

LES MEILLEURS MÉMOIRES DE RECHERCHE CLINIQUE DE L'ANNÉE 2018-2019 À L'HONNEUR

Le Louvain Médical est heureux de pouvoir publier à nouveau dans cette édition automnale les résumés des 13 meilleurs travaux de recherche des étudiants en fin de formation de Master de Médecine, qui ont été sélectionnés en 2019. Ces travaux concernent des horizons divers et variés. Ils ont été retenus pour leur qualité, leur intérêt et leur rigueur.

Même si ces travaux sont avant tout l'accomplissement des étudiants, ils n'ont pu se concrétiser que moyennant l'implication majeure des promoteurs, lecteurs, membres du jury qui, ensemble, doivent être remerciés pour leur soutien, encouragement et qualité d'encadrement au cours des trois années nécessaires pour réaliser le mémoire.

Cette initiative du Louvain Médical devrait encourager davantage d'étudiants et leurs promoteurs à soumettre pour publication leurs travaux originaux dans notre revue.

Professeur Cédric HERMANS,
Rédacteur en chef de Louvain Médical

Professeur Dominique MAITER,
Président de la commission des mémoires de recherche clinique

Membres de la Commission MRC 2018-2019 :

A. Badaoui
M. Baeck
Ch. Beauloye
E. Bodart
I. Borbath
A. Boschi
P. Bulpa
E. Constant
P. Cornette
O. Cornu
I. De Brauwer
Ph. de Timary

M.-M. Dolmans
Ph. Eucher
D. Gruson
Ph. Hantson
C. Hermans
C. Hubinont
Y. Humblet
A. Ivanoiu
Fr. Jamar
A. Jeanjean
A. Kartheuser
B. Lauwerys

D. Maiter (président)
R. Menten
MC Nassogne
Ch. Pilette
S. Pierard
C. Pirard
A. Poncelet
F. Roelants
Ph. Rombaux
F. Smets
Y. Sznajer
Ch. Vermynen

Comparaison de l'hypnose per-opératoire et de l'hypno-relaxation par réalité virtuelle pré-opératoire dans le cadre de la chirurgie oncologique mammaire

Évaluation de l'impact sur l'anxiété et le rapport neutrophiles-lymphocytes (NLR)

Nathan Piette¹, Christine Watremez²



INTRODUCTION

L'incidence du cancer du sein ne cesse d'augmenter. Cette pathologie représente un réel problème de santé publique. Des avancées thérapeutiques récentes ont été enregistrées mais la problématique des effets secondaires liés aux traitements n'est pas résolue. L'objectif de ce travail est d'analyser plusieurs modalités d'anesthésie dans le cadre de la chirurgie oncologique mammaire. Des études précédentes ont démontré l'intérêt de l'hypnose dans ce contexte.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons collecté les données d'une étude prospective non-randomisée, multi-centrique, approuvée par le comité d'éthique. 181 patientes ont été incluses entre septembre 2016 et octobre 2018 et réparties en 3 groupes en fonction des modalités d'anesthésie : anesthésie générale seule (groupe G), anesthésie générale précédée d'une séance d'hypno-relaxation par réalité virtuelle (groupe R) (Aqua program, Oncomforttm) et hypno-analgésie (groupe H). Afin de limiter l'impact de l'anesthésie locale sur les résultats, les 3 groupes ont reçu une injection de lidocaïne et lévobupivacaine. Nous avons mesuré différents paramètres pour chaque patient : scores d'anxiété aux jours 0, 1 et 8 via le NCCNDT (National Comprehensive Cancer Network Distress Thermometer) mais aussi des paramètres biologiques comme le NLR (rapport neutrophiles-lymphocytes) et la CRP (C-reactive protein) aux jours 0, 1 et 8.

RÉSULTATS

Les conditions initiales des échantillons sont similaires au J0 (taille, âge, NLR, anxiété, CRP). Au J1, l'anxiété est statistiquement plus faible dans le groupe hypno-analgésie (p-value : 1.874e⁻¹²). Par contre, au J8, les scores d'anxiété sont élevés et non-statistiquement différents entre les différents groupes. Les valeurs de NLR au J1 sont statistiquement plus faibles dans le groupe hypno-analgésie que dans les groupes opérés avec anesthésie générale (p-value : 0,00035). En revanche, aucune différence statistique n'est présente au J8 entre les 3 groupes au niveau du NLR.

CONCLUSIONS

L'inflammation liée au cancer du sein peut exercer un impact négatif sur la qualité de vie (anxiété notamment) des patientes. Les techniques permettant de diminuer cette inflammation peuvent être bénéfiques pour les patientes. Les résultats obtenus suggèrent que l'hypno-analgésie est capable d'influencer le système immunitaire pour limiter l'inflammation et l'anxiété. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats mais l'avenir de l'hypno-analgésie s'annonce prometteur.

Comparison between peroperative hypnosis analgesia and preoperative hypnosis relaxation by virtual reality during breast oncological surgery

Impact on anxiety and Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)

BACKGROUND

Breast cancer incidence continues to increase and, thus, constitutes a major public health concern. Scientists are developing new anticancer therapies and trying to decrease the undesirable effects of cancer treatment. This study aims to compare different anesthesia types used during breast cancer surgery. Previous studies have highlighted the impact of hypnosis in this context.

MATERIAL AND METHODS

This was a prospective, non-randomized, multicenter study, approved by our local ethics committee. Overall, 181 non-metastatic breast cancer patients were included between September 2016 and October 2018. The study was divided in three arms. In the first arm, patients underwent oncologic breast surgery under general anesthesia (G). In the second arm, general anesthesia was preceded by a session of hypnosis relaxation (R) mediated by virtual reality (Aqua program, Oncomforttm). In the third arm, the patients underwent breast surgery under hypnosis analgesia (H), along with local anesthesia using lidocaine and levobupivacaine. To decrease the impact of local anesthesia on the measured outcomes, this procedure was added to general anesthesia in the last two arms. Different parameters were measured for each patient: anxiety scales evaluated by the NCCNDT (National Comprehensive Cancer Network Distress Thermometer) on Days 0, 1, and 8; biological parameters like NLR (Neutrophil to Lymphocyte Ratio) or CRP (C-reactive protein) measured on Days 0, 1 and 8.

RESULTS

The groups were well-balanced with respect to sample size, age, anxiety, NLR, and CRP. Anxiety scales provided high scores, without any statistical differences, among the three groups on Days 0 and 8. On the contrary, on Day 1, anxiety scales yielded lower scores in the hypnosis analgesia group compared with the two other groups consisting of general anesthesia either alone or with hypnosis relaxation (p-value: $1.874e^{-12}$). The NLR values did not differ between the three groups on Day 0, though they were statistically lower on Day 1 in the hypnosis analgesia arm compared with the two general anesthesia groups (p-value : 0,00035). On Day 8, these variations were no longer statistically different among the three groups.

CONCLUSIONS

Inflammatory reactions associated with breast cancer surgery could exert a negative impact on quality of life, such as via anxiety. On the contrary, interventions associated with a decreased inflammatory reaction could be beneficial for breast cancer patients. This preliminary report suggests that hypnosis analgesia is likely able to modulate the immune system, exerting benefits in this way. While further studies are now required to confirm these encouraging results, it can already be emphasized that the future looks bright for hypnosis analgesia.

AFFILIATIONS

1. UCLouvain
2. Cliniques universitaires Saint-Luc, Anesthésiologie, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

KEY WORDS ► Peroperative hypnosis, preoperative hypnosis relaxation, virtual reality, breast oncological surgery, breast cancer, anxiety, inflammation, NLR, CRP

Strain longitudinal global du ventricule droit par feature tracking à l'IRM dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Victor Ciocea, Clotilde Roy, Alisson Slimani, Christophe de Meester, Mihaela Amzulescu, Agnès Pasquet, David Vancreaynest, Christophe Beauloye, Jean-Louis Vanoverschelde, Bernhard Gerber, Anne Catherine Pouleur



CONTEXTE

Le strain du ventricule droit apparaît de plus en plus comme un outil sensible et précis pour évaluer la fonction du ventricule droit, et représente un prédicteur puissant de survie chez les patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (HFReEF). L'impact potentiel du strain du ventricule droit à l'IRM chez les patients à fraction d'éjection préservée (HFpEF) est encore inconnu.

OBJECTIF

Notre objectif est d'analyser le strain longitudinal global du ventricule droit (RV-GLS) à l'IRM chez un groupe contrôle et un groupe de patients HFpEF, et évaluer l'impact pronostique des valeurs obtenues.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Entre janvier 2015 et juin 2017, nous avons prospectivement inclus 100 patients (79 ± 8 ans, 59 % femmes) et 64 contrôles (56 ± 20 ans, 52 % femmes). Tous les sujets ont eu une échographie 2D complète et une IRM en rythme sinusal. Une vue quatre cavités a été analysée par feature tracking 2D pour évaluer le RV-GLS. Les patients HFpEF ont bénéficié d'un suivi concernant la mortalité de toutes causes et la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (événement combiné).

RÉSULTATS

Chez les patients HFpEF, le RV-GLS est significativement réduit par rapport au groupe contrôle ($-14.6 \pm 4.6\%$ versus $-17.0 \pm 3.9\%$; $p=0,007$). En raison de la mauvaise qualité du tracking, 28 contrôles (44%) et 20 HFpEF (20%) ont été exclus de l'analyse. Le log NT-proBNP et le RVEF à l'IRM sont significativement corrélés avec le RV-GLS dans la cohorte entière. Chez les contrôles, RV-GLS est significativement corrélé au LV EDVi mesuré à l'échographie et à l'IRM, et au LVEF et RV EDVi mesurés à l'IRM. L'analyse de régression linéaire multiple a montré que le RVEF à l'IRM et le log NT-proBNP étaient des prédicteurs significatifs du RV-GLS ($p<0.001$ et $p=0.016$ respectivement). Durant une période de suivi moyenne de 17 ± 10 mois, 35 patients HFpEF (44%) ont atteint l'événement combiné (17 décès de toutes causes et 29 hospitalisations pour insuffisance cardiaque). L'analyse de Cox a indiqué que le RV-GLS par IRM n'est pas significativement associé à la mortalité ou aux hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

CONCLUSIONS

Le RV-GLS évalué par IRM est significativement différent entre le groupe contrôle et le groupe de patients HFpEF, et significativement associé à la fraction d'éjection du ventricule droit et au taux de NT-proBNP. Cependant, dans cette petite cohorte, le RV-GLS n'est pas prédicteur de mortalité ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Right ventricle global longitudinal strain by cMR feature tracking in heart failure patients with preserved ejection fraction compared to controls

BACKGROUND

Right ventricle (RV) strain has emerged as an accurate and sensitive tool for RV function assessment, becoming a powerful predictor of survival in heart failure patients with reduced ejection fraction (HFrEF). The impact of RV strain assessed by cardiac magnetic resonance (cMR) in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) has been scarcely investigated.

PURPOSE

We sought to analyze the global longitudinal strain of RV (RV-GLS) using cMR in controls and HFpEF patients and analyze its prognostic value.

METHODS

Between January 2015 and June 2017, we prospectively enrolled 100 consecutive patients with HFpEF (79 ± 8 years, 59% women) and 64 controls (56 ± 20 years, 52% women). All patients underwent complete 2D echo and 3Tesla cMR in sinus rhythm. A four-chamber view was analyzed using 2D feature tracking to assess RV-GLS. HFpEF patients were followed-up for a combined outcome end-point consisting of all-cause mortality and first HF hospitalization.

RESULTS

In HFpEF, mean RV-GLS was significantly lower than in controls ($-14.6 \pm 4.6\%$ vs. $-17.0 \pm 3.9\%$; $p=0.007$). Due to poor tracking quality, 28 controls (44%) and 20 HFpEF patients (20%) were excluded from the analysis. Log NT-proBNP and RVEF by cMR were shown associated with RV-GLS in our cohort. In controls, RV-GLS was significantly associated with LV EDVi by echography and cMR, as well as with LVEF and RV EDVi by cMR. Multiple regression analysis showed that RVEF using cMR and NTproBNP ($p<0.001$ and $p=0.016$ respectively) were significant predictors of RV strain. During a mean follow-up of 17 ± 10 months, 35 HFpEF patients (44%) reached the combined outcome (17 all-cause deaths and 29 first HF hospitalizations). Upon Cox analysis, RV-feature tracking by cMR was not significantly associated with the combined outcome end-point.

CONCLUSIONS

RV-GLS assessed by cMR feature tracking significantly differs between controls and HFpEF patients and is significantly associated with RV ejection fraction and NTproBNP level. However, in this small cohort, RV GLS was not associated with poor outcome in HFpEF.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Cardiologie, B-1200 Bruxelles, Belgique.

Qualité de vie postopératoire à long terme suite à une chirurgie de la valve aortique, comparaison de trois interventions : prothèse mécanique, plastie et opération de Ross

Julien Vanderplasschen, Stefano Mastrobuoni, Laurent de Kerchove

FR

INTRODUCTION

Des études récentes ont montré qu'à court et moyen terme, les patients ayant bénéficié de l'implantation d'une prothèse mécanique valvulaire aortique ont une qualité de vie inférieure à celle des patients ayant bénéficié d'une réparation ou d'une intervention de Ross. Ces études suggèrent que chez de jeunes patients, il est préférable de réaliser une réparation ou une intervention de Ross afin de leur offrir une meilleure qualité de vie. L'objectif de ce travail a été de déterminer si les avantages de la réparation et de l'intervention de Ross observés à court et moyen terme se confirment à long terme.

MÉTHODES

Une enquête a été réalisée auprès de 278 patients ayant subi ces interventions entre 2000 et 2010 aux Cliniques Universitaires Saint-Luc. Cette enquête comprenait, entre autres, les questionnaires SF36 et *Valve specific*, ainsi que des questions de *follow-up* relatives aux éventuels événements cliniques, au niveau d'activité et à l'environnement social des patients. Cette procédure a permis d'obtenir un total de 144 dossiers exploitables (groupe I, mécanique : n = 30 ; groupe II, *repair* : n = 62 et groupe III, Ross : n = 52). Vu la présence de différences en préopératoire entre les groupes (groupe I *versus* II et III) pour des facteurs susceptibles d'influencer la réponse à la question posée, un *matching* des données a été réalisé en prenant en compte l'âge opératoire, la classification NYHA et la FEVG. Il a abouti à un total de 44 dossiers comparables (groupe I : n = 22 ; groupe II : n = 12 et groupe III : n = 10). Les données globales (I *versus* II *versus* III) et les données post *matching* (I *versus* II+III) ont ensuite été soumises à des analyses statistiques.

RÉSULTATS

Les résultats obtenus suggèrent que la qualité de vie à long terme consécutive aux interventions de type *repair* et Ross est supérieure à celle résultant de l'implantation d'une prothèse mécanique. Cet avantage en terme de qualité de vie est lié aux résultats suivants. Au niveau du SF36, les patients des groupes *repair* et Ross ont obtenu des scores globaux meilleurs que ceux des patients du groupe mécanique. Il en va de même au niveau de la fonction physique, de la fonction sociale et de la douleur. Les patients du groupe Ross ont également obtenu de meilleurs résultats que les patients du groupe mécanique pour l'énergie, la santé générale et la fonction émotionnelle. Au niveau du questionnaire « *valve-specific* », les résultats sont également en faveur des groupes *repair* et Ross. Ils portent sur la crainte de complications liées à l'anticoagulation, la peur d'une défaillance de la valve aortique et l'appréhension d'une réopération. Nous n'avons pas observé de différences entre les patients des groupes *repair* et Ross.

CONCLUSIONS

Nos résultats confirment les résultats observés à court et moyen terme par d'autres études, à savoir, une meilleure qualité de vie associée à une réparation de la valve aortique ou une intervention de Ross par rapport à l'implantation d'une prothèse mécanique. Les résultats obtenus, les limitations et les perspectives de ce travail sont également discutés.

MOTS-CLÉS ► Chirurgie cardiaque, valve aortique, valve mécanique, réparation valvulaire, intervention de Ross, qualité de vie à long terme.

Long-term quality of life following aortic valve surgery, comparison of three procedures: mechanical prosthesis, plasty, and Ross intervention

INTRODUCTION

Recent studies suggested that at short- and medium-terms following aortic valve surgery, the quality of life of patients would be lower following mechanical prosthesis replacement compared to repair and Ross procedures. These studies suggested that for relatively young patients, the two latter procedures should be favored to confer them the highest possible quality of life. Our present work sought to determine whether these aforementioned observations at short- and medium-terms after surgery are confirmed over the long-term.

METHODS

A survey of 278 patients who underwent these surgical procedures between 2000 and 2010 at the "Cliniques Universitaires Saint-Luc", Brussels, was performed. Our investigation included among others the SF-36 and Valve specific forms, as well as a patient follow-up questionnaire in relation to clinical events, level of activity, and social interactions. This approach resulted in 144 validated patient dossiers (Group I, mechanical prosthesis, n = 30; Group II, repair, n = 62; Group III, Ross procedure, n = 52). Due to the detection of significant pre-operation differences between the groups (Group I versus II and III) for parameters likely to influence the answer to the question raised, a data matching was performed taking into account the age at operation, NYHA classification, and LVEF. This procedure led to 44 comparable dossiers (Group I: n = 22; Group II: n = 12; Group III: n = 10). Global data (I versus II versus III) and post-matching data (I versus II+III) were then analyzed for statistical significance.

RESULTS

Our results suggested that the quality of life at long term after repair and Ross procedures was better than following implantation of mechanical prosthesis. This advantage in term of quality of life was based on the following results. Patients from Groups II and III obtained better scores than those of Group I in the SF-36 form. A similar conclusion was raised for physical activities, social interactions, and pain. Group III patients additionally obtained better results than those of Group I regarding the following parameters: energy, global health; and emotional function. Results pertaining to the valve-specific form were also in favor of repair and Ross procedures. The advantage of the latter procedures was mainly due to the concerns expressed by Group I patients related to undesirable effects of anticoagulation therapy, worries of putative valve defect, and of potential reoperation need. No differences were observed between Groups II and III.

CONCLUSIONS

Our results are consistent with the observations of earlier studies related to the quality of life investigated at short- and medium-terms following aortic valve surgery. These data suggest that the patient quality of life is lower following mechanical prosthesis replacement compared to repair or Ross procedures. The results of the present study, its limitation, and perspectives are discussed in detail in the article.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Chirurgie cardiovasculaire, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

Prédiction du risque de déclin fonctionnel sur base de marqueurs transcriptomiques chez des patients hospitalisés âgés de 75 ans et plus

Nathan Gomrée¹, Marie de Saint-Hubert², Florence Chainiaux³, Benoît Bihin⁴

FR

BUT DE L'ÉTUDE

L'objectif de l'étude SENEGENE 2 était d'identifier des marqueurs transcriptomiques permettant de prédire le risque de déclin fonctionnel chez des patients hospitalisés âgés de 75 ans et plus.

MÉTHODES

Des données cliniques et biologiques ont été récoltées auprès de 203 patients recrutés via le service des urgences des Cliniques Universitaires de Mont-Godinne. Une évaluation clinique gériatrique de base a été réalisée (évaluation du déclin fonctionnel au moyen de l'échelle de Katz, évaluation cognitive, évaluation des comorbidités...) et des échantillons sanguins ont été prélevés (mesure de paramètres biologiques, immunologiques et nutritionnels). Un follow-up à 3 mois était prévu pour réévaluer les données cliniques des patients. Pour 96 des 203 patients inclus, les échantillons sanguins récoltés ont été analysés par PCR quantitative (real-time polymerase chain reaction) afin de mesurer le niveau d'expression relatif d'un panel de 44 gènes en lien avec l'immunosénescence.

RÉSULTATS

Les résultats de l'étude montrent que le niveau d'expression des 44 gènes analysés n'est pas statistiquement modifié chez les patients présentant un déclin fonctionnel à 3 mois (perte d'au moins 1 point sur l'échelle de Katz).

CONCLUSION

L'analyse des résultats n'identifie pas de gène pouvant constituer un marqueur du déclin fonctionnel. Le coût de la technologie et la difficulté d'identifier ce qui relève du vieillissement physiologique ou pathologique constituent deux obstacles majeurs à la mise en œuvre d'analyses transcriptomiques telles que celle-ci mais l'intérêt de la transcriptomique en Gériatrie est réel.

Prediction of functional decline risk based on transcriptomic biomarkers in inpatients aged 75 or older

AIM OF THE STUDY

The aim of the SENEGENE 2 study was to identify transcriptomic markers in order to predict functional decline in a population of inpatients aged 75 years and over.

METHODS

Clinical and biological data were collected from 203 inpatients enrolled via the Emergency Department of Mont-Godinne University Hospital. A comprehensive geriatric assessment was performed including functional decline assessment according to the Katz index, cognitive assessment, comorbidity assessment, etc., with blood samples collected to measure biological, immunological, and nutritional markers. A 3-month followup was then set up to reassess the patients' clinical status. Out of the 203 inpatients enrolled, 96 patients underwent quantitative PCR (*real-time polymerase chain reaction* or *qPCR*) carried out on the blood samples collected so that the relative expression levels of 44 genes linked to immunosenescence could be measured.

RESULTS

The study results revealed that the expression levels of the 44 genes were not statistically modified in the patient group exhibiting further functional decline 3 months later (loss of at least 1 point on the Katz index).

CONCLUSION

The result analysis has not been able to identify any gene that could act as a biomarker of functional decline. Although the cost of qPCR technology and the difficulty to distinguish normal from pathological ageing are two major obstacles to performing transcriptomic analysis like this one, it is of note that the role of transcriptomic in Geriatrics should not be underestimated.

AFFILIATIONS

1. UCLouvain, B-1200 Bruxelles
2. CHU UCL Namur, Service de Gériatrie, B-5000 Namur
3. UNamur, Unité de Recherche en Biologie Cellulaire, B-5000 Namur
4. CHU Mont-Godinne Unité de Support Scientifique, B-5530 Yvoir

Etude rétrospective de l'utilisation concomitante de médicaments aux propriétés anticholinergiques et d'inhibiteurs d'acétylcholinestérase dans la maladie d'Alzheimer et de leurs associations avec l'évolution du déclin cognitif

Emmanuel Cambier^a, Anne Spinewine^b, Benoit Bihin^c, Didier Schoevaerds^d

FR

RÉSUMÉ

L'objectif de cette étude rétrospective était d'investiguer l'association entre l'utilisation concomitante de médicaments ayant des actions opposées, à savoir des médicaments aux propriétés anticholinergiques et des inhibiteurs d'acétylcholinestérase, sur l'évolution des fonctions cognitives de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Lors de cette étude, nous avons également évalué l'évolution de la charge anticholinergique de patients suivis en hôpital gériatrique de jour sur une période de 18 mois, et ceci en utilisant deux échelles d'évaluation de la charge anticholinergique (ACB et MARANTE).

Parmi les 219 patients de l'étude, 105 (47%) étaient exposés à des médicaments avec des propriétés anticholinergiques, 156 patients recevaient des inhibiteurs d'acétylcholinestérase (ACEi) pour la première fois lors de leur première visite, alors que 63 étaient déjà sous traitement ACEi. Sur base du score MMSE, 117 patients avaient une démence légère et 102 une démence modérée.

Nous avons constaté que le score MMSE des patients, exposés ou non à des anticholinergiques, et recevant des ACEi pour la première fois, augmentait ou restait stable durant les premiers six mois de suivis, reflétant une amélioration ou un maintien des fonctions cognitives. L'effet potentiellement délétère des anticholinergiques a uniquement été observé chez les patients présentant une démence légère et recevant déjà des ACEi avant le début de l'étude. Des résultats similaires ont été obtenus en utilisant les échelles ACB et MARANTE bien que seulement un tiers des médicaments aux propriétés anticholinergiques prescrits chez les patients de l'étude étaient partagés par les deux échelles. Cette étude a également révélé que le pourcentage de patients exposés aux anticholinergiques restait stable, voire augmentait, pendant les 18 mois de suivi. Ceci représente pour le clinicien une réelle opportunité de reconsidérer la prescription de ces médicaments lors du suivi.

Concurrent use of anticholinergic drugs and acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease, and their association with the evolution of cognitive functions : Results from a retrospective study

ABSTRACT

This retrospective study sought to examine the association between anticholinergic load, acetylcholinesterase inhibitor use, and evolution of cognitive functions in patients with Alzheimer's disease. We likewise assessed the evolution of anticholinergic load over an 18-month follow-up period using two different scales (ACB and MARANTE).

Among 219 patients followed-up in a geriatric day hospital, 105 (47%) were exposed to anticholinergic drugs, 156 patients were prescribed acetylcholinesterase inhibitors for the first time at baseline, whereas 63 patients were already under acetylcholinesterase inhibitor therapy at baseline assessment. Based on MMSE scores at baseline, 117 patients had mild dementia and 102 moderate dementia.

We found that in patients receiving acetylcholinesterase inhibitors for the first time, the MMSE scores increased or remained stable during the first 6-month follow-up, even in patients previously exposed to acetylcholinesterase inhibitors. The potentially deleterious effects of anticholinergic exposure were only observed in patients with mild dementia who had been using acetylcholinesterase inhibitors before baseline assessment. Similar results were obtained using either ACB or MARANTE scales despite the fact that only one-third of all anticholinergic drugs reported in this study were shared by the two scales. This study additionally revealed that the anticholinergic load remained stable over the 18-month follow-up. For the clinicians, these data represent a real opportunity to reconsider their prescribing habits for drugs with anticholinergic properties.

AFFILIATIONS

^a Faculty of Medicine, Université catholique de Louvain, Belgium.

^b Pharmacy Department, CHU UCL Namur and Clinical Pharmacy Research Group, Louvain Drug Research Institute, Université catholique de Louvain, Belgium

^c Scientific Support Unit, CHU UCL Namur and Namur Research Institute for Life Sciences (NARILIS), University of Namur, Belgium.

^d Department of Geriatric Medicine, CHU UCL Namur, Belgium

Évaluation du PET/CT en fin de traitement à l'ère du PET/CT précoce dans le lymphome de Hodgkin classique en traitement de première ligne

Fiona Bodart, Marc André, André Bosly



INTRODUCTION

Le lymphome de Hodgkin classique est une hémopathie maligne curable, en traitement de première ligne, dans plus de 90% des cas aux stades localisés et 80% des cas aux stades avancés. Le PET/CT est devenu la technique d'imagerie essentielle dans la prise en charge des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique aux stades localisés et aux stades avancés. La réponse métabolique au PET/CT précoce, évaluée par l'échelle en 5 points de Deauville, est un facteur pronostique puissant et indépendant de la survie sans progression et est récemment apparue comme le facteur décisionnel principal pour adapter la stratégie thérapeutique au risque d'échec thérapeutique. Dans ce contexte, notre étude clinique rétrospective avait pour objectif principal d'évaluer le PET/CT en fin de traitement à l'ère du PET/CT précoce et pour objectif secondaire d'évaluer si la réalisation d'un PET/CT en fin du traitement peut être omise en cas de résultat négatif au PET/CT précoce (score de Deauville I-III).

MATÉRIEL ET MÉTHODES STATISTIQUES

Cent patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique diagnostiqué entre 2005 et 2016 compris et pris en charge au CHU UCL Namur sur le site de Mont-Godinne ont été inclus rétrospectivement. La relecture des images de PET/CT (réalisés lors du bilan d'extension initial, après deux à quatre cures de chimiothérapie et en fin de traitement), en utilisant l'échelle en 5 points de Deauville, a permis d'identifier la proportion de patients ayant conservé un résultat négatif au PET/CT en fin de traitement (DS I-III) après avoir présenté un résultat négatif au PET/CT précoce (DS I-III) et la proportion de patients réfractaires en fin de traitement (DSV) après avoir présenté un résultat négatif au PET/CT précoce (DS I-III). L'analyse de la survie globale et de la survie sans progression, selon la méthode Kaplan-Meier, en fonction des résultats au PET/CT précoce et au PET/CT en fin de traitement, a permis d'apprécier les performances pronostiques du PET/CT précoce et du PET/CT en fin de traitement.

RÉSULTATS

89.4% (N=76/85) des patients présentaient un résultat négatif au PET/CT précoce (DS I-III) et 85.6% (N=65/76) d'entre eux conservaient un résultat négatif au PET/CT en fin de traitement (DS I-III). 10.6% (N=9/85) des patients présentaient un résultat positif au PET/CT précoce (DS IV-V) et 44.4% (N=4/9) d'entre eux maintenaient un résultat positif au PET/CT en fin de traitement (DS IV-V). 2.5% (N=1/40) des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique aux stades localisés et 5.6% (N=2/36) des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique aux stades avancés étaient réfractaires en fin de traitement (DS V) après avoir présenté un résultat négatif au PET/CT précoce (DS I-III). Après un suivi médian de 69.7 mois, la survie sans progression à 5 ans en cas de résultat négatif au PET/CT précoce (DS I-III) était significativement supérieure à celle en cas de résultat positif au PET/CT précoce (DS IV-V) ($p=0.016$) (PFS à 5 ans de 90% contre 50%) et la survie sans progression à 5 ans en cas de résultat négatif au PET/CT en fin de traitement (DS I-III) était presque significativement supérieure à celle en cas de résultat positif au PET/CT en fin de traitement (DS IV-V) ($p=0.055$) (PFS à 5 ans de 88% contre 49%).

CONCLUSION

Nos résultats montrent que la probabilité de présenter un résultat positif au PET/CT en fin de traitement (DS IV-V) après avoir présenté un résultat négatif au PET/CT précoce (DS I-III) est extrêmement faible, et que les performances pronostiques du PET/CT précoce sont actuellement plus discriminantes que celles du PET/CT en fin de traitement en cas de résultat négatif au PET/CT précoce (DS I-III). La réalisation d'un PET/CT en fin de traitement peut donc être omise en cas de résultat négatif au PET/CT précoce (DS I-III), chez les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique aux stades localisés et avancés, en pratique clinique. Les résultats obtenus devraient toutefois être confirmés par d'autres études cliniques rétrospectives et par des études cliniques prospectives en raison d'une puissance limitée par la taille de la population étudiée sélectionnée.

MOTS-CLÉS ► Lymphome de Hodgkin classique, PET/CT précoce, PET/CT en fin de traitement, Échelle en 5 points de Deauville, Score de Deauville, [18F]-Fluorodéoxyglucose, Survie globale, Survie sans progression

End-of-treatment PET/CT assessment in the era of using early PET/CT during first-line therapy of classical Hodgkin lymphoma

INTRODUCTION

The classical Hodgkin lymphoma is a curable malignant hemopathy when using first-line therapy in over 90% of localized-stage cases and 80% of advanced-stage cases. The PET/CT has become the essential imaging technique in the management of patients with classical Hodgkin lymphoma at either localized or advanced stages. The early PET/CT metabolic response, assessed by the Deauville 5-point scale, is a powerful and independent prognostic factor in terms of progression-free survival, which was recently revealed to be the main decision factor when adapting the therapeutic strategy while taking into account the risk of treatment failure. Given this context, our retrospective clinical study primarily sought to assess end-of-treatment PET/CT in the era of using early PET/CT and, secondarily, to assess whether end-of-treatment PET/CT could be omitted in the presence of negative results at early PET/CT (Deauville score I-III).

MATERIAL AND STATISTICAL METHODS

Overall, 100 patients with classical Hodgkin lymphoma, diagnosed between 2005 and 2016 and managed at CHU UCL Namur on the Mont-Godinne site, were retrospectively included in the analysis. The rereading of PET/CT images, as performed during initial extension assessment, after two to four cycles of chemotherapy, and at end-of-treatment using the Deauville 5-point scale, enabled us to identify the proportion of patients who preserved a negative result at end-of-treatment PET/CT (DS I-III) whilst presenting a negative result at early PET/CT (DS I-III), as well as the proportion of refractory patients at end-of-treatment (DS V) whilst presenting a negative result at early PET/CT (DS I-III). The analysis of overall survival and progression-free survival by means of the Kaplan-Meier method, according to early PET/CT and end-of-treatment PET/CT results, permitted us to appreciate the prognostic performances of early PET/CT versus end-of-treatment PET/CT.

RESULTS

Overall, 89.4% (N=76/85) of patients exhibited a negative result at early PET/CT (DS I-III) and 85.6% (N=65/76) of them maintained a negative result at end-of-treatment PET/CT (DS I-III), whereas 10.6% (N=9/85) of patients exhibited a positive result at early PET/CT (DS IV-V) and 44.4% (N=4/9) of them maintained a positive result at end-of-treatment PET/CT (DS IV-V). Additionally, 2.5% (N=1/40) of patients with classical localized-stage Hodgkin lymphoma and 5.6% (N=2/36) with classical advanced-stage Hodgkin lymphoma were refractory at the end of treatment (DS V) after presenting a negative result at early PET/CT (DS I-III). After a median 69.7-month follow-up, the 5-year progression-free survival in case of a negative result at early PET/CT (DS I-III) was significantly higher in comparison to a positive result at early PET/CT (DS IV-V) ($p=0.016$) (5-year PFS: 90% versus 50%, respectively), and the 5-year progression-free survival in case of a negative result at end-of-treatment PET/CT (DS I-III) tended to be higher than in case of a positive result at end-of-treatment PET/CT (DS IV-V) ($p=0.055$) (5-year PFS: 88% versus 49%).

CONCLUSION

Our results clearly show that the probability of presenting a positive result at end-of-treatment PET/CT (DS IV-V) after presenting a negative result at early PET/CT (DS I-III) is extremely low, and that the prognostic performances of early PET/CT are currently more discriminating than those of end-of-treatment PET/CT in case of a negative result at early PET/CT (DS I-III). In clinical practice, performing an end-of-treatment PET/CT can therefore be omitted in the presence of a negative result at early PET/CT (DS I-III) in patients with classical Hodgkin lymphoma, either at localized or advanced stages. The results obtained should, however, be further confirmed by other retrospective clinical studies and, even more importantly, by prospective clinical studies, owing to our study's limited power due to the studied population's size.

AFFILIATIONS

CHU UCL Namur Site de Mont-Godinne, Service d'Hématologie et Service de Médecine nucléaire, avenue G. Thérassé 1, B-5530 Yvoir

KEY WORDS ► Classical Hodgkin lymphoma, early PET/CT, end-of-treatment PET/CT, Deauville 5-point scale, Deauville score, [18F]-fluorodeoxyglucose, overall survival, progression-free survival

Étude du profil lymphocytaire en situation de rechute précoce et tardive après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Pierre-Yves Sansen, Carlos Graux



INTRODUCTION

Le risque de rechute post-allogreffe de moelle dans un contexte de leucémie myéloïde aiguë (AML) varie entre 35 et 45% selon différentes variables considérées, et dépasse 50% dans le cas des syndromes myélodysplasiques (MDS). Une immunité anti-tumorale déficiente, au cœur d'interactions immunologiques complexes, en constitue l'une des causes majeures. Nous nous sommes intéressés au profil lymphocytaire de patients ayant rechuté après allogreffe de moelle dans un contexte d'AML ou de MDS ainsi qu'à des variables cliniques précises afin d'établir d'éventuelles corrélations clinico-biologiques. Cette analyse fait suite au protocole « DLI-Vidaza » ayant testé l'efficacité du Vidaza + DLI chez des patients rechuteurs, dont elle constitue en partie l'objectif tertiaire.

MÉTHODES

Pour ce faire, les prélèvements de 48 patients inclus dans l'étude DLI-Vidaza ainsi que de 9 patients rechuteurs tardifs hors-protocole ont été analysés par cytométrie en flux. L'analyse ciblait 35 populations lymphocytaires d'intérêt. 1/ Les lymphocytes régulateurs totaux (CD4⁺ FOXP3⁺) ainsi que les sous-populations définies par le couple CD26/CD39 (A/ mémoires CD45RO⁺ : CD26+CD39- (M1), CD26+CD39+ (M3), CD26-CD39+ (M4), CD26-CD39- (M2) ; B/ naïves CD45RA⁺ : CD26+CD39- (N1), CD26+CD39+ (N3), CD26-CD39+ (N4), CD26-CD39- (N2)) ; 2/ Les lymphocytes CD8⁺ totaux, CD28⁺, CD26+CD28⁺ et CD26+CD28⁻ ; 3/ Les lymphocytes CD4⁺ conventionnels et 4/ Les NKC. Dix variables cliniques d'intérêt ont été sélectionnées sur base de leur impact sur le profil lymphocytaire : l'âge et le genre du donneur/receveur, le régime de conditionnement pré-greffe (MA vs RIC), l'utilisation d'ATG, le matching HLA, le sex mismatch, le statut précoce ou tardif de la rechute, greffe

apparentée (R) vs non apparentée (UR). Trois « outcomes » cliniques ont par ailleurs été analysés (survie, GvHD et infections post-inclusion). Un test ANOVA de comparaison de moyennes ainsi qu'une analyse multivariée par MANOVA ont été employés pour établir les corrélations clinico-biologiques. Des méthodes annexes de visualisation par density plot et technique d'ACP (analyse en composantes principales) ont permis la visualisation des résultats statistiques. La méthode de Cox a permis le design de courbes de survie et la définition des hazard ratio (HR).

RÉSULTATS

Des dix variables cliniques testées, le statut de rechute tardive (> 12 mois) semble impacter le plus la répartition des sous-populations lymphocytaires (p-value = 0,00009). Les autres variables ne paraissent pas présenter d'impact significatif. Les patients rechuteurs tardifs montrent un taux de LyT FOXP3⁺ globalement plus bas. En ce qui concerne l'occurrence de GvHD et d'infections post-greffe, nous ne sommes pas parvenus à montrer une association avec le profil lymphocytaire constaté à la rechute, même si les populations régulatrices naïves N1/N2 tendent à être associées aux complications infectieuses (p-value = 0,015). L'analyse de la survie a par ailleurs révélé une association significative entre le ratio M4/M1 à la rechute et la survie post-rechute (p-value = 0,028). Les patients présentant un ratio M4/M1 élevé semblent en effet présenter une moins bonne survie comparativement aux patients avec un ratio plus bas (HR = 2,08). Des analyses supplémentaires sont nécessaires afin de préciser le rôle des populations mémoires dans la rechute post-greffe et leurs impacts sur les événements cliniques.

MOTS-CLÉS ► Leucémie myéloïde aiguë (LMA), syndrome myélodysplasique, immunité anti-tumorale, cytométrie de flux, greffe de moelle osseuse

Analysis of lymphocytes subpopulations in relapsed AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation

INTRODUCTION

Risk of relapse following allo-HSCT in AML management varies from 35 to 45%, exceeding 50% for myelodysplastic disorders (MDS). A defective anti-tumoral immunity, in link with complex immunological interactions, is one of the major factors implicated in relapse. We focused our research work on the lymphocytes of patients who relapsed following allo-HSCT, performed for either AML or high-risk MDS, and on specific clinical variables, with the aim to investigate potential clinico-biological correlations. This is a post-hoc analysis of the DLI-Vidaza study wherein the effectiveness of DLI + Vidaza in relapsing patients following alloSCT was investigated.

METHODS

To perform our analysis, samples from 48 patients included in the DLI-Vidaza study and from nine out-of-protocol patients who lately relapsed were analysed using flow cytometry. Thirty-five lymphocyte populations of interest were selected. 1/ Total regulatory T cells (CD4+ FOXP3+) and regulatory T cells divided by the CD26/CD39 markers (A/ memory (CD45RO+): CD26+CD39- (M1), CD26+CD39+ (M3), CD26-CD39+ (M4), CD26-CD39- (M2); B/ naives (CD45RA+): CD26+CD39- (N1), CD26+CD39+ (N3), CD26-CD39+ (N4), CD26-CD39- (N2)); 2/ Total CD8+ lymphocytes, CD28+, CD26+CD28+ et CD26+CD28-; 3/ Conventional CD4+; 4/ NKC. We focused on 10 clinical variables to study their impact on the distribution of lymphocytes: donor/ recipient age, graft conditioning regimen (MA vs. RIC), ATG use, HLA matching, gender mismatch, early/late relapse, and related (R) vs. unrelated (UR) donor. Three clinical outcomes were additionally considered (survival, GvHD, and infections).

An ANOVA and a MANOVA tests were employed to perform correlations between lymphocyte distributions and the selected clinical variables. Supplementary methods, such as density plot and PCA, were used to better visualize the statistical results. Cox's method enabled us to define survival curves and hazard ratios (HR).

RESULTS

Based on the ten variables tested, late relapse was shown to be the factor the most linked to lymphocyte distribution (p-value = 0.00009). The other variables were not likely to exert a significant impact on lymphocyte profiles. Patients who relapsed late exhibited mainly decreased FOXP3+ lymphocyte levels. Concerning GvHD and infection occurrences, we were unable to identify any association, even though naïve regulatory N1/N2 cells tended to be more associated with infectious complications (p-value = 0.015). On the other side, survival analyses revealed a significant association between the M4/M1 ratio and survival (p-value = 0.028). Patients with high M4/M1 ratios were likely to exhibit a higher mortality risk than those with low M4/M1 ratios (HR of 2.08). Complementary analyses are now required to better understand the exact role of M regulatory populations with respect to clinical events and relapse following allo-HSCT in the management of AML and high-risk MDS.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Hématologie, 1200 Bruxelles

La chirurgie transsphénoïdale pour la maladie de Cushing : résultats de 20 ans d'expérience monocentrique

Camille Brichard¹, M.D. ; Emmanuel Costa¹, M.D. ; Edward Fomekong¹, M.D.; Dominique Maiter², M.D., Ph.D. ; Christian Raftopoulos¹, M.D., Ph.D.

FR

INTRODUCTION

La maladie de Cushing se définit comme une sécrétion excessive, chronique, et inappropriée d'ACTH (adrénocorticotropine) d'origine hypophysaire, qui résulte d'une tumeur bénigne des cellules corticotropes de l'antéhypophyse. Il s'agit de la cause la plus fréquente de syndrome de Cushing endogène de l'adulte.

BUTS DE L'ÉTUDE

Cette étude a eu pour but d'évaluer, pour cette pathologie précise, les résultats des chirurgies trans-sphénoïdales sous microscopie et neuronavigation aux Cliniques universitaires Saint-Luc. Nous avons également évalué l'influence de notre stratégie chirurgicale sur les taux de rémission et la fonction hypophysaire sur le long terme.

PATIENTS ET MÉTHODES

Nous avons analysé de manière rétrospective les données disponibles concernant les 71 patients opérés par chirurgie trans-sphénoïdale dans le cadre d'une maladie de Cushing aux cliniques universitaires Saint-Luc entre 1996 et 2017. Les patients sont considérés en rémission lorsqu'on observe une normalisation des taux de cortisol plasmatique, de la cortisolurie de 24h, ou encore le besoin continu d'une substitution par hydrocortisone, et ceci durant une période de minimum 12 mois après la chirurgie.

RÉSULTATS

Le taux global de rémission, après une ou plusieurs chirurgie(s) si cela s'est avéré nécessaire, est de 83% (59 patients sur 71). Nous avons obtenu de meilleurs résultats pour les macro-adénomes avec un taux de 92.3%. Une période de rémission d'un an après une première chirurgie est associée, indépendamment du nombre de récidives

et de réinterventions chirurgicales, à un taux de rémission final de 95%. A contrario, lorsque la première intervention ne permet pas au patient d'entrer en rémission, même en réitérant la chirurgie afin de tenter de compléter le geste, le taux de rémission final n'est que de 36% (p-value <0,01). La cortisolémie matinale au 1er jour post-opératoire est significativement plus basse chez les patients du groupe en rémission (p-value <0,01). Néanmoins, parmi ce sous-groupe précis de patients, un faible échantillon présente une cortisolémie post-opératoire directe élevée (noneffondrée). Il s'agit principalement des patients chez qui le diagnostic a été réalisé plus tardivement. Enfin, nous obtenons dans notre cohorte un faible taux d'hypopituitarisme sur le long terme (9.7%).

CONCLUSION

La chirurgie trans-sphénoïdale est une méthode sûre et efficace de traiter la maladie de Cushing, permettant d'obtenir des taux globaux de rémission de 83%, et atteignant 92% pour les macro-adénomes. Une période de rémission après une première chirurgie est un facteur de bon pronostic et est corrélée avec un taux de rémission final de 95%, quel que soit le nombre de récidives. A contrario, lorsque la première chirurgie ne permet pas d'entrer en rémission, le taux de rémission final atteint seulement 36%. Bien qu'une valeur effondrée de cortisol plasmatique au jour 1 post-opératoire soit le meilleur marqueur précoce de rémission, une faible minorité de patients, qui se sont pourtant avérés rester en rémission sur le long terme, présentaient une cortisolémie élevée (ou plutôt non effondrée) en post-opératoire direct. Ceci peut plaider pour l'hypothèse d'une hyperplasie surrénalienne secondaire à une stimulation prolongée et expliquant une sécrétion autonome résiduelle, en l'absence de stimulation de l'axe hypophyso-surrénalien. Notre approche chirurgicale ciblée, sous microscopie et guidée par neuro-navigation, préférant toujours l'option d'une adénomectomie sélective, nous permet d'obtenir de faibles taux de complications et plus particulièrement d'hypopituitarisme, tout en gardant des taux de récurrence comparables à ceux retrouvés dans la littérature.

Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a single-center experience over 20 years

BACKGROUND

Cushing's disease (CD) is an endocrine disorder resulting from hypersecretion of adrenocorticotrophin hormone (ACTH) by a pituitary tumor. It is the most common cause of endogenous Cushing syndromes (CS).

AIMS OF THE STUDY

We investigated the outcome of patients who underwent microscopic-navigated transsphenoidal surgery (MN-TSS) for CD in our center, Saint-Luc Hospital (UCL Brussels), as well as the impact of our surgical strategy on remission rate and pituitary function.

PATIENTS AND METHODS

We retrospectively reviewed data from 71 consecutive CD patients (13 macroadenomas, 41 microadenomas, and 17 non visible adenomas) who underwent neuronavigation-assisted transsphenoidal surgery (TSS) in Saint-Luc Hospital between 1996 and 2017. Diagnosis was made using standard endocrinological criteria according to recent studies. True remission at follow-up was defined as normal fasting cortisol level, normal 24-hour urinary free cortisol (UFC), or continued need for hydrocortisone replacement for one-year post-surgery follow-up.

RESULTS

The overall remission rate (after one or more MN-TSS if needed) for our cohort was 83.1% (59 out of 71 patients). The highest remission rate was found in macroadenomas (92.3%), closely followed by microadenomas (85.4%) and non-visible adenomas (70.6%). Of the 12 patients who were

not in remission following repeated surgery, second-line therapies were chosen: Six patients underwent bilateral adrenalectomy, two were treated using radiotherapy, and four stabilized upon cortisol synthesis inhibitor (CSI) therapy. Successful first MN-TSS correlated with a high final remission rate of 95%, regardless the number of recurrences. On the other way, failed first TSS (persistent disease) correlated with a low final remission rate of 36% (p-value <0.01).

Although Day 1 cortisol levels were significantly lower in patients with long-term remission, high levels were still observed in a few patients, especially those with CD for many years. We found a low rate of postoperative pituitary long-term hypofunction (9.7%).

CONCLUSION

MN-TSS is a safe and effective procedure for CD management, enabling remission rates up to 83%, reaching even 92% for macroadenomas. One-year remission period after a first surgery was revealed correlating with a final remission rate of 95%, regardless the number of recurrences, whereas failed first MN-TSS correlated with a low final remission rate (36%). Although Day 1-morning cortisol value was shown to be the most significant predictor of long-term remission, in some patients with CD for many years, high cortisol levels were observed in the postoperative early days, likely due to secondary adrenal hyperplasia. Our focused approach, with microscope navigation, favoring selective adenomectomy as far as possible, has resulted in low rates of postoperative pituitary hypofunction, with a recurrence rate comparable to that reported in the scientific literature.

AFFILIATIONS

Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

1. Service de Neurochirurgie
2. Service d'Endocrinologie

KEY WORDS ► Transsphenoidal surgery, Cushing's disease, hypercorticism, cortisol, ACTH, macroadenoma, microadenoma, remission

Apport de la plateforme de posturographie dynamique computerisée Multitest® et de son logiciel PosturoPro® dans l'analyse des paramètres permettant de distinguer un comportement normal, pathologique d'origine vestibulaire et aphysiologique

Marie Warnier, Michel Debue, Naima Deggouj



INTRODUCTION

Les troubles de l'équilibre sont multifactoriels et leur prise en charge nécessite une évaluation exhaustive. Le système vestibulaire joue un rôle essentiel dans le contrôle postural. Certains patients tentent parfois d'imiter ce qu'ils supposent être de l'instabilité posturale. Il est donc important de pouvoir l'attribuer, ou non, à une origine vestibulaire. Cette exploration peut être réalisée, en complément du bilan clinique classique, par la posturographie dynamique computerisée.

OBJECTIF

L'objectif de notre travail consiste à établir des caractéristiques posturographiques permettant de distinguer un contrôle postural observé chez un patient atteint d'un déficit vestibulaire de celui rencontré chez un sujet sain et chez un sujet dont le contrôle postural est volontairement perturbé (dit aphysiologique).

MÉTHODOLOGIE

Nous avons choisi de travailler avec la plateforme de posturographie dynamique computerisée Multitest Framiral®. Cet outil analyse la contribution de chaque système sensoriel dans le contrôle postural à travers le test d'organisation sensorielle (SOT). Deux paramètres ont été étudiés dans chacune des six conditions du SOT : l'indice d'instabilité posturale (IIP) et le pourcentage de points de Hausdorff antéro-postérieurs. Notre travail rétrospectif a porté sur un échantillon de 45 patients, âgés entre 18 et 50 ans, ayant bénéficié d'une exploration sur plateforme en plus de la mise au point par des tests vestibulométriques. Parmi les 45 patients, 37 présentaient

une atteinte vestibulaire périphérique unilatérale aiguë et 8 une atteinte vestibulaire bilatérale. Ce groupe de patients a été comparé à un échantillon de 30 sujets normaux et 48 sujets simulateurs, âgés entre 18 et 30 ans, extraits d'une étude précédente. D'autre part, des sous-groupes ont été extraits du groupe pathologique en fonction du résultat normal ou pathologique des tests vestibulométriques et ont été comparés au groupe contrôle.

RÉSULTATS

Nous observons un *pattern* vestibulaire sur la plateforme qui caractérise le groupe pathologique. Il est associé à une préférence visuelle dans les atteintes vestibulaires unilatérales aiguës et à une dépendance visuelle dans les atteintes vestibulaires bilatérales. De plus, l'analyse de notre échantillon pathologique met en évidence l'existence d'une corrélation entre le contrôle postural et les résultats des tests vestibulométriques. Par ailleurs, une instabilité importante dans les conditions A (plateforme stable, yeux ouverts) et B (plateforme stable, yeux fermés) du SOT a été observée dans le groupe aphysiologique. Pour finir, plusieurs valeurs seuils ont été établies pour les IIP et le pourcentage de points de Hausdorff permettant, d'une part, la distinction entre un comportement normal et pathologique, et d'autre part, la distinction entre un comportement pathologique et aphysiologique.

CONCLUSION

La posturographie dynamique computerisée est un outil complémentaire pertinent dans l'investigation de la mise au point d'une instabilité.

MOTS-CLÉS ► Posturographie, déficit vestibulaire, Equitest®, Framiral®, équilibre, atteinte vestibulaire périphérique unilatérale aiguë, atteinte vestibulaire bilatérale

Usefulness of the computerized dynamic posturography platform in the analysis of parameters enabling the distinction between normal behavior, pathological behavior of vestibular origin, and non-physiological behavior

INTRODUCTION

The multitude of underlying diseases responsible for balance disorders requires an exhaustive assessment. The vestibular system constitutes a critical postural control mechanism. Of note, a certain number of patients may simply feign balance disorders. Balance control can be investigated through clinical assessment and by using computerized dynamic posturography, which provides a more global insight into the patient's ability to maintain equilibrium.

OBJECTIVE

Our study sought to 1) identify posturographic patterns in normal subjects, patients suffering from a vestibular disorder, and malingers ("non-physiologic" response) and to 2) establish clinical measures enabling us to differentiate among these three groups.

METHODOLOGY

In this study, the computerized dynamic posturography platform Multitest® from Framiral® was used through its Sensory Organisation Test (SOT). The data were analyzed in order to establish values for two parameters, namely postural instability index (IIP) and Hausdorff frequency, and to assess their diagnostic accuracy for documenting normal, non-physiological, or pathologic performances. Overall, 45 patients, 18- to 50-year-olds, attested by vestibulometric tests were compared to a control group made of 30 healthy

participants (18 to 30 years old) and to a non-physiological group made of 48 malingers (18- to 30-year-olds) with their diagnosis established in a previous study. In addition, subgroups were extracted from the pathological group according to normal or pathological outcome of the vestibulometric tests and compared to the control group.

RESULT

The vestibular pattern was observed in patients with ongoing vestibular system dysfunction. Patients with a recent unilateral peripheral vestibular deficit exhibited an increased rely on visual information, whereas a visual-dependent pattern was observed in patients with bilateral peripheral vestibular deficits. Moreover, correlations were established between vestibulometric tests and platform results. Besides, malingers performed significantly worse on a subtest A (stable platform with eyes open) and subtest B (stable platform stable with eyes closed). Results showed quantitative values useful for confirming a balance abnormality caused by a vestibular disorder (acute unilateral vestibular loss or bilateral vestibular hypofunction) or a non-physiological performance.

CONCLUSION

Computerized dynamic posturography proves to be a useful and complementary tool for assessing balance disorders.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint Luc, Service d'Oto-Rhino-Laryngologie, 1200 Bruxelles

KEY WORDS ▶ Posturography, vestibular dysfunction, acute vestibular syndrome, Equitest®, Framiral®, balance, unilateral vestibular dysfunction, bilateral vestibular dysfunction.

Traitement de la surcharge en fer post-transfusionnelle chez les patients pédiatriques en rémission de cancer

Marine Ponchon, Maëlle de Ville de Goyet, Bénédicte Brichard



INTRODUCTION

La surcharge en fer post-transfusionnelle est une complication fréquente chez les patients pédiatriques en rémission de cancer. Actuellement, aucun traitement de déplétion ferrique n'a été initié chez ces patients, hormis chez les patients greffés.

MÉTHODE

Seize patients présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle survenue dans le décours de leur traitement pour une tumeur solide, une leucémie, ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques diagnostiquée avant l'âge de 18 ans, ont été inclus prospectivement dans un programme de phlébotomies, ayant pour objectif l'atteinte d'une ferritinémie inférieure à 500 µg/L.

RÉSULTATS

Huit patients ont atteint une ferritine sérique inférieure à 500 µg/L. La ferritine moyenne a baissé de 1262 µg/L à 367 µg/L, ce qui représente un déclin de $67,05 \pm 10,72$ % par rapport à la valeur initiale. Ils ont eu 7 ± 4 phlébotomies. Le nombre de phlébotomies est fortement corrélé au volume de sang transfusé ($r = 0,65$; $p = 0,009$) et à la ferritinémie initiale ($r = 0,88$; $p = 0,000014$).

CONCLUSIONS

Les phlébotomies sont efficaces et bien tolérées chez les patients pédiatriques en rémission de cancer. Le nombre de phlébotomies nécessaire pour obtenir une normalisation de la ferritinémie est fortement corrélé à la ferritinémie initiale et au volume de sang transfusé.

MOTS-CLÉS ► Surcharge en fer post-transfusionnelle, phlébotomie, ferritinémie, saturation de la transferrine, pédiatrique, cancer, leucémie, greffe de cellules souches hématopoïétiques, volume de sang transfusé, étude prospective

Post-transfusional iron overload treatment in childhood cancer survivors

BACKGROUND

Transfusional iron overload is a common complication encountered in childhood cancer survivors. To date, no iron overload treatment has been initiated in these patients, except for hematopoietic stem cell transplanted patients.

METHODS

Overall, 16 patients with transfusional iron overload having occurred upon their treatment course for solid tumor, leukemia, or hematopoietic stem cell transplantation, diagnosed before the age of 18 years, were included prospectively in a phlebotomy program, aimed at achieving serum ferritin levels $<500\mu\text{g/L}$.

RESULTS

In total, eight patients achieved serum ferritin levels $<500\mu\text{g/L}$. Mean ferritin decreased from $1262\mu\text{g/L}$ to $367\mu\text{g/L}$, with a decline of $67.05\pm 10.72\%$ from baseline. These patients underwent 7 ± 4 phlebotomies, with the phlebotomy number strongly correlating with both the total volume of red blood cells transfused ($r = 0.65$, $p = 0.009$) and initial serum ferritin level ($r = 0.88$, $p = 0.000014$).

CONCLUSIONS

Phlebotomies are effective and well-tolerated in childhood cancer survivors. The number of phlebotomies required to achieve serum ferritin normalization strongly correlates with both initial serum ferritin and total volume of red blood cells transfused.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'hématologie et oncologie pédiatrique

KEY WORDS ► Post-transfusional iron overload, phlebotomy, ferritin, transferrin saturation, pediatric, cancer, leukemia, hematopoietic stem cell transplantation, transfused blood volume, prospective study



DR. GABRIELLE
CREMER
CONSULTING

MEDICAL EDITING

- Révision linguistique de textes scientifiques
- Adaptation aux instructions pour auteurs
- Soumission aux revues

MEDICAL TRANSLATION

- Traduction par des « native speakers »
- Relecture par un second linguiste
- Contrôle final par un médecin

MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications scientifiques
- Brochures d'information pour professionnels de santé
- Contenu éditorial pour sites internet

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

INFO@CREMERCONSULTING.COM

14 rue Sleidan · F-67000 Strasbourg
Tel. : +33 (0)3 88 35 14 72 · Mobile : +33 (0)6 24 63 03 40
www.cremerconsulting.com

 [CREMERCONSULTINGSARL](https://www.facebook.com/cremerconsultingsarl)

Phagothérapie : fondements, usages, limites et perspectives

Brieuc Van Nieuwenhuyse, Olga Chatzis, Patrick Soentjens, Alan Fauconnier, Etienne Sokal, Raymond Reding, Dimitri Van der Linden



Les infections bactériennes sont une cause majeure de mortalité et de morbidité après une transplantation hépatique. La plupart de ces infections survient dans les trente jours postopératoires. La patientèle de transplantation hépatique pédiatrique aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) provient majoritairement de pays non-membres de l'Union Européenne, et ces enfants sont fréquemment porteurs de bactéries antibiorésistantes au niveau du tube digestif.

L'émergence d'antibiorésistances chez les bactéries est un phénomène en constante augmentation, qui cause une morbidité-mortalité spécifique. Il touche toutes les bactéries, classes d'antibiotiques et régions du monde à divers degrés. De plus, l'arsenal antibiotique disponible pour traiter ces infections multirésistantes est de plus en plus réduit. Une recherche d'alternative aux antibiotiques est plus que nécessaire.

L'une de ces alternatives est la phagothérapie. Elle consiste à administrer certains types de virus bactériophages (ou « phages ») – virus omniprésents dans la nature où ils sont les « prédateurs » naturels des bactéries – à des fins bactériolytiques. Bien que découverte il y a plus de cent ans, la phagothérapie a été peu étudiée en Occident jusqu'au début du XXI^e siècle, pour des raisons complexes. Elle a connu un regain d'engouement récent face à la problématique d'antibiorésistance. Les phages possèdent des caractéristiques structurales, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques inédites et encore incomplètement connues, et leur utilisation doit tenir compte de ces spécificités autant que possible. Leur innocuité est solidement documentée. En effet, la littérature ne recense aucun effet indésirable imputable à leur administration à notre connaissance.

La littérature occidentale récente évaluant son efficacité *in vitro* et *in vivo* s'étoffe chaque jour. La plupart des résultats sont encourageants mais appellent des essais cliniques plus larges, rares jusqu'ici. En effet, la faisabilité de tels essais cliniques en Europe est limitée par le cadre réglementaire actuel. Celui-ci est complexe et en permanente évolution.

Une législation belge permet depuis peu l'usage de préparations magistrales de phages sous conditions, mais pas au sein d'essais cliniques. Notre projet de décolonisation digestive d'enfants en attente de transplantation hépatique, considéré comme essai clinique, n'a donc pas pu être validé. Il pourrait l'être à moyen terme grâce à plusieurs pistes que nous investiguerons prochainement.

À titre compassionnel, l'article 37 de la déclaration d'Helsinki a permis deux phagothérapies aux CUSL entre 2018 et 2019 : un cas d'ostéomyélite chronique avec application de phages *in situ* anti-*Staphylococcus aureus*, et un cas d'infection hépatique et systémique traitée par phages intraveineux et *in situ* anti-*Pseudomonas aeruginosa*. Le deuxième cas constitue probablement la phagothérapie IV la plus longue rapportée chez l'enfant (86 jours). L'analyse des résultats de ces deux cas est délicate pour plusieurs raisons, notamment l'utilisation concomitante d'antibiotiques. Une seconde raison plus complexe tient du choix de postulats thérapeutiques potentiellement incompatibles avec certaines propriétés des phages, notamment l'étranglement de leur spectre d'effet bactéricide. Aucun effet indésirable n'a été rapporté.

La compréhension de la biologie des phages, de leurs effets dans l'organisme, et des mécanismes d'émergence de résistances bactériennes aux phages (BPR) est en pleine expansion. Certaines zones grises persistent, notamment concernant la manière de gérer et de prévenir les BPR en pratique clinique, ainsi que concernant la compréhension des interactions entre phages et système immunitaire. De nombreuses recherches récentes ont par ailleurs ouvert la porte à d'autres applications originales sur le plan infectiologique, gastroentérologique, immunologique et oncologique, entre autres.

MOTS-CLÉS ► Bactériophage, phage, phagothérapie, antibiorésistance, antibiotique, bactéries multirésistantes, portage bactérien intestinal asymptomatique, transplantation hépatique, pédiatrie.

Phagothérapie: principes, usages, limitations, and perspectives

Post-operative bacterial infections are a major cause of morbidity and mortality in patients undergoing liver transplantation. Most of these infections occur upon the first 30 days post-transplantation. Most children undergoing liver transplant at the CUSL originate from outside of the European Union, and many of them carry antibiotic-resistant bacteria in their digestive tract.

Antibiotic resistance mechanisms emerging within bacteria is an ever-growing phenomenon. It is observed for every antibiotic class, in every bacterial class, and in every country at various degrees. Along with the decrease in newly available antibiotics, this has led to the emergence of bacterial infections that cannot be cured with any of the antibiotics currently available. Such situations carry specific morbidity and mortality risks. We, therefore, urgently need alternatives to antibiotics for managing these cases.

Phage therapy is one of them. It consists in administering bacteriophage viruses to kill infectious bacteria. Called “phages” in short, these are viruses that grow in every ecosystem on the planet, acting as bacteria’s natural predators. Although first described more than a century ago, this therapy has elicited little interest in the “Western” science world, for complex reasons. In the light of the aforementioned antibiotic resistance problematic, this therapy has recently regained some interest. Phages exhibit peculiar structures, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and they must be administered accordingly. The safety of their use has been universally reported so far. To our knowledge, there is no evidence at all in the entire accessible literature of undesirable effects linked to their administration.

Phage therapy’s efficiency has been increasingly studied by the Western scientific community in recent years. While most results appear encouraging, they call for confirmation by larger clinical trials, which remain scarce to this day.

Carrying out such trials proves to be a difficult task in the present state of phage regulation in Europe. These regulations are complex and in permanent change. The Belgian law has recently approved the use of magistral phage preparations under certain conditions, yet not in clinical trials. Our initial project of ours, aimed at eradicating the digestive carriage of specific bacteria in children awaiting liver transplant at the CUSL, was considered a clinical trial by the FAMHP and as such, has not been able to obtain validation as of now. We plan to shortly explore two possible solutions in order to change the given context.

Article 37 of Helsinki’s declaration has permitted two compassionate uses of phage therapy at the CUSL between 2018 and 2019. One case of chronic osteomyelitis with *in situ anti-Staphylococcus aureus phages*, and another case of hepatic and systemic infection treated by intravenous and *in situ anti-Pseudomonas aeruginosa phages*. With its 86 days, the latter case is, to our knowledge, the literature’s longest reported intravenous phage therapy administered to a child. Analysis of the results has proven suboptimal for various complex reasons, with antibiotic co-medication as one of them. Another could be the assumption of therapeutic postulates that do not take phages’ limits fully into account, as for example, their specifically narrow spectrum of bactericidal effects.

Phages’ biological aspects, *in vivo* effects, and bacterial phage resistance (BPR) mechanisms are becoming increasingly well understood. Some grey areas still persist and are awaiting further knowledge though, like BPR’s clinical implications and phage - immune system interactions. These areas are currently undergoing further investigation, whereas, in the meantime, several recent research groups have been thinking outside the box, unveiling new fields of potential phage use in infectiology, gastroenterology, immunology, and oncology, *inter alia*.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Pédiatrie, avenue Hippocrate 10, B1200 Bruxelles

KEY WORDS ► Bacteriophage, phage, phage therapy, antibacterial resistance, antibiotic, multi-drug-resistant bacteria, superbug, bacterial intestinal asymptomatic carriage, liver transplant, pediatrics.