas accepté le protocole de prélèvement des cellules adipeuses. Neuf patients ont

finalément été prélevés, mais trois seulement ont bénéficié de l'implantation définitive en raison des problèmes techniques lors de la culture au laboratoire. La figure 1 détaille l'évolution des patients.

#### Préparation de la greffe

Après la liposuction, la graisse des patients a été transférée à la banque des tissus pour y subir une culture et une différenciation. Le processus a duré environ 90 jours.

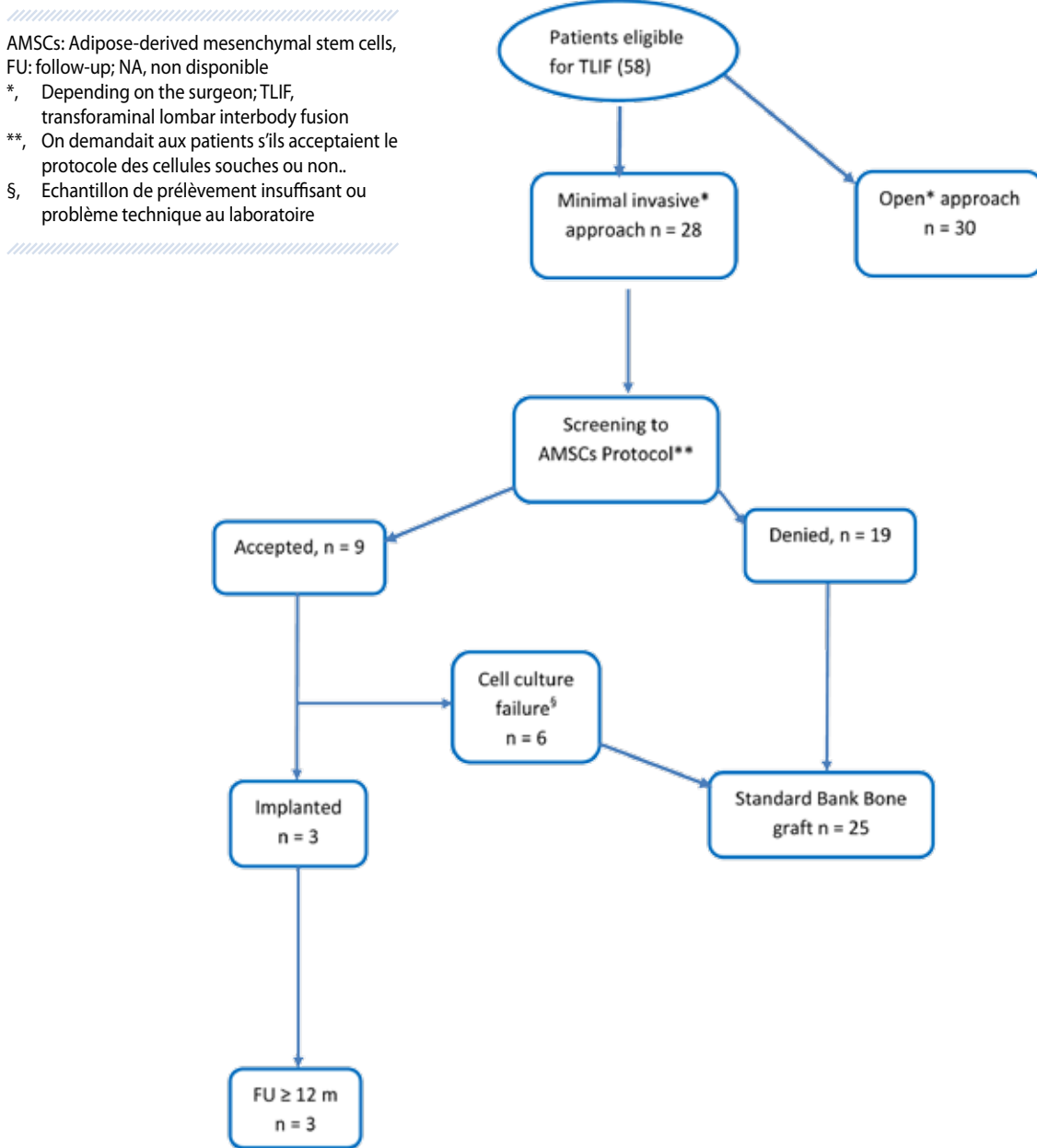
L'obtention finale de la greffe 3D a comporté plusieurs étapes :

- L'extraction de cellules souches mésenchymateuses obtenues par processus de digestion de tissu adipeux
- La différenciation des cellules souches et leur constitution en structure 3D
- Le contrôle de qualité de l'implant final

#### La technique chirurgicale

La chirurgie était réalisée environ trois mois après le prélèvement des tissus adipeux. Le patient étant sous anesthésie générale, on l'installe en décubitus ventral sur une table radio transparente, en prenant soin de disposer des boudins sous le thorax et sous les crêtes iliaques. Une première fluoroscopie 2D à l'aide du Zeego (Siemens, Forchheim, Bavaria, Germany) permet de délimiter la zone d'intérêt. Désinfection puis mise en place des champs stériles. On réalise ensuite une incision de 2 cm à 4 ou 5 cm de la ligne médiane du côté de la radiculopathie lorsqu'elle existe. Dilatation des muscles et mise en place d'un écarteur tubulaire (Pipeline; DePuy Spine, Johnson & Johnson, Arlington, USA) jusqu'au contact du massif articulaire et de la lame de la vertèbre sus-jacente à l'espace intervertébral à opérer. Après un nouveau contrôle fluoroscopique confirmant le niveau, on réalise un abord transforaminal pour arriver à l'espace intersomatique et procède à la dissection la plus large possible. Après avivement des plateaux vertébraux, on implante la matrice 3D de la greffe osseuse constituée de cellules souches mésenchymateuses ostéodifférenciées. Une dernière phase consiste à implanter les vis pédiculaires en associant une acquisition des images fluoroscopique 3D à la navigation rachidienne pour obtenir une meilleure précision d'implantation des vis dans les pédicules. Nous avons déjà décrit cette technique dans une autre publication (32).

**Figure 1** : Diagramme montrant le processus de sélection des patients jusqu'à la chirurgie et le suivi postopératoire



### Évaluation clinique

Tous les patients ont été examinés avant et après l'intervention en utilisant l'échelle visuelle analogique de la douleur (VAS) et le score d'Oswestry Disability Index (ODI).

### Évaluation radiologique de la fusion

Un scanner a été réalisé chez tous les patients à 6 mois et à 12 mois après l'intervention. Les clichés ont été revus par un même radiologue senior. Trois grades de fusion ont été définis: le grade 3 correspond à un pont osseux continu entre les plateaux vertébraux autour ou à travers la cage intersomatique; le grade 2B correspond au bourgeon d'os

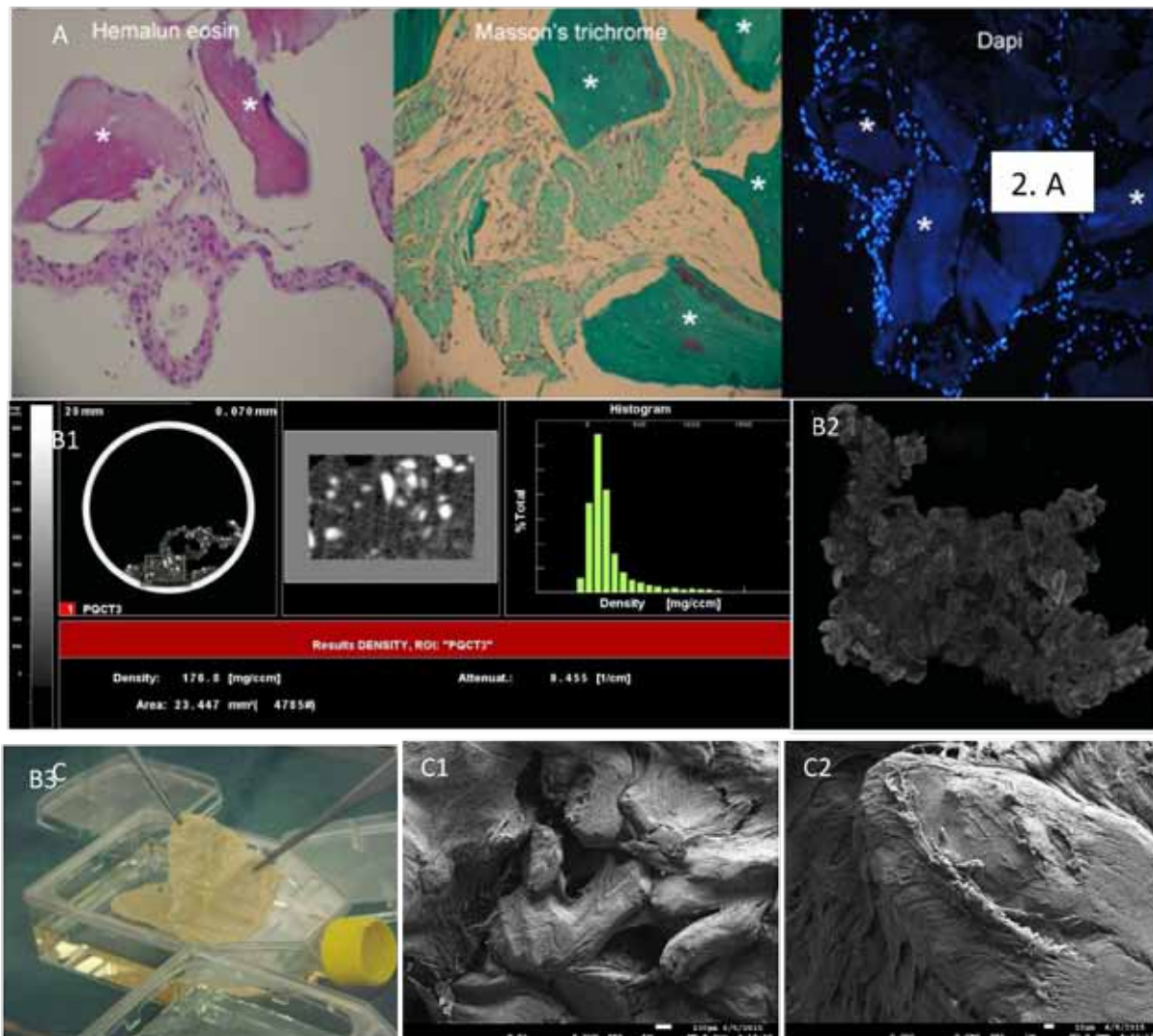
trabéculaire s'étendant d'un plateau vertébral vers l'espace discal sans former de pont continu; le grade 2A est l'esquisse de bourgeon osseux à partir des plateaux vertébraux et le grade 1 est l'absence d'évidence de formation d'os trabéculaire à partir des plateaux vertébraux (33).

### RÉSULTATS

L'âge moyen des patients était de 48,7 ans. La durée moyenne des douleurs avant la prise en charge était de 2,3 ans (Table 1).

Après la chirurgie, aucune détérioration clinique n'a été signalée et les patients implantés ont été suivis pendant

Figure 2



**A.** The graft integrity (for the optimal 3D graft) was confirmed by an Hematoxylin-eosin staining (Left) with the integrity of the interconnective tissue (extracellular collagen matrix synthesized by adipose stem cells) between DBM (\*) as shown by Masson's trichrome (Middle). The cellular viability of adipose stem cells inside the interconnective tissue was confirmed by DAPI staining (Right). **B:** The mineralization was confirmed pQCT (B1, white spot for calcium deposition). The 3D structure was confirmed by XCMCT (B2). The final 3D structure is shown (B3) **C:** SEM demonstrated that DBM particles are linked by the interconnective tissue (C1) synthesized by adipose stem cells (surrounding DBM particles, C2).

au moins 12 mois. Aucune complication n'a été rapportée pendant l'étude.

Nous avons observé une amélioration des scores de douleur et d'ODI qui sont passés respectivement de  $8.3 \pm 0.5$  à  $2 \pm 1.4$  et de  $47 \pm 23$  à  $31 \pm 5$ .

Au total, quatre niveaux étaient implantés avec le greffon de cellules souches, un seul niveau chez deux patients et deux niveaux chez le troisième (Table 1). À douze mois, l'analyse radiologique a permis de démontrer que deux des quatre niveaux avaient atteint une fusion de grade 3.

On ne mettait pas en évidence de résorption de greffon ou de formation osseuse réactionnelle en dehors du foyer opératoire (Figure 2).

## DISCUSSION

L'objectif de l'étude était l'usage préliminaire de greffon de structure 3D à base de cellules souches ostéodifférenciées à partir du tissu adipeux dans la chirurgie d'arthrodèse rachidienne chez l'humain. L'efficacité et la sécurité avaient

**Tableau 1 : Données démographiques des patients**

Patient characteristics	n = 3
<b>Gender</b>	
Male	1 (33)
Female	2 (67)
<b>Age (y) ± SD (range)</b>	48.7 ± 14.3 (32-67)
<b>Mean Pain duration (y, range)</b>	2.3 (1-4)
< 1	0
1-2	2
> 2	1
<b>TLIF level</b>	
Single	2*
Two	1*
L4-L5	2 (50)
L5-S1	2 (50)
<b>Diagnosis</b>	
Lytic Spondylolisthesis	1 (33,3)
Degenerative Spondylolisthesis	1 (33,3)
DDD	1 (33,3)

DDD, degenerative disk disease

\*, Patients bénéficiant de MI-TLIF à un ou deux niveaux

SD, Standard deviation standard

TLIF, transforaminal lumbar interbody fusion

Tous les chiffres entre les parenthèses sont des pourcentages

déjà été démontrées (31) . Nos résultats montrent que le concept est applicable au rachis humain sans les problèmes de site donneur de greffon comme rapporté en cas de prélèvement de greffon de crête iliaque (34-37).

On pourrait discuter l'oncogénicité des facteurs de croissance associés à notre greffon comme cela a été le cas dans la littérature. Plusieurs auteurs ont en effet rapporté que la BMP-2, principal facteur de croissance dans la DBM, pouvait être oncogénétique, mais la notion est controversée (38-41). Dans notre étude, le produit final

était caractérisé par une très faible concentration de BMP-2. Après extraction protéique, une moyenne de  $54 \pm 13$  ng de BMP-2/g de DBM pouvait être mesurée, en comparaison à  $5.5 \pm 13.4$  ng/g de produit fini (à partir de cellules souches d'origine adipeuse), en comparaison à la série de Rubio *et al.* (42) Au final la concentration en BMP-2 était réduite de près de 85.2% au cours de la maturation in vitro des cellules souches mésenchymateuses dans notre série.

Un autre objectif était l'évaluation de la qualité de la fusion et notre étude montre bien que l'on obtient une bonne fusion avec les cellules souches (Figure 3). La technique de TLIF avec greffon osseux offre des taux de fusion variables dans la littérature de 76 à 93% (43-46). Notre série est une série limitée destinée à prouver un concept. Des études plus étendues sont nécessaires pour confirmer cette voie prometteuse.

**Tableau 2 : Évaluation radiologique de la fusion**

Nb of patients	n = 3
<b>Total Nb of levels assessed (6 m and 12 m)</b>	7
<b>Nb of levels assessed at 6 months</b>	3
<b>Fusion grades (%)</b>	
I	1 (33)
IIa	0
IIb	0
III	2 (67)
<b>Nb of levels assessed at 12 months</b>	4
<b>Fusion grades (%)</b>	
I	0
IIa	0
IIb	2 (50)
III	2 (50)

AMSCs, adipose-derived mesenchymal stem cells

Nb, nombre

m, mois

Tous les chiffres entre les parenthèses sont des pourcentages.

**Figure 3 :** Scanner en coupe sagittale montrant une greffe avec fusion de grade 3



## CONCLUSION

L'implantation de cellules souches d'origine adipeuse n'a jamais été rapportée dans la littérature en chirurgie rachidienne humaine. Cette série reproductible, sans complication, constitue une série préliminaire ouvrant une voie prometteuse dans la chirurgie de l'arthrodèse lombaire chez des patients souffrant de discarthropathies dégénératives. Des études plus étendues sont attendues pour confirmer le concept.

## ABBREVIATIONS

AMSCs: adipose-derived mesenchymal stem cells

BMPs: bone morphogenetic proteins

CT: computed tomography

DBM: demineralized bone matrix

GMP: good manufacturing practice

MI-TLIF: minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion

ODI: oswestry disability index

VAS: visual analog scale

## REFERENCES

1. Khashan M, Inoue S, Berven SH. Cell based therapies as compared to autologous bone grafts for spinal arthrodesis. *Spine* 2013; 38:1885-1891.
2. Shunwu F, Xing Z, Fengdong Z, Xiangqian F. Minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion for the treatment of degenerative lumbar diseases. *Spine* 2010; 35:1615-1620.
3. Weinstein JN, Lurie JD, Olson PR, Bronner KK, Fisher ES. United States' trends and regional variations in lumbar spine surgery: 1992-2003. *Spine* 2006; 31:2707-2714.
4. Zdeblick TA. A prospective, randomized study of lumbar fusion. Preliminary results. *Spine* 1993; 18:983-991.
5. Keller EE, Triplett WW. (1987) Iliac bone grafting: review of 160 consecutive cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 45:11-14.
6. Summers BN, Eisenstein SM (1989) Donor site pain from the ilium. A complication of lumbar spine fusion. *J Bone Joint Surg* 1989; 71:677-680.
7. Epstein NE, Epstein JA (2007) SF-36 outcomes and fusion rates after multilevel laminectomies and 1 and 2-level instrumented posterolateral fusions using lamina autograft and demineralized bone matrix. *J Spin Dis Tech* 2007; 20:139-145.
8. Kang J, An H, Hilibrand A, Yoon ST, Kavanagh E, Boden S. Grafton and local bone have comparable outcomes to iliac crest bone in instrumented single-level lumbar fusions. *Spine* 2012; 37:1083-1091.
9. Thalgot JS, Giuffre JM, Fritts K, Timlin M, Klezl Z. Instrumented posterolateral lumbar fusion using coralline hydroxyapatite with or without demineralized bone matrix, as an adjunct to autologous bone. *Spine J* 2001; 1:131-137.
10. Fischer CR, Cassilly R, Cantor W, Edusei E, Hammouri Q, Errico T. A systematic review of comparative studies on bone graft alternatives for common spine fusion procedures. *Eur Spine J* 2013; 22:1423-1435.
11. Hsu WK, Nickoli MS, Wang JC, Lieberman JR, An HS, Yoon ST, et al. Improving the clinical evidence of bone graft substitute technology in lumbar spine surgery. *Glob Spine J* 2012; 2:239-248.
12. Rihn JA, Kirkpatrick K, Albert TJ. Graft options in posterolateral and posterior interbody lumbar fusion. *Spine* 2010; 35:1629-1639.
13. Boden SD, Schimandle JH, Hutton WC. An experimental lumbar intertransverse process spinal fusion model. Radiographic, histologic, and biomechanical healing characteristics. *Spine* 1995; 20:412-420.
14. Cahill KS, Chi JH, Day A, Claus EB. Prevalence, complications, and hospital charges associated with use of bone-morphogenetic proteins in spinal fusion procedures. *JAMA* 2009; 302:58-66.
15. Epstein NE. Complications due to the use of BMP/INFUSE in spine surgery: The evidence continues to mount. *Surg Neurol Intern* 2013; 4:S343-352.
16. Glassman SD, Dimar JR, Carreon LY, Campbell MJ, Puno RM, Johnson JR. Initial fusion rates with recombinant human bone morphogenetic protein-2/compression resistant matrix and a hydroxyapatite and tricalcium phosphate/collagen carrier in posterolateral spinal fusion. *Spine* 2005; 30:1694-1698.
17. Joseph V, Rampersaud YR. Heterotopic bone formation with the use of rhBMP2 in posterior minimal access interbody fusion: a CT analysis. *Spine* 2007; 32:2885-2890.
18. Meyer RA, Jr., Gruber HE, Howard BA, Tabor OB, Jr., Murakami T, Kwiatkowski TC, et al. Safety of recombinant human bone morphogenetic protein-2 after spinal laminectomy in the dog. *Spine* 1999; 24:747-754.

19. Mindea SA, Shih P, Song JK. Recombinant human bone morphogenetic protein-2-induced radiculitis in elective minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusions: a series review. *Spine* 2009; 34:1480-1484; discussion 1485.
20. Schimandle JH, Boden SD, Hutton WC. Experimental spinal fusion with recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Spine* 1995; 20:1326-1337.
21. Singh K, Ahmadiya K, Park DK, Nandyala SV, Marquez-Lara A, Patel AA, Fineberg SJ. Complications of spinal fusion with utilization of bone morphogenetic protein: a systematic review of the literature. *Spine* 2014; 39:91-101.
22. Tannoury CA, An HS. Complications with the use of bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) in spine surgery. *Spine J* 2014; 14:552-559.
23. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284:143-147.
24. Schubert T, Xhema D, Veriter S, Schubert M, Behets C, Delloye C, et al. The enhanced performance of bone allografts using osteogenic-differentiated adipose-derived mesenchymal stem cells. *Biomaterials* 2011; 32:8880-8891.
25. Werner BC, Li X, Shen FH. Stem cells in preclinical spine studies. *Spine J* 2014; 14:542-551.
26. Wyles CC, Houdek MT, Crespo-Diaz RJ, Norambuena GA, Stalboerger PG, Terzic A, et al. Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells Are Phenotypically Superior for Regeneration in the Setting of Osteonecrosis of the Femoral Head. *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473:3080-3090.
27. Yang XF, He X, He J, Zhang LH, Su XJ, Dong ZY, et al. High efficient isolation and systematic identification of human adipose-derived mesenchymal stem cells. *J Biomed Sci* 2011; 18:59.
28. Zhu Y, Liu T, Song K, Fan X, Ma X, Cui Z. Adipose-derived stem cell: a better stem cell than BMSC. *Cell Biochem Funct* 2008; 26:664-675.
29. Dufrane D, Docquier PL, Delloye C, Poirel HA, Andre W, Aouassar N. Scaffold-free Three-dimensional Graft From Autologous Adipose-derived Stem Cells for Large Bone Defect Reconstruction: Clinical Proof of Concept. *Medicine* 2015; (Baltimore) 94:e2220.
30. Schubert T, Lafont S, Beaurin G, Grisay G, Behets C, Gianello P, Dufrane D. Critical size bone defect reconstruction by an autologous 3D osteogenic-like tissue derived from differentiated adipose MSCs. *Biomaterials* 2013; 34:4428-4438.
31. Veriter S, Andre W, Aouassar N, Poirel HA, Lafosse A, Docquier PL, Dufrane D. Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in Cell Therapy: Safety and Feasibility in Different "Hospital Exemption" Clinical Applications. *PLoS one* 2015; 10:e0139566.
32. Raftopoulos C, Waterkeyn F, Fomekong E, Duprez T. Percutaneous pedicle screw implantation for refractory low back pain: from manual 2D to fully robotic intraoperative 2D/3D fluoroscopy. *Advances and technical standards in Neurosurgery* 2012; 38:75-93.
33. Mannion RJ, Nowitzke AM, Wood MJ. Promoting fusion in minimally invasive lumbar interbody stabilization with low-dose bone morphogenetic protein-2--but what is the cost? *Spine J* 2001; 11:527-533.
34. Dimar JR, 2nd, Glassman SD, Burkus JK, Pryor PW, Hardacker JW, Carreon LY. Two-year fusion and clinical outcomes in 224 patients treated with a single-level instrumented posterolateral fusion with iliac crest bone graft. *Spine J* 2009; 9:880-885.
35. Dimar JR, Glassman SD, Burkus KJ, Carreon LY. Clinical outcomes and fusion success at 2 years of single-level instrumented posterolateral fusions with recombinant human bone morphogenetic protein-2/compression resistant matrix versus iliac crest bone graft. *Spine* 2006; 31:2534-2539; discussion 2540.
36. Fischgrund JS, Mackay M, Herkowitz HN, Brower R, Montgomery DM, Kurz LT. 1997 Volvo Award winner in clinical studies. Degenerative lumbar spondylolisthesis with spinal stenosis: a prospective, randomized study comparing decompressive laminectomy and arthrodesis with and without spinal instrumentation. *Spine* 1997; 22:2807-2812.
37. Vaccaro AR, Lawrence JP, Patel T, Katz LD, Anderson DG, Fischgrund JS et al. The safety and efficacy of OP-1 (rhBMP-7) as a replacement for iliac crest autograft in posterolateral lumbar arthrodesis: a long-term (>4 years) pivotal study. *Spine* 2008; 33:2850-2862.
38. Bernardo ME, Zaffaroni N, Novara F, Cometa AM, Avanzini MA, Moretta A, et al. Human bone marrow derived mesenchymal stem cells do not undergo transformation after long-term in vitro culture and do not exhibit telomere maintenance mechanisms. *Cancer Res* 2007; 67:9142-9149.
39. Meza-Zepeda LA, Noer A, Dahl JA, Micci F, Myklebost O, Collas P. High-resolution analysis of genetic stability of human adipose tissue stem cells cultured to senescence. *J Cell Mol Med* 2008; 12:553-563.
40. Perrot P, Rousseau J, Bouffaut AL, Redini F, Cassagnau E, Deschaseaux F, et al. Safety concern between autologous fat graft, mesenchymal stem cell and osteosarcoma recurrence. *PLoS one* 2010; 5:e10999.
41. Roemeling-van Rhijn M, de Klein A, Douben H, Pan Q, van der Laan LJ, Ijzermans JN, et al. Culture expansion induces non-tumorigenic aneuploidy in adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy* 2013; 15:1352-1361.
42. Rubio R, Abarrategi A, Garcia-Castro J, Martinez-Cruzado L, Suarez C, Tornin J, et al. Bone environment is essential for osteosarcoma development from transformed mesenchymal stem cells. *Stem cells* 2014; 32:1136-1148.
43. Lee SC, Chen JF, Wu CT, Lee ST. In situ local autograft for instrumented lower lumbar or lumbosacral posterolateral fusion. *J Clin Neurosci* 2009 16:37-43.
44. Ohtori S, Suzuki M, Koshi T, Takaso M, Yamashita M, Yamauchi K et al. Single-level instrumented posterolateral fusion of the lumbar spine with a local bone graft versus an iliac crest bone graft: a prospective, randomized study with a 2-year follow-up. *Eur Spine J* 2011; 20:635-639.
45. Schizas C, Triantafyllopoulos D, Kosmopoulos V, Stafylas K. Impact of iliac crest bone graft harvesting on fusion rates and postoperative pain during instrumented posterolateral lumbar fusion. *Intern Orthop* 2009; 33:187-189.
46. Sengupta DK, Truumees E, Patel CK, Kazmierczak C, Hughes B, Elders G, Herkowitz HN. Outcome of local bone versus autogenous iliac crest bone graft in the instrumented posterolateral fusion of the lumbar spine. *Spine* 2006; 31:985-991.

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

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Trulicity 0,75 mg, solution injectable en stylo prérempli. Trulicity 1,5 mg, solution injectable en stylo prérempli.

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Trulicity 0,75 mg, solution injectable Chaque stylo prérempli contient 0,75 mg de dulaglutide\* dans 0,5 ml de solution. Trulicity 1,5 mg, solution injectable Chaque stylo prérempli contient 1,5 mg de dulaglutide\* dans 0,5 ml de solution. \*Produit sur cellules CHO par la technique d'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable (injection). Solution limpide, incolore.

**4. DONNÉES CLINIQUES**

**4.1 Indications thérapeutiques** Trulicity est indiqué chez l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en : **Monothérapie** Lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients qui ne peuvent recevoir un traitement par metformine du fait d'une intolérance ou de contre-indications. **Association** En association avec d'autres hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

**Posologie et mode d'administration** **Posologie. En monothérapie** La dose recommandée est de 0,75 mg une fois par semaine. **En association** La dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine. Pour les populations potentiellement vulnérables, tels que les patients de 75 ans et plus, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou pioglitazone, la dose de metformine et/ou de pioglitazone peut être conservée. Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline prandiale, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'utilisation de Trulicity ne nécessite pas d'auto-surveillance de la glycémie. Une auto-surveillance peut être nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline prandiale. **Patients âgés** Aucun ajustement de la dose n'est requis en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2). En revanche, l'expérience thérapeutique chez les patients de 75 ans et plus étant très limitée (voir rubrique 5.1), la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale chez ces patients. **Insuffisants rénaux** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (eGFR [par CKDEPI] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou une insuffisance rénale terminale étant très limitée, Trulicity n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 5.2). **Insuffisants hépatiques** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité du dulaglutide chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Trulicity doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire. La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas. En cas d'oubli, la dose doit être administrée le plus rapidement possible si le délai avant la date de la prochaine dose est d'au moins 3 jours (72 heures). Si la dose suivante est prévue dans moins de 3 jours (72 heures), la dose omise ne doit pas être administrée et la dose suivante doit être administrée selon le calendrier prévu. Dans tous les cas, les patients peuvent reprendre le rythme hebdomadaire d'administration. Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, dans la mesure où la dernière dose a été administrée au moins 3 jours (72 heures) avant.

**4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.




**4.8 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Dans les études de phases II et III réalisées, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémisants. Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les essais cliniques ont été de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées. En général, ces effets ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir des évaluations pendant toute la durée des études cliniques de phase II et de phase III. Ils sont listés dans le Tableau 1 selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent : ≥ 1/100 ; fréquent : ≥ 1/1000 ; < 1/100 ; peu fréquent : ≥ 1/10 000 ; < 1/100 000 ; rare : ≥ 1/10 000 ; < 1/100 000 et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables du dulaglutide

	PRIX PUBLIC
4 x 1,5 mg/0,5 ml	111,93 €
4 x 0,75 mg/0,5 ml	111,93 €



# trulicity®

dulaglutide en injection hebdomadaire

-  Une injection hebdomadaire <sup>(1)</sup>
-  Un stylo prêt à l'emploi sans reconstitution <sup>(2)</sup>
-  Diminution de l'HbA<sub>1c</sub> comparable avec liraglutide aux doses les plus hautes <sup>(1)</sup>

Diabète de type 2

**UNE PREMIÈRE OPTION**  
après échec aux antidiabétiques oraux

**100% remboursé en trithérapie <sup>§</sup>**



Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Hypoglycémie* (en cas d'utilisation concomitante avec de l'insuline prandiale, de la metformine <sup>†</sup> ou de la metformine plus glibépiride)	Hypoglycémie* (en monothérapie ou en association avec metformine plus pioglitazone)	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausée, diarrhée, vomissement <sup>†</sup> , douleur abdominale <sup>†</sup>	Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, éructation	Pancréatite aiguë
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Fatigue	Réactions au site d'injection
<b>Investigations</b>		Tachycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 1er degré	

\*Hypoglycémie symptomatique documentée et glycémie ≤ 3,9 mmol/l<sup>†</sup> Dose de 1,5 mg de dulaglutide uniquement. Avec le dulaglutide 0,75 mg, la fréquence des effets indésirables correspond à celle du groupe de fréquence immédiatement inférieur. **Description de certains effets indésirables** **Hypoglycémie** Lorsque les doses de dulaglutide de 0,75 mg et de 1,5 mg ont été utilisées en monothérapie ou en association avec la metformine seule ou de la metformine et de la pioglitazone, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été de 5,9 % et 10,9 % ; les taux étaient de 0,14 à 0,62 événement/patient/an et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté. Les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisée en association avec un sulfamide hypoglycémiant (plus metformine) ont été de 39,0 % et de 40,3 % ; les taux ont été de 1,67 et 1,67 événement/patient/an. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie sévère a été de 0 et de 0,7 % et les taux de 0,00 et de 0,01 événement/patient/an. Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide utilisé en association avec de l'insuline prandiale aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg ; les taux ont été de 35,66 et 31,06 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,4 et de 3,4 % et les taux de 0,05 et de 0,06 événement/patient/an. **Effets indésirables gastro-intestinaux** Les effets indésirables gastro-intestinaux cumulés sur une période jusqu'à 104 semaines avec une dose de dulaglutide de 0,75 mg et 1,5 mg, respectivement, incluaient nausées (12,9 % et 21,2 %), diarrhées (10,7 % et 13,7 %) et vomissements (6,9 % et 11,5 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère à modérée et principalement observés au cours des 2 premières semaines de traitement ; ils ont rapidement diminué au cours des 4 semaines suivantes, période après laquelle le taux est resté relativement stable. Lors des études de pharmacologie clinique réalisées chez des patients atteints de diabète de type 2 pendant une durée maximale de 6 semaines, la majorité des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés au cours des 2 à 3 premiers jours après la dose initiale et ont diminué avec les doses suivantes. **Pancréatite aiguë** L'incidence des pancréatites aiguës dans les études cliniques de phases II et III a été de 0,07 % pour le dulaglutide versus 0,14 % pour le placebo et 0,19 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond. **Enzymes pancréatiques** Le dulaglutide est associé à des augmentations moyennes des enzymes pancréatiques par rapport à la valeur à l'inclusion (lipase et/ou amylase pancréatique) de 11 à 21 % (voir rubrique 4.4). En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë. **Augmentation de la fréquence cardiaque** De légères augmentations de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (bpm) en moyenne et une incidence de 1,3 % et de 1,4 % de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. **Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/allongement de l'intervalle PR** De légères augmentations de l'intervalle PR de 2 à 3 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion et une incidence de 1,5 % et de 2,4 % des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. **Immunogénicité** Lors des études cliniques, le traitement par dulaglutide a été associé à une incidence de 1,6 % d'apparition d'anticorps antimédicament dulaglutide, ce qui indique que les modifications structurales des portions GLP1 et IgG4 modifiées de la molécule dulaglutide, ainsi que la forte homologie avec le GLP1 et l'IgG4 natifs, minimisent le risque de réponse immunitaire contre le dulaglutide. Les patients développant des anticorps antimédicament dulaglutide présentaient généralement des titres faibles ; et bien que le nombre de patients développant des anticorps antimédicament dulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase III ne montre pas d'impact avéré des anticorps antimédicament dulaglutide sur les changements de l'HbA<sub>1c</sub>. **Hypersensibilité** Lors des études cliniques de phases II et III, des événements d'hypersensibilité systémique (par ex., urticaire, œdème) ont été signalés chez 0,5 % des patients traités par dulaglutide. Aucun des patients ayant présenté une hypersensibilité systémique n'a développé d'anticorps antimédicament dulaglutide. **Réactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été signalées chez 1,9 % des patients traités par dulaglutide. Des réactions indésirables au site d'injection à médiation immunitaire potentielle (par ex., éruption cutanée, érythème) ont été signalées chez 0,7 % des patients ; elles ont été généralement d'intensité légère. **Arrêt du traitement suite à un effet indésirable** Lors des études de 26 semaines, la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 2,6 % (0,75 mg) et de 6,1 % (1,5 mg) pour le dulaglutide versus 3,7 % pour le placebo. Pendant toute la durée de l'étude (104 semaines maximum), la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 5,1% (0,75 mg) et de 8,4 % (1,5 mg) pour le dulaglutide. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant un arrêt du traitement pour le dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg, respectivement, étaient les nausées (1,0 % ; 1,9 %), les diarrhées (0,5 % ; 0,6 %) et les vomissements (0,4 % ; 0,6 %) ; et ont été généralement rapportés au cours des 4 à 6 premières semaines. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté en Belgique via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles (site web : [www.afmps.be](http://www.afmps.be) ; adresse e-mail : [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)), ou, au Luxembourg, via la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny, Allée Marconi, L-2120 Luxembourg (<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas. **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/956/001 EU/1/14/956/002 EU/1/14/956/003 EU/1/14/956/006 EU/1/14/956/007 EU/1/14/956/008. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 novembre 2014. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : jan 2016. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

1. Trulicity® Résumé des Caractéristiques du Produit. Janvier 2016.  
 2. Trulicity® Instructions pour l'utilisation. Janvier 2016.  
 § metformine + sulfonurées ou metformine + thiazolidinedione après au moins 3 mois de bithérapie et un contrôle insuffisant (HbA<sub>1c</sub> > 7,5%)

