

LES MEILLEURS MÉMOIRES DE RECHERCHE CLINIQUE DE L'ANNÉE 2016-2017 À L'HONNEUR

Ce numéro de juin perpétue la rubrique des résumés de recherche clinique ou MRC. Pour de nombreux étudiants, le mémoire de recherche clinique représente une étape importante de l'accomplissement des études de médecine et le résultat d'un travail de recherche original et de longue haleine.

Le Louvain Médical publie dans cette édition de juin les résumés des huit meilleurs travaux de recherche sélectionnés. Ces travaux concernent des horizons divers. Ils ont été retenus pour leur qualité, pertinence et rigueur.

Même si ces travaux sont 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 salués 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 2016-2017 : la commission des MRC est composée des Drs

M. Baeck	Ph. Hantson	M.C. Nassogne
Ch. Beauloye	C. Hermans	H. Nielens
I. Borbath	C. Hubinont	Ch. Pilette
A. Boschi	Y. Humblet	S. Pierard (USI cardio)
E. Constant	A. Ivanoiu	C. Pirard
P. Cornette	F. Jamar	A. Poncelet
O. Cornu	A. Jeanjean	F. Roelants (Anesth)
I. De Brauwer	A. Kartheuser	Ph. Rombaux
Ph. De Timary	B. Lauwerys	E. Schröder
M.M. Dolmans	D. Maiter (président)	F. Smets
D. Gruson	R. Menten	Y. Sznajer
		Ch. Vermynen

POWER ESSENTIAL



REMB.	PRIX PUBLIC MAI 2017
37,5 mg x 7 gélules (à lib. prol.)	Non remb. €6,83
75 mg x 28 gélules (à lib. prol.)	8 €10,21
75 mg x 56 gélules (à lib. prol.)	8 €20,13
75 mg x 98 gélules (à lib. prol.)	8 €25,89
150 mg x 28 gélules (à lib. prol.)	8 €17,98
150 mg x 56 gélules (à lib. prol.)	8 €24,98
150 mg x 98 gélules (à lib. prol.)	8 €49,46

Efexor-Exel : significativement plus rapide et plus puissant (que SSRI et placebo)⁽¹⁾

- Relation linéaire dose/efficacité grâce à sa double action⁽²⁾
- Efficacité à long terme prouvée⁽³⁾
- Sécurité cardiovasculaire : pas d'allongement de l'intervalle QT⁽⁴⁾

Pfizer's essentials. Essential for mental health.



(1) Thase ME et al, Remission rates during treatment with Venlafaxine or SSRI ; British Journal of Psychiatry, 2001 ; 178 : 234-41
 (2) Rudolph et al, A Randomized Placebo Controlled Dose Response Trial of Venlafaxine hydrochloride in treatment of MDD, J. Clin. Psy. ; 59:116-122 (1998)
 (3) Keller et al (2007), The prevention of recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine 2 years (Prevent) Study : outcomes from the 2 years and combined maintenance Phases, Clin Psychiatry 68
 (4) Castro et al (2013) : QT interval and antidepressant use : a cross sectional study of electronic health records, BMJ , 346, f288, 170527 May 2017.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT. Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée, Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée, Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Efexor-Exel 37,5 mg : Chaque gélule à libération prolongée contient 42,45 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 37,5 mg de venlafaxine base. Efexor-Exel 75 mg : Chaque gélule à libération prolongée contient 84,85 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 75 mg de venlafaxine base. Efexor-Exel 150 mg : Chaque gélule à libération prolongée contient 169,7 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 150 mg de venlafaxine base. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 3. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Gélule à libération prolongée. Efexor-Exel 37,5 mg : Gélule opaque avec tête grise claire et corps pêche, avec les inscriptions « W » et « 37,5 », marquées à l'encre rouge, gélule en gélatine, taille 3. Efexor-Exel 75 mg : Gélule opaque pêche, avec les inscriptions « W » et « 75 », marquées à l'encre rouge, gélules en gélatine, taille 1. Efexor-Exel 150 mg : Gélule opaque orange foncé, avec les inscriptions « W » et « 150 », marquées à l'encre blanche, gélule en gélatine, taille 0. **4. DONNÉES CLINIQUES. 4.1 Indications thérapeutiques.** Traitement des épisodes dépressifs majeurs. Pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs. Traitement du trouble d'anxiété généralisée. Traitement du trouble d'anxiété sociale. Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie. **4.2 Posologie et mode d'administration. Épisodes dépressifs majeurs** La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 375 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. Si cela se justifie sur le plan clinique en raison de la sévérité des symptômes, la posologie peut être augmentée à intervalles de temps plus rapprochés, en respectant un minimum de 4 jours. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **Trouble d'anxiété généralisée** La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **Trouble d'anxiété sociale** La posologie recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Il n'a pas été démontré que des posologies plus élevées permettent d'obtenir un bénéfice additionnel. Cependant, chez certains patients qui ne répondent pas à la posologie initiale de 75 mg/jour, une augmentation de la dose peut être envisagée jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. La posologie peut être augmentée par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **Utilisation chez les patients âgés** Aucun ajustement spécifique de la dose de venlafaxine n'est considéré comme nécessaire sur le seul critère de l'âge du patient. Cependant, la prudence s'impose au cours du traitement de patients âgés (par ex. : en raison du risque d'insuffisance rénale, de l'éventualité de modifications liées à l'âge de la sensibilité et de l'affinité des neurotransmetteurs). La posologie minimale efficace devra toujours être utilisée et les patients devront être attentivement surveillés lors de toute augmentation de posologie. **Utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans** La venlafaxine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. Les études cliniques contrôlées chez les enfants et les adolescents présentant un épisode dépressif majeur n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de la venlafaxine et ne soutiennent pas son utilisation chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'efficacité et la sécurité d'emploi de la venlafaxine dans d'autres indications chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique** D'une manière générale, une réduction de la posologie de 50% doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. En raison de la variabilité interindividuelle de la clairance, une adaptation individuelle de la posologie paraît néanmoins souhaitable. Les données concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées. La prudence est recommandée et une réduction de plus de 50% de la posologie doit être envisagée. Le bénéfice potentiel devra être soupesé au regard du risque en cas de traitement de patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale** Bien qu'aucune adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant un taux de filtration glomérulaire (GFR) entre 30 et 70 ml/min, la prudence est conseillée. Chez les patients hémodialysés et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min), la posologie devra être réduite de 50%. Du fait de la variabilité interindividuelle de la clairance chez ces patients, il est souhaitable d'adapter la posologie au cas par cas. **Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de la venlafaxine** L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par la venlafaxine, la posologie devra être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de survenue de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). En cas de symptômes mal tolérés après une diminution de dose ou lors de l'interruption du traitement, le retour à la posologie précédemment prescrite peut être envisagé. Par la suite, le médecin pourra reprendre la diminution de la posologie, mais à un rythme plus progressif. **Voie orale.** Il est recommandé de prendre les gélules à

libération prolongée de venlafaxine au cours d'un des repas, si possible à heure fixe. Les gélules doivent être avalées entières avec un peu de liquide, et ne doivent être ni coupées, ni écrasées, ni croquées ou dissoutes. Les patients traités par des comprimés de venlafaxine à libération immédiate peuvent passer aux gélules à libération prolongée de venlafaxine, à la posologie quotidienne équivalente la plus proche. Par exemple, des comprimés à libération immédiate de 37,5 mg de venlafaxine en deux prises par jour peuvent être remplacés par des gélules à libération prolongée de 75 mg de venlafaxine en une prise quotidienne. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires. Les gélules de venlafaxine à libération prolongée contiennent des sphéroïdes qui libèrent lentement le médicament dans l'appareil digestif. La fraction insoluble de ces sphéroïdes est éliminée et peut être retrouvée dans les selles. **4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. L'association à un traitement par inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, se manifestant notamment par une agitation, des tremblements et une hyperthermie. La venlafaxine ne doit pas être débutée dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible. La venlafaxine doit être arrêtée au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO irréversible (voir rubriques 4.4 et 4.5). **4.8 Effets indésirables.** Au cours des études cliniques, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées (> 1/10) ont été les nausées, la sécheresse buccale, les céphalées et l'hypersudation (incluant les sueurs nocturnes). Les réactions indésirables ci-après, par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10000, < 1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections hématologiques et du système lymphatique **Très rare** : Thrombocytopenie, **Rare** : agranulocytose*, anémie aplasique*, neutropénie*, pancytopenie* Affections du système immunitaire **Rare** : Réaction anaphylactique* Affections Endocriniennes **Rare** : sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique* **Très rare** : augmentation de la prolactine dans le sang* Troubles du métabolisme et de la nutrition **Fréquent** : Perte d'appétit **Rare** : Hyponatrémie* Affections psychiatriques **Très fréquent** : insomnie **Fréquent** : Confusion*, Dépersonnalisation*, Anorgasmie, Diminution de la libido, Nervosité, Insomnie, Rêves anormaux, agitation* **Peu fréquent** : Hallucinations, déréalisation, agitation, Trouble de l'orgasme, Apathie, manie, Bruxisme* **Rare** : Délire* **Fréquence indéterminée** : Idées et comportements suicidaires*, agressivité* Affections du système nerveux **Très fréquent** : Sensations vertigineuses, sédation, Céphalées*** **Fréquent** : Akathisie*, Tremblements, Paresthésies, Dysgueusie **Peu fréquent** : Syncope, Myoclonies, Troubles de la coordination et de l'équilibre*, Dyskinésie* **Rare** : Syndrome neuroleptique malin*, syndrome sérotoninergique*, convulsions, dystonie* **Très rare** : Dyskinésie tardive* Affections oculaires **Fréquent** : Troubles visuels, incluant vision trouble*, Mydriase, Troubles de l'accommodation **Rare** : Glaucome à angle fermé* Affections de l'oreille et du labyrinthe **Fréquent** : Tinnitus* **Fréquence indéterminée** : Vertiges Affections cardiaques **Fréquent** : Palpitations* Tachycardie **Rare** : Fibrillation ventriculaire, Tachycardie ventriculaire*, torsades de pointes*, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme* Affections vasculaires **Fréquent** : Hypertension, bouffées de chaleur **Peu fréquent** : Hypotension orthostatique, hypotension* Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales **Fréquent** : Bâillements Dyspnée* **Rare** : Eosinophilie pulmonaire*, pneumopathie interstitielle* Affections gastro-intestinales **Très fréquent** : Nausées, sécheresse buccale, constipation, **Fréquent** : Diarrhée*, Constipation **Peu fréquent** : Hémorragie gastro-intestinale **Fréquence indéterminée** : Pancréatite* Affections hépatobiliaires **Peu fréquent** : anomalies des tests de la fonction hépatique* **Rare** : hépatite* Affections de la peau et des tissus sous-cutanés **Très fréquent** : Hypersudation* (incluant sueurs nocturnes) **Fréquent** : Eruption, Prurit* **Peu fréquent** : Angio-œdème*, Réaction de photosensibilité, Erythème, Urticaire*, Alopecie* **Rare** : Syndrome de Stevens-Johnson*, Érythème polymorphe*, Syndrome de Lyell* Affections musculo-squelettiques et systémiques **Fréquent** : Hypertonie **Rare** : Rhabdomyolyse Affections du rein et des voies urinaires **Fréquent** : retard mictionnel, rétention urinaire, Pollakiurie* **Peu fréquent** : Incontinence urinaire* Affections des organes de reproduction et du sein **Fréquent** : ménorragies*, métrorragies*, Troubles de l'éjaculation, Trouble érectile Troubles généraux et anomalies au site d'administration **Fréquent** : Asthénie, fatigue, frissons* **Très rare** : Hémorragie muqueuse* Investigations **Fréquent** : Augmentation de la cholestérolémie Prise de poids, perte de poids **Très rare** : Allongement du temps de saignement* Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par la venlafaxine ou peu de temps après son arrêt (voir rubrique 4.4). *** Dans les essais cliniques regroupés *, l'incidence des céphalées dans le groupe venlafaxine et dans le groupe placebo était similaire. L'arrêt de la venlafaxine (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à des symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment observées sont : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (y compris paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, vertiges, céphalées et syndrome grippal. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés et disparaissent spontanément, cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Par conséquent, lorsque le traitement par la venlafaxine n'est plus nécessaire, il est conseillé de diminuer progressivement la posologie (voir rubriques 4.2 et 4.4). **Patients pédiatriques** En général, le profil d'effets indésirables de la venlafaxine (dans des essais contrôlés contre placebo) chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) était similaire à celui observé chez les adultes. Comme chez les adultes, perte d'appétit, perte de poids, augmentation de la pression artérielle, et augmentation du cholestérol dans le sang ont été observés (voir rubrique 4.4). Des réactions indésirables à type d'idées suicidaires ont été observées dans les essais cliniques pédiatriques. Une augmentation des cas d'hostilité et, principalement dans le trouble dépressif majeur, d'auto-agressivité, a également été rapportée. En particulier, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients pédiatriques : douleur abdominale, agitation, dyspepsie, ecchymoses, épistaxis et myalgies. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE239337, Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE196524, Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE196533, Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422003, Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422012, Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE421994. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION.** Date de première autorisation : Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée : 29/07/2002, Efexor-Exel 75 mg/150 mg gélules à libération prolongée : 16/11/1998 Date du dernier renouvellement : 17/04/2015. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 05/2016.**



170527 May 2017

Suivi à long terme et évaluation des dimensions de la crosse aortique après cure de dilatation de l'aorte ascendante

Quentin Binet^{1,2}, Christophe de Meester^{1,2}, Geoffrey Colin³, David Vancraeynest^{1,2}, Laurent de Kerchove⁴, Anne-Catherine Pouleur^{1,2}, Agnès Pasquet^{1,2}, Bernhard L. Gerber^{1,2}, Gébrine El Khoury⁴ and Jean-Louis Vanoverschelde^{1,2}.

Promoteur: Pr. Jean-Louis Vanoverschelde



AVANT-PROPOS

Il existe deux types de cure chirurgicale d'une dilatation de l'aorte ascendante. Le premier consiste à remplacer uniquement l'aorte ascendante, alors que le second comporte également un remplacement de l'hémi-arche aortique afin de prévenir une dilatation et/ou dissection future à ce niveau. Cependant, cette seconde chirurgie est beaucoup plus lourde pour le patient et implique des techniques plus complexes.

Jusqu'à présent, aucune étude n'a pu montrer une dilatation significative de la crosse aortique dans le décours d'un remplacement de l'aorte ascendante. Dans notre centre, la cure chirurgicale se fait donc principalement par le seul remplacement de la partie dilatée.

OBJECTIFS

Par le suivi des dimensions de l'aorte thoracique après chirurgie de l'aorte ascendante, nous souhaitons déterminer s'il est approprié ou non de pratiquer systématiquement un remplacement de l'hémi-arche aortique comme il est coutumier dans d'autres centres, notamment en cas de bicuspidie aortique.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude monocentrique avec un registre prospectif. Un *follow-up* téléphonique est organisé pour 397 patients ayant bénéficié d'un remplacement de l'aorte ascendante aux Cliniques Universitaires Saint-Luc entre 1995 et 2012. Après vérification des critères d'exclusion, les patients sont invités à réaliser un CT-scanner ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) avec injection de produit de contraste afin d'évaluer les dimensions de leur aorte thoracique. A la fin du recrutement, 123 patients (dont 61 avec bicuspidie aortique) avaient bénéficié d'une imagerie de leur aorte thoracique à une durée médiane de 5.3 (0.0 - 17.9) années après chirurgie. Lorsqu'elles étaient disponibles, les images pré-opératoires de la même modalité ont été comparées.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Une analyse de survie sur les 397 patients ayant bénéficié d'une cure d'anévrysme de l'aorte ascendante montre une mortalité opératoire de 3.0%. La survie globale à 12 ans est de 75± 4%, contre 88% pour la population générale matchée pour l'âge et le sexe.

Les diamètres aortiques au niveau des sinus de Valsalva, de la jonction sino-tubulaire et de l'aorte ascendante sont inférieurs à ceux présentés en pré-opératoire ($p < 0.0001$). A l'inverse, la crosse aortique ($p = 0.018$) et l'aorte descendante ($p = 0.023$) présentent une majoration minimale (moins de 1mm en moyenne) mais significative de diamètre en post-opératoire. Ces résultats sont à interpréter en regard de l'évolution naturelle des diamètres de l'aorte thoracique avec l'âge (environ 1mm par décade).

Le *follow-up* des 397 patients opérés ne révèle qu'une réopération tardive pour dilatation de la crosse aortique, mais le patient ne présentait ni une valve aortique bicuspidie ni une maladie de la matrice extracellulaire. 5 patients ont développé une dissection de la crosse aortique, desquels 4 ont bénéficié d'un traitement conservateur.

CONCLUSION

Au vu des résultats de cette étude, il n'est pas raisonnable de réaliser systématiquement un remplacement de l'(hémi-)arche aortique en cas de dilatation de l'aorte ascendante. En effet, le suivi à long terme ne montre en moyenne qu'une majoration négligeable cliniquement du diamètre de la crosse aortique et la survenue d'accidents aortiques aigus au niveau de la crosse n'est pas supérieure dans les cas de bicuspidie aortique.

Long-term follow-up and evaluation of aortic arch dimensions in patients after ascending aorta replacement

BACKGROUND

There are two types of surgical cure for an ascending aorta dilatation. The first one consists in replacing only the dilated ascending aorta. The second one is completed by a hemiarch replacement in order to prevent future arch dilatation and/or dissection but this means more complex surgical techniques and a heavier operative risk. Our primary aim is to assess if the aortic arch presents a significant dilatation following the replacement of the ascending aorta and hereby identify if it is necessary to systematically perform a hemiarch replacement, as is customary in some centers, for example if there is a bicuspid aortic valve.

METHODS

This is a monocentric study with a prospective register. 397 patients who underwent an ascending aorta downsizing between 1995 and 2012 were studied. Post-operative thoracic aorta computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) was performed in 123 patients (of which 61 have a bicuspid aortic valve) at a median follow-up of 5.3 years (0.0 - 17.9 years). When available, pre-operative imaging of the same modality was compared to subsequent imaging.

RESULTS

Survival analysis of the 397 operated patients shows an operative mortality of 3.0% and an overall survival of $75\% \pm 4\%$ at 12 years, compared to 88% for age and sex-matched Belgian population.

Aortic diameters measured at Valsalva's sinuses, sino-tubular junction and ascending aorta were lower than in pre-operative settings ($p < 0.001$). Conversely, the aortic arch ($p = 0.018$) and the descending aorta ($p = 0.023$) indicated a clinically minor (less than 1mm on average) but statistically significant diameter increase. These results should be interpreted in the light of the natural evolution of thoracic aortic diameters with age (approximately 1mm per decade). The follow-up of 397 operated patients highlights 1 late reoperation for arch dilatation, but the patient had nor a bicuspid aortic valve nor a conjonctive tissue disease. 5 patients presented an aortic arch dissection of which 4 were treated conservatively.

CONCLUSION

This study supports that it is not reasonable to systematically replace the aortic hemiarch when confronted with a surgical ascending aorta dilatation. Indeed, patients who underwent surgical cure for ascending aorta dilatation will on average develop a clinically negligible dilatation of aortic arch diameters. Moreover, acute aortic arch syndromes do not occur more frequently in patients with bicuspid aortic valves.

AFFILIATIONS

- ¹ Pôle de Recherche Cardiovasculaire, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique
- ² Service de Cardiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
- ³ Service de Radiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
- ⁴ Service de Chirurgie Cardio-vasculaire, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

Évaluation de la compliance au protocole de réhabilitation rapide en chirurgie colorectale ou Fast-Track et ses répercussions postopératoires

Cédric Trefois¹, Daniel Léonard², Audrey Hartman², Christophe Remue², Radu Bachmann², Nora Abbes Orabi², Fernande Lois³, Patrice Forget⁴, Alex Kartheuser²

Promoteurs : Pr. Alex Kartheuser et Pr. Daniel Léonard



INTRODUCTION

Le Fast-Track (FT) est une approche périopératoire multimodale qui a pour but de réduire la réponse physiologique du stress chirurgical et par conséquent d'améliorer les suites postopératoires. Notre but est d'évaluer l'effet de la compliance aux mesures périopératoires sur les suites postopératoires et d'identifier d'éventuels items susceptibles d'influencer les suites postopératoires.

MÉTHODES ET PATIENTS

Il s'agit d'une étude rétrospective de patients consécutifs ayant bénéficié d'une chirurgie colique dans le cadre du protocole de réhabilitation rapide ou Fast-Track (FT) entre 2007 et 2013. Les données sur les caractéristiques démographiques, sur l'adhérence au protocole, sur les complications postopératoires et sur la durée d'hospitalisation ont été récoltées. Une analyse univariée et multivariée a été réalisée afin de déterminer la valeur prédictive sur les suites postopératoires et la durée d'hospitalisation de la compliance au FT ainsi qu'aux différents items du protocole.

RÉSULTATS

Notre étude comporte 157 hommes et 127 femmes, avec un âge moyen de 59 ans. La compliance médiane au protocole est de 18 items sur 19. La durée médiane d'hospitalisation est de 3 jours (2-49). Le taux global de complications est de 34,9% et 7,4% des patients présentent un score Dindo-Clavien >2. Les facteurs de risque de développer une complication postopératoire sont le sexe masculin ($p=0,038$), le nombre de comorbidité ($p=0,00877$), la présence d'une néoplasie ($p=0,0069$) et la laparotomie ($p=0,015$). Une plus grande compliance au protocole FT réduit le risque de complications ($p=0,00004$), leur sévérité ($p=0,002$) et la durée d'hospitalisation ($p=<0,00001$). Nous n'avons pas pu identifier d'item du protocole à risque d'influencer les suites postopératoires.

CONCLUSION

Une plus grande adhérence au protocole FT diminue les complications postopératoires et la durée d'hospitalisation. Nos résultats suggèrent que l'application du protocole dans son ensemble améliore davantage les suites postopératoires.

Evaluation of the compliance of enhanced recovery after colorectal surgery or Fast-Track and its postoperative repercussions

BACKGROUND

Fast Track (FT) is a multimodal perioperative approach which aims to optimize physiologic response to the surgical stress and consequently improve postoperative outcome. Our goal was to analyse the effect of compliance to the FT protocol on postoperative outcome and to identify specific FT measures able to influence outcome.

PATIENTS

This retrospective study involves a cohort of consecutive patients who underwent colorectal surgery within a FT protocol between 2007 and 2013. Besides basic demographics, adherence to protocol, postoperative complications and postoperative hospital stay (POHS) were recorded. Both univariate and multivariate analysis were performed to determine the effect of the FT protocol compliance and of specific FT items on surgical outcome and POHS.

RESULTS

There were 157 men and 127 women with a mean age of 59 years. Compliance to the FT protocol reached a median of 18 out of 19 items. The median hospital stay was 3 days (2 – 49). Overall complications rate was 34.9% and 7.4% when Dindo-Clavien classification > 2 was considered. Risk factors of postoperative complications were male sex ($p=0.038$), laparotomy ($p=0.015$), neoplasia ($p=0.007$) and number of comorbidities ($p=0.009$). Higher compliance to the FT protocol is associated with a reduction of the complication rate ($p<0.001$), the severity of complication ($p=0.002$) and the POHS ($p<0.001$). We have not been able to identify a higher risk of postoperative influence of any specific FT measure.

CONCLUSION

Greater adherence to FT protocol is associated with a decreased risk of postoperative complications and POHS. Our results suggest an application of the protocol as a whole improves postoperative outcome.

AFFILIATIONS

- ¹ Etudiant, Université catholique de Louvain, Belgique
- ² Unité de Chirurgie Colorectale, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
- ³ Service d'Anesthésiologie et Réanimation, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
- ⁴ Service d'Anesthésiologie et Réanimation, Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), Vrije Universiteit Brussel (VUB), Bruxelles, Belgique

Gradation des tumeurs neuroendocrines du pancréas par ponction à l'aiguille fine sous guidage écho-endoscopique : implications pronostiques

Laure Boutsen*, Ivan Borbath**, Anne Jouret-Mourin*, Aline Van Maanen*** et Birgit Weynand****

Promoteur : Pr. Birgit Weynand

Co-promoteur : Pr. Ivan Borbath



INTRODUCTION

Les tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNETs) sont gradées histologiquement selon les recommandations 2010 de l'OMS par évaluation du Ki67-labelling index (Ki67-LI) sur pièce de résection chirurgicale (G1 : Ki67-LI < 2% ; G2 : 3-20%, G3 : > 20%). La technique de ponction à l'aiguille fine s'est développée ces dernières années pour permettre la récolte sous écho-endoscopie de matériel cytologique (Endoscopic Ultrasound guided Fine Needle Aspiration ou EUS-FNA). Si beaucoup d'études se sont penchées sur la validité diagnostique de l'EUS-FNA, peu en ont étudié l'utilité pronostique. Ce travail s'inscrit dans la poursuite d'une publication antérieure de notre groupe [1] ayant étudié la valeur pronostique du Ki67-LI sur EUS-FNA de 46 pNETs (dont 33 résectionnées). L'objectif primaire est d'étudier la comparaison entre le Ki67-LI cytologique et histologique (à la fois en termes de grade mais aussi de valeurs brutes). Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact de la taille tumorale et du nombre de cellules comptées sur le résultat de Ki67-LI sur FNA et d'estimer la survie globale et sans progression de tous les patients de la cohorte.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Entre 1996 et 2013, 102 tumeurs neuroendocrines du pancréas (101 patients dont 57 opérés) ont été récoltées rétrospectivement de façon multicentrique. Le bilan diagnostique devait comprendre une EUS-FNA. Le Ki67-LI cytologique a été évalué sur les 102 ponctions par comptage manuel au microscope d'environ 200 cellules et dans un sous-groupe de 29 tumeurs (14 opérées) sur > 2000 cellules. Chez les patients opérés, le Ki67-LI a été évalué sur les pièces chirurgicales (au moins 2000 cellules comptées) et comparé avec le Ki67-LI de la FNA. L'évolution clinique a pu être suivie pour tous les patients jusque juin 2016.

RÉSULTATS

Le grade cytologique obtenu par EUS-FNA est confirmé à l'histologie sur pièce de résection chirurgicale dans 39/57 cas, reflétant un taux de concordance de 68.4% avec le seuil de 3% entre G1 et G2 (72% avec le seuil de 5%). L'accord entre

les grades cytologiques et histologiques est significatif, à la fois pour les seuils de 3% ($k=0.434$, $p<0.001$) et 5% ($k=0.354$, $p<0.001$). La corrélation entre les valeurs brutes de Ki67-LI est également significative ($r=0.443$, $p=0.001$) et se renforce avec l'augmentation du nombre de cellules comptées ($r=0.574$, $p<0.001$ après exclusion des FNA contenant < 200 cellules ; $r=0.824$, $p<0.001$ pour les comptages > 2000 cellules). La taille tumorale est significativement plus petite en cas de gradations cytologiques et histologiques concordantes (26 vs. 35mm, $p=0.023$, seuil 5%). Trente-huit des 101 patients sont décédés avec un suivi médian de 70.5 mois. La survie globale (OS) médiane de la cohorte est de 235.30 mois. L'analyse de Log Rank ($p<0.001$) a pu identifier une OS significativement différente entre les différents grades tumoraux évalués sur la cytoponction, à la fois en utilisant le seuil de 3% (G1 235.30 mois, G2 68.68 mois et G3 10.95 mois) et de 5% (G1 235.30 mois, G2 36.35 mois et G3 10.95 mois ; HR 3.78 et 12.55). La survie sans progression (PFS) médiane est significativement meilleure (Log Rank $p<0.001$) pour les patients G1 sur FNA que G2 (39.80 mois) et G3 (10.07 mois) (HR vs. G1 : 2.61 et 14.70).

CONCLUSION

Il apparaît que la gradation cytologique des pNETs est mieux corrélée à l'analyse histologique lorsque la taille tumorale est plus petite et le nombre de cellules comptées plus important. Les erreurs de gradations qui persistent sont majoritairement des tumeurs G2 sur pièce opératoire, classées G1 à la FNA en raison de l'hétérogénéité des lésions. Néanmoins, la cytoponction est un outil efficace pour distinguer un groupe de patients de bon pronostic (G1) et un groupe de patient de plus mauvais pronostic (G3), à la fois en termes de survie globale et de survie sans progression. Les patients avec une tumeur neuroendocrine de grade 2 et 3 ont 3.78x et 12.55x plus de risque de décès que les patients G1 et sont 2.6x et 14.7x plus à risque de progression. Nos résultats apportent au clinicien un élément pronostique complémentaire lui permettant d'adapter son choix thérapeutique.

[1] Weynand B., Borbath I., Bernard V., et al. Pancreatic neuroendocrine tumour grading on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: high reproducibility and inter-observer agreement of the Ki-67 labelling index. *Cytopathology* 2014, 25:389-95.

Prognostic relevance of pancreatic neuroendocrine tumors grading on EUS-FNA

BACKGROUND AND OBJECTIVES

Background and objectives : In the WHO 2010 classification, resection specimens of pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) are graded using the Ki67-labeling index (Ki67-LI) (G1 : Ki67-LI < 2% ; G2 : 3-20%, G3 : > 20%). These past few years, endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) has become an important diagnostic tool of pNETs by collecting cytological samples. Although many studies have considered the diagnostic accuracy of EUS-FNA, only few have dealt with grading of pNETs in EUS-FNA. This study is an extension of a previously published paper from our team [1] that assessed prognostic value of Ki67-LI on EUS-FNA in 46 pNETs (of which 33 were surgically resected). The aim of this study is to compare (grades and raw values of) Ki67-LI on cytological analysis (FNA) with the ones obtained on surgical specimens. Analysis regarding influence of tumor size and number of counted cells in FNA grading will secondly be addressed, along with overall survival (OS) and progression free survival (PFS) estimates of all patients based on cytological grade.

METHODS

Between 1996 and 2013, 102 pNETs from 101 patients (57 required surgery) were retrospectively included in this multicentered study. All of them underwent EUS-FNA (22 or 25-gauge needle) at the time of diagnosis. Cytological Ki67-LI was evaluated on FNA material of the 102 tumors (200 cell count). In a subgroup of 29 FNA specimens, more than 2000 cells were counted (14 patients underwent surgery). For patients who underwent surgery, Ki67-LI of resected tumor was assessed (more than 2000 counted cells) and compared with Ki67-LI of the corresponding FNA specimen. All patients were followed-up until June 2016.

RESULTS

Cytological grade was consistent with histological grade in 39/57 cases hence a concordance rate of 68.4% when using a 3% cut-off between G1 and G2 tumors (72% if the cut-off is 5%). Agreement between FNA grade and surgical specimen was significant using a 3% ($k=0.434$, $p<0.001$) or a 5% cut-off ($k=0.354$, $p<0.001$). Concerning Ki67-LI absolute values, correlation remained significant ($r=0.443$, $p=0.001$) and raised when more tumor cells were counted ($r=0.574$, $p<0.001$ when FNA samples with less than 200 cells were excluded; $r=0.824$, $p<0.001$ when including only cases with more than 2000 counted cells). Mean tumor size was significantly smaller when cytological and histological grading was consistent (26 vs. 35mm, $p=0.023$, 5% cut-off). Thirty-eight of 101 patients died during a median follow-up of 70.5 months. The median overall survival (OS) of the entire population is 235.30 months. OS is significantly different between tumor grades based on cytological Ki67-LI (log rank test, $p<0.001$) with a 3% cut-off (G1 235.30 months, G2 68.68 months and G3 10.95 months) and a 5% cut-off (G1 235.30 months, G2 36.35 months and G3 10.95 months; HR vs. G1 : 3.78 and 12.55). The median progression free survival (PFS) is significantly greater (log rank test, $p<0.001$) for patients with a G1 tumor than for those with a G2 (39.80 months) or a G3 (10.07 months) tumor (HR vs. G1 : 2.61 and 14.70).

CONCLUSIONS

The current results indicate that pNETs cytological grading is accurate when tumor size is < 2 cm and more tumor cells are counted on FNA. Discrepancies are seen among G2 tumors that are often considered G1 on FNA material due to tumor heterogeneity. Nevertheless EUS-FNA is a valuable tool to distinguish patients with a good (G1 tumors) or a poor (G3 tumors) prognosis, in terms of both OS and PFS. Patients with G2 and G3 pNET have respectively 3.78 and 12.55 times higher risk of death than G1 patients and are 2.6 and 14.7 times more at risk of disease progression. Our results show that EUS-FNA is helpful to clinicians by providing important prognostic information leading to adequate therapeutic decisions.

[1] Weynand B., Borbath I., Bernard V., et al. Pancreatic neuroendocrine tumour grading on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: high reproducibility and inter-observer agreement of the Ki-67 labelling index. *Cytopathology* 2014, 25:389-95.

AFFILIATIONS

Services d'Anatomie Pathologique* et de Gastroentérologie**, Statistical Support Unit, Institut Roi Albert II***, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels.

Pathologische Ontleedkunde****, UZ Leuven, Leuven, Belgium

Style de vie des étudiants en Médecine à l'Université catholique de Louvain (UCL)

Maëlle Serrano¹

Promoteurs: Guy Beuken MD, Louis Van Maele MD²

FR

INTRODUCTION

De nombreux travaux ont montré que les études de médecine sont réalisées dans des conditions peu optimales, qui pourraient même être néfastes à la santé des étudiants. Le but de cette étude est donc d'évaluer le style de vie global des étudiants en médecine à l'Université catholique de Louvain (UCL), et de voir si le style de vie des cohortes en début et en fin d'études est différent.

MÉTHODES

Une étude transversale a été effectuée via le questionnaire d'évaluation du style de vie « FANTASTIC ». Ce questionnaire a été proposé aux étudiants de médecine à l'UCL entre la 2^e et la 6^e année sous la forme d'un questionnaire en ligne auto-administré, disponible pendant 15 jours en octobre 2015. Les réponses ont été collectées automatiquement puis étudiées via les programmes Excel et SPSS.

RÉSULTATS

Le score FANTASTIC moyen global obtenu est de 68,78 (sur 100 points), ce qui est considéré comme étant un « bon » style de vie (taux de participation de 57,9% (N=1231)). Il n'y a pas de différence significative entre les hommes et les femmes en fonction du score total, mais une grande divergence a été révélée dans les sous-domaines du style de vie. Il y a une

différence significative de style de vie entre les années de médecine, allant de 67,06±8,83 pour la 2^e année à 69,74±8,63 pour la 6^e année (p=0,004, Effect size = 0,013). Parmi les données démographiques, l'indice de masse corporelle (IMC), le pays d'origine, et la présence d'une pathologie chronique nécessitant une prise quotidienne de médicaments paraissent tous significativement liés au score. L'estimation personnelle de son propre style de vie semble être un bon reflet du style de vie objectivé par le FANTASTIC.

CONCLUSION

D'après cette étude, il apparaît que théoriquement le style de vie des étudiants en médecine est significativement meilleur dans les dernières années d'études que dans les premières, tout en ayant un retentissement faible en réalité. Beaucoup de différences entre les domaines ont aussi été démontrées, confirmant entre autres le lien mis en évidence dans la littérature entre le niveau de stress ressenti par les étudiants de médecine et leur style de vie. La question reste donc de comprendre la raison de la diminution du stress ressenti chez les étudiants à l'UCL, contrairement à l'augmentation généralement constatée. Une ébauche d'explication de ce paradoxe pourrait être la transition entre un programme des études médicales en 7 ans, à un programme en 6 ans dans les cohortes considérées. D'autres explications pourraient être avancées, et de nouvelles recherches devraient être effectuées pour expliquer ce résultat inattendu.

Lifestyle of Medical Students at the catholic University of Louvain (UCL)

BACKGROUND

Many studies have shown that medicine is generally taught in sub-optimal conditions that may have an effect on the health of the students themselves. The aim of this study is therefore to evaluate the global lifestyle of medical students at the Université catholique de Louvain (UCL), and to see whether or not the lifestyles of student cohorts at the beginning and end of their studies are different.

METHODS

A cross-sectional study was carried out using the FANTASTIC Lifestyle Assessment Inventory, or "FANTASTIC". It was given out to UCL medical students between the 2nd and 6th years as an online self-administered questionnaire. It was available during 15 days in October 2015. Responses were automatically compiled and studied via Excel and SPSS programs.

RESULTS

The mean FANTASTIC score obtained was 68.78 (out of 100 points), which is considered as a « good » lifestyle (57.9% participation rate (N=1231)). There was no significant difference between men and women according to the global lifestyle score, yet many differences were encountered when examining individual lifestyle domains. The lifestyle score improves for student cohorts between the beginning and end of their studies,

starting at 67.06±8,83/100 for 2nd year students and rising to 69.74±8,63/100 for 6th year students (p=0,004, Effect size = 0,013). Demographic factors have an impact on the scores observed: a student's body mass index (BMI), their country of origin and the absence of chronic illness needing daily medication were three factors which significantly affected the results. One's personal estimation of one's lifestyle corresponds well with the objective evaluation obtained by the FANTASTIC.

CONCLUSION

According to this study, it appears that theoretically, the lifestyle of medical students is significantly better at the end of their studies than it is at the beginning. However, in reality the observed difference is very small, and may have only limited meaning. That being said, many differences between lifestyle domains were encountered, and the observed link in literature between stress and student's lifestyle was indeed found. The resulting question stays: why the reduced stress levels in UCL students, when other studies show an increase in stress as the years of study go by? A possible explanation to this question could be the transition between a 7 year program to a 6 year one, between the studied medical cohorts. Many other reasons could account for this paradox, and further studies should be carried out to explain these unexpected findings.

AFFILIATIONS

- ¹ Université catholique de Louvain , B-1200 Bruxelles
- ² Université catholique de Louvain, Centre académique de médecine générale, B-1200 Bruxelles

Impact de la fluoroscopie robotisée tridimensionnelle intra-opératoire dans l'implantation d'électrodes de stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson

Jean Ruwet¹, Dorota Tassigny¹, Maxime Delavallée¹, Anne Jeanjean², Christian Raftopoulos¹

Promoteur : Pr. Christian Raftopoulos

Co-promoteur : Dr. Maxime Delavallée

FR

INTRODUCTION

L'implantation d'électrodes de stimulation cérébrale profonde au niveau du noyau sous-thalamique est une technique valablement reconnue dans le traitement de la maladie de Parkinson réfractaire aux traitements médicamenteux. Différentes techniques existent et se distinguent notamment par le type d'anesthésie, l'utilisation du *microelectrode recording*, l'acquisition des images post-opératoires, ... Le but de ce travail est d'évaluer une procédure d'implantation d'électrodes DBS sous anesthésie générale avec ciblage du noyau sous-thalamique réalisé par fusion des images RMN pré-opératoires et CT pré-implantatoires et vérification du placement des électrodes par fusion des images Zeego post-implantatoires avec la RMN pré-opératoire.

MÉTHODES ET PATIENTS

À ce jour, 17 patients ont bénéficié de l'opération avec un follow-up d'au moins 6 mois. Cette cohorte comprend 4 femmes et 13 hommes atteints d'une maladie de Parkinson depuis en moyenne 10,5 années (6-15). La moyenne d'âge est de 58,6 ans (41-69). Tous les patients ont bénéficié d'une implantation d'électrodes dans les deux noyaux sous-thalamiques. Chaque patient a subi une évaluation clinique pré-opératoire et à 6 mois post-opératoires.

RÉSULTATS

Le score UPDRS moyen à 6 mois post-opératoires est de 11,8, 8,5 et 5,6 pour les UPDRS II, III et IV respectivement, ce qui représente une réduction de 50,1% pour l'UPDRS II, 79,5% pour l'UPDRS III et 48,9% pour l'UPDRS IV. La dose moyenne de L-dopa post-opératoire est de 635,3mg (180-1800), soit une diminution de 40,4% par rapport aux doses pré-opératoires. La durée de la chirurgie est en moyenne de 240,6 min (185-325). L'irradiation moyenne d'un patient est de 21,5 mGy (5-40,3) lors de l'acquisition des images post-implantatoires via l'Artis Zeego, soit en moyenne 22,5% moins irradiant que si l'acquisition des images avait été faite par un CT. Dans les complications, on note un épisode de confusion post-opératoire transitoire,

une infection de boîtier au staphylocoque doré nécessitant le remplacement de celui-ci et une embolie pulmonaire bilatérale d'évolution favorable. Une électrode a dû être remplacée chez un patient suite à une position suboptimale après le contrôle par imagerie Zeego.

DISCUSSION

En termes d'amélioration de l'état clinique, nos résultats (50,1% pour l'UPDRS II, 79,5% pour l'UPDRS III et 48,9% pour l'UPDRS IV) sont en accord avec ceux retrouvés dans la littérature (12-66% pour l'UPDRS II, 25-69% pour l'UPDRS III et 19-71% pour l'UPDRS IV). De même, la réduction de 40,4% de la dose de L-dopa observée dans notre cohorte est comparable aux chiffres publiés dans la littérature (19-71%). Le gain d'irradiation de 22,5% pourrait encore être plus prononcé si toutes les acquisitions d'images Zeego étaient réalisées en mode *Head Care fusion* permettant une moindre irradiation (réduction de 75%) pour une qualité d'image suffisante. Le temps opératoire est significativement réduit par rapport à notre ancienne procédure (sous anesthésie locale avec évaluation clinique per-opératoire et RMN de contrôle hors de la salle d'opération) durant en moyenne 7h contre 240,6 minutes avec la technique actuelle. L'originalité de la technique réside dans l'absence d'utilisation du MER, le recours à l'anesthésie générale, le ciblage et la vérification de la position des électrodes par fusion d'images à une RMN pré-opératoire et l'acquisition des images post-implantatoires par fluoroscopie directement en salle d'opération.

CONCLUSION

Cette technique présente de nombreux avantages par rapport aux autres méthodes existantes tout en offrant des résultats cliniques similaires, à savoir : une diminution du temps opératoire et donc du risque de complications, une réduction du risque d'hémorragie, une irradiation moindre du patient et un plus grand confort pour le patient et le chirurgien.

Impact of intraoperative robotized 3D fluoroscopy in implantation of deep brain stimulation electrodes for Parkinson's disease

INTRODUCTION

Implantation of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus is a recognized treatment for medically intractable Parkinson's disease. There are several procedures which mainly differ by type of anesthesia, use of microelectrode recording, postoperative images acquisition, etc. This work presents a procedure of DBS lead implantation under general anesthesia with targeting of the subthalamic nucleus based on preoperative MRI fused with stereotactic preoperative CT and verification of lead position based on fused preoperative MRI with postoperative 3D Zeego images.

METHODS AND PATIENTS

So far, 17 patients have received this procedure with a follow-up of at least 6 months. This cohort consists of 4 women and 13 men with an average age of 58.6 years (41-69). The mean duration of the Parkinson's disease was 10.5 years (6-15). Each patient was implanted bilaterally. Each patient went through a preoperative and a 6-months postoperative clinical evaluation.

RESULTS

The mean 6-months postoperative UPDRS score is 11.8, 8.5 and 5.6, respectively for UPDRS II, III and IV. This represents a reduction of 50.1% for UPDRS II, 79.5% for UPDRS III and 48.9% for UPDRS IV. The mean postoperative L-dopa dose is 635.3 mg (180-1800). Compared to preoperative doses, this represents a decrease of 40.4%. The mean surgery time is 240.6 min (185-325). During postoperative Zeego images acquisition, the mean irradiation of each patient is 21,5 mGy (5-40.3). This is 22.5% less irradiating than a CT. Regarding operative complications, we observe one transient episode of confusion, one implanted pulse generator staphylococcus aureus infection that we had to remove and one

bilateral pulmonary embolism. We had to adjust the position of one electrode after a suboptimal position detected on our postoperative Zeego images.

DISCUSSION

Regarding the improvement of clinical status, our results (50.1% for UPDRS II, 79.5% for UPDRS III and 48.9% for UPDRS IV) are comparable with the literature (12-66% for UPDRS II, 25-69% for UPDRS III and 19-71% for UPDRS IV). In our cohort, L-Dopa dose reduction reaches 40.4% and is comparable to figures published in the literature (19-71%). The mean radiation reduction is 22,5% and could have been more important if we had selected the mode *Head Care fusion* for each postoperative Zeego images acquisition. This mode allows a sufficient image quality for a smaller level of irradiation (reduction of 75%). The mean operative time (240.6 min) is significantly reduced compared to the operative time of our previous procedure under local anesthesia with preoperative clinical evaluation of the patient and postoperative MRI outside operative room (about 7 hours). The originality of our procedure stems from the absence of use of MER, implantation under general anesthesia, targeting and verification of lead position by fused images with preoperative MRI and postoperative fluoroscopy images acquisition without leaving operating theater.

CONCLUSION

In comparison with other techniques, our procedure shows the same clinical results and offers: a reduced operative time, a lower risk of hemorrhage, less irradiation and a procedure that is more comfortable for patients than local anesthesia.

AFFILIATIONS

- ¹ Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Département de Neurochirurgie, B-1200 Bruxelles
- ² Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Département de Neurologie, B-1200 Bruxelles

Les travaux d'Arthur Van Gehuchten concernant la neurosyphilis, plus qu'un trésor historique, une œuvre toujours d'actualité ?

Claire Ledouble, Anne Jeanjean, MD, PhD.

Promoteur : Pr. Anne Jeanjean



OBJECTIF

Ce mémoire historique permet au lecteur de redécouvrir la sémiologie de la neurosyphilis du XIX^e et du XX^e siècle et de voir son évolution jusqu'à nos jours. Ce travail aborde également les grandes avancées scientifiques dans le monde de la neurologie durant ces deux siècles. Il met en évidence ces avancées en regardant l'évolution des théories scientifiques concernant la neurosyphilis. Arthur Van Gehuchten (1861-1914), neurologue belge et Professeur de neurologie à l'Université Catholique de Louvain, est une figure marquante de la neurologie au XIX^e siècle. Il nous a laissé de nombreux textes scientifiques et une multitude d'illustrations concernant les pathologies neurologiques, qui sont la base de notre analyse. Son travail concernant la neurosyphilis est riche d'enseignements encore pertinents de nos jours.

CONTEXTE

La syphilis, dont les premières traces écrites trouvées en Europe datent de la fin du XV^e siècle, est une maladie vénérienne très répandue au XIX^e siècle. Aucun traitement efficace n'est connu à l'époque et ses atteintes neurologiques sont donc fréquemment rencontrées. Il faut attendre 1905 pour que Schaudinn et Hoffman identifient enfin l'agent causal de la syphilis : *Le Treponema pallidum pallidum*. Un an plus tard, August Wassermann, Albert Neisser et Carl Bruck développent un test diagnostique : la réaction de Wassermann. Malgré ces avancées majeures et étant donné l'absence de traitement, la neurosyphilis reste un problème significatif pour les neurologues du début du XX^e siècle. Les tableaux cliniques rencontrés sont impressionnants et les descriptions sémiologiques de l'époque sont particulièrement riches.

De nos jours, malgré l'introduction de la pénicilline, des cas de neurosyphilis continuent d'apparaître. Cette pathologie et sa clinique étaient bien connues au XIX^e siècle mais semblent être tombées dans l'oubli de nos jours. Actuellement, il existe donc un véritable risque de manquer le diagnostic. Un rappel des signes cliniques de la neurosyphilis ainsi qu'une idée du diagnostic différentiel reste donc utile pour le clinicien.

MÉTHODE

Pour avoir une idée précise des connaissances de l'époque concernant la neurosyphilis, ce mémoire se base sur l'analyse des travaux d'Arthur Van Gehuchten (1861-1914). Ses deux ouvrages de référence '*L'Anatomie du système nerveux de l'homme*' et '*Les Maladies Nerveuses*' ainsi que les cinq articles scientifiques concernant la neurosyphilis qu'il a rédigés sont notre base de travail. Nous avons donc recherché ces documents dans les archives et nous les avons ensuite analysés. De plus, une des richesses des travaux d'Arthur Van Gehuchten est leur illustration. Outre les schémas, Arthur Van Gehuchten n'hésite pas à prendre des photographies de ses patients, de ses dissections ou de ses expériences animales pour faciliter la compréhension du lecteur. Dans un souci didactique, il va jusqu'à filmer ses patients pour permettre à ses étudiants d'avoir une meilleure compréhension des signes sémiologiques. Ces 548 vidéos et plus de 630 photographies, retrouvées sans dossier médical associé, ont été rassemblées à l'Université Catholique de Louvain et constituent un héritage historique inestimable.

En se basant sur les descriptions sémiologiques d'Arthur Van Gehuchten, nous avons retrouvé dans ces documents iconographiques 43 séquences cinématographiques et 41 photographies de patients présentant une symptomatologie compatible avec la neurosyphilis. Dans notre mémoire, nous analysons et comparons les descriptions sémiologiques et illustrations d'Arthur Van Gehuchten avec les présentations de la neurosyphilis que l'on rencontre dans la littérature scientifique actuelle. Ceci nous permet de voir jusqu'à quel point le travail de Van Gehuchten reste d'actualité.

CONCLUSION

Les travaux d'Arthur Van Gehuchten nous montrent qu'en plus d'être un scientifique mondialement reconnu, ce scientifique belge est un innovateur. Il nous offre une base de travail riche et précise pour analyser la neurosyphilis et son expression avant l'ère de la pénicilline. Même s'il faut rester critique vis-à-vis des critères diagnostiques de l'époque et garder en tête une série de diagnostics différentiels, les travaux d'Arthur Van Gehuchten nous offrent une description sémiologique 'typique' de la neurosyphilis (et surtout du tabès) qui mérite d'être gardée en tête par tout clinicien.

Arthur Van Gehuchten's work about neurosyphilis, more than an historical treasure, a work still relevant?

OBJECTIVE

The purpose of this historical master thesis is to rediscover the medical semiology of the neurosyphilis during the XIXth and XXth centuries and to see its evolution up to the present day. This work also approaches the great scientific breakthroughs, particularly in neurosciences, made during those two centuries. We can see those advances through the evolution of the scientific theories concerning neurosyphilis. Arthur Van Gehuchten (1861-1914), a Belgian neurologist and a Professor of neurology at the Université Catholique de Louvain (UCL), is an emblematic figure of the Neurology during the XIXth century. He left many documents and illustrations concerning neurological diseases which are the basis of our analysis. His work about the neurosyphilis is rich in useful lessons, still relevant for the present caregivers.

CONTEXT

The syphilis was a widespread venereal disease during the XIXth century. There was no efficient cure and the syphilis often evolved until the neurological stage of the disease. In 1905, Schaudinn and Hoffman identified the causal organism of syphilis : *Treponema Pallidum Pallidum*. One year later, August Wassermann, Albert Neisser and Carl Bruck developed a diagnostic test : the Wassermann reaction. Despite those major steps, no treatment was yet developed and the neurosyphilis was still a significant problem for the neurologists at the beginning of the XXth century. The clinical presentations were impressive and the descriptions of the symptoms were detailed and comprehensive at that time. Nowadays, despite the introduction of the penicillin treatment, new cases of neurosyphilis are still diagnosed. This disease and its clinical presentation were well known during the XIXth century but they seem to have been forgotten nowadays. The right diagnosis could thus be missed! Remembering the clinical signs of the neurosyphilis as well as its differential diagnosis is still useful for the clinician.

METHOD

The main source of this master thesis is the work of Arthur Van Gehuchten. Their analysis offers a precise idea of the knowledge of the time concerning the neurosyphilis. His two masterpieces '*L'anatomie du système nerveux de l'homme*' and '*Les Maladies Nerveuses*' as well as his five scientific articles concerning neurosyphilitic patients represent the basis of our work. These documents were found in the archives and then deeply analyzed. Moreover, one of the riches of Arthur Van Gehuchten's work resides in its illustration. Arthur Van Gehuchten drew diagrams and took photographs of his patients, his dissections and his animal experimentation. He wanted to facilitate the understanding of his work. In order to be more didactic, he filmed his patients to show the clinical examination to his students. Among those films, 548 cinematographic sequences and more than 630 photographs were found without any related medical file. They have been gathered at the UCL. This collection is an inestimable historical heritage. Thanks to the clinical descriptions of Arthur Van Gehuchten, we have found 41 photographs and 43 cinematographic sequences of patients with symptoms corresponding to those of the neurosyphilis among those iconographic documents. In this master thesis, we have analyzed and compared the semiotic descriptions and the illustrations of Arthur Van Gehuchten with neurosyphilitic presentations met in the current scientific literature. So we can see how far Arthur Van Gehuchten's work remains valid till today.

CONCLUSION

Arthur Van Gehuchten was a world-famous scientist. His work is a proof of his pioneer's spirit. He offers us a precise and brilliant base of work to analyze the neurosyphilis and its expression at that time. Even if we have to be critical about the diagnostic criteria from this period and to keep in mind the differential diagnosis, Arthur Van Gehuchten's work offers us a semiotic description of 'typical' neurosyphilis (and mostly tabes) that should be known by every clinician.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, département de Neurologie, B-1200 Bruxelles

Syndrome de Guillain-Barré : étude rétrospective des patients admis aux Cliniques universitaires Saint-Luc entre 1978 and 2013

Nikola Tomagová., MD; Peter Van den Bergh, MD, PhD

Promoteur : Pr. Peter Van den Bergh

FR

Le syndrome de Guillain-Barré (GBS) et ses variantes cliniques (GBS paraparétique, syndrome de Miller Fisher, parésie bifaciale avec paresthésies) représentent aujourd'hui des affections neurologiques bien connues par les professionnels de la santé. La prise en charge de ces maladies s'est considérablement améliorée au cours des dernières années. Les échelles pronostiques ont été élaborées afin de prédire l'évolution clinique, respiratoire en particulier. Dans cette étude rétrospective nous décrivons les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, nosologiques et pronostiques du GBS et de ses sous-types cliniques dans une cohorte de 162 patients admis aux Cliniques universitaires Saint-Luc entre 1978 et 2013.

L'âge médian du GBS (typique et paraparétique confondus) dans notre étude est de 51 ans. La distribution d'âge montre deux tranches d'âge avec une incidence élevée de GBS typique: le premier pic d'incidence a été détecté entre 30 et 35 ans, le deuxième entre 55 et 75 ans. Le rapport homme:femme était de 1,3:1. La plupart des cas de GBS et de ses variantes cliniques s'est manifestée en hiver, mais la variation saisonnière n'a pas été statistiquement démontrée. Plus de la moitié des patients (53,7%) rapportent avoir souffert d'une infection endéans les 30 jours avant le début de la maladie. Les infections respiratoires ont été les antécédents infectieux les plus fréquents, suivies, en deuxième place, par les infections gastro-intestinales. Des paresthésies avant même le début de la faiblesse ont été

décrites par 56,3% des patients souffrant du GBS typique. La notion de douleur avant le début de la faiblesse a été rapportée par 37% des patients et était associée principalement au GBS typique. Le dysfonctionnement des nerfs crâniens peut survenir dans le cadre de GBS. Dans notre étude 43% des patients en ont souffert, le nerf facial étant le plus fréquemment affecté.

La totalité des patients inclus dans notre étude ont atteint le nadir endéans les 4 semaines après le début de la faiblesse. Seize cas de dysautonomie ont été détectés et un lien a été démontré entre le dysfonctionnement du système autonome et une admission aux soins intensifs. Le GBS a été associé à la présence d'anticorps anti-GM1, tandis que le sérum des patients souffrant du syndrome de Miller Fisher contenait principalement les anticorps anti-GQ1b. Les facteurs suivants ont été associés à un besoin de ventilation mécanique : MRC sum score bas et GBS-Disability Score élevé au moment de l'admission à l'hôpital, progression rapide de la maladie, déficience des nerfs crâniens, aréflexie et dysautonomie. Des fluctuations cliniques liées au traitement ("treatment-related fluctuations", TRF) ont été détectées chez 4% des patients traités par immunoglobulines intraveineuses et ont été considérées comme faisant partie de l'évolution monophasique.

Notre étude propose un résumé des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques du syndrome de Guillain-Barré et de ses sous-types.

Guillain-Barré syndrome : a retrospective study of patients admitted to the University hospitals St-Luc between 1978 and 2013

Guillain-Barré syndrome (GBS) and its clinical variants (paraparetic variant, Miller Fisher syndrome, bifacial weakness with paresthesias) are rather well-known medical afflictions nowadays. Disease management has become more efficient in recent years, and creation of several clinical scales helps to predict patients' clinical and especially respiratory outcomes. In the present retrospective study we describe the basic epidemiological, clinical, nosological and some of the prognostic features of GBS and its clinical subtypes in a study cohort of 162 patients admitted to University hospital Saint-Luc between 1978 and 2013. The majority of analyses were performed both in the overall cohort and in separate clinical subgroups.

The median age of GBS patients (typical and paraparetic confounded) was 51 years. A bimodal age distribution has been observed in our study: a peak incidence was observed between ages 30-35 and another one was detected between ages 55-75. Male:female ratio in our cohort was 1,3:1. Most of the cases of GBS and its variants occurred during the winter, but no statistically significant seasonal variation was detected. More than a half (53,7%) of the patients reported having suffered from an infection within 30 days before onset of disease. The most frequent preceding infectious event in this study was respiratory infection, followed by gastrointestinal infection in

the second place. Paresthesias before onset of weakness were rather frequent with 56,3% of typical GBS patients describing this symptom. Pain before onset of weakness was reported by 37% of patients and was associated mainly with typical GBS. Cranial nerve dysfunction might be one of the symptoms of GBS. In our study, 43% of patients developed such a dysfunction, the facial nerve being most commonly affected. All patients included in this study reached their nadir within 4 weeks after onset of weakness. The median time interval between onset and nadir was 7 days. Sixteen cases of dysautonomia were detected in our study and autonomic dysfunction was associated with intensive care unit admission. GBS was strongly associated with anti-GM1 antibodies, whereas serum of Miller Fisher syndrome patients contained mainly anti-GQ1b antibodies. Low MRC sum scores and high GBS disability scores at hospital admission, rapid disease progression, cranial nerve deficiency, areflexia and dysautonomia were all associated with the need for mechanical ventilation. Treatment-related fluctuations (TRF) concerned 4% of patients treated by intravenous immunoglobulins (IVIg) and were considered as a monophasic course of disease.

This retrospective study reviews a large variety of epidemiological, clinical and prognostic features of GBS and its clinical variants.

AFFILIATIONS

Centre de Référence Neuromusculaire, Service de Neurologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles

Le décodage facial dans la schizophrénie dépend des déficiences du traitement visuel de base

Jan-Baptist Belge^a, Pierre Maurage^b, Camille Manginckx^b, Dominique Leleux^c, Benoit Delatte^d, Eric Constant^a

Promoteur: Pr. Eric Constant

Co-promoteur: Pr. Pierre Maurage

FR

Que la schizophrénie soit caractérisée par un déficit important dans le décodage des expressions faciales émotionnelles (EFE) est bien connu. Néanmoins, il n'est pas encore clair si ce déficit est spécifique pour la reconnaissance des émotions ou causé par une déficience plus générale dans le traitement visuel ou faciale. Cette étude a été conçue pour clarifier cette question.

Trente-deux sujets souffrant de schizophrénie comparés à 32 sujets contrôlés sains, ont exécuté plusieurs tâches, évaluant la reconnaissance des deux aspects faciaux : les aspects variables à l'aide de tâches d'orientation et de tâches de reconnaissance émotionnelle ; et les aspects invariables des caractéristiques faciales à l'aide de tâches de reconnaissance d'âge et du genre. La vitesse de traitement et les performances ont été enregistrées.

Les patients souffrant de schizophrénie ont présenté un déficit de performance et de vitesse de traitement dans la perception des aspects faciaux variables et invariables, sans aucun déficit spécifique pour le décodage émotionnel.

Nos résultats démontrent un déficit généralisé de la reconnaissance faciale dans la schizophrénie. Il semble que le déficit de décodage des expressions faciales émotionnelles (EFE) n'est pas un déficit spécifique, mais est par contre, au moins en partie, lié à un déficit perceptuel généralisé dans le traitement perceptuel à un niveau inférieur, qui se passe avant l'étape de traitement de décodage émotionnel et qui sous-tend des dysfonctions cognitives plus complexes. Cela peut avoir des implications pour des recherches futures et des situations cliniques.

MOTS CLÉS

Schizophrénie, émotion, cognition, reconnaissance faciale

Publié dans la revue *Psychiatry Research* 255 (2017) 167–172

Facial decoding in schizophrenia is underpinned by basic visual processing impairments

Schizophrenia is associated with a strong deficit in the decoding of emotional facial expression (EFE). Nevertheless, it is still unclear whether this deficit is specific for emotions or due to a more general impairment in visual or facial processing. This study was designed to clarify this issue.

Thirty-two patients suffering from schizophrenia and 32 matched healthy control subjects performed several tasks evaluating the recognition of both changeable (i.e. eyes orientation and emotions) and stable (i.e. gender, age) facial characteristics. Accuracy and reaction times were recorded.

Schizophrenic patients presented a deficit of performance and reaction times in the perception of both invariant and changeable aspects of faces, without any specific deficit for emotional decoding.

Our results demonstrate a generalized face recognition deficit in schizophrenic patients, probably caused by a perceptual deficit in basic visual processing. It seems that the deficit in the decoding of emotional facial expression (EFE) is not a specific deficit of emotion processing, but is conversely at least partly related to a generalized perceptual deficit in lower-level perceptual processing, which occurs before the stage of emotion processing, and underlie more complex cognitive dysfunctions. This may have implications for further research and clinical situations.

KEY WORDS

Schizophrenia, faces, emotion, cognition, face recognition

Published in Psychiatry Research 255 (2017) 167–172

AFFILIATIONS

- ^a Département de Psychiatrie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Institute of Neuroscience (IoNS), Université catholique de Louvain, Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles, Belgique
- ^b Laboratoire de Psychopathologie Expérimentale, Institut de recherches en sciences psychologiques, Université catholique de Louvain, Place C. Mercier 10, B-1348, Louvain-la-Neuve, Belgique.
- ^c Cliniques Sanatia, Rue du Moulin 27, B-1210 Bruxelles, Belgique
- ^d Hôpital Psychiatrique du Beau Vallon, Rue de Bricgnot 205, B-5002 Namur, Belgique