

**FÉVRIER 2017**

Revue du Secteur des Sciences de la Santé de l'UCL



**INNOVATIONS DE L'ANNÉE 2016**

# SPIOLTO® RESPIMAT®

SPIOLTO®	Prix public
30 doses	55.32€
90 doses	147.29€

La puissance de  
**SPIRIVA® RESPIMAT®**  
(tiotropium) que vous connaissez

Renforcée par  
**Olodatérol**

## Une avancée dans la prise en charge de la BPCO construite sur une base solide

**SPIOLTO® RESPIMAT®**

NEW ONCE-DAILY  
**SPIOLTO®**  
**RESPIMAT®**  
TIOTROPIUM & OLODATEROL



**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Spiolto Respimat 2,5 microgrammes/2,5 microgrammes/inhalation, solution à inhaler COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** La dose délivrée est de 2,5 microgrammes de tiotropium (sous forme de bromure monohydraté) et 2,5 microgrammes d'olodatérol (sous forme de chlorhydrate) par bouffée. La dose délivrée est la quantité disponible pour le patient après le passage à travers l'embout buccal. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution à inhaler limpide et incolore. Indications thérapeutiques Spiolto Respimat est indiqué en traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Posologie et mode d'administration Posologie Le médicament est destiné à la voie inhalée exclusivement. La cartouche ne peut être utilisée qu'avec l'inhalateur Respimat. Une dose médicamenteuse correspond à 2 bouffées administrées à l'aide de l'inhalateur Respimat. **Adultes** La posologie recommandée chez l'adulte est de 5 microgrammes de tiotropium et de 5 microgrammes d'olodatérol, soit deux bouffées administrées à l'aide de l'inhalateur Respimat une fois par jour, à heure fixe dans la journée. Ne pas dépasser la posologie recommandée. **Sujets âgés** Spiolto Respimat peut être utilisé chez les sujets âgés sans adaptation de la posologie. **Insuffisance hépatique et insuffisance rénale** Spiolto Respimat contient du tiotropium qui est éliminé majoritairement par voie rénale et de l'olodatérol qui est métabolisé majoritairement par la foie. **Insuffisance hépatique** En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, Spiolto Respimat peut être utilisé sans adaptation de la posologie. Il n'existe pas de données concernant l'administration d'olodatérol chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. **Insuffisance rénale** En cas d'insuffisance rénale, Spiolto Respimat peut être utilisé sans adaptation de la posologie. Les concentrations plasmatiques de tiotropium augmentent en cas d'altération de la fonction rénale ; par conséquent, chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min), Spiolto Respimat ne sera utilisé que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel. Spiolto Respimat contient de l'olodatérol. Les données relatives à l'utilisation de l'olodatérol chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont limitées. **Population pédiatrique** Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Spiolto Respimat dans la population pédiatrique (moins de 18 ans). **Mode d'administration** Pour une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra montrer au patient comment utiliser l'inhalateur. **Mode d'emploi** voir le «Résumé des Caractéristiques du Produit». **Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **Antécédent d'hypersensibilité à l'atropine ou à ses dérivés**, par exemple l'ipratropium ou l'oxitropium. **Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Un grand nombre des effets indésirables rapportés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium ou aux propriétés  $\beta_2$ -adrénergiques de l'olodatérol, les substances de Spiolto Respimat. **Tableau résumé des effets indésirables** Les fréquences des effets indésirables présentées ci-dessous sont basées sur l'incidence des effets indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à Spiolto Respimat) observés dans le groupe tiotropium 5 microgrammes/olodatérol 5 microgrammes (1 302 patients), regroupés à partir de 5 études cliniques conduites en groupes parallèles contrôlés contre placebo, incluant des patients présentant une BPCO, dont les durées de traitement étaient comprises entre 4 et 52 semaines. Les effets indésirables rapportés dans tous les essais cliniques avec Spiolto Respimat sont présentés ci-dessous par classe de système organe. Tous les effets indésirables rapportés antérieurement avec une des substances sont également inclus. La fréquence est définie selon la classification conventionnelle: **Très fréquent** ( $\geq 1/10$ ); **fréquent** ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); **peu fréquent** ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ); **rare** ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ); **très rare** ( $< 1/10000$ ); **fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Classe de systèmes d'organes / Effet indésirable / Fréquence - Infections et infestations:** Rhinopharyngite: Rare / **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Déshydratation: Fréquence indéterminée / **Affections du système nerveux:** Sensations de vertige: Peu fréquent - Insomnie: Peu fréquent - Céphalées: Peu fréquent / **Affections oculaires:** Vision trouble: Rare - Glaucome: Fréquence indéterminée - Augmentation de la pression intraoculaire: Fréquence indéterminée / **Affections cardiaques:** Fibrillation auriculaire: Peu fréquent - Palpitations: Peu fréquent - Tachycardie: Peu fréquent - Tachycardie supraventriculaire: Rare / **Affections vasculaires:** Hypertension: Peu fréquent / **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Toux: Peu fréquent - Dysphonie: Rare - Epistaxis: Rare - Laryngite: Rare - Pharyngite: Rare - Bronchospasme: Fréquence indéterminée - Sinusite: Fréquence indéterminée / **Affections gastro-intestinales:** Sécheresse buccale: Fréquent - Constipation: Peu fréquent - Gingivite: Rare - Nausées: Rare - Candidose oropharyngée: Rare - Occlusion intestinale iléus paralytique: Fréquence indéterminée - Caries dentaires: Fréquence indéterminée - Dysphagie: Fréquence indéterminée - Reflux gastro-œsophagien: Fréquence indéterminée - Glossite: Fréquence indéterminée - Stomatite: Fréquence indéterminée / **Affections de la peau et du tissu sous-cutané, Affections du système immunitaire:** Angio-œdème (œdème de Quincke): Rare - Urticaire: Rare - Hypersensibilité: Rare - Prurit: Rare - Réaction anaphylactique: Fréquence indéterminée - Eruption cutanée: Fréquence indéterminée - Sécheresse cutanée: Fréquence indéterminée - Infection cutanée/ulcération cutanée: Fréquence indéterminée / **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Douleurs dorsales: Rare - Arthralgie: Rare - Gonflement articulaire: Fréquence indéterminée / **Affections du rein et des voies urinaires:** Rétention urinaire: Rare - Dysurie: Rare - Infection urinaire: Fréquence indéterminée <sup>1</sup> Effet indésirable rapporté avec Spiolto Respimat mais pas avec les substances prises séparément. **Description d'effets indésirables sélectionnés** Spiolto Respimat associe les propriétés anticholinergiques et  $\beta_2$ -adrénergiques de ses composants le tiotropium et l'olodatérol. **Profil d'effets indésirables des anticholinergiques** Dans les études cliniques à long terme de 52 semaines avec Spiolto Respimat, l'effet indésirable lié aux effets anticholinergiques le plus fréquemment observé était la sécheresse buccale avec environ 1,7% des patients traités par Spiolto Respimat et respectivement 2,7% et 1% des patients dans les groupes tiotropium 5 microgrammes et olodatérol 5 microgrammes. La sécheresse buccale a entraîné l'arrêt du traitement chez 1 patient sur 1029 (0,1%) traités par Spiolto Respimat. Les effets indésirables graves liés aux effets anticholinergiques incluent : glaucome, constipation, occlusion intestinale y compris iléus paralytique et rétention urinaire. **Profil d'effets indésirables des agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques** Dans les études cliniques à long terme de 52 semaines avec Spiolto Respimat, les effets indésirables liés aux effets  $\beta_2$ -adrénergiques les plus fréquemment observés étaient les palpitations, une tachycardie et une hypertension. Olodatérol, une des substances de Spiolto Respimat appartient à la classe thérapeutique des agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques de longue durée d'action. De ce fait, l'apparition d'autres effets indésirables liés à la classe des agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques non listés ci-dessus doit être prise en compte, par exemple, arythmie, ischémie myocardique, angine de poitrine, hypertension, tremblement, nervosité, spasmes musculaires, fatigue, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique. **Autres populations particulières** L'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge. **Déclaration des effets indésirables suspects** après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be) E-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be) **Luxembourg** Direction de la Pharmacie et des Médicaments Site internet: [www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html](http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html) **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Straße 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE475093 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 03/2016 Représentant local Boehringer Ingelheim Avenue Ariane 16 1200 Bruxelles Editeur responsable: SCS Boehringer Ingelheim Comm.V, Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Spiriva Respimat 2,5 microgrammes, solution à inhaler COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** La quantité de tiotropium délivrée par bouffée est de 2,5 microgrammes (deux bouffées correspondant à une dose médicamenteuse) et est équivalente à 3,124 microgrammes de bromure de tiotropium monohydraté. La dose délivrée est celle disponible pour le patient après passage à travers de l'embout buccal du dispositif. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution à inhaler limpide et incolore. Indications thérapeutiques BPCO Le tiotropium est indiqué comme traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). **Asthme** Spiriva Respimat est indiqué en traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients adultes asthmatiques traités en continu par une association de corticostéroïdes inhalés (CSI) ( $\geq 800$   $\mu$ g de budesonide/jour ou équivalent) et de  $\beta_2$ -agonistes de longue durée d'action (LABA), et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères. Posologie et mode d'administration **Posologie** Le médicament est destiné à la voie inhalée exclusivement. La cartouche ne peut être utilisée qu'avec le dispositif d'inhalation Respimat. Deux bouffées délivrées par l'inhalateur Respimat constituent une dose médicamenteuse. La posologie recommandée chez l'adulte est de 5 microgrammes de tiotropium administrée à l'aide de l'inhalateur Respimat, soit deux bouffées une fois par jour, à heure fixe dans la journée. Ne pas dépasser la dose recommandée. Dans le traitement de l'asthme, le bénéfice complet n'apparaîtra qu'après l'administration de plusieurs doses du médicament. **Populations particulières** **Sujets âgés:** le bromure de tiotropium peut être utilisé chez les sujets âgés sans adaptation de la posologie. **Insuffisance rénale:** en cas d'insuffisance rénale, le bromure de tiotropium peut être utilisé sans adaptation de la posologie. En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min), le produit ne sera utilisé que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel. A ce jour, il n'y a pas d'expérience à long terme chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. **Insuffisance hépatique:** en cas d'insuffisance hépatique, le bromure de tiotropium peut être utilisé sans adaptation de la posologie. **Population pédiatrique** BPCO Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Spiriva Respimat chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. **Mucoviscidose** La sécurité et l'efficacité de Spiriva Respimat n'ont pas été établies. **Asthme** L'efficacité et la sécurité de Spiriva Respimat chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. **Mode d'administration** Pour garantir une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra s'assurer du bon usage de l'appareil par le patient. Instructions destinées aux patients pour l'utilisation et la manipulation: voir le «Résumé des Caractéristiques du Produit». **Contre-indications** Spiriva Respimat est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au bromure de tiotropium, à l'atropine ou à ses dérivés, par exemple l'ipratropium ou l'oxitropium ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Un grand nombre des effets indésirables cités peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium. **Tableau résumé des effets indésirables** Les fréquences des effets indésirables présentées ci-dessous sont basées sur les taux d'incidence brute des effets indésirables observés dans le groupe traité par le tiotropium (c'est-à-dire les événements imputables au tiotropium), regroupés à partir des données de 7 études cliniques dans la BPCO (3282 patients) et 6 études cliniques dans l'asthme (1256 patients), contrôlées contre placebo, pendant des périodes de traitement comprises entre 4 semaines et 1 an. La fréquence est définie selon les modalités conventionnelles: **Très fréquent** ( $\geq 1/10$ ), **fréquent** ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), **peu fréquent** ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), **rare** ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ), **très rare** ( $< 1/10000$ ), **fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Classe de systèmes d'organes / Terme MedDRA recommandé / Fréquence dans la BPCO / Fréquence dans l'asthme - Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Déshydratation: Fréquence indéterminée / **Affections du système nerveux:** **Étourdissements:** Peu fréquent / **Peu fréquent** - Insomnies: Peu fréquent - Céphalées: Peu fréquent / **Affections cardiaques:** Fibrillation auriculaire: Rare / Fréquence indéterminée - **Palpitations:** Rare / **Peu fréquent** - **Tachycardie supraventriculaire:** Rare / Fréquence indéterminée - **Tachycardie:** Rare / Fréquence indéterminée / **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** **Toux:** Peu fréquent / **Peu fréquent** - **Dysphonie:** Peu fréquent / **Peu fréquent** - **Epistaxis:** Rare / Fréquence indéterminée - **Bronchospasme:** Rare / **Peu fréquent** - **Laryngite:** Rare / Fréquence indéterminée - **Sinusite:** Fréquence indéterminée / Fréquence indéterminée - **Affections gastro-intestinales:** **Sécheresse buccale:** Fréquent / **Fréquent** - **Constipation:** Peu fréquent / **Rare** - **Candidose oropharyngée:** Peu fréquent / **Peu fréquent** - **Dysphagie:** Rare / Fréquence indéterminée - **Reflux gastro-œsophagien:** Rare / Fréquence indéterminée - **Caries dentaires:** Rare / Fréquence indéterminée - **Gingivite:** Rare / **Rare** - **Glossite:** Rare / Fréquence indéterminée - **Stomatite:** Fréquence indéterminée / **Rare** - **Occlusion intestinale, y compris iléus paralytique:** Fréquence indéterminée / Fréquence indéterminée - **Nausées:** Fréquence indéterminée / Fréquence indéterminée - **Affections de la peau et du tissu sous-cutané, affections du système immunitaire:** **Eruption cutanée:** Peu fréquent / **Rare** - **Prurit:** Peu fréquent / **Rare** - **Œdème de Quincke:** Rare / **Rare** - **Urticaire:** Rare / **Rare** - **Infection cutanée/ulcération cutanée:** Rare / Fréquence indéterminée - **Peau sèche:** Rare / Fréquence indéterminée - **Hypersensibilité (y compris réactions immédiates):** Fréquence indéterminée / **Rare** - **Réaction anaphylactique:** Fréquence indéterminée / Fréquence indéterminée / **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif:** **Gonflement articulaire:** Fréquence indéterminée / Fréquence indéterminée / **Affections du rein et des voies urinaires:** **Rétention urinaire:** Peu fréquent / Fréquence indéterminée - **Dysurie:** Peu fréquent / Fréquence indéterminée - **Infection du tractus urinaire:** Rare / Fréquence indéterminée **Description d'effets indésirables sélectionnés** Dans les essais cliniques contrôlés menés dans la BPCO, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été les effets indésirables de type anticholinergique tels que la sécheresse buccale survenue chez environ 2,9% des patients. Dans l'asthme la fréquence de la sécheresse buccale a été de 1,2%. Dans 7 essais cliniques menés dans la BPCO, la sécheresse buccale a été à l'origine de 3 arrêts de traitement parmi les 3282 patients traités par le tiotropium (soit 0,1% des patients traités). Aucune interruption du traitement due à une sécheresse buccale n'a été rapportée dans les 6 essais cliniques menés dans l'asthme (1256 patients). Les effets indésirables graves liés aux effets anticholinergiques incluent: glaucome, constipation, occlusion intestinale y compris iléus paralytique et rétention urinaire. **Autres populations particulières** L'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance / Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be) / E-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be) **Luxembourg:** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments / Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Straße 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE316495 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 03/2016 Représentant local Boehringer Ingelheim Avenue Ariane 16 1200 Bruxelles Editeur responsable: SCS Boehringer Ingelheim Comm.V, Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles

 **Boehringer  
Ingelheim**

## COMITÉ D'HONNEUR

J. MELIN  
▶ Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé  
D. VANPEE  
▶ Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire  
PH. HAINAUT, C. LIETAER, A. PASQUET,  
G. RICHARD, E. SCHRÖDER  
▶ Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

M. BUYSSCHAERT  
▶ Président par intérim de l'AMA-UCL

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,  
M. DEVISSCHER † et J. CRABBE †,  
▶ anciens directeurs de la Revue

M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †  
▶ anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

## RÉDACTION

Rédacteur en chef ▶ C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint ▶ A. PASQUET

Comité éditorial : ▶ C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT,  
O.S. DESCAMPS, J.P. FELIX, I. ISTASSE,  
J.M. MALOTEUX, A. PASQUET,  
D. VANTHUYNE

### Comité de lecture :

▶ M. BUYSSCHAERT	M.P. HERMANS	E. SOKAL
B. BOLAND	F. HOUSSIAU	C. SWINE
Y. BOUTSEN	J. JAMART	D. TENNSTEDT
CH. BROHET	P. LALOUC	J.P. THISSEN
E. COCHE	M. LAMBERT	B. TOMBAL
I. COLIN	J. LEBACQ	D. VANPEE
CH. DAUMERIE	CH. LEFEBVRE	D. VANTHUYNE
L. DELAUNOIS,	B. LENGELÉ	G. VERELLEN
O. DESCAMPS	A. LUTS	J.C. YOMBI
O. DEVUYST	D. MAITER	
S.N. DIOP	J.M. MALOTEUX	
J. DONCKIER	L. MAROT	
A. FERRANT	J.L. MEDINA	
J.L. GALA	D. MOULIN	
A. GEUBEL	R. OPSOMER	
P. GIANELLO	D. PESTIAUX	
M. GRAF	V. PREUMONT	
PH. HANTSON	C. REYNAERT	
V. HAUFROID	PH. SELVAIS	

## CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ▶ président  
D. VANTHUYNE ▶ trésorier  
O.S. DESCAMPS ▶ secrétaire

### Administrateurs :

▶ O.S. DESCAMPS	J. MELIN	D. VANTHUYNE
D. DU BOULLAY	R.J. OPSOMER	FR. ZECH
C. HERMANS	A. PASQUET	
M. LAMBERT	D. VANPEE	

## ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

- **Papier + site Internet** : médecins 110 € ;  
pensionnés : 55 € ; étudiants et macs : 55 € (TVAC)
- **site Internet + app' mobile ios et Android** : 95 € (TVAC)

L'accès Internet est gratuit pour les macs de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> année

## COORDINATION DE L'ÉDITION

ISABELLE ISTASSE

▶ Louvain Médical asbl,  
avenue E. Mounier 52/B1.52.14  
1200 Bruxelles  
Tél. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80  
E-mail : isabelle.istasse@uclouvain.be  
ING - IBAN : BE91 3100 3940 0476  
BIC : BBRUBEBB  
ISSN : 0024-6956  
TVA BE 0445.001.455

## CONSEILLERS EN STATISTIQUES

▶ J. Jamart, Fr. Zech

## RÉGIE PUBLICITAIRE

JEAN-PIERRE FELIX ▶ Gsm : + 32 (0) 475 28.39.63  
E-mail : jean.pierre.felix@skynet.be

Louvain Médical est également accessible sur l'internet à l'adresse suivante :

**www.louvainmedical.be**

Les informations publiées dans Louvain Médical ne peuvent être reproduites par aucun procédé, en tout ou en partie, sans autorisation préalable écrite de la rédaction.

Un accès personnalisé est offert aux étudiants de master ainsi qu'aux assistants de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> année.

## ÉDITEUR RESPONSABLE

M. BUYSSCHAERT ▶ avenue E. Mounier 52/B1.52.14  
1200 Bruxelles

## COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

Bulletin mensuel du Secteur des Sciences de la Santé,  
de l'Association des Médecins anciens étudiants,  
du Cercle médical Saint-Luc et de la Commission  
d'Enseignement Continu Universitaire

**www.louvainmedical.be**



# SOMMAIRE

Février 2017

## INNOVATIONS DE L'ANNÉE 2016

### EDITORIAL

#### Innovations et développements 2016 dans douze disciplines distillés par les experts

Cédric Hermans ..... 53

### ANATOMIE PATHOLOGIQUE

#### Le Next Generation Sequencing (ou NGS) : un nouvel outil de biologie moléculaire au service des patients

Anne-France Dekairelle, Delphine Hoton, Julie Lelotte, Christine Galant, Pascal Van Eeckhout, Pamela Baldin, Yves Guiot, Louis Libbrecht, Anne Jouret Mourin. ... 55

### CARDIOLOGIE

#### Nouveautés pharmacologiques dans le domaine de la rythmologie

Christophe Scavée, Agnès Pasquet ..... 61

#### Les nouvelles Recommandations Européennes

Christophe Scavée, Agnès Pasquet ..... 62

### CHIRURGIE OESO-GASTRIQUE

#### La gastrosynergie coelioscopique dans le cancer de l'œsophage : un nouveau « Gold Standard » ?

Yannick Deswysen ..... 69

### CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

#### La prise en charge des hanches dysplasiques

Maïté Van Cauter, Louis Gossing, Jean-Emile Dubuc, Olivier Cornu ..... 73

# SOMMAIRE

Février 2017

## ENDOCRINOLOGIE, DIABÉTOLOGIE ET NUTRITION

### Une nouvelle convention 2016 en matière d'autogestion des patients atteints de diabète sucré

Vanessa Preumont, Dominique Maiter ..... 80

### Le nouveau système flash d'auto-surveillance de la glycémie

Stéphanie Rouhard, Vanessa Preumont ..... 81

### Les nouvelles pompes à insuline : une étape supplémentaire vers un pancréas artificiel portable

Laura Orioli, Michel P. Hermans, Bernard Vandeleene ..... 82

### Les inhibiteurs du SGLT-2: état des lieux

Martin Buysschaert ..... 84

### Inhibiteurs de la PCSK9 et événements cardiovasculaires

Michel P. Hermans ..... 85

### Les analogues du GLP-1: un nouveau traitement de l'obésité

Audrey Loumaye, Jean-Paul Thissen ..... 88

### L'hypothyroïdisme du premier trimestre de la grossesse : une nouvelle entité à traiter ?

Raluca Maria Furnica, Chantal Daumerie ..... 89

### Actualités dans l'ophtalmopathie thyroïdienne

Maria-Cristina Burlacu, Chantal Daumerie ..... 90

### Nouvelles recommandations cliniques de la Société Européenne d'Endocrinologie sur la prise en charge de l'incidentalome surrénalien

Orsalia Alexopoulou, Dominique Maiter ..... 91

## HÉMATOLOGIE

### Nouveautés dans la prise en charge du myélome multiple en 2017

Marie-Christiane Vekemans ..... 95

## MÉDECINE PHYSIQUE ET RÉADAPTATION

### L'apport de nouvelles technologies dans la rééducation motrice et cognitive des patients cérébro-lésés

Stéphanie Dehem, Gaëtan Stoquart, Vincenza Montedoro, Martin Edwards, Sophie Heins, Bruno Dehez, Thierry Lejeune ..... 99

# SOMMAIRE

Février 2017

## NÉPHROLOGIE

### **Polykystose rénale autosomique dominante – enfin un traitement freinant sa progression !**

Nathalie Demoulin, Anh Ho, Nathalie Godefroid, Caroline Clerckx, Laurence Annet, Yves Pirson, Olivier Devuyst ..... 104

### **Avancées dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse idiopathique : rôle de l'auto-immunité et cibles antigéniques**

Michel Jadoul, Selda Aydin, Sylvie Goletti, Johann Morelle, Nathalie Demoulin ..... 106

### **Le programme d'échange de reins de donneurs vivants pour la transplantation rénale : l'expérience en Belgique**

Eric Goffin, Michel Mourad ..... 107

## NEUROCHIRURGIE

### **Utilisation d'un greffon autologue tridimensionnel dérivant des cellules souches d'origine adipeuse ostéodifférenciées chez des patients bénéficiant d'une arthrodèse lombaire par voie minimale invasive par abord transforaminale**

Edward Fomekong, Denis Dufrane, Bruno Vande Berg, Christian Raftopoulos ..... 111

## ONCOLOGIE MÉDICALE

### **Espérance pour les patients atteints d'un cancer grâce à l'immunothérapie et à l'avènement de nouvelles thérapies ciblées**

Jean-François Baurain, Jean-Pascal Machiels, François Duhoux ..... 119

## OTOLOGIE

### **Année 2016, la révolution : le remboursement de l'implant d'oreille moyenne**

Monique Decat, Gersende Debie, Naima Deggouj, Anaïs Gregoire ..... 124

## RADIOLOGIE

### **La TDM à double énergie ou spectrale**

Emmanuel Coche, Etienne Danse ..... 130

## IN MEMORIAM

### **Professeur René Krémer 1926-2017**

Martin Buysschaert ..... 139

Atozet 10mg/10mg: € 133,64  
Atozet 10mg/20mg: € 143,46  
Atozet 10mg/40mg: € 143,46  
Atozet 10mg/80mg: € 143,46



CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE CORONAIRE<sup>1</sup>

# DIMINUTION PUISSANTE DU LDL-C ET PRÉVENTION DES ÉVÈNEMENTS CV<sup>2</sup>



**Atozet**<sup>®</sup>  
(ézétimibe/atorvastatine, MSD)

LDL-C: 'low density'-lipoprotéine-cholestérol CV: cardiovasculaire

**Références:** 1) SmPC Atozet. 2) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372:2387-97.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT** ATOZET 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et 10, 20, 40 ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé 10 mg/10 mg contient 153 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/20 mg contient 179 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/40 mg contient 230 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/80 mg contient 334 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimé 10 mg/10 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 12,74 mm x 5,10 mm, portant la mention « 257 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/20 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 14,48 mm x 5,79 mm, portant la mention « 333 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/40 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 16,38 mm x 6,27 mm, portant la mention « 337 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/80 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 19,05 mm x 7,94 mm, portant la mention « 357 » gravée sur une face. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Prévention des événements cardiovasculaires** ATOZET est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1) chez les patients atteints de maladie coronaire et présentant un antécédent de syndrome coronarien aigu (voir rubrique 4.3). **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie **Hypercholestérolémie et/ou maladie coronaire (avec antécédent de syndrome coronarien aigu)** Pendant toute la durée du traitement par ATOZET, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté. La posologie de ATOZET est de 10/10 mg par jour à 10/80 mg par jour. La dose habituelle est de 10/10 mg une fois par jour. Le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL-C), les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypocholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte à l'instauration du traitement ou en cas d'ajustement de la posologie. La posologie de ATOZET doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages de ATOZET (voir rubrique 5.1, tableau 1) ainsi que de la réponse au traitement hypolipidémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles de 4 semaines ou plus. **Hypercholestérolémie familiale homozygote** La posologie de ATOZET chez les patients présentant un HF homozygote est de 10/10 mg à 10/80 mg par jour. Chez ces patients, ATOZET peut être utilisé comme adjuvant d'un autre traitement hypocholestérolémiant (par ex. aphérese des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles. **Association avec des chélateurs des acides biliaires** L'administration de ATOZET se fera soit  $\geq$  2 heures avant ou  $\geq$  4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions. **Sujets âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). **Population pédiatrique** La sécurité d'emploi et l'efficacité de ATOZET chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. **Insuffisance hépatique** ATOZET doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive (voir rubrique 4.3). **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). **Mode d'administration** Voie orale. ATOZET peut être administré en une prise unique à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ATOZET est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive ou des élévations persistantes inexplicables des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). **4.4 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité** La sécurité d'emploi de ATOZET (ou de l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à ATOZET) a été évaluée chez plus de 2 400 patients dans 7 études cliniques. **Tableau des effets indésirables** Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq$  1/10), fréquent ( $\geq$  1/100, < 1/10), peu fréquent ( $\geq$  1/1 000, < 1/100), rare ( $\geq$  1/10 000, < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). **ATOZET** Classes de systèmes d'organes / Effets indésirables / Fréquence. **Infections et infestations** : Grippe : Peu fréquent. **Affections psychiatriques** : Dépression, insomnie, troubles du sommeil : Peu fréquent. **Affections du système nerveux** : Etourdissements, dysgueusie, maux de tête, paresthésies : Peu fréquent. **Affections cardiaques** : Bradycardie sinusale : Peu fréquent. **Affections vasculaires** : Bouffées vasomotrices : Peu fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Dyspnée : Peu fréquent. **Affections gastro-intestinales** : Diarrhée : Fréquent ; Gêne abdominale, météorisme, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, constipation, dyspepsie, flatulences, selles fréquentes, gastrite, nausées, gêne gastrique : Peu fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Akné, urticaire : Peu fréquent. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : Myalgies : Fréquent ; Arthralgies, dorsalgies, fatigue musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités : Peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Asthénie, fatigue, malaise, œdème : Peu fréquent. **Investigations** : Augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation des CPK, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalies du bilan hépatique, prise de poids : Peu fréquent. **Paramètres biologiques** Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT  $\geq$  3 x LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par ATOZET. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et, les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4) **Données post-commercialisation et autres données d'études cliniques** Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation de ATOZET et dans le cadre d'études cliniques, ou depuis la commercialisation d'ézétimibe ou d'atorvastatine : **Infections et infestations** : rhinopharyngite. **Troubles de la circulation sanguine et lymphatique** : thrombopénie. **Affections du système immunitaire** : hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-œdème, rash et urticaire. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : diminution de l'appétit, anorexie, hyperglycémie, hypoglycémie. **Troubles psychiatriques** : cauchemars. **Troubles du système nerveux** : hypoesthésie, amnésie, neuropathie périphérique. **Affections oculaires** : vision floue, troubles visuels. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** : acouphènes, perte d'audition. **Affections vasculaires** : hypertension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : toux, douleur laryngo-pharyngée, épistaxis. **Troubles gastro-intestinaux** : pancréatite, reflux gastro-œsophagien, éructations, vomissements, sécheresse buccale. **Troubles hépatobiliaires** : hépatite, cholélithiase, cholécystite, cholestase, insuffisance hépatique fatale et non fatale. **Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés** : alopecie, éruption cutanée, prurit, érythème polymorphe, angio-œdème, dermatose bulleuse incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : myopathie/rhabdomyolyse, douleur la nuque, gonflement articulaire, myosite, myopathie nécrosoante à médiation auto-immune (fréquence indéterminée) (voir rubrique 4.4). **Affections des organes de reproduction et du sein** : gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies liés au site d'administration** : douleur thoracique, algies, œdème périphérique, pyrexie. **Investigations** : leucocyturie. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : tendinopathie, parfois compliquée de rupture du tendon. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : dysfonction sexuelle ; exceptions de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4) ; diabète de type II : la fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun  $\geq$  5,6 mmol/L, IMC  $>$  30 kg/m<sup>2</sup>, hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **en Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance - EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40 - B-1060 Bruxelles (Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - email: [adversedrugreactions@afgg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afgg-afmps.be)), **au Luxembourg** : Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi - L-2120 Luxembourg (Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** 10 mg/10 mg, comprimés pelliculés : BE465795 ; 10 mg/20 mg, comprimés pelliculés : BE465804 ; 10 mg/40 mg, comprimés pelliculés : BE465813 ; 10 mg/80 mg, comprimés pelliculés : BE465822. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** 10/09/2014 10. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE / D'APPROBATION DU TEXTE** 04/2016 **Mode de délivrance** : sur prescription médicale.

CARD-1187760-0000, date de la dernière révision: 06/2016



MSD Belgium sprl  
5, Clos du Lynx - 1200 Bruxelles  
[www.msd-belgium.be](http://www.msd-belgium.be)

## INNOVATIONS DE L'ANNÉE 2016

### ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Anne-France Dekairelle, Delphine Hoton, Julie Lelotte, Christine Galant, Pascal Van Eeckhout, Pamela Baldin, Yves Guiot, Louis Libbrecht, Anne Jouret Mourin

*Louvain Med 2017; 136 (2): 55-60*

Au cours de ces dernières années, de nombreuses recherches ont abouti à la caractérisation de marqueurs moléculaires tumoraux en parallèle au développement de thérapies ciblées. Plus de 50% de celles-ci disposent d'un biomarqueur conditionnant leur prescription, rendant indispensable la réalisation de tests moléculaires. Les récents progrès technologiques nous permettent aujourd'hui l'analyse simultanée de gènes ou portions de gènes d'intérêt via le séquençage à haut débit (NGS). Depuis janvier 2016, le NGS est appliqué aux Cliniques universitaires Saint-Luc dans le cadre d'analyses en routine clinique qu'elles soient liées au diagnostic, au pronostic ou encore à la prédiction de la réponse thérapeutique.

### CARDIOLOGIE

Christophe Scavée, Agnès Pasquet

*Louvain Med 2017; 136 (2): 61-66*

Cette année a vu l'apparition en Belgique de 2 nouvelles molécules dans le domaine de la rythmologie, le Praxbind® et le Brivaness®, leur utilisation sera présentée. En 2016, la Société Européenne de Cardiologie a publié de nouvelles recommandations concernant la prise en charge des dyslipidémies, de la fibrillation auriculaire, de l'insuffisance cardiaque et de la prévention cardiovasculaire. Cet article revoit brièvement les points essentiels.

### CHIRURGIE OESO-GASTRIQUE

Yannick Deswysen

*Louvain Med 2017; 136 (2): 69-71*

L'apport de la coelioscopie en chirurgie digestive n'est plus à démontrer permettant une diminution de la douleur postopératoire, une reprise de l'autonomie plus rapide et de ce fait de diminuer la durée d'hospitalisation. L'oesophagectomie est une intervention lourde en terme de morbidité pouvant être améliorée par l'abord mini-invasif. Ces dernières années ont vu l'introduction de techniques hybrides où l'un des temps opératoires était réalisé par coelioscopie ou par thoracoscopie, l'autre étant réalisé par voie ouverte.

### CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

Maité Van Cauter, Louis Gossing, Jean-Emile Dubuc, Olivier Cornu

*Louvain Med 2017; 136 (2): 73-77*

La chirurgie de remplacement articulaire, quoiqu'elle ait laissé espérer offrir des résultats plus durables avec le développement des implants non cimentés et des couples de friction avec une usure plus faible, et ait vu ses indications s'accroître et s'étendre vers des patients plus jeunes, ne peut encore garantir au patient la longévité qui permettrait de n'avoir pas à considérer une reprise ultérieure. Le remplacement n'offre par ailleurs pas systématiquement le confort d'une articulation native. Le développement de techniques permettant de préserver l'articulation native et ralentir ou prévenir l'apparition de l'arthrose, revêt dès lors un intérêt tout particulier. La réalisation d'une ostéotomie péri-acétabulaire (PAO) dans la dysplasie de hanche rentre dans ce cadre, en permettant d'augmenter la couverture acétabulaire par une réorientation du cotyle. Le recours à une reconstruction préopératoire en trois dimensions et à une planification des ostéotomies et du mouvement de l'acétabulum permettent de prévoir les corrections. Le recours à des guides de coupe et à un scanner peropératoire permettent d'assurer le geste avec précision et d'en conserver le contrôle tout au long de la chirurgie. La PAO doit donc être considérée à l'heure actuelle comme le traitement de choix des dysplasies acétabulaires de l'adulte jeune, avant toute évolution arthrosique.

## ENDOCRINOLOGIE, DIABÉTOLOGIE ET NUTRITION

Stéphanie Rouhard, Laura Orioli, Raluca Maria Furnica, Audrey Loumaye, Maria-Cristina Burlacu, Orsalia Alexopoulou, Sonia Brichard, Martin Buyschaert, Chantal Daumerie, Michel Hermans, Vanessa Preumont, Jean-Paul Thissen, Bernard Vandeleene, Dominique Maiter

*Louvain Med 2017; 136 (2): 78-92*

À l'instar des années précédentes, l'année 2016 a été riche de nouveautés et d'innovations diagnostiques et thérapeutiques dans les domaines des pathologies endocriniennes, du diabète et des maladies métaboliques. Nous avons volontairement choisi de n'illustrer ici que celles qui, aujourd'hui déjà, ont modifié la prise en charge de ces pathologies, que ce soit par le médecin spécialiste ou le médecin généraliste. Tous les lecteurs devraient donc y trouver quelque intérêt. Ainsi dans le domaine du diabète, nous vous parlons de la nouvelle convention INAMI, d'un nouveau système remboursé de mesure en continu du taux de glucose interstitiel par capteur, des progrès technologiques impressionnants des nouvelles pompes à insuline ainsi que des bénéfices importants de l'utilisation des inhibiteurs des transporteurs SGLT-2 (les 'glucorétiques') en termes de complications cardiovasculaires et rénales chez le patient diabétique de type 2. Au plan des pathologies métaboliques, les inhibiteurs de la PCSK9 sont maintenant remboursés dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et certains analogues du GLP-1 sont disponibles pour un traitement efficace de l'obésité. Dans le domaine des pathologies thyroïdiennes, l'hypothyroïdisme maternel isolé de la grossesse est aujourd'hui mieux caractérisée et de nouvelles recommandations ont été émises en 2016 concernant le diagnostic et le traitement de l'ophtalmopathie thyroïdienne. Enfin, concernant l'endocrinologie générale, de nouvelles recommandations clarifient et simplifient la prise en charge de l'incidentalome surrénalien dont la fréquence de découverte ne fait que croître, à l'ère d'une imagerie abdominale de plus en plus performante.

## HÉMATOLOGIE

Marie-Christiane Vekemans

*Louvain Med 2017; 136 (2): 95-97*

L'introduction des nouvelles drogues –inhibiteurs du protéasome et agents immunomodulateurs- a considérablement modifié la prise en charge des patients atteints de myélome, et amélioré leur survie de manière significative. Cependant, le myélome reste une maladie incurable à l'heure actuelle, la plupart des patients présentant une rechute au cours de leur évolution et développant une résistance aux médicaments. Une meilleure compréhension des mécanismes biologiques à l'origine du myélome est à l'initiative du développement de nouvelles molécules comme les anticorps monoclonaux et les thérapies ciblées. Ceux-ci représentent un réel espoir de contrôler la maladie à long terme, et d'espérer à terme, chez certains d'entre eux, une guérison.

## MÉDECINE PHYSIQUE ET RÉADAPTATION

Stéphanie Dehem, Gaëtan Stoquart, Vincenza Montedoro, Martin Edwards, Sophie Heins, Bruno Dehez, Thierry Lejeune

*Louvain Med 2017; 136 (2): 99-101*

Suite à une lésion cérébrale, les troubles moteurs et cognitifs sont fréquents et leur rééducation constitue un défi de longue haleine pour les patients et les thérapeutes. Ces dernières années, la robotique et les jeux sérieux se sont fortement développés dans ce domaine afin d'augmenter la récupération fonctionnelle des patients. La robotique permet d'intensifier la thérapie, d'assister le mouvement du patient et de lui fournir un feedback. Quant aux jeux sérieux, ils rendent la rééducation ludique et motivante et le niveau de difficulté du jeu s'adapte continuellement aux performances du patient. Ces deux technologies complémentaires sont donc prometteuses dans la rééducation des patients cérébro-lésés.



Une même efficacité, dans deux fois moins de volume.



**Humalog 200** units/ml  
**KwikPen™**  
insuline lispro (rDNA origin) injection  
200 units/ml

- ▶ Une bioéquivalence démontrée avec Humalog® 100 UI/ml à unités égales
- ▶ Pour une même dose, deux fois moins de volume à injecter\*
- ▶ Moins de stylos à gérer par mois
- ▶ Disponible en stylo KwikPen™

Humalog® 200 UI/ml KwikPen™ doit être réservé pour le traitement des patients atteints de diabète nécessitant des doses quotidiennes de plus de 20 UI d'insuline rapide.

\*Comparativement à Humalog 100 UI/ml

Humalog 200 U/ml INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Humalog 200 UI/ml, solution injectable en stylo prérempli 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Un ml de solution contient 200 unités (équivalent à 6,9 mg) d'insuline lispro\*. Chaque stylo contient 600 unités d'insuline lispro dans une solution de 3 ml. \*Produite par E. Coli par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. 3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution injectable. KwikPen. Solution aqueuse, limpide, incolore. 4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Traitement des adultes atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. Humalog 200 UI/ml KwikPen est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète. 4.2. Posologie et mode d'administration Posologie La posologie est déterminée par le médecin, selon les besoins du patient. Humalog peut être administré peu de temps avant les repas. Quand cela est nécessaire, Humalog peut être administré juste après les repas. Après administration sous-cutanée, Humalog agit rapidement et possède une durée d'action (2 à 5 heures) plus courte que l'insuline rapide. Cette rapidité d'action permet d'administrer une injection d'Humalog très peu de temps avant ou après les repas. L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre ou à différents moments chez le même sujet. Le début d'action, plus rapide comparé à l'insuline humaine rapide, est maintenu indépendamment du site d'injection. La durée d'action d'Humalog dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique. Humalog peut être utilisé en association avec une insuline de plus longue durée d'action ou des sulfamides hypoglycémiantes, sur les conseils du médecin. Humalog 100 UI/ml KwikPen et Humalog 200 UI/ml KwikPen Humalog KwikPen est disponible en deux concentrations. Dans les deux cas, la dose nécessaire est sélectionnée en unités. Les deux stylos préremplis, Humalog 100 UI/ml KwikPen et Humalog 200 UI/ml KwikPen délivrent de 1 à 60 unités en une seule injection, par paliers de une unité. Le nombre d'unités s'affiche dans la fenêtre de lecture du stylo indépendamment de la concentration et aucune conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de la concentration administrée à un patient. Humalog 200 UI/ml KwikPen doit être réservé pour le traitement des patients atteints de diabète nécessitant des doses quotidiennes de plus de 20 unités d'insuline d'action rapide. La solution d'insuline lispro contenant 200 UI/ml ne doit pas être prélevée du stylo prérempli (appelé « KwikPen ») ou mélangée avec tout autre insuline (voir rubrique 4.4 et rubrique 6.2). Populations particulières Insuffisance rénale Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale. Insuffisance hépatique Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l'augmentation de l'insulino-résistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline. Mode d'administration Humalog solution injectable doit être administré par voie sous-cutanée. L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ. Lors de l'injection sous-cutanée d'Humalog, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d'injection correcte. Humalog 200 UI/ml KwikPen solution injectable ne doit pas être utilisé dans une pompe à insuline. Humalog 200 UI/ml KwikPen solution injectable ne doit pas être utilisé par voie intraveineuse. 4.3. Contre-indications Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Hypoglycémie. 4.4. Effets indésirables Résumé du profil de sécurité L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement par insuline lispro chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables rapportés lors des études

cliniques sont repris ci-dessous, selon les termes de la classification MedDRA, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences de survenue (très fréquent :  $\geq 1/10$ ; fréquent :  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; peu fréquent :  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; rare :  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ; très rare :  $< 1/10000$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections du système immunitaire					
Allergie locale		X			
Allergie générale				X	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
Lipodystrophie			X		

Description des effets indésirables ci-dessus mentionnés Allergie locale L'allergie locale est fréquente. Une rougeur, un oedème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection. Allergie générale L'allergie générale, qui est rare mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le corps, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls ou une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital. Lipodystrophie Une lipodystrophie au site d'injection est peu fréquente. Oedèmes Des cas d'oedèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un mauvais contrôle métabolique précédent est amélioré par une insulinothérapie intensifiée. Déclaration des effets indésirables suspects La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles ([www.afmps.be](http://www.afmps.be) ou [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)), ou via la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny, Allée Marconi, L-2120 Luxembourg (<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>). 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EU/1/96/007/039 EU/1/96/007/040 EU/1/96/007/041 EU/1/96/007/042 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation: 30 avril 1996 Date du dernier renouvellement : 30 avril 2006 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 12/2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale.

La mise sur le marché d'Humalog 200 est assortie d'un RMA (Risk Minimisation Activities). Pour obtenir des exemplaires de ce RMA, veuillez contacter [medinfo\\_belgium@lilly.com](mailto:medinfo_belgium@lilly.com)

Les autres notices d'Humalog® 100 U/ml, Humalog® Mix25 et Humalog® Mix 50 peuvent être demandées au Service Médical de Lilly Benelux (02/548 84 94). Attention, ces insulines ont un profil d'action différent et une apparence différente (translucide ou laiteuse selon la composition en insuline).

Lilly

## NÉPHROLOGIE

Nathalie Demoulin, Anh Ho, Nathalie Godefroid, Caroline Clerckx, Laurence Annet, Yves Pirson, Olivier Devuyst, Michel Jadoul, Selda Aydin, Sylvie Goletti, Johann Morelle, Eric Goffin, Michel Mourad

*Louvain Med 2017; 136 (2): 103-109*

Le service de Néphrologie vous présente 3 innovations particulièrement marquantes de 2016. La première concerne la prise en charge de la polykystose rénale autosomique dominante, et notamment le tolvaptan, un médicament enregistré et remboursé, qui ralentit la progression de la maladie. Les 2 autres concernent d'une part les progrès dans le diagnostic des glomérulonéphrites extramembraneuses idiopathiques, en réalité souvent auto-immunes, et d'autre part l'espoir apporté par les programmes d'échanges de reins de donneurs vivants aux patients en attente de transplantation rénale.

## NEUROCHIRURGIE

Edward Fomekong, Denis Dufrane, Bruno Vande Berg, Christian Raftopoulos

*Louvain Med 2017; 136 (2): 111-117*

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

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

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

## ONCOLOGIE MÉDICALE

Jean-François Baurain, Jean-Pascal Machiels, François Duhoux

*Louvain Med 2017; 136 (2): 119-123*

Les avancées en oncologie médicale sont encore nombreuses en 2016. Nous avons décidé de mettre en lumière quelques-unes de ces avancées. Tout d'abord, une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs CDK4/6 (palbociclib, ribociclib), suscite l'engouement. Lorsqu'ils sont associés à une hormonothérapie, la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique exprimant des récepteurs aux œstrogènes est augmentée de plusieurs mois. Deuxièmement, les inhibiteurs PARP (niraparib) qui bloquent un des deux mécanismes de réparation de l'ADN, sont actifs chez toutes les patientes récidivant d'un cancer de l'ovaire ayant répondu à une chimiothérapie à base de sel de platine. Finalement, l'immunothérapie est devenue une thérapeutique essentielle pour le traitement des cancers et certaines courbes de survie suggèrent que probablement certains patients pourraient être guéris. L'ipilimumab, un anticorps anti CTLA-4, augmente la

survie des mélanomes stade III opérés et à haut risque de rechute. La combinaison d'anticorps anti-PD1 et anti-CTLA-4 est plus efficace que les monothérapies dans le mélanome métastatique. Les anticorps anti-PD1 deviennent un standard dans le traitement du cancer tête et cou, du rein et du poumon. L'administration de ces anticorps est associée à une toxicité bien spécifique, une toxicité auto-immune qui peut être redoutable voire fatale si elle n'est pas reconnue et prise en charge rapidement. Tous ces traitements sont disponibles à l'Institut Roi Albert II.

## OTOLOGIE

Monique Decat, Gersende Debie, Naima Deggouj, Anaïs Grégoire

*Louvain Med 2017; 136 (2): 124-129*

La prise en charge des patients malentendants a connu une grande avancée par le remboursement des implants d'oreille moyenne partiellement implantables. Les patients souffrant d'une perte d'audition neurosensorielle (c'est-à-dire liée à la destruction de l'oreille interne) ne pouvaient bénéficier que d'un appareillage auditif ou d'un implant cochléaire s'ils étaient entièrement sourds. Beaucoup de patients n'étaient pas satisfaits de leurs aides auditives. Les implants d'oreille moyenne partiellement ou même totalement implantables existaient mais ils étaient entièrement à la charge du patient (entre 10.000 et 18.000 euros environ).

## RADIOLOGIE

Emmanuel Coche, Etienne Danse

*Louvain Med 2017; 136 (2): 130-137*

Le CT spectral IQON fabriqué par Philips Healthcare (Cleveland, OH) a été installé début mai 2016 dans notre service de radiologie. Nous effectuons en moyenne 40 patients par jour sur ce CT avec environ la moitié d'entre eux venant directement de la salle d'urgence. Après quelques mois d'utilisation, cette machine qui possède une couverture de 4 cm, un temps de rotation de 0,28 sec et une analyse des données spectrales "à la demande" apparaît particulièrement bien adaptée à l'imagerie des urgences. Cette nouvelle technologie va très probablement changer notre approche chez les patients chez qui le CT constitue bien souvent l'examen de première ligne. Le poste de travail spectral ISPP (intellispace portal) est conçu pour afficher les données spectrales très rapidement après l'acquisition des données CT. Le radiologue est capable de charger les images et d'analyser les données spectrales dans les 2-3 minutes suivant l'examen. Le but de cet article est de partager avec vous notre expérience préliminaire avec le CT IQON et de mettre en évidence les applications les plus utiles en situation d'urgence.



# Xarelto<sup>®</sup>

rivaroxaban

## INNOVATIONS ET DÉVELOPPEMENTS 2016 DANS DOUZE DISCIPLINES DISTILLÉS PAR LES EXPERTS



Innovations, nouveautés et développements de l'année 2016 cristallisent ce numéro de février 2017 du Louvain Médical. Deuxième initiative de ce type, la rédaction a pu compter sur la collaboration dynamique de nombreux auteurs issus de douze disciplines, tant médicales que chirurgicales.

Avec talent, ces auteurs vous livrent dans leur domaine d'expertise une synthèse concise et critique des innovations de l'année 2016, qu'il s'agisse de nouveaux médicaments, d'approches diagnostiques ou thérapeutiques innovantes, tantôt publiées dans la littérature internationale tantôt récemment validées ou développées au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc ou dans le Réseau Santé Louvain.

Au titre de rédacteur en chef, je ne peux que tirer une énorme satisfaction du succès de cette deuxième édition qui s'inscrit dans la stratégie éditoriale du Louvain Médical de diffuser et partager des informations médicales récentes et pertinentes, distillées par des experts.

Je tiens surtout à remercier chaleureusement tous les services et équipes et leurs leaders qui se sont mobilisés sans relâche pour nous fournir des contributions originales et variées en ce début d'année 2017.

Au-delà de cette deuxième édition « Innovations », tout semble désormais en place pour que cette initiative se perpétue au cours des prochaines années.

Reste à compter sur la collaboration des auteurs et des disciplines, surtout celles et ceux et qui n'ont pu contribuer aux éditions 2016 et 2017.

En parcourant ce numéro ambitieux, l'ensemble de l'équipe éditoriale est confiant que les lecteurs apprécieront le dynamisme de la revue et y apporteront leur soutien, via leur abonnement, la consultation du site web en constante amélioration et surtout la soumission de contributions originales.

Pr. Cédric Hermans  
Rédacteur en Chef

**NEW**

**BIPRESSIL<sup>®</sup>**

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

**TRIPLIXAM<sup>®</sup>**

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

**COVERAM<sup>®</sup>**  
perindopril arginine / amlodipine

**COVERSYL PLUS<sup>®</sup>**  
perindopril arginine / indapamide

**Preterax<sup>®</sup>**  
perindopril arginine / indapamide

**COVERSYL<sup>®</sup>**  
perindopril arginine



# INNOVATIONS EN ANATOMIE PATHOLOGIQUE QUE RETENIR DE 2016 ?

Au cours de ces dernières années, de nombreuses recherches ont abouti à la caractérisation de marqueurs moléculaires tumoraux en parallèle au développement de thérapies ciblées. Plus de 50% de celles-ci disposent d'un biomarqueur conditionnant leur prescription, rendant indispensable la réalisation de tests moléculaires. Les récents progrès technologiques nous permettent aujourd'hui l'analyse simultanée de gènes ou portions de gènes d'intérêt via le séquençage à haut débit (NGS). Depuis janvier 2016, le NGS est appliqué aux Cliniques universitaires Saint-Luc dans le cadre d'analyses en routine clinique qu'elles soient liées au diagnostic, au pronostic ou encore à la prédiction de la réponse thérapeutique.

*Anne-France Dekairelle\*, Delphine Hoton\*\*, Julie Lelotte\*\*, Christine Galant\*\*, Pascal Van Eeckhout\*\*, Pamela Baldin\*\*, Yves Guiot\*\*, Louis Libbrecht\*\*, Anne Jouret Mourin\*\**

**MOTS-CLÉS** ► NGS, marqueurs tumoraux, thérapies ciblées

Next-Generation Sequencing (NGS):  
a new molecular biology tool for the  
patient's benefits

Over the last years, intense research has resulted in the characterization of tumor molecular markers, along with the development of targeted therapies. Over half of these therapies can only be prescribed after determination of the status of a biomarker, rendering it necessary to carry out molecular tests. Recent technological advances enable us to simultaneously analyze numerous genes or portions of genes of interest by means of next-generation sequencing (NGS).

Since January 2016, NGS has been applied in the Cliniques Universitaires Saint-Luc (CUSL) as part of clinical routine analyzes related to diagnosis, prognosis, or therapeutic response prediction. At present, the panel used at CUSL allows mutations in different exons of eight genes (BRAF, c-Kit, EGFR, IDH1, IDH2, KRas, NRas, and PDGFRA) to be identified, such as those involved in metastatic colorectal cancers, non-small-cell lung cancers, melanomas, gliomas, and gastro-intestinal stromal tumors. This method has become an excellent diagnostic and prognostic tool, which also enables oncologists to individually determine the best treatment modality for each patient, with better chances of therapeutic success while diminishing unnecessary treatments.

#### KEY WORDS

NGS, tumoral biomarkers, targeted therapies

## SOMMAIRE

**LE NEXT GENERATION SEQUENCING (OU NGS) :  
UN NOUVEL OUTIL DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE  
AU SERVICE DES PATIENTS**

## AFFILIATIONS

- \* Plateau de Biologie Moléculaire, Tour des laboratoires, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL, Bruxelles
- \*\* Service d'Anatomie Pathologique, Tour des laboratoires, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL, Bruxelles

## CORRESPONDANCE

Pr Anne Jouret-Mourin,  
Service d'Anatomie Pathologique  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

## LE NEXT GENERATION SEQUENCING (OU NGS) : UN NOUVEL OUTIL DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE AU SERVICE DES PATIENTS

Depuis plusieurs années, les pathologistes ont acquis différents outils améliorant la compréhension et la caractérisation de certains cancers grâce à l'identification de marqueurs tumoraux réalisée notamment via l'immunohistochimie basée sur l'utilisation d'anticorps ou encore l'hybridation *in situ* qui permet de visualiser certains types d'anomalies génétiques.

Ce n'est qu'assez récemment que le pathologiste est devenu un acteur central grâce à son implication directe dans la prédiction à la réponse thérapeutique par l'observation des modifications moléculaires propres à certaines entités tumorales. En effet, la combinaison des progrès, tant en biologie moléculaire, permettant l'analyse simultanée de nombreux gènes impliqués dans la pathogenèse des cancers, qu'en traitement par thérapies ciblées visant beaucoup plus spécifiquement les tissus tumoraux, ont révolutionné la prise en charge des cancers en permettant une approche plus personnalisée du diagnostic, du pronostic et des traitements.

Le séquençage des acides nucléiques, qui consiste à déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides pour un fragment d'ADN donné, est utilisé depuis des dizaines d'années. Avec l'avancée des nouvelles technologies, est apparue la première génération des appareils de séquençage à haut débit, couramment nommés NGS (*Next Generation Sequencing*). Ces automates permettent d'analyser des dizaines de milliers de séquences ADN en une seule fois. Dès lors, nous sommes devenus capables de rechercher un ensemble d'anomalies potentielles dans une multitude de gènes ou portions de gènes répartis dans tout le génome humain.

L'utilisation du NGS a entraîné une révolution dans le cadre de la gestion des prélèvements tissulaires et cellulaires pris en charge dans les laboratoires d'anatomie pathologique. Le point de départ de cette analyse est une extraction de l'ADN tumoral sélectionné à partir d'échantillons tissulaires ou cellulaires. Ensuite, les régions d'intérêts sont spécifiquement amplifiées et séquencées. Après les étapes d'évaluation morphologique et de diagnostic histologique, le pathologiste travaille en association étroite avec le plateau de biologie moléculaire où seront recherchées les différentes altérations moléculaires.

Plus de la moitié des thérapies ciblées disposent d'un biomarqueur conditionnant leur prescription dans une partie ou la totalité de leurs indications autorisées. La réalisation des tests moléculaires est donc indispensable pour permettre aux patients d'avoir un accès à ces traitements. Pour exemple, la recherche des mutations des gènes *KRAS* et *NRAS* dans le cancer colorectal métastatique, des mutations du gène *EGFR* dans les cancers du poumon non à petites cellules, et la mutation

du gène *BRAF* dans les mélanomes cutanés sont devenues incontournables à l'heure actuelle pour sélectionner un traitement approprié du patient. Ces thérapies ciblées sont relativement coûteuses, dépassant plusieurs milliers d'euros pour un mois de traitement. Elles font partie des spécialités remboursables, chapitre IV, autorisant leur remboursement uniquement si la présence ou l'absence d'une altération génétique a été confirmée par une analyse moléculaire réalisée dans un laboratoire accrédité (ISO15189). Les procédures adoptées par le laboratoire sont donc sous le contrôle d'une stricte standardisation nécessitant la réalisation régulière de contrôles qualité (internes et externes) et le respect des délais fixés pour ces analyses, comme décrit dans les guidelines belges (1,2).

### NGS ET CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

Depuis de nombreuses années la recherche des mutations *RAS* est devenue incontournable pour un traitement optimal des patients atteints de cancer colorectal métastatique (mCRC). Il est maintenant bien établi dans la littérature que seuls les patients ayant une tumeur *RAS* non mutée bénéficient d'un traitement anti-EGFR. L'administration d'anti-EGFR avec la chimiothérapie augmente la survie sans progression (10.1 mois vs 7.8 mois / rapport de risque 0.72) ainsi que la survie globale.

Environ 50 % des cancers colorectaux présentent une mutation des gènes *RAS* entraînant une activation constitutive de la voie de signalisation EGFR induisant ainsi une transformation oncogénique. La majorité de ces mutations (> 90%) sont observées dans le gène *KRAS* au niveau des codons 12 et 13 situés dans l'exon 2. Différentes études, dont les travaux de Douillard *et al.* ont démontré que la recherche des mutations doit également être étendue aux exons 3 et 4 du gène *KRAS*, ainsi qu'à ces mêmes exons 2, 3 et 4 du gène *NRAS* pour tous les patients présentant un mCRC (3). Ces mutations sont en effet présentes à une fréquence de 4,3% et 6,7% respectivement dans les exons 3 et 4 du gène *KRAS*, et à une fréquence de 3,8%, 4,8% et 0,5% dans les exons 2, 3 et 4 du gène *NRAS*. Le screening de l'ensemble de ces mutations est donc requis avant de pouvoir initier une thérapie anti-EGFR chez les patients atteints d'un mCRC, ce de façon à pouvoir prédire la (non-) réponse au traitement.

### NGS & CANCERS PULMONAIRES NON À PETITES CELLULES

Le cancer pulmonaire est une des pathologies malignes les plus fréquemment diagnostiquées, et est la première cause de décès par cancer dans le monde. Ces dernières

années, nous observons une diminution d'incidence chez les hommes mais une augmentation chez les femmes, avec une augmentation des adénocarcinomes par rapport aux carcinomes épidermoïdes. De plus en plus d'adénocarcinomes apparaissent également chez des patients petits ou non-fumeurs (tabagisme passif, radon, agent toxiques environnementaux ou professionnels voire domestiques) (4).

La majorité des patients sont malheureusement diagnostiqués à des stades avancés, rendant la résection chirurgicale impossible. Différentes anomalies moléculaires sont décrites dans le cancer pulmonaire. Il est important de préciser que ces mutations sont considérées comme exclusives. *A priori* donc, une tumeur présentant une mutation dans un gène ne présentera pas de mutation dans les autres gènes ciblés (5).

Les altérations génétiques visées par les thérapies ciblées, et pour lesquelles la recherche est réalisée en routine par NGS, concernent principalement le gène *EGFR* et se retrouvent en particulier dans l'adénocarcinome du poumon sensible aux inhibiteurs de tyrosine kinases de l'EGFR (erlotinib, gefitinib et afatinib) (6). Cette sensibilité décrite par Lynch en 2004 permet d'obtenir d'excellentes réponses lorsque les patients présentent une mutation activatrice (7). Elles sont plus fréquentes chez les femmes, les patients non-fumeurs et les patients d'origine asiatique. Elles sont observées dans 10 % de la population caucasienne et dans plus de 20% de la population asiatique. Les délétions de l'exon 19 et la mutation ponctuelle de l'exon 21 L858R représentent plus de 80% des mutations activatrices sensibles à la médication par les inhibiteurs spécifiques. Ces mutations augmentent l'activité tyrosine kinase de l'EGFR entraînant une hyperactivation de différentes voies de signalisation.

Malheureusement, la majorité des tumeurs répondant à ces traitements développe par la suite des résistances, avec une durée médiane de progression de 9 mois. En cas de résistance au traitement, les récentes études ont démontré l'importance de rechercher dans les cellules tumorales en croissance la présence de nouvelles mutations de résistance (le type le plus fréquent étant la mutation T790M, dans l'exon 20 du gène *EGFR*). Dans ces cas, des traitements à base d'inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde génération peuvent alors être utilisés de façon ciblée pour combattre la maladie (8).

Parallèlement aux mutations présentes dans le gène *EGFR*, des mutations des gènes *BRAF* et *KRAS* semblent également être corrélées aux adénocarcinomes du poumon. Concernant les mutations dans le gène *KRAS*, elles sont principalement situées dans l'exon 2 (codons 12 et 13 essentiellement) et sont généralement corrélées au tabagisme mais certaines mutations comme la G12D sont retrouvées plutôt chez le non-fumeur (2). Pour les mutations du gène *BRAF* dans le cancer pulmonaire, une distinction doit être faite entre la mutation V600E et les mutations non-V600E, ce qui permettra de sélectionner une thérapie anti-BRAF/anti-MEK *versus* l'immunothérapie.

Il est à noter que d'autres gènes sont décrits à l'heure actuelle dans l'étiopathogénie du cancer pulmonaire et que cette liste devra être complétée par des gènes pour lesquels on disposera également très bientôt de thérapies ciblées.

## NGS & MÉLANOMES CUTANÉS

Le mélanome cutané est une tumeur rare, représentant seulement 1 % de tous les cancers. Bien que le mélanome ne compte que pour moins de 5% des cancers dermatologiques, il est responsable de 75% de la mortalité induite par un cancer de la peau. Son incidence a nettement augmenté entre les années 1970 et fin des années 1990 pour ensuite se stabiliser dans les années 2000. La survie à 5 ans a augmenté de 82% en 1975 à 92%, mais la mortalité globale reste malheureusement inchangée. (9)

Plusieurs mutations somatiques dans des oncogènes ont été identifiées dans le mélanome : *BRAF*, *NRAS*, *c-KIT*, etc... Environ 40% des mélanomes présentent une mutation *BRAF* dont la principale est la mutation V600E (80-90%) (10). *BRAF* est une protéine kinase de type sérine/thréonine activant la voie de signalisation des MAP kinase (RAS-RAF-MEK-ERK). Les mutations *BRAF* (et *NRAS*) entraînent une activation continue de cette voie de signalisation, induisant la prolifération tumorale et la résistance à l'apoptose. Un des premiers inhibiteurs sélectifs des tumeurs « *BRAF* muté » (V600E ou V600K), sur le marché, a été le vemurafenib. Les résultats ont montré une réduction relative de 63% du risque de mortalité et de 74% pour le risque de progression tumorale (11).

À côté des mutations *BRAF*, environ 20% des mélanomes contiennent une mutation *NRAS* (80% dans le codon 61, 20% dans les codons 12 et 13). Les mutations présentes dans le gène *C-KIT* sont quant à elle plus rares. L'identification de ces mutations somatiques activatrices permet de sélectionner les patients métastatiques (stade IV) pouvant bénéficier d'une thérapie ciblée par un inhibiteur *BRAF* ou *MEK* ou une association de ces 2 inhibiteurs. Aucun inhibiteur direct de *NRAS* n'est à ce jour disponible.

## NGS & GLIOMES DIFFUS

Environ 70 à 80 % des gliomes diffus de grade intermédiaire (II et III) et des glioblastomes secondaires présentent une mutation dans les gènes *IDH1* (codon 132) ou *IDH2* (codon 172). La mutation la plus fréquemment retrouvée est la mutation R132H du gène *IDH1* (90% des cas), celle-ci pouvant être mise en évidence par immunohistochimie. Les mutations minoritaires d'*IDH1* et les mutations d'*IDH2* doivent, quant à elles, être mises en évidence par d'autres techniques, notamment par NGS. Ces mutations sont retrouvées tant dans les lésions astrocytaires qu'oligodendrogiales, suggérant que ces anomalies surviennent de façon précoce dans la tumorigénèse. De plus, elles s'observent plus

fréquemment chez les personnes jeunes (< 55 ans) mais ne sont qu'exceptionnellement retrouvées chez les personnes plus âgées ou les enfants. La recherche de ces mutations est à la fois une aide diagnostique et pronostique car elles sont souvent associées à une progression plus lente de la maladie et une amélioration de la survie globale des patients (12,13,14).

## NGS ET GIST

Les tumeurs stromales digestives, ou tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), sont des tumeurs du tube digestif qui étaient très largement méconnues des médecins et du grand public jusqu'en 2000. Les GIST sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. Ce sont toutefois des tumeurs assez peu fréquentes en comparaison aux carcinomes, car leur incidence est évaluée à 15 nouveaux cas par million d'habitants par an (15).

La plupart des GIST présentent des mutations activatrices dans les gènes *KIT* et *PDGFRA*. Détecter ces mutations est important, la réponse au traitement varie en effet en fonction du statut mutationnel de la tumeur. *KIT* et *PDGFRA* sont des protéines réceptrices pour les facteurs de croissance, activées dans les tissus normaux quand la cellule en a besoin. Des mutations de *KIT* (exon 11 principalement, mais également dans les exons 9, 13 et 17) et *PDGFRA* conduisent à une activation indépendante de ces récepteurs et à une prolifération spontanée et non contrôlée des cellules (16,17). Ces dernières années, différentes mutations ont été détectées dans le gène *KIT* et sont observées dans ~80% des GISTs. Environ 8% des GISTs présentant un *KIT* normal montrent une mutation dans le gène *PDGFRA* (18,19).

## EN PRATIQUE AUX CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC

Aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL), le NGS est appliqué dans le cadre d'analyses en routine clinique qu'elles soient liées au diagnostic, au pronostic ou encore à la prédiction de la réponse thérapeutique depuis janvier 2016. Cette analyse qui est accréditée suivant la norme ISO15189, est réalisée selon la standardisation imposée par les guidelines belges (1,2), impliquant la réalisation régulière de contrôles qualité et le respect des délais de réalisation de l'analyse (10 jours ouvrables).

Actuellement, le panel utilisé aux CUSL permet d'identifier des mutations présentes dans différents exons de 8 gènes particulièrement impliqués en oncologie et pour lesquels l'impact de la présence d'une mutation a été clairement démontré au niveau thérapeutique et pronostique. Les 8 gènes repris dans le panel sont les gènes *BRaf*, *c-Kit*, *EGFR*, *IDH1*, *IDH2*, *KRas*, *NRas* et *PDGFRA*.

Durant l'année 2016, 532 analyses NGS ont été réalisées en routine clinique. La répartition des analyses correspondait à 188/532 (35%) liées aux cancers colorectaux, 184/532 (35%) au cancer pulmonaire, 100/532 (19%) aux mélanomes, 35

aux gliomes, 21 aux GIST et 4 à des cancers thyroïdiens. Le détail des résultats comparatifs est repris en Table 1.

Hormis pour le gène *EGFR* dans le cadre des cancers pulmonaires, tous ces pourcentages de mutations identifiées dans les différentes pathologies sont en concordance avec les données de la littérature (3,11,18-21). Concernant *EGFR*, la plupart des données de la littérature ne prennent en compte que certaines sous-catégories de carcinomes non à petites cellules (NSCLC). Nos analyses sont réalisées de façon plus globale sur l'ensemble des NSCLC. Ceci peut expliquer notre plus faible pourcentage observé : pourcentage en accord avec les données obtenues auprès d'autres centres d'analyses moléculaire que ce soit en Belgique ou aux Pays-Bas.

En conclusion, la technique de NGS, accréditée et réalisée en routine clinique depuis 2016 aux Cliniques universitaires Saint-Luc, permet de séquencer rapidement, simultanément, et pour un coût relativement raisonnable, plusieurs gènes d'intérêt. Cette méthode est devenue un excellent outil diagnostique et/ou pronostique permettant également de déterminer individuellement le meilleur traitement pour chaque patient, avec pour avantages de meilleures chances de succès thérapeutique et la diminution de traitements inutiles. Dans un avenir proche, nous allons étendre notre panel à d'autres recherches mutationnelles, permettant ainsi de couvrir de nouveaux gènes d'intérêt et ainsi cibler d'autres pathologies.

**Tableau 1 :** Prévalence des mutations identifiées en NGS par pathologie. Tableau comparatif des données des CUSL et de la littérature.

		CUSL	Littérature
<b>Cancer Colo-rectal</b>	n	188	
<b>Métastatique</b>	Non Contributif*	7	
	Absence de mutation	82 (45%)	~ 50%
	<i>KRas</i> muté	72 (40%)	
	codon 12	45 (25%)	31%
	codon 13	11 (6%)	9%
	codon 59-61	9 (5%)	
	codon 117-146	5 (3%)	5,3%***
	codons autres	2 (codons 14 et 22)	
	<i>NRAS</i> muté	8 (4%)	~ 4%
	codon 12	4	3.8%
	codon 61	4	4.8%
	<i>BRAF</i> muté (V600E)	17 (9%)	11,1 +/- 3,7%
	<i>IDH1</i>	1	
	Triple mutation**	1	
<b>Cancer pulmonaire</b>	n	184	
<b>Non à Petites Cellules</b>	Non Contributif*	6	
	Absence de mutation	102 (57%)	
	<i>EGFR</i> muté	11 (6%)	10-20% §
	délétion exon 19	6	
	+ T790M (exon 20)	2 £	
	V742I (exon 19)	1	
	insertion exon 20	1	
	L858R (exon 21)	3	
	<i>KRas</i> muté	53 (30%)	
	<i>BRAF</i> muté	6 (3%)	
	Autre ( <i>IDH1</i> - <i>PDGFRA</i> - <i>NRAS</i> )	6	
<b>Mélanomes</b>	n	100	
	Non Contributif*	7	
	Absence de mutation	43 (46%)	~ 50%
	<i>BRAF</i> muté (V600E/K)	31 (33%)	~ 40%
	<i>NRAS</i> muté	14 (15%)	~ 10-20%
	Autre §	5	
<b>Gliomes</b>	n	35	
	Non Contributif*	3	
	Absence de mutation	23 (72%)	
	<i>IDH1</i> muté (codon 132)	6	
	<i>IDH1</i> muté (codon 172)	1	
	Autre ( <i>BRAF</i> - <i>EGFR</i> )	2	
<b>GIST</b>	n	21	
	Non Contributif*	1	
	Absence de mutation	1	
	<i>c-KIT</i> muté (exon 11)	17 (85%)	~ 80%
	<i>PDGFRA</i> muté (exon 18)	2 (10%)	~ 10%

\* Quantité ou qualité de l'ADN insuffisante

\*\* *IDH1* p.R132C / *KRas* p.G13D / *KRas* p.Q22K

\*\*\* % observé pour les exons 3 et 4 de *KRAS*

§ : Discordance par rapport à la littérature : cfr discussion

£ : patients présentant une résistance au traitement

§ : 2 mutation dans *EGFR*, 2 mutation dans *KRAS*, une dans *IDH1*

## RÉFÉRENCES

1. Jouret-Mourin A, Cuvelier C, Demetter P, et al. RAS-testing in colorectal cancer: Belgian guidelines. *Belgian Journal of Medical Oncology* 2015; 9 : 183-190.
2. Pauwels P, Rimmelink M, Hoton D, et al. Pathological diagnosis and molecular testing in non-small cell lung cancer: Belgian guidelines. *Belgian Journal of Medical Oncology* 2016 ; 10 : 123-131.
3. Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1023-1034.
4. Morgensztern D, Campo M J, Dahlberg SE, et al. Molecularly Targeted therapies in non-small cell lung cancer. Annual update 2014. *J Thorac Oncol* 2015; 10 : S1-S63.
5. Li T, Kung H-J, Mack P, et al. Genotyping and Genomic Profiling of Non Small-Cell Lung Cancer: Implications for current and Future therapies. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 1039- 1049.
6. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans A-M, et al., Diagnostic procedures for non-small- cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *BMJ* 2015 ; 0 : 1-8.
7. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2129-2139.
8. Sequist LV, Waltman BA, Santagata DD et al. Genotypic and Histological Evolution of Lung Cancers Acquiring Resistance to EGFR Inhibitors. *Science Translational Medicine* 2011; 3 : 75ra26.
9. Berrios-Colon E, Williams S. Melanoma Review: Background and Treatment. *US Pharm* 2012 ; 37 : HS-4-HS-7.
10. Solit DB, Rosen N. Resistance to BRAF inhibition in melanomas. *N Engl J Med* 2011; 364 : 772-4.
11. Ascierto P A, Kirkwood J M , Grob JJ , et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Translational Medicine* 2012; 10 : 85
12. Appin CL, Brat DJ. Biomarker-driven diagnosis of diffuse gliomas. *Mol Aspects Med* 2015 Nov;45:87-96.
13. Louis DN, Ohgaki H, von Deimling A et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC (2016).
14. Yan H, Parsons W, Bigner DD et al. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *N Engl J Med* 2009; 360 : 765-773.
15. Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course and prognostication in the pre-imatinib mesylate era. *Cancer* 2005; 103 : 821-829.
16. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al. PDGFRA Activating Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Science* 2003; 299 : 708-710.
17. Subramanian S, West RB, Corless CL et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with KIT and PDGFRA mutations have distinct gene expression profiles. *Oncogene* 2004; 23 : 7780-7790.
18. Nishida T, Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2000; 15: 1293-301.
19. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130 : 1466-78.
20. Boleij, Tack, Taylor et al. RAS testing practices and RAS mutation prevalence among patients with metastatic colorectal cancer: results from a Europe-wide. *BMC Cancer* 2016; 16 : 825.
21. Kim SY, Hahn HJ, Lee YW. Metaanalysis of BRAF mutations and clinicopathologic characteristics in primary melanoma. *J Am Acad Dermatol.*2015;72:1036-1046.

---

# INNOVATIONS EN CARDIOLOGIE QUE RETENIR DE 2016 ?

---

Cette année a vu l'apparition en Belgique de 2 nouvelles molécules dans le domaine de la rythmologie, le Praxbind® et le Brivanness®, leur utilisation sera présentée. En 2016, la Société Européenne de Cardiologie a publié de nouvelles recommandations concernant la prise en charge des dyslipidémies, de la fibrillation auriculaire, de l'insuffisance cardiaque et de la prévention cardiovasculaire. Cet article revoit brièvement les points essentiels.

*Christophe Scavée, Agnès Pasquet*

**MOTS-CLÉS** ► Praxbind®, Brivanness®, dyslipidémie, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, prévention cardiovasculaire

## What are the lessons learned from 2016 in cardiology?

In 2016, two new drugs were introduced on the market in the field of rhythmology, namely Praxbind® and Brivanness®, with their indication reviewed and commented in this paper. In addition, the European Society of Cardiology published new guidelines. This article sought to review the guidelines' key points regarding dyslipidemia, atrial fibrillation, heart failure, and cardiovascular prevention.

### KEY WORDS

Praxbind®, Brivanness®, dyslipidemia, atrial fibrillation, heart failure, cardiovascular prevention

## SOMMAIRE

---

**NOUVEAUTÉS PHARMACOLOGIQUES DANS LE  
DOMAINE DE LA RYTHMOLOGIE**

**LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS  
EUROPÉENNES**

## AFFILIATIONS

---

Université catholique de Louvain, IREC, Avenue Hippocrate 55 bte B1.55.02 B-1200 Bruxelles, Cliniques universitaires Saint Luc, Département de Pathologie cardiovasculaire, Cardiologie, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles, Belgique.

## CORRESPONDANCE

---

Pr. Agnès Pasquet  
agnes.pasquet@uclouvain.be

## NOUVEAUTÉS PHARMACOLOGIQUES DANS LE DOMAINE DE LA RYTHMOLOGIE

### A. LE PRAXBIND®

C'est le nom commercial donné à l'idarucizumab. Il s'agit de fragments d'anticorps monoclonaux humanisés et administrés chez le patient pour contrecarrer les effets du Pradaxa® (dabigatran), et ce sans augmentation en retour du risque thrombotique. Les deux molécules sont issues des travaux de recherche de Boehringer Ingelheim. Pour rappel, le Pradaxa® est un anticoagulant oral, inhibiteur direct de la thrombine et donné en prévention des complications thromboemboliques de la FA, dans la thrombose veineuse profonde (prévention et traitement) et dans l'embolie pulmonaire. Le Praxbind® se présente dans des flacons de 50ml, qui contiennent 2.5g d'anticorps.

Les deux principales indications de l'antidote sont :

- *le contrôle urgent de saignements menaçant le pronostic vital de la victime ;*
- *le contrôle de la coagulation en vue d'une procédure invasive urgente (chirurgicale ou autre) qui peut s'accompagner d'un saignement.*

La dose à administrer en intraveineux est de 5g. Une deuxième dose est à envisager en cas de persistance du saignement ou en cas de deuxième intervention chirurgicale. L'agent neutralisant du Pradaxa® est remboursé en Belgique depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2016.

### B. LE BRINAVESS®

Il s'agit du Vernakalant. Cette molécule a des propriétés antiarythmiques ciblant les oreillettes (allongement de la période réfractaire des cellules atriales). Elle n'est toutefois qu'utile dans la conversion RAPIDE de fibrillations auriculaires (FA) (pas le flutter atrial !) soutenues et récentes datant de moins de 7 jours. Le médicament se présente dans des flacons à diluer de 10ml (200mg), et 25ml (500mg). Il s'administre en intraveineux, sous monitoring continu dans une structure médicale adaptée. La dose recommandée lors de la première perfusion de 15 minutes à la pompe est de 3mg/kg. La dose maximale si le patient pèse plus de 113 kilos est de 339mg. Si au terme de cette première perfusion le patient reste en FA, une deuxième perfusion de max 2mg/Kg peut être administrée (en 10 minutes). La dose maximale si le patient pèse plus de 113 kilos est de 226mg. À noter qu'aucune adaptation de dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Ses principales contre-indications sont :

- *<18 ans.*
- *La sténose aortique serrée.*
- *QT/QTc long.*
- *Une hypotension artérielle (<100mmHg).*
- *Une insuffisance cardiaque (NYHA classe III-IV).*
- *Une bradycardie, des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.*
- *L'administration d'autres antiarythmiques dans les 4 heures qui précèdent*

## LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS EUROPÉENNES

Nous résumons ci-dessous les messages essentiels des quatre recommandations publiées cette année par la société européenne de cardiologie.

### A. PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDÉMIES (1)

Le risque cardiovasculaire (CVD) d'un patient est fonction de l'ensemble de ses facteurs de risques. Les patients avec une maladie cardiovasculaire avérée, présentant un diabète, une insuffisance rénale chronique et d'autres facteurs de risque individuels sont considérés comme ayant un risque cardiovasculaire élevé (c'est-à-dire un risque estimé à 10 ans de décès cardiovasculaire > 10%) Pour toutes les autres personnes, l'utilisation du système SCORE est proposée pour l'évaluation du risque cardiovasculaire.

#### 1. Dosage de lipides

Le calcul du risque cardiovasculaire à l'aide des tables

SCORE se base principalement sur le dosage du cholestérol total, néanmoins le dosage du LDL-cholestérol est l'analyse de choix pour le dépistage, de diagnostic et le suivi des patients avec une dyslipidémie. Les triglycérides (TG) ajoutent des informations sur le risque et sont utiles pour le diagnostic et le choix du traitement. Le taux de Cholestérol non-HDL est un facteur de risque indépendant et doit être considéré comme un marqueur de risque, en particulier chez les patients avec un taux de TG élevé.

#### 2. Traitement des dyslipidémies en fonction du risque cardiovasculaire

La première étape dans la prise en charge des dyslipidémies passe par des modifications du style de vie (alimentation, activité physique, arrêt du tabagisme). L'initiation du traitement médicamenteux dépend à la fois du taux de LDL cholestérol et des facteurs de risque cardiovasculaire du patient : chez un patient avec un score de risque <1, le

traitement sera proposé si le taux de LDL cholestérol est > 190 mg/dl par contre, il sera proposé dès 100 mg/dl si le score de risque est <5.

En outre, le taux cible de LDL cholestérol dépend du risque cardiovasculaire global :

- chez les patients présentant un risque CV très élevé, l'objectif est de viser un taux de LDL cholestérol <70mg/dl ou une réduction d'au moins 50% si le LDL cholestérol initial est compris entre 70 et 135mg ;
- chez les patients présentant un risque CV élevé, un objectif sera d'obtenir un taux de LDL cholestérol < 100mg/dl ou une réduction d'au moins 50% si le LDL cholestérol initial est compris entre 100 et 200 mg/dl ;
- chez les sujets à risque faible ou modéré, un objectif sera d'obtenir LDL-C <115mg/dl.

### 3. Traitement pharmacologique

Les statines restent le traitement de référence mais, vu la variabilité de la réponse, une titration sera souvent utile. Si la dose de statine la plus élevée tolérée n'atteint pas l'objectif, une association médicamenteuse avec l'ézétimibe ou un inhibiteur de l'absorption du cholestérol doit être envisagée. Chez les patients à risque très élevé, avec des taux de LDL cholestérol restant élevés en dépit d'un traitement avec la dose maximale tolérée (ou avec l'intolérance aux statines) et en combinaison avec l'ézétimibe, un inhibiteur de PCSK9 peut être considéré.

Chez les patients à haut risque avec triglycérides > 200 mg/dl, malgré le traitement par statine, le fénofibrate peut être ajouté en association avec des statines.

Les statines ne sont pas recommandées chez les patients en insuffisance rénale chronique ou dialysés sans atteinte cardiovasculaire ou chez les patients avec une sténose aortique ou avec une insuffisance cardiaque non ischémique en l'absence d'indication spécifique pour leur utilisation.

Les lipides et les enzymes hépatiques / musculaires doivent être surveillés 8 (± 4) semaines après le début du traitement avec ajustement du traitement jusqu'à atteindre la plage cible. En cas d'élévation importante des enzymes hépatiques ( $\geq 3x$  limite supérieure de la normale) ou des enzymes musculaires (CK) ( $\geq 4x$  limite supérieure de la normale), le traitement doit être arrêté. Un essai prudent de réintroduction à plus faible dose peut être proposée après normalisation des enzymes et sous contrôle biologique.

### 4. L'hypercholestérolémie familiale (FH)

FH est suspecté chez les patients présentant une maladie coronaire avant l'âge de 55 ans pour les hommes et de 60 ans pour les femmes, chez les sujets ayant des parents atteints de maladie cardiovasculaire prématurée, chez les sujets ayant des parents porteurs de xanthomes tendineux et chez les sujets avec un taux de LDL cholestérol > 190mg/dl pour un adulte et > 140mg/dl pour un enfant.

Leur traitement nécessite l'association de statine à forte doses d'ézétimide et souvent d'un inhibiteur de PCSK9 si le LDL Cholestérol cible n'est pas atteint avec la dose maximale tolérée de statine et d'ézétimibe

## B. PRISE EN CHARGE DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE

Les points suivants sont mis en évidence par les nouvelles recommandations (2) concernant la prise en charge de la fibrillation auriculaire (FA).

1. Une FA paroxystique « silencieuse » est diagnostiquée chez un nombre croissant de personnes présentant un accident vasculaire cérébral (AVC). Un dépistage occasionnel de la FA par la prise du pouls ou un enregistrement ECG est recommandé chez les patients de plus de 65 ans (classe I, niveau d'évidence B). Un dépistage systématique de l'ECG peut être envisagé pour détecter la FA chez les patients de plus de 75 ans ou ceux à haut risque d'AVC (classe IIB, niveau d'évidence B). Des épisodes de fibrillation auriculaires doivent être recherchés lors de l'interrogation des pace maker et des défibrillateurs implantés. Il est nécessaire de documenter un épisode de FA d'au moins 30 secondes pour initier un traitement.
2. Chez les patients obèses présentant de la FA, la perte de poids associée à la prise en charge d'autres facteurs de risque devraient être envisagés (Classe IIa, niveau d'évidence B). Une perte de poids de 10-15kg avec prise en charge des autres facteurs de risque, entraîne une réduction des épisodes de FA et des symptômes liés à la FA. Un syndrome d'apnée du sommeil doit être recherché chez ces patients (classe IIa, niveau d'évidence B). Le traitement du syndrome des apnées du sommeil permet de réduire les récurrences de FA et d'améliorer l'efficacité du traitement de FA (classe IIa, niveau d'évidence B).
3. Une anticoagulation orale doit être envisagée chez les tous patients dont le score CHA2DS2-VASc est de 1 pour les hommes et de 2 pour les femmes (classe IIa, niveau d'évidence B). Chez un patient, en FA, en l'absence de contre-indications, l'utilisation des NOACs (apixaban, dabigatran, edoxaban ou rivaroxaban) est recommandées plutôt que celle des antagonistes de la vitamine K (classe I, niveau d'évidence A). Les NOACs ne doivent pas être utilisés chez les patients porteurs d'une valve mécanique (classe III, niveau d'évidence B) ou sténose mitrale modérée à sévère (classe III, niveau d'évidence C). Les patients avec un flutter doivent être anticoagulés comme les patients en FA.
4. L'anticoagulation pour la prévention de l'AVC doit être poursuivie après une ablation même réussie (chirurgicale ou par cathétérisme) chez les patients présentant un risque élevé d'AVC (classe IIa, niveau d'évidence C). Après l'occlusion chirurgicale ou l'exclusion de l'auricule gauche, il est recommandé de poursuivre l'anticoagulation chez les patients à risque

de FA pour la prévention de l'AVC (classe I, niveau d'évidence B).

5. Une anticoagulation avec de l'héparine ou de l'héparine de bas poids moléculaire immédiatement après un AVC ischémique n'est pas recommandée chez les patients en FA (classe III). Chez les patients présentant un AVC ischémique modéré à important alors qu'ils sont anticoagulés, l'anticoagulation doit être interrompue entre 3 et 12 jours en fonction d'une évaluation multidisciplinaire des risques liés à l'AVC et de saignement (classe IIa, niveau d'évidence C).
6. Chez les patients en FA à risque d'AVC, lors de l'implantation d'une endoprothèse coronaire (stent) dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu, une triple anticoagulation (aspirine, clopidogrel et anticoagulant oral) doit être instaurée pour une durée de 1 à 6 mois en prévention des récurrences d'accidents ischémiques coronaires et cérébraux. (Classe IIa, niveau d'évidence C). La durée de la thérapie de la triple thérapie sera adaptée en fonction des risques de saignement et de récurrence. (Classe IIa, niveau d'évidence B).
7. La dronédarone, la flecainide, la propafénone ou le sotalol sont recommandés pour la prévention des récurrences de FA symptomatique chez les patients présentant une fonction ventriculaire gauche normale et sans hypertrophie ventriculaire gauche (classe I, niveau d'évidence A). L'amiodarone est recommandée pour la prévention des récurrences de FA symptomatique chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe I, niveau d'évidence B).
8. L'ablation par cathétérisme de la FA est recommandée chez les patients qui présentent des récurrences de FA symptomatique sous traitement anti arythmique (Classe I, niveau d'évidence A). L'ablation de la FA par cathétérisme doit être considérée en première intention pour prévenir la récurrence de la FA chez certains patients présentant une FA paroxystique symptomatique comme alternative à la thérapie médicamenteuse antiarythmique. (Classe IIa, niveau d'évidence B). Une ablation par cathétérisme ou par chirurgie peut être proposée chez les patients symptomatiques présentant une FA permanente ne répondant pas ou mal au traitement antiarythmique afin d'améliorer les symptômes en tenant compte des préférences du patient, des avantages et risques potentiels liés à la procédure (Classe IIa, niveau d'évidence C).

### C. PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

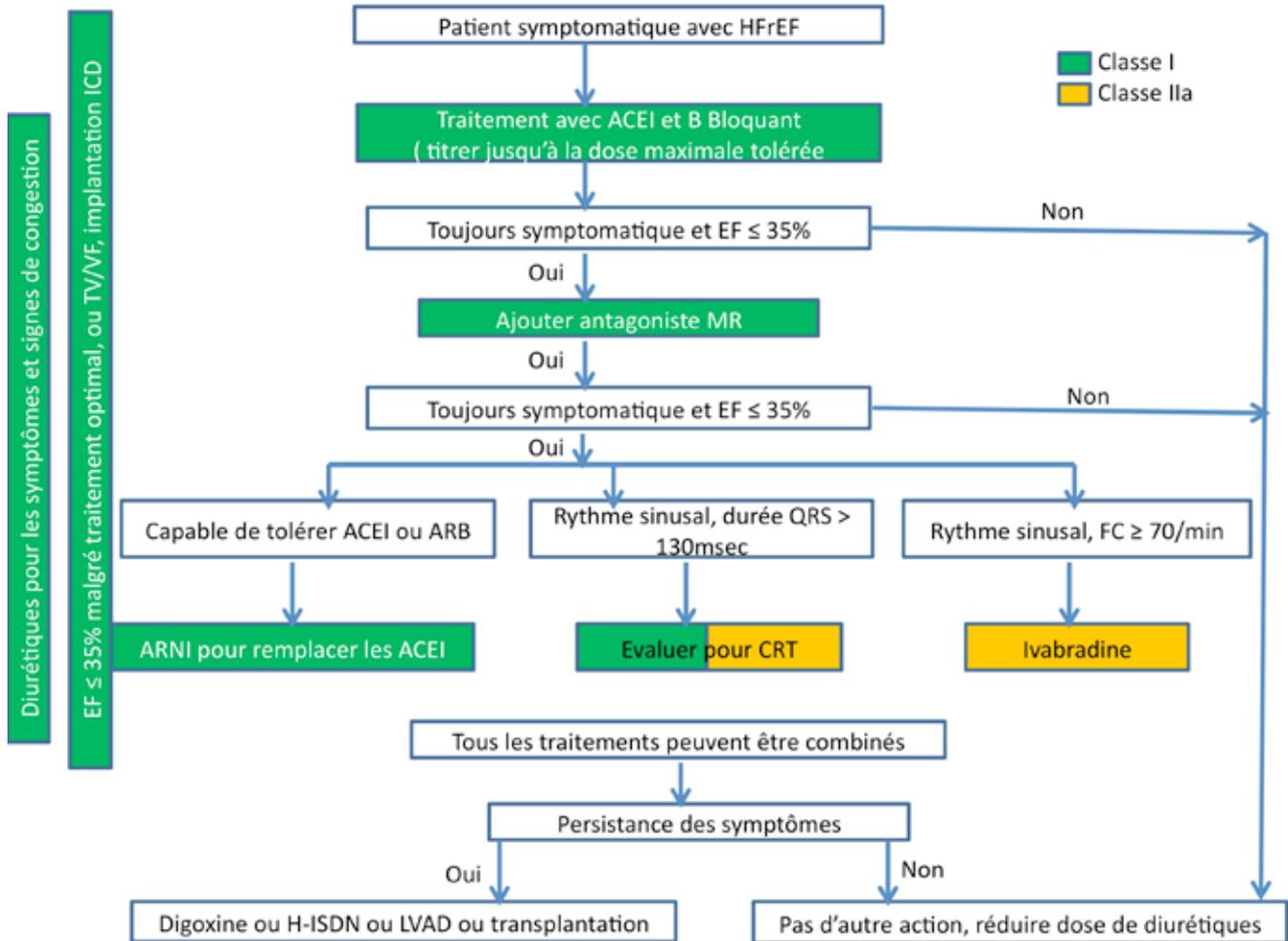
Les points suivants sont mis en évidence dans les nouvelles recommandations (3) sur le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

1. Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque repose sur cinq éléments clés : l'anamnèse, l'examen clinique, histoire du patient, le taux sérique de BNP ou NT-ProBNP et échocardiographie. Un taux sérique de BNP < 35 pg/mL ou de NT-proBNP < 125 pg/mL permet d'éliminer le diagnostic d'insuffisance cardiaque. À noter toutefois que ces deux biomarqueurs ont une valeur prédictive négative élevée, mais que leur valeur prédictive positive est faible. Aucun remboursement de ces deux tests n'existe en Belgique.
2. Nouvelle catégorie dans la classification de l'insuffisance cardiaque. Cette classification se base sur la fraction d'éjection mesurée par échocardiographie :
  - Fraction éjection du ventricule gauche <40% : HFrEF, insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite
  - Fraction éjection du ventricule gauche entre 40 et 49% : HFmrEF, insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément réduite.
  - Fraction éjection du ventricule gauche ≥50% : HFpEF, insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Actuellement, cette nouvelle catégorie est surtout théorique et n'a pas d'implication thérapeutique.

3. Importance des comorbidités. Les comorbidités peuvent compliquer le diagnostic de l'insuffisance cardiaque (par exemple la dyspnée chez les patients BPCO), aggraver les symptômes (cachexie), ou leur traitement peuvent aggraver l'insuffisance cardiaque (par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)). Les comorbidités suivantes doivent rester à l'esprit du médecin : maladie coronaire, diabète, cachexie, néoplasie, atteinte système nerveux central (AVC, dépression, atteinte autonome), dysfonction érectile, gouttes arthrite, hyper ou hypokaliémie, dyslipidémie, hypertension artérielle, carence en fer et anémie, atteinte pulmonaire (asthme, BPCO), obésité, trouble du sommeil (apnées...), atteinte valvulaire. Le cas échéant, elles seront traitées de façon agressive.
4. Traitement chronique : proposition d'un algorithme pratique pour la prise en charge des patients (Figure 1). Apparition dans le traitement chronique de l'inhibiteur de l'angiotensine / inhibiteur de la néprilysine (ARNI) sacubitril / valsartan et ivabradine comme nouveaux composants importants dans le traitement des patients avec HFrEF. L'ivabradine est recommandée chez les patients qui restent symptomatiques en dépit d'une thérapie adaptée, y compris le titrage à un dosage bêta-bloquant maximum et avec une fréquence cardiaque persistante d'au moins 70 battements / min. La resynchronisation ventriculaire par pacing peut être envisagée chez certains patients avec un QRS > 130 msec.

Figure 1



Légende figure 1 : Algorithme de prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique. HFrEF : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ; EF : fraction éjection du ventricule gauche ; ACEI : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; MR : antagoniste minéralocorticoïde ex spironolactone ; ARB : antagoniste récepteur angiotensine (Sartan) ; QRS : largeur du complexe QRS sur ECG ; FC : fréquence cardiaque ; ARNI : bloquant du récepteur angiotensine II et inhibiteur Neprilysine ; CRT : pace maker pour resynchronisation ventriculaire ; TV : tachycardie ventriculaire ; VF : fibrillation ventriculaire ; ICD : défibrillateur cardiaque implantable.

#### D. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE

Ces nouvelles recommandations (4) proposent une action au niveau individuel pour réduire le risque cardiovasculaire mais insistent également sur des mesures de santé publique : arrêt du tabac (et de son exposition), pratique régulière du sport et ceci dès l'enfance, diminution de la consommation des boissons alcoolisées... Les restrictions sur les cigarettes électroniques sont mentionnées en raison de l'incertitude quant son innocuité. Elles insistent sur le rôle important des professionnels de la santé non

seulement en tant que promoteurs de cette approche mais aussi en tant qu'exemple.

Outre les facteurs de risques classiques utilisés pour le calcul du risque cardiovasculaire (table SCORE), d'autres facteurs de risques pourraient également jouer un rôle dans l'évaluation du risque de maladie cardiovasculaire : le statut socio-économique, l'isolement social ou le manque de soutien social; les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire prématurée; l'indice de masse corporelle et l'obésité centrale; le score calcique coronaire en tomodensitométrie; la présence de plaques

athéromateuse au niveau des carotides, l'indice de tension artérielle bras cheville...

Les patients qui ont reçu un traitement anticancéreux par chimiothérapie ou radiothérapie ont un risque accru de maladie cardiovasculaire. Dans cette population, l'incidence accrue des maladies cardiovasculaires est corrélée avec les traitements donnés et la dose administrée (et leur combinaison). Par conséquent, les patients recevant une chimiothérapie de type I (induisant potentiellement des effets cardiotoxiques irréversibles), doivent être considérés comme à haut risque cardiovasculaire pour la prévention de la dysfonction ventriculaire gauche (Classe IIa, niveau d'évidence B). La polyarthrite rhumatoïde augmente le risque cardiovasculaire (X1.5) indépendamment des facteurs de risques traditionnels surtout si la maladie est très active (Classe IIa, niveau d'évidence B).

Enfin, ces recommandations mettent l'accent sur le risque cardiovasculaire dans certains groupes de populations comme les personnes jeunes ou les personnes âgées, les femmes et les minorités ethniques :

- Certaines personnes jeunes doivent être traitées pour un facteur de risque unique si la tension artérielle dépasse 180/110 mmHg ou ont un taux de cholestérol > 8mmol/l. Une hypercholestérolémie familiale doit être recherchée chez toute personne qui a une histoire familiale de maladie cardiovasculaire à un âge jeune.
- Chez les personnes âgées, la gestion des risques cardiovasculaires reste controversée. Les recommandations sur le contrôle des facteurs de risque sont à mettre en balance avec le confort de vie et les effets indésirables.
- Des complications obstétricales comme la pré-éclampsie et l'hypertension de grossesse sont associées avec un risque accru de complications cardiovasculaires au long terme dans la vie de la femme.
- Le risque de maladie cardiovasculaire varie considérablement entre les ethnies : les Sud-Asiatiques et les Africains sub-sahariens ont un risque plus élevé alors que les Chinois et les Sud-Américains ont un risque plus faible.

Les recommandations insistent également sur le contrôle des facteurs de risque dans différentes pathologies cardiovasculaires :

- Fibrillation auriculaire : l'hypertension artérielle chez les patients atteints de fibrillation auriculaire double le risque de complications cardiovasculaire et doit être traitée.
- Insuffisance cardiaque chronique : la prévention doit débuter le plus tôt possible et nécessite d'intégrer les différents aspects.
- Maladie coronarienne : les mesures de prévention cardiovasculaire sont cruciales pour les résultats à court et à long terme.

- La maladie cérébrovasculaire: la gestion du risque cardiovasculaire chez les patients avec un accident ischémique transitoire ou accident vasculaire cérébral ischémique est généralement comparable à celle chez les patients coronariens.
- L'atteinte des artères périphériques (PAD): celle-ci est souvent asymptomatique. Le traitement préventif est identique à celui de la maladie coronaire.

## RÉFÉRENCES

1. Alberico L, Catapano, Ian Graham *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of dyslipidaemia. *Eur Heart J* 2016; 37 (39): 2999-3058.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37 (38): 2893-2962.
3. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *Eur Heart J* (2016) 37 (27): 2129-2200 MF Piepoli, AW Hoes, *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-2381.

---

# INNOVATIONS EN CHIRURGIE OESO-GASTRIQUE QUE RETENIR DE 2016 ?

---

L'apport de la coelioscopie en chirurgie digestive n'est plus à démontrer permettant une diminution de la douleur postopératoire, une reprise de l'autonomie plus rapide et de ce fait de diminuer la durée d'hospitalisation. L'oesophagectomie est une intervention lourde en terme de morbidité pouvant être améliorée par l'abord mini-invasif. Ces dernières années ont vu l'introduction de techniques hybrides où l'un des temps opératoires était réalisé par coelioscopie ou par thoracoscopie, l'autre étant réalisé par voie ouverte.

*Yannick Deswysen*

**MOTS-CLÉS** ► Cancer de l'œsophage, chirurgie mini-invasive, gastrolyse coelioscopique

## Laparoscopic gastrolysis in esophageal cancer: a new gold standard?

Minimally-invasive surgery has been demonstrated to be an optimal approach in visceral surgery. Laparoscopy is associated with less postoperative pain, faster recovery, and shorter hospital stay. Esophagectomy is a complex operation with significant morbidity. Minimally-invasive approaches can nonetheless reduce this morbidity. Over the last years, hybrid techniques have been introduced, in which one part of the surgical procedure is laparoscopic or thoracoscopic while the other one is performed via the open approach.

### KEY WORDS

Esophageal cancer, minimally-invasive surgery, laparoscopic gastrolysis

## SOMMAIRE

---

**LA GASTROLYSE COELIOSCOPIQUE DANS LE  
CANCER DE L'ŒSOPHAGE : UN NOUVEAU  
« GOLD STANDARD » ?**

## AFFILIATIONS

---

Unité de chirurgie oeso-gastrique,  
Service de Chirurgie et Transplantation abdominale,  
Cliniques universitaires Saint-Luc, Avenue  
Hippocrate 10, B-1200 Brussels, Belgium  
Docteurs Yannick Deswysen, Maximilien Thoma et  
Benoit Navez

## CORRESPONDANCE

---

Dr. Yannick Deswysen, MD  
yannick.deswysen@uclouvain.be

**LA GASTROLYSE COELIOSCOPIQUE DANS LE CANCER DE L'ŒSOPHAGE : UN NOUVEAU « GOLD STANDARD » ?**

Les cancers de l'œsophage représentent l'indication principale des oesophagectomies. Les lésions bénignes et les sténoses peptiques, beaucoup plus rares, complètent les indications. Selon le type de lésion et la localisation de celle-ci, le type de résection comporte 2 ou 3 temps opératoires :

- **2 voies** : abdominale et thoracique : intervention de Lewis Santy avec anastomose oeso-gastrique intrathoracique ;
- **3 voies** : thoracotomie, laparotomie et cervicotomie : intervention de Mac Keown avec anastomose cervicale.

La morbidité de cette chirurgie reste élevée malgré les progrès notables de la prise en charge chirurgicale et périopératoire (1). La morbidité est de 30 à 50 % et la mortalité de 2 à 10 % (2). Les complications les plus fréquentes sont d'ordre respiratoire (3).

L'avènement de la coelioscopie en chirurgie digestive ces dernières années a permis d'améliorer cette prise en charge notamment en diminuant les douleurs postopératoires et en améliorant la reprise d'autonomie permettant ainsi de diminuer de ce fait le temps de séjour hospitalier. L'oesophagectomie mini-invasive (OMI) s'inscrit dans une volonté de réduire le stress et le traumatisme d'une chirurgie nécessitant des abords chirurgicaux multiples. Elle correspond en fait à une multitude de techniques combinant la thoracoscopie, la laparoscopie incluant les OMI hybrides (laparoscopie/thoracotomie ou laparotomie/thoracoscopie) et les OMI totales (laparoscopie/thoracoscopie).

La plupart des études ont tenté de démontrer la faisabilité de l'abord miniinvasif sans toutefois présenter les bénéfices possibles sur les suites postopératoires et les

résultats oncologiques (4). Les données actuelles publiées correspondent à des études rétrospectives de petits groupes de patients comportant des biais majeurs rendant difficile les comparaisons (5-8).

L'étude randomisée multicentrique MIRO de phase III a étudié l'impact d'un abord chirurgical hybride sur les complications post opératoires à 30 jours dans le cadre d'une chirurgie standardisée par 2 voies d'abord selon Lewis-Santy. Les patients opérés dans des centres à haut volume étaient porteurs de tumeurs œsophagiennes sous carénares. La technique coelioscopique était standardisée.

Une oesophagectomie coelio-assistée a été réalisée chez 103 patients et une oesophagectomie par voie ouverte chez 104.

On observe une réduction de la morbidité post-opératoire de grade 2 à 4 selon Dindo-Clavien (9, tableau 1) dans le groupe oesophagectomie coelio-assistée : 35,9% versus 64,4% (OR = 0,31 ; IC95 [0,18-0,55] ; p = 0,0001). Les complications pulmonaires étaient elles aussi diminuées significativement dans le groupe coelioscopique (17,7% vs. 30,1%). Ni la survie sans récurrence ni la survie globale n'étaient diminuées par l'utilisation de la technique laparoscopique.

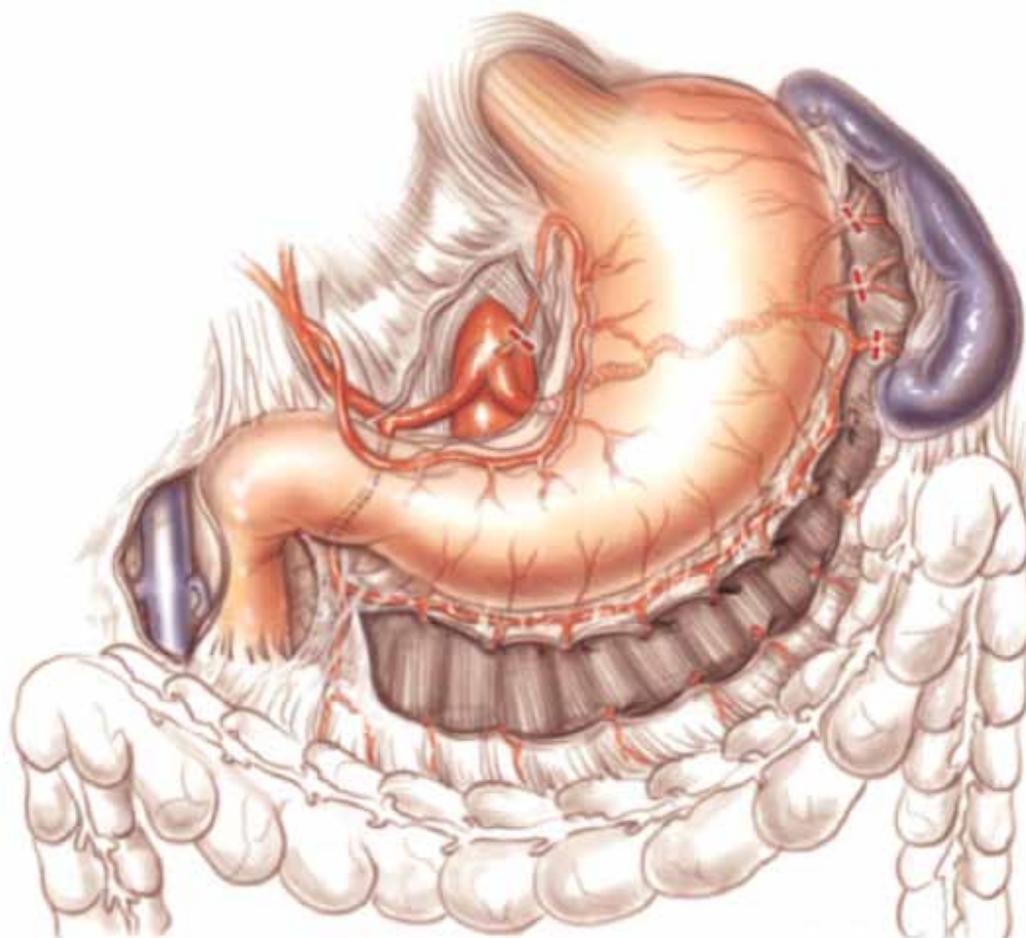
Ainsi, la mobilisation gastrique par coelioscopie (image 1) permet de réduire de manière significative de 69% le taux de complications majeures notamment respiratoires des oesophagectomies n'altérant pas les résultats oncologiques de survie ou de récurrence (10).

Ce nouveau « gold standard » a été implémenté dans l'unité de chirurgie œsogastrique depuis peu permettant d'en faire bénéficier les patients des Cliniques universitaires Saint-Luc.

**Tableau 1 : Classification des complications chirurgicales selon Dindo-Clavien (9)**

GRADE	DÉFINITION
Grade I	Toute modification par rapport aux suites postopératoires normale hors traitement pharmacologique ou intervention
Grade II	Toute modification par rapport aux suites opératoires normales nécessitant un traitement pharmacologique (hors grade I)
Grade IIIa	Recours à un traitement interventionnel sous anesthésie locale
Grade IIIb	Recours à un traitement interventionnel sous anesthésie générale
Grade IVa	Défaillance d'un seul organe nécessitant une prise en charge en réanimation
Grade IVb	Défaillance mutli-organes nécessitant une prise en charge en réanimation
Grade V	Décès

Image 1



Pédiculation vasculaire de la gastroplastie sur l'artère gastro-épiploïque droite

### Recommandation pratique

La gastrolyse coelioscopique est devenue un nouveau standard de prise en charge du cancer de l'œsophage permettant de réduire les complications majeures, notamment respiratoires.

### Références

1. Morita M, Yoshida R, Ikeda K, *et al.* Advances in esophageal cancer surgery in Japan: An analysis of 1000 consecutive patients treated at a single institute. *Surgery* 2008;143:499-508.
2. Mariette C, Piessen G, Triboulet J-P. Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities. *Lancet Oncol* 2007;8:545-53.
3. Decker G, Coosemans W, De Leyn P, *et al.* Minimally invasive esophagectomy for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:13-20.
4. Berger AC, Bloomenthal A, Weksler B, Evans N, Chojnacki KA, *et al.* Oncologic efficacy is not compromised, and may be improved with minimally invasive esophagectomy. *J Am Coll Surg* 2011, 212:560-6.
5. Bresadola V, Terrosu G, Cojutti A, Benzoni E, Baracchini E, Bresadola F. Laparoscopic versus open gastroplasty in esophagectomy for esophageal cancer: a comparative study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006, 16:63-7.

# UNI DIAMICRON® 60mg



## un traitement de choix pour les diabétiques de type 2

**DENOMINATION DU MEDICAMENT :** UNI DIAMICRON 60 MG, comprimés à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient à effet notoire : lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc, 15 mm de long et 7 mm de large, sécable gravé sur les deux faces ; « DIA 60 ». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : la dose quotidienne de UNI DIAMICRON 60 mg peut varier de 1/2 à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). **Dose initiale :** La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour. (1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de UNI DIAMICRON 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de UNI DIAMICRON 30 mg. La sécabilité de UNI DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. **Relais de DIAMICRON 80 mg comprimés par UNI DIAMICRON 60 mg comprimés à libération modifiée :** Un comprimé de DIAMICRON 80 mg est comparable à 30 mg de la formulation à libération modifiée (soit 1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. **Relais d'un autre anti-diabétique oral par UNI DIAMICRON 60 mg :** UNI DIAMICRON 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30 mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfonuréé à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par UNI DIAMICRON 60 mg, c'est à dire de commencer à la posologie de 30 mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. **Association aux autres antidiabétiques :** UNI DIAMICRON 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec UNI DIAMICRON 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. **Populations particulières - Sujets âgés :** UNI DIAMICRON 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. **Insuffisance rénale :** Chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. **Patients à risque d'hypoglycémie :** - états de dénutrition ou de malnutrition, - pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), - sevrage d'une cortico-thérapie prolongée et/ou à forte dose, - pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse). Il est recommandé de débiter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS :** Ce médicament est contre-indiqué en cas : - d'hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP, aux autres sulfonurées, aux sulfamidés, - de diabète de type 1, - de pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique, - d'insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline, - de traitement par le miconazole (comme mentionné à la rubrique 4.5 du RCP), - d'allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). **MISES EN GARDE \* :** Des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfonurées, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique sévère. Une hospitalisation et un resucrage peuvent s'avérer nécessaire pendant plusieurs jours. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer de l'exercice physique régulier et de contrôler régulièrement sa glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient s'alimente régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez les patients déficients en CGPD. Excipients : contient du lactose. **INTERACTIONS \* :** **Risque d'hypoglycémie** - contre-indiqué : miconazole, déconseillé : phénylbutazone, alcool; précaution d'emploi : autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs-H2, IMAO, sulfamidés, clarithromycine et AINS. **Risque d'hyperglycémie** - déconseillé : danazol; précaution d'emploi : chlorpromazine à fortes doses, glucocorticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline, préparations à base de Millepertuis (*Hypericum perforatum*). **Risque de dysglycémie :** précautions d'emploi : fluoroquinolones. **Majoration de l'effet anticoagulant** (par ex. warfarine) une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. **GROSSESSE \* :** il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. **ALLAITEMENT \* :** contre-indiqué. **FERTILITE\* - EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES\* :** De possibles symptômes d'hypoglycémie sont à prendre en compte, spécialement en début de traitement. **EFFETS INDESIRABLES :** Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés : L'effet indésirable le plus fréquent avec le gliclazide est l'hypoglycémie. Comme pour les autres sulfamidés hypoglycémiant, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénergiques peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamidés hypoglycémiant montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. **Autres effets indésirables :** Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés ; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés : • Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (comme le syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), et exceptionnellement, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS). • Troubles hématologiques et du système lymphatique : ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, granulocytopénie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. • Troubles hépato-biliaires : élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. • Troubles visuels : des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. • Effets de classe : Comme pour les autres sulfonurées, les effets indésirables suivants ont été observés : cas d'érythrocytémie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de pancytémie, de vasculite allergique, d'hyponatémie, taux élevés d'enzymes hépatiques et même altération de la fonction hépatique (par ex., avec cholestase et jaunisse) et hépatite qui a régressé après l'arrêt de la sulfonurée ou qui a évolué en une hépatopathie potentiellement létale dans des cas isolés. **DÉCLARATION DES EFFETS INDESIRABLES SUSPECTÉS :** la déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique, Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **SURDOSAGE\* :** les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate avec injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et surveillance étroite du patient. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES\* :** UNI DIAMICRON 60 mg est une sulfonurée qui diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires indépendantes. **PRÉSENTATIONS\* :** boîtes de 30, 90 ou 100 comprimés d'UNI DIAMICRON 60 mg en plaquette thermoformée. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** BE354137. **MODE DE DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE :** 03/2016 \*Pour une information complète se référer au RCP.

---

# INNOVATIONS EN CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE QUE RETENIR DE 2016 ?

---

La chirurgie de remplacement articulaire, quoiqu'elle ait laissé espérer offrir des résultats plus durables avec le développement des implants non cimentés et des couples de friction avec une usure plus faible, et ait vu ses indications s'accroître et s'étendre vers des patients plus jeunes, ne peut encore garantir au patient la longévité qui permettrait de n'avoir pas à considérer une reprise ultérieure. Le remplacement n'offre par ailleurs pas systématiquement le confort d'une articulation native. Le développement de techniques permettant de préserver l'articulation native et ralentir ou prévenir l'apparition de l'arthrose, revêt dès lors un intérêt tout particulier. La réalisation d'une ostéotomie péri-acétabulaire (PAO) dans la dysplasie de hanche rentre dans ce cadre, en permettant d'augmenter la couverture acétabulaire par une réorientation du cotyle. Le recours à une reconstruction préopératoire en trois dimensions et à une planification des ostéotomies et du mouvement de l'acétabulum permettent de prévoir les corrections. Le recours à des guides de coupe et à un scanner peropératoire permettent d'assurer le geste avec précision et d'en conserver le contrôle tout au long de la chirurgie. La PAO doit donc être considérée à l'heure actuelle comme le traitement de choix des dysplasies acétabulaires de l'adulte jeune, avant toute évolution arthrosique.

*Maïté Van Cauter, Louis Gossing, Jean-Emile Dubuc, Olivier Cornu*

**MOTS-CLÉS** ► Ostéotomie péri-acétabulaire, dysplasie hanche, chirurgie conservatrice hanche

Innovations in orthopedic surgery and  
traumatology: what 2016 brought us ?  
The management of hip dysplasia

Although it was hoped for that joint replacement surgery would provide longer-lasting results through the development of uncemented implants and low-friction bearings, and despite its indications being extended to younger patients, total hip arthroplasty does not allow for an implant with sufficient longevity to prevent us from considering a later revision. Moreover, replacement does not systematically offer the comfort of a native joint. The development of techniques designed to preserve the native joint and slow down or avoid osteoarthritis is therefore of particular interest. The realization of a periacetabular osteotomy (PAO) in hip dysplasia falls within this framework, increasing the acetabular coverage by a reorientation of the acetabulum. The use of preoperative three-dimensional reconstruction and planning help the surgeons to predict corrections. The use of cutting guides and an intraoperative scanner ensure accuracy and control throughout the whole intervention. PAO should therefore be recognized as the treatment of choice for acetabular dysplasia in young adults, prior to the occurrence of osteoarthritis.

#### KEY WORDS

Periacetabular osteotomy, hip dysplasia, conservative hip surgery

## SOMMAIRE

---

**LA PRISE EN CHARGE DES HANCHES  
DYSPLASIQUES**

## AFFILIATIONS

---

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Chirurgie orthopédique et traumatologie de  
l'appareil locomoteur  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

---

Pr Olivier Cornu  
olivier.cornu@uclouvain.be

LA PRISE EN CHARGE DES HANCHES DYSPLASIQUES

INTRODUCTION

La dysplasie de hanche est une malformation de l'articulation coxo-fémorale occasionnant un déficit de couverture de la tête fémorale. Celui-ci entraîne une coxarthrose prématurée qui conduira le patient à un remplacement articulaire si la gêne fonctionnelle et la douleur sont importantes. Un des traitements recommandés chez l'adulte jeune est la réalisation d'une ostéotomie péri-acétabulaire (PAO) (3). Cette opération va augmenter la couverture acétabulaire par une réorientation du cotyle. Il permet de n'envisager une arthroplastie secondaire que dans un tiers des cas après 20 ans de suivi. Cette chirurgie est cependant relativement plus complexe chez l'adulte, en l'absence de remodelage lié à la croissance

comme cela est observé traditionnellement chez l'enfant (1). Elle connaît un nouvel intérêt en raison des apports technologiques de la planification en trois dimensions, des guides de coupe et de l'imagerie scanner peropératoire.

DIAGNOSTIC DE LA DYSPLASIE

La découverte d'une dysplasie de hanche est souvent fortuite ou à l'occasion de gênes modérées. Le bilan repose sur des radiographies du bassin. La coxométrie permet de préciser l'architecture de la hanche et la couverture de la tête fémorale par le cotyle (Figure 1). Les valeurs angulaires mesurées permettront d'orienter les indications chirurgicales d'ostéotomie fémorale ou cotyloïdienne. Elle

Figure 1



Coxométrie pour hanche gauche douloureuse (dysplasie). Radiographie du bassin de face couché et définition des points de repère suivants : C = centre de la tête fémorale, T = point interne du toit du cotyle, E = point externe du toit du cotyle. L'angle VCE ou angle de couverture externe est mesuré entre la verticale passant au centre de la tête et la ligne unissant les points C et E. Il est normalement supérieur ou égal à 25 degrés. L'angle d'obliquité du toit du cotyle HTE est établi entre l'horizontale passant au point T et la ligne unissant T et E. Il doit être inférieur ou égal à 10 degrés.

Figure 2



Profil de Lequesne et mesure de l'angle VCA. Les points et lignes suivants sont définis : C = centre de la tête fémorale, V = verticale passant par le point C, A = limite antérieure du condensé du toit du cotyle. L'angle de couverture antérieure du toit du cotyle, VCA, est normalement supérieur ou égal à 25 degrés. Il est de 21° à droite et de 11° à gauche dans le cas illustré.

est réalisée sur une incidence de bassin de face couché et/ou debout, pour la recherche d'une asymétrie de longueur des membres inférieurs, et sur un faux profil de Lequesne (Figure 2).

Le bilan radiologique est complété par un arthro-scanner. Ce dernier permet le diagnostic des lésions cartilagineuses ainsi qu'une visualisation en 3D de l'orientation du cotyle. L'angle d'antéversion du cotyle se mesure sur une coupe scanner passant par le centre de la tête fémorale. La ligne passant par le bord externe du bord antérieur du cotyle et le bord externe du bord postérieur du cotyle réalise le plan d'ouverture du cotyle. L'angle réalisé par ce plan avec le plan sagittal du bassin (qui n'est pas toujours celui de la table si le patient n'est pas strictement horizontal) définit l'angle d'antéversion du cotyle. L'antéversion du cotyle est d'environ 15 degrés +/- 3 degrés chez l'homme et 20 degrés +/- 7 degrés chez la femme.

Trois types de dysplasies cotyloïdiennes sont identifiées (6) : découverte antéro-supérieure (30%), postéro-supérieur (34%) ou globale (36%).

Plusieurs facteurs ont été identifiés comme influençant négativement l'évolution d'une PAO (Tableau 1). Certains sont préopératoires et doivent à priori faire réfléchir avant d'engager le patient vers cette solution, à moins que la PAO ne facilite l'implantation ultérieure d'une arthroplastie. Le degré d'atteinte chondrale doit absolument être pris en compte. La classification de Tönnis (Tableau 2) qui fait référence dans l'évaluation de l'arthrose est peu reproductible (7) et justifie pleinement le recours à l'arthroscanner dans l'évaluation de l'état du cartilage. D'autres tiennent à la qualité de l'orientation obtenue en post-opératoire. Ce sont sur ces derniers facteurs que les innovations nous permettent d'agir.

**Tableau 1 :** Facteurs prédictifs d'un moins bon résultat avec une PAO

Préopératoire
Âge patient > 40 ans
Boiterie
Score Tönnis > ou = 2
Score Postel-Merle d'Aubignée < 15
Score Harris <70
Test de conflit antérieur positif (flexion rotation interne)
Rotation interne < 20°
Postopératoire
Test de conflit postérieur positif (extension rotation externe)
Couverture antérieure >27%
Rétroversion (couverture antérieure > 27% et couverture postérieure < 36%)

**Tableau 2 :** Classification radiologique de l'arthrose de hanche selon Tönnis

Grade		
0	absente	absence de signe
1	légère	sclérose sous chondrale, léger pincement de l'espace articulaire, conservation de la sphéricité de la tête fémorale
2	modérée	petits kystes, pincement modéré de l'espace articulaire, discrète perte de la sphéricité de la tête fémorale
3	sévère	larges kystes, pincement sévère ou disparition de l'espace articulaire, perte de la sphéricité de la tête fémorale

## INNOVATION EN PAO

La reconstruction 3D permet d'optimiser la planification pré-opératoire (2). Le chirurgien peut planifier ses traits d'ostéotomie et observer le déplacement qu'il induit au cotyle. Il peut ainsi réaliser virtuellement les mesures de coxométrie et s'assurer de la qualité de la correction prévue. Le chirurgien valide la planification des coupes et de la correction visée. Il fait fabriquer des guides de coupe sur mesure, obtenu par impression 3D, guidant la scie ou l'ostéotome lors des coupes osseuses, guidant la correction attendue (5). Ces guides apportent l'avantage d'accroître la précision et permettent de diminuer l'exposition chirurgicale, le temps opératoire et les pertes sanguines (4). Le chirurgien peut enfin réaliser un scanner per-opératoire (Zeego) et peut ainsi confirmer en décours d'intervention la bonne correction et orientation du cotyle ainsi que le bon positionnement du matériel de synthèse, avant d'achever son intervention et de réveiller le malade. L'ensemble de ces techniques permettent d'optimiser le résultat clinique (Fig. 3 et 4).

## CONCLUSION

La PAO est donc reconnue à l'heure actuelle comme le traitement de choix des dysplasies acétabulaires de l'adulte jeune. La prise en charge doit être précoce, avant le stade 2 selon Tönnis dans l'évolution arthrosique. Elle permet d'éviter ou tout au moins significativement retarder la mise en place d'une prothèse totale de hanche.

Figure 3



Radiographie pré-opératoire d'une patiente présentant une dysplasie cotyloïdienne de la hanche droite avec pour conséquence une découverte de la tête fémorale (angle VCE à 10°).

Figure 4



Radiographie post-opératoire de la même patiente, démontrant une augmentation de la couverture de la tête fémorale par réorientation du cotyle (angle VCE à 25°).

## RÉFÉRENCES

1. Grammatopoulos G, Wales J, Kothari A, Gill HS, Wainwright A, Theologis T. What is the early/mid-term Survivorship and functional outcome after bernese periacetabular osteotomy in a pediatric surgeon practice? *Clin Orthop Relat Res* 2016;474(5):1216-23. DOI: 10.1007/s11999-015-4386-7.
2. Inaba Y, Kobayashi N, Ike H, Kubota S, Saito T. Computer-Assisted rotational acetabular osteotomy for patients with acetabular dysplasia. *Clin Ortho Surg* 2016; 8:99-105.
3. Lerch T, Steppacher S, Liechti E, Tannast M, Siebenrock K. One-third of hips after periacetabular osteotomy survive 30 years with good clinical results, no progression of arthritis, or conversion to THA. *Clin Orthop Relat Res* 2016 Nov; DOI 10.1007/s11999-016-5169-5.
4. Luo D, Zhang H, Zhang W. Comparison of three approaches of Bernese periacetabular osteotomy. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 67-72.
5. Murphy R, Armiger R, Lepistö J, Armand M. Clinical evaluation of a biomechanical guidance system for periacetabular osteotomy. *J Ortho Surg and Res* 2016 11:36 DOI 10.1186/s13018-016-0372-3.
6. Nepple J, Wells J, Ross J, Bedi A, Schnoenecker P, Clohisy J. Three patterns of acetabular deficiency are common in young adult patients with acetabular dysplasia. *Clin Orthop Relat Res* 2016 Nov. DOI 10.1007/s11999-016-5150-3.
7. Valera M, Ibañez N, Sancho R, Tey M. Reliability of Tönnis classification in early hip arthritis: a useless reference for hip-preserving surgery. *Arch Orthop Trauma Surg* 2016 ;136(1):27-33. doi: 10.1007/s00402-015-2356-x.

---

# INNOVATIONS EN ENDOCRINOLOGIE, DIABÉTOLOGIE ET NUTRITION QUE RETENIR DE 2016 ?

---

À l'instar des années précédentes, l'année 2016 a été riche de nouveautés et d'innovations diagnostiques et thérapeutiques dans les domaines des pathologies endocriniennes, du diabète et des maladies métaboliques. Nous avons volontairement choisi de n'illustrer ici que celles qui, aujourd'hui déjà, ont modifié la prise en charge de ces pathologies, que ce soit par le médecin spécialiste ou le médecin généraliste. Tous les lecteurs devraient donc y trouver quelque intérêt. Ainsi dans le domaine du diabète, nous vous parlons de la nouvelle convention INAMI, d'un nouveau système remboursé de mesure en continu du taux de glucose interstitiel par capteur, des progrès technologiques impressionnants des nouvelles pompes à insuline ainsi que des bénéfices importants de l'utilisation des inhibiteurs des transporteurs SGLT-2 (les 'glucorétiques') en termes de complications cardiovasculaires et rénales chez le patient diabétique de type 2. Au plan des pathologies métaboliques, les inhibiteurs de la PCSK9 sont maintenant remboursés dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et certains analogues du GLP-1 sont disponibles pour un traitement efficace de l'obésité. Dans le domaine des pathologies thyroïdiennes, l'hypothyroïdisme maternel isolé de la grossesse est aujourd'hui mieux caractérisé et de nouvelles recommandations ont été émises en 2016 concernant le diagnostic et le traitement de l'ophtalmopathie thyroïdienne. Enfin, concernant l'endocrinologie générale, de nouvelles recommandations clarifient et simplifient la prise en charge de l'incidentalome surrénalien dont la fréquence de découverte ne fait que croître, à l'ère d'une imagerie abdominale de plus en plus performante.

*Stéphanie Rouhard, Laura Orioli, Raluca Maria Furnica, Audrey Loumaye, Maria-Cristina Burlacu, Orsalia Alexopoulou, Sonia Brichard, Martin Buysschaert, Chantal Daumerie, Michel Hermans, Vanessa Preumont, Jean-Paul Thissen, Bernard Vandeleene, Dominique Maiter*

**MOTS-CLÉS** ▶ Diabète sucré, glucométrie continue, pompes à insuline, inhibiteurs des transporteurs SGLT-2, inhibiteurs PCSK9, analogues du GLP-1, obésité, pathologie thyroïdienne, hypothyroïdisme, grossesse, maladie de Basedow, ophtalmopathie, incidentalome surrénalien.

## Innovations in endocrinology, diabetology, and nutrition: what 2016 brought us ?

The year 2016 was again full of novelties, with numerous diagnostic and therapeutic innovations in the fields of endocrine diseases, diabetes, and metabolic disorders. In this article, we deliberately chose to only discuss those which have already improved the current management of such diseases, be it for specialists or general practitioners. The article should therefore be interesting for every reader. In the field of diabetes, we have here reported on the main features of the new agreement between social security system, physicians, and diabetic patients ("Convention INAMI"). We have also reported on a newly reimbursed system for continuous measurement of interstitial glucose through a sensor, on the impressive technological advances in modern insulin pumps, as well as on the significant cardiovascular and renal benefits of SGLT2 transporter inhibitors in Type 2 diabetes patients. As for metabolic pathologies, the PCSK9 inhibitors are now reimbursed in heterozygous familial hypercholesterolemia, and specific GLP-1 analogues are available for an effective treatment of obesity. In the field of thyroid diseases, isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy is now better characterized, and new recommendations have been issued regarding the diagnosis and treatment of Grave's ophthalmopathy. Finally, as regards general endocrinology, new recommendations clarify and simplify the management of adrenal incidentaloma, whose detection frequency continually increases in the era of common and more efficient abdominal imaging.

### KEY WORDS

Diabetes mellitus, continuous glucose monitoring, insulin pumps, SGLT2 inhibitors, PCSK9 inhibitors, GLP-1 analogues, obesity, thyroid diseases, hypothyroxinaemia, pregnancy, Grave's disease, ophthalmopathy, adrenal incidentaloma.

## SOMMAIRE

---

### **UNE NOUVELLE CONVENTION 2016 EN MATIÈRE D'AUTOGESTION DES PATIENTS ATTEINTS DE DIABÈTE SUCRÉ**

*Vanessa Preumont, Dominique Maiter*

### **LE NOUVEAU SYSTÈME FLASH D'AUTO-SURVEILLANCE DE LA GLYCÉMIE**

*Stéphanie Rouhard, Vanessa Preumont*

### **LES NOUVELLES POMPES À INSULINE : UNE ÉTAPE SUPPLÉMENTAIRE VERS UN PANCRÉAS ARTIFICIEL PORTABLE**

*Laura Orioli, Michel P. Hermans, Bernard Vandeleene*

### **LES INHIBITEURS DU SGLT-2: ÉTAT DES LIEUX**

*Martin Buyschaert*

### **INHIBITEURS DE LA PCSK9 ET ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES**

*Michel P. Hermans*

### **LES ANALOGUES DU GLP-1: UN NOUVEAU TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ**

*Audrey Loumaye, Jean-Paul Thissen*

### **L'HYPOTHYROXINÉMIE DU PREMIER TRIMESTRE DE LA GROSSESSE : UNE NOUVELLE ENTITÉ À TRAITER ?**

*Raluca Maria Furnica, Chantal Daumerie*

### **ACTUALITÉS DANS L'OPHTALMOPATHIE THYROÏDIENNE**

*Maria-Cristina Burlacu, Chantal Daumerie*

### **NOUVELLES RECOMMANDATIONS CLINIQUES DE LA SOCIÉTÉ EUROPÉENNE D'ENDOCRINOLOGIE SUR LA PRISE EN CHARGE DE L'INCIDENTALOME SURRÉNALIEN**

*Orsalia Alexopoulou, Dominique Maiter*

## AFFILIATIONS

---

Service d'endocrinologie et nutrition,  
Cliniques universitaires Saint-Luc, 1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

---

Pr. Dominique Maiter  
Service d'endocrinologie et nutrition  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Avenue Hippocrate, 10, 1200 Bruxelles  
dominique.maiter@uclouvain.be

## UNE NOUVELLE CONVENTION 2016 EN MATIÈRE D'AUTOGESTION DES PATIENTS ATTEINTS DE DIABÈTE SUCRÉ

Vanessa Preumont, Dominique Maiter

Les patients diabétiques adultes<sup>1</sup> peuvent être inclus dans un programme de soins multidisciplinaires, mis en place par des centres spécialisés. Ce système de convention a été modifié depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2016 (1). Nous résumons ci-dessous les modifications les plus importantes à l'attention de nos confrères médecins généralistes et autres spécialistes.

Tous les bénéficiaires de la convention doivent dorénavant disposer d'un Dossier Médical Global (DMG) ou être inscrits dans une Maison Médicale pour pouvoir bénéficier de la convention. En l'absence de DMG, une prise en charge transitoire de 6 mois peut être obtenue mais celle-ci ne sera renouvelée que si le patient se met en ordre entretemps.

Le matériel d'autosurveillance délivré dépend du groupe de convention. Les nouveaux groupes de convention sont les suivants:

### GROUPE A.

1. Les patients qui souffrent de diabète de type 1 et les patients avec une perte totale de la fonction endocrine du pancréas (par exemple après une pancréatectomie totale). Tous ces patients ont besoin d'une insulinothérapie complexe (traitement au moyen d'une pompe à insuline ou de schémas de traitement complexes).
2. Les patients souffrant de diabète de type 1 qui n'ont temporairement pas ou moins besoin d'une insulinothérapie complexe (phase « honey-moon »).

Pour déterminer leur glycémie et en concertation avec l'équipe de diabétologie, les bénéficiaires de ce groupe peuvent opter pour :

- soit les tests classiques de glycémie capillaire par piqûre au doigt ;
- soit le nouveau système de mesure continue de la glycémie par capteur.

La prise en charge est complète sur le plan financier.

### GROUPE B.

1. Les patients diabétiques qui souffrent de diabète de type 2 ou d'autres formes de diabète et qui ont besoin, pour la gestion de leur diabète, d'un traitement complexe au moyen de minimum 3 injections quotidiennes d'insuline ;

2. Les femmes qui présentent un diabète de grossesse, traitées avec de l'insuline ;
3. Les patients diabétiques après une transplantation d'organe ;
4. Les patients diabétiques sous insuline pris en charge en dialyse rénale.

Pour déterminer leur glycémie et en concertation avec l'équipe de diabétologie, les bénéficiaires de ce groupe peuvent opter pour :

- soit les tests classiques de glycémie capillaire par piqûre au doigt;
- soit le nouveau système de mesure continue de la glycémie par capteur.

Dans ce dernier cas, la prise en charge n'est pas complète et l'établissement facture un supplément de 2,52 € au patient, pour chaque jour pour lequel il a fourni du matériel.

### GROUPE C.

1. Les patients diabétiques traités par deux injections d'insuline et/ou par une injection d'insuline et une injection d'analogue du GLP-1 de manière quotidienne ou hebdomadaire.

Ces patients doivent également présenter une multimorbidité qui se caractérise par l'apparition d'une situation médicale grave à côté du diabète (par exemple : une affection oncologique, une BPCO avec corticoïdes, un nouveau diagnostic de diabète après un infarctus aigu du myocarde, un AVC, ...).

Ces bénéficiaires sont pris en charge de manière temporaire par l'établissement, pas plus de 6 mois, et seulement après concertation préalable avec le médecin généraliste.

2. Les patients qui répondent à l'une des situations suivantes:
  - 2.1. Les diabétiques non insulino-requérants ayant bénéficié d'une transplantation d'organe ou pris en charge en dialyse rénale ;
  - 2.2. Les patients présentant des hypoglycémies organiques (insulinome, glycogénose,...) ;
  - 2.3. Les femmes présentant un diabète de grossesse, traitées sans insuline ;
  - 2.4. Les femmes diabétiques non insulino-requérantes qui souhaitent être enceintes.

Pour déterminer leur glycémie, les bénéficiaires de ce groupe doivent utiliser les tests classiques de glycémie capillaire par piqûre au doigt.

1 Les patients sont considérés dans cette catégorie à partir de l'âge de 16 ans ; une autre convention existe pour les enfants et adolescents

## TRAJETS DE SOINS

Les bénéficiaires visés sont les patients souffrant d'un diabète de type 2 qui ont conclu un « contrat trajet de soins » ou qui ont l'intention de signer un tel contrat. Ces patients sont traités par 1 ou 2 injections quotidiennes d'insuline, 1 injection d'insuline et/ou 1 injection d'analogues du GLP-1 (administré de manière quotidienne ou hebdomadaire), ou sont des patients qui devront prochainement bénéficier

d'un traitement injectable. Le programme de soins multidisciplinaires est dans ce cas mis en place par le médecin généraliste. Les modalités pratiques du trajet de soins ne sont pas modifiées.

## RÉFÉRENCE

1. [http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/convention\\_diabete\\_autoregulation.pdf](http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/convention_diabete_autoregulation.pdf).

## LE NOUVEAU SYSTÈME FLASH D'AUTO-SURVEILLANCE DE LA GLYCÉMIE

Stéphanie Rouhard, Vanessa Preumont

Le 20 juin 2016, l'INAMI a approuvé une nouvelle convention concernant la prise en charge des patients diabétiques (voir ci-dessus). Ces changements permettent notamment le remboursement d'une nouvelle technique d'autocontrôle glycémique par scanning. Elle s'adresse prioritairement aux patients inscrits dans la catégorie A de convention, c'est-à-dire les patients diabétiques de type 1 et/ou ceux présentant une perte totale de la fonction endocrine du pancréas (ex: après pancréatectomie totale).

Ce nouveau système d'auto-surveillance de la glycémie (FreeStyle Libre®) peut remplacer les traditionnelles piqûres au bout du doigt. En pratique, cet appareil se compose d'un lecteur et d'un capteur de petite taille (environ le diamètre d'une pièce de 2 euros) qui se place à l'arrière du bras et reste en place pendant 2 semaines (**Figure 1**). Ce capteur mesure en continu la concentration de glucose dans le milieu interstitiel du sujet, effectue une conversion en 'glycémie' et la communique dès lors qu'il est scanné par le lecteur. Le patient diabétique voit alors s'afficher directement sa 'glycémie' accompagnée d'une flèche indiquant la tendance glycémique ainsi que, selon l'inclinaison de la flèche, la vitesse de montée ou de descente. Il peut donc prédire l'évolution de sa glycémie et éventuellement anticiper les hyper- ou les hypoglycémies et adapter son comportement en conséquence. De plus, le système fournit des graphiques faciles à lire incluant l'ensemble des glycémies des 24 dernières heures, ce qui permet de connaître les glycémies nocturnes, les valeurs post-prandiales, et la glycémie moyenne permettant d'extrapoler une valeur d'hémoglobine glyquée. Le FreeStyle Libre® permet une meilleure compréhension de la maladie et donc une prise en charge plus efficace (1). Il est cependant important de savoir qu'il existe un délai entre glycémie sanguine et interstitielle d'environ 5 à 20 minutes, dont il faut tenir compte pour interpréter correctement les résultats. Le capteur est par ailleurs étanche et autorise le patient à se doucher, à pratiquer du sport et à nager (maximum 30 minutes). Il est calibré à l'usine et ne nécessite donc pas la réalisation de glycémies capillaires pour étalonner l'appareil.

Figure 1



Photographie d'un FreeStyle Libre® qui est composé du lecteur indiquant la concentration actuelle de glucose dans le liquide interstitiel et d'un capteur mesurant environ 2,5 cm de diamètre et placé à l'arrière du bras pour une période de 2 semaines. Trois informations importantes apparaissent à l'écran : le dernier taux de glucose interstitiel 'scanné' par le lecteur (182 mg/dl), la courbe du taux de glucose au cours du temps et une flèche de tendance (ici horizontale indiquant une certaine stabilité glycémique).

Une étude prospective (2) menée aux Etats Unis auprès de 72 adultes diabétiques de type 1 et 2 sous insuline a montré une très bonne concordance entre les deux techniques de mesure. La différence moyenne entre les glycémies prises par les deux techniques a été mesurée à 10 %. Une étude chinoise (3) a confirmé l'exactitude des relevés glycémiques obtenus tout en mettant en évidence une amélioration du degré de satisfaction par rapport à la technique. Les comparaisons au système de monitoring glycémique en continu DG4P (Dexcom) montrent également une bonne concordance chez les adultes (4) et chez les enfants (5).

Plusieurs études ont analysé les effets de l'utilisation de ce système sur le contrôle glycémique. Une étude anglaise a mis en évidence une amélioration de 0.5 % du taux d'hémoglobine glyquée dans un groupe de 25 patients diabétiques de type 1 mal équilibrés au départ (HbA1c 8.0 %) après 16 semaines d'utilisation du système (6). Un quart des patients a vu son HbA1c diminuer de 1 % à la fin de l'étude. Les hypoglycémies étaient par ailleurs moins nombreuses. Dans une étude multicentrique, prospective et randomisée, réalisée entre septembre 2014 et février 2015 auprès de 252 patients diabétiques de type 1 bien équilibrés et particulièrement compliants (7), une réduction de 38 % de temps passé en hypoglycémie a été observée après 6 mois dans le groupe de patients utilisant la nouvelle technique. Les questionnaires de satisfaction identifient aussi une réduction de l'anxiété et une amélioration de la qualité de vie chez les utilisateurs du FreeStyle Libre®.

Il faut savoir qu'il existe cependant des effets secondaires liés à ce nouveau dispositif d'auto-surveillance, principalement des réactions allergiques aux capteurs qui sont présentes chez 5-10 % des patients.

En bref, il s'agit d'une technologie innovante et prometteuse qui révolutionne la prise en charge du diabète de type 1. Il sera intéressant d'analyser dans le futur l'effet de cette innovation sur le contrôle glycémique de nos patients diabétiques « dans la vraie vie ».

## RÉFÉRENCES

1. Matthaai S. Assessing the value of the ambulatory glucose profile in clinical practice. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2014; 14: 148-152.
2. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther*. 2015; 17: 787-794.
3. Ji, Guo, Guo, Ren, Yu, Zhang. A multicenter evaluation of the performance and usability of a novel glucose monitoring system in chinese adults with diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2016; Epub ahead of print, pii 1932296816662884.
4. Bonora B, Maran A, Ciciliot S, Avogaro A, Fadin GP. Head-to-head comparison between flash and continuous glucose monitoring systems in outpatients with type 1 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 1391-1399.
5. Campbell F, Edge J, Acerini C, Hamilton-Shield J, Moudiotis C, Rahman S et al. Clinical accuracy evaluation of freestyle libre flash glucose monitoring system when used by children and young people with diabetes. *Diabetes technology and therapeutics* 2016; 18: supplement 1.
6. Dover AR, Stimson RH, Zammit NN, Gibb FW. Flash glucose monitoring improves outcomes in a type 1 diabetic clinic. *J Diabetes Sci Technol* 2016; Epub ahead of print, pii 1932296816661560.
7. Bolinder J, Antuna R, Geelheod-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *The Lancet* 2016; 388: 2254-2263.

## LES NOUVELLES POMPES À INSULINE : UNE ÉTAPE SUPPLÉMENTAIRE VERS UN PANCRÉAS ARTIFICIEL PORTABLE

Laura Orioli, Michel P. Hermans, Bernard Vandeleene

Dans le diabète de type 1, le contrôle strict de la glycémie par une insulinothérapie intensive réduit le risque ainsi que la progression des complications micro- et macro-vasculaires (1,2). Cependant, celui-ci augmente le risque d'hypoglycémies sévères (1), parfois nocturnes et/ou non ressenties, événements parfois vécus de manière dramatique par le patient et son entourage. En conséquence, certains patients entretiennent un sous-dosage chronique en insuline. L'infusion sous-cutanée continue d'insuline par infuseur externe (« pompe ») constitue une alternative au schéma basal-prandial chez des patients sélectionnés (3). Elle présente l'avantage d'individualiser heure par heure l'administration d'insuline alors plus proche de la sécrétion physiologique par le pancréas.

Le couplage d'une pompe à une mesure en continu du glucose interstitiel (CGM ou "continuous glucose monitoring") a permis la mise au point de logiciels complémentaires pour pompes, interrompant automatiquement l'administration d'insuline en cas d'hypoglycémie et, plus récemment, avant la survenue d'hypoglycémie. Les systèmes en boucle fermée dont le pancréas artificiel bi-hormonal sont en cours d'étude. Ils ont pour but d'adapter automatiquement la quantité d'insuline délivrée sur base des informations du glucose interstitiel transmises par le CGM.

Les avancées que constituent le couplage d'un CGM et d'une pompe ainsi que la fonction d'interruption automatique de l'infusion d'insuline sont présentées dans les paragraphes suivants.

## LES APPORTS DE LA MESURE EN CONTINU DU GLUCOSE INTERSTITIEL (CGM)

Le CGM est une mesure en continu du glucose interstitiel par un capteur sous-cutané. Il transmet des informations précises relatives au glucose interstitiel, en temps réel et sans fil vers un récepteur portable (**Figure 2**). La mesure du taux de glucose interstitiel est actualisée toutes les 3 à 5 minutes ce qui permet d'identifier les excursions hyper- et hypoglycémiques non détectées par la réalisation d'un profil glycémique habituel à 4 temps et d'établir la tendance de l'évolution du taux de glucose dans les minutes à venir (flèches de tendance).

Le CGM améliore le contrôle glycémique (4) puisqu'il rend possible une adaptation fine et individualisée du traitement insulinaire ainsi que des réactions ciblées de la part du patient dans la vie quotidienne. Par exemple, l'alarme « hypo » permet au patient de corriger une hypoglycémie non ressentie qui serait autrement passée inaperçue. Le temps passé en hypoglycémie et plus particulièrement en hypoglycémie sévère diminue (4). Les bénéfices du CGM sont similaires sous schéma basal-prandial et sous pompe (5).

En Belgique, la convention "pompe à insuline" prévoit l'utilisation du CGM chez un nombre limité de patients exclusivement sous pompe. En raison de cette limitation, la survenue d'hypoglycémies sévères peu ou non ressenties reste une des indications principales du CGM.

Figure 2



Photographie d'un système d'enregistrement du glucose interstitiel en continu (CGM) ; à gauche, le capteur du glucose interstitiel porté par le patient et à droite, le récepteur. A nouveau, les trois informations apparaissent à l'écran : le dernier taux de glucose interstitiel mesuré par le capteur (123mg/dl), la courbe du taux de glucose au cours du temps et une flèche de tendance (ici horizontale indiquant une certaine stabilité glycémique).

## LES "SENSOR-AUGMENTED PUMPS" AVEC ET SANS INTERRUPTION AUTOMATIQUE DE L'INFUSION D'INSULINE

Les "sensor-augmented pumps" (SAP) sont des pompes couplées à un CGM. Elles permettent la programmation d'alarmes en cas d'hypo- ou d'hyperglycémies dont les seuils sont déterminés sur base individuelle. Les SAP améliorent le contrôle glycémique comparativement au schéma basal-prandial (6).

Certaines SAP permettent l'interruption automatique de l'infusion d'insuline lorsque le glucose interstitiel chute sous le seuil définissant l'hypoglycémie (**Figure 3**). L'infusion reprend ensuite automatiquement à la remontée du taux de glucose au-delà de ce seuil. Il a été démontré que la fréquence des épisodes hypoglycémiques modérés à sévères et/ou nocturnes diminue comparativement aux SAP qui ne sont pas dotées de cette fonction d'interruption automatique (7-9).

Récemment introduite, une pompe dotée de la technologie Smartguard® interrompt automatiquement l'infusion d'insuline avant l'hypoglycémie. En effet, l'algorithme de contrôle prévoit la survenue d'une hypoglycémie lorsque le taux de glucose diminue sous un certain seuil et à une certaine vitesse. Les études démontrent l'efficacité et la sécurité d'emploi de cette technologie avec moins d'hypoglycémies et de rebond hyperglycémique et sans davantage de cétose au lever en cas d'interruptions nocturnes.

En ce qui concerne la qualité de vie, les patients sont généralement satisfaits du traitement par pompe. Ils le jugent flexible et compatible avec les activités quotidiennes.

Figure 3



Photographie d'une pompe interrompant l'infusion d'insuline avant l'hypoglycémie. Sa taille n'excède pas celle d'un lecteur MP3. A sa gauche, le réservoir d'insuline et en dessous, le capteur de glucose interstitiel.

## RÉFÉRENCES

1. The Diabetes Control and Complications Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
2. Lachin JM, Orchard TJ, Nathan DM; the DCCT/EDIC Research Group. Update on cardiovascular outcomes at 30 years of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2014; 37: 39-43.
3. [No authors listed]. Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care* 2016; 39: Suppl 1:S4-5.
4. van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MH et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 893-902.
5. Garg SK, Voelmler MK, Beatson CR, Miller HA, Crew LB, Freson BJ et al. Use of continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes on multiple daily injections versus continuous subcutaneous insulin infusion therapy: a prospective 6-month study. *Diabetes Care* 2011; 34:574-579.
6. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN et al; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 311-320.
7. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH et al; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013; 369: 224-232.
8. Choudhary P, Shin J, Wang Y, Evans ML, Hammond PJ, Kerr D et al. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk. *Diabetes Care* 2011; 34:2023-2025.
9. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1240-1247.

## LES INHIBITEURS DU SGLT-2: ÉTAT DES LIEUX

Martin Buysschaert

Les inhibiteurs des transporteurs SGLT-2 sont une classe de médicaments glucorétiques qui amènent en parallèle d'une réduction de l'hémoglobine glycatée une perte pondérale et une amélioration de la tension artérielle chez des patients diabétiques de type 2 (1,2). Pour cet ensemble de raisons, la place de ces médicaments est aujourd'hui – à juste titre – validée dans les recommandations thérapeutiques des Associations internationales de Diabétologie.

En 2015 a été rapporté pour l'empagliflozine (Jardiance®) dans l'essai Empa-Reg un bénéfice cardiovasculaire important chez des patients diabétiques de type 2 à très haut risque et/ou aux antécédents de macroangiopathie (3,4). Pour la dapagliflozine (Forxiga®), nous disposons aussi en 2016 d'une méta-analyse qui a retrouvé chez des sujets diabétiques avec ou sans terrain cardiovasculaire, une tendance identique à la réduction de ce risque avec un *hazard ratio* (HR) de 0.77 (95% CI : 0.54-1.10) (5).

Sur le plan rénal, comme rapporté par Wanner *et al.* en 2016, il est intéressant de mentionner que l'essai EMPA-REG a également mis en évidence chez le patient diabétique de type 2 un bénéfice clinique en termes d'évolution de la néphropathie, quelle que soit la filtration glomérulaire à l'inclusion. Une détérioration de la fonction rénale en cours d'étude n'a en effet été constatée que chez 12.7 % des patients traités par empagliflozine vs. 18.8 % sous placebo HR: 0.61 [95 % CI : 0.53-0.70]). Des bénéfices comparables ont été observés dans cette étude pour d'autres paramètres rénaux comme l'évolution vers la macroalbuminurie, le

doublage de la créatinine plasmatique ou le recours à la dialyse pendant la période de suivi. Ils pourraient faire suite aux actions « systémiques » déjà décrites des SGLT-2 inhibiteurs, mais aussi, plus spécifiquement, à un effet « intrarénel », avec vasoconstriction de l'artériole afférente du glomérule (correction d'une vasodilatation pathologique) et diminution subséquente de la pression intraglomérulaire, liée à l'activation d'une boucle de rétrocontrôle (dans la macula densa) par l'excès d'apport de sodium urinaire. Des données rénales comparables ont été rapportées pour la dapagliflozine (7,8).

En conclusion, les SGLT-2 inhibiteurs, en 2017, confirment leur intérêt dans la prise en charge de l'hyperglycémie chez les diabétiques de type 2. Ils démontrent également un bénéfice fort en termes de complications cardiovasculaires et rénales.

## RÉFÉRENCES

1. Buysschaert M. Place de la canagliflozine (Invokana®), un nouvel inhibiteur SGLT2 dans le traitement du diabète de type 2. *Louvain Med* 2014; 133: 686-691.
2. Buysschaert M. La dapagliflozine (Forxiga®) : un nouvel inhibiteur des sgl-2. Quelle position dans le traitement moderne du diabète de type 2 ? *Louvain Med* 2016; 135: 543-549.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S *et al.*; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.

4. Buyschaert M. L'empagliflozine (Jardiance<sup>®</sup>), un nouvel hypoglycémiant dans le traitement du diabète de type 2, diminue aussi le risque cardiovasculaire : analyse d'une étude Princeps. *Louvain Med* 2015; 134: 403-408.
5. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 37-39.
6. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M ; for EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375: 323-334.
7. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation* 2016; 134: 752-772.
8. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care* 2016 ; 39 : 1115-1122.

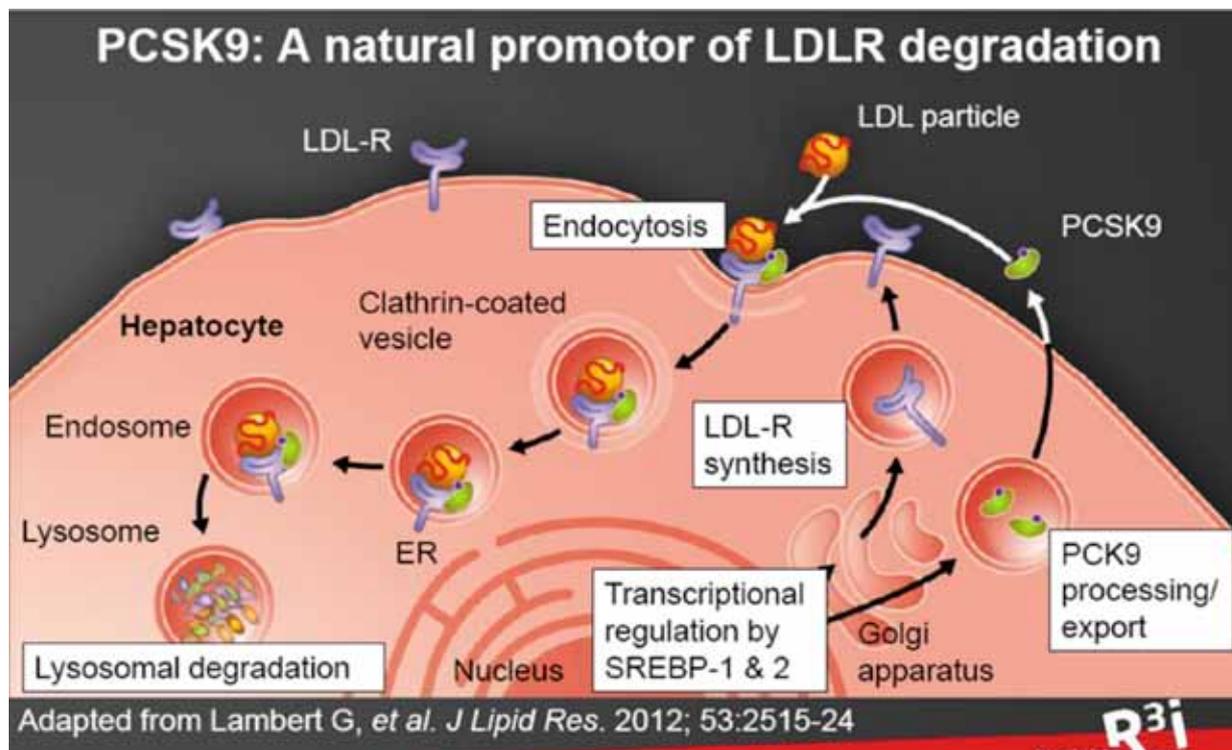
## INHIBITEURS DE LA PCSK9 ET ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES

Michel P. Hermans

Dans les stratégies destinées à réduire le risque résiduel cardiovasculaire (CV), l'abaissement du cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-C) demeure une pierre angulaire. La classe des statines a largement démontré son efficacité clinique, et l'étude IMPROVE-IT a confirmé que baisser davantage le LDL-C par l'adjonction d'ézétimibe à la simvastatine permettait encore de produire un bénéfice en terme CV (-6% d'incidence d'événements CV majeurs au terme de l'essai).

Ceci suggère que des approches thérapeutiques « non-statine » d'abaissement supplémentaire du LDL-C pourraient également se révéler avantageuses en terme CV. Les inhibiteurs de la PCSK9 (PCSK9-I) sont de nouveaux agents hypolipémiants qui inhibent la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9), une sérine protéase qui se lie au LDL-R, le récepteur de capture des lipoprotéines de basse densité (LDL). La PCSK9 est un promoteur naturel de la dégradation des LDL-R (**Figure 4**).

Figure 4



Principaux mécanismes par lesquels la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) favorise la dégradation des récepteurs au cholestérol LDL (adapté de G. Lambert et al, *J Lipid Res* 2012 ; 53: 2515-2524).

Elle agit en se fixant au complexe [LDL-R+LDL], et empêche le LDL-R de prendre une conformation fermée en milieu acide endosomal, ce qui entrave la libération de la LDL du complexe internalisé formé avec le LDL-R, et le recyclage de ce dernier vers la surface cellulaire, notamment de l'hépatocyte. La diminution de la concentration des LDL-R de surface sous l'effet d'une PCSK9 entraîne une diminution de clairance des LDL circulants et l'élévation du LDL-C sanguin. Les anticorps PCSK9-I actuellement commercialisés se lient aux PCSK9 circulantes, prévenant leur liaison au complexe [LDL-R+LDL], ce qui permet un recyclage en boucle des LDL-R hépatocytaires, augmentant nettement la clairance hépatique des LDL et abaissant le LDL-C sanguin de 60-70% (Figure 5) (1).

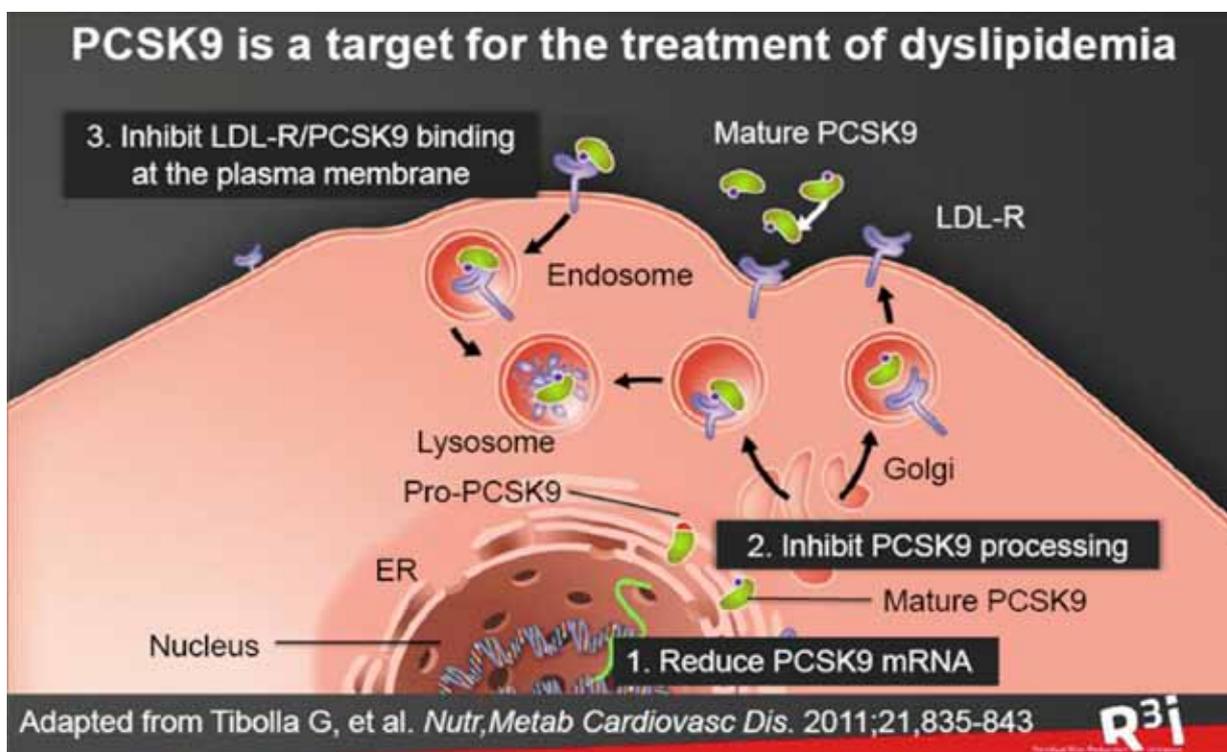
Les deux agents PCSK9-I actuellement disponibles en Belgique (Repatha® (évolocumab; Amgen) et Praluent® (alirocumab; Sanofi/Regeneron)) sont des anticorps monoclonaux humains administrés par voie parentérale de manière espacée. Ils sont indiqués pour le traitement de l'hypercholestérolémie, en complément aux mesures diététiques et à un traitement par statine à dose maximale tolérée, chez des adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFH), ou d'une maladie CV clinique d'origine athéroscléreuse (ASCVD), qui nécessitent davantage de réduction du taux

de LDL-C, ou en complément à d'autres thérapies ciblant les LDL (telles que statines, ézétimibe, ou aphérese des LDL) chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HoFH) nécessitant de réduire davantage leur taux de LDL-C.

Bien que la réduction du LDL-C obtenue par anticorps antiPCSK9 soit considérable et que ces agents soient extrêmement bien tolérés et sûrs d'utilisation, l'effet des PCSK9-I sur la morbidité et la mortalité CV, ainsi que leur sécurité en utilisation prolongée doivent être établies sur des études prospectives, qui sont actuellement en cours. Les résultats de trois essais cliniques récents augurent favorablement du fait que les PCSK9-I soient d'une utilisation sûre et pourraient potentiellement réduire la morbidité et la mortalité CV.

L'étude de Sabatine *et coll.*, une analyse exploratoire pré-spécifiée, avait pour objet d'évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme d'une réduction du LDL-C par l'évolocumab chez des patients à risque CV élevé (2). Cette étude comportait également une analyse exploratoire prédéterminée d'événements CV adjudiqués. L'étude était une extension ouverte, randomisé et contrôlée de l'étude OSLER (OSLER-1 (phase II) et OSLER-2 (phase III)), ayant inclus 4465 patients (80% à haut risque CV; 70%

Figure 5



Principaux mécanismes par lesquels les inhibiteurs de la PCSK9 (PCSK9-I) diminuent les concentrations de cholestérol LDL (adapté de G. Tibolla *et al*, *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011 ; 21: 835-843)

sous statine), avec comme variable primaire l'incidence d'événements indésirables, et comme variables secondaires la réduction du LDL-C, la réduction des événements CV majeurs (notamment décès, infarctus du myocarde (IM), angor instable, revascularisation coronarienne, AVC, et insuffisance cardiaque). L'évolocumab a réduit le taux de LDL-C de 61%, et l'abaissement du LDL-C a été maintenu au cours du suivi (11,1 mois). Le taux d'événements CV à 1 an était significativement plus faible dans le groupe évolocumab (0,95% vs 2,18% avec le traitement standard). Les auteurs en concluent que l'ajout d'évolocumab à un traitement standard, a considérablement réduit le LDL-C et l'incidence des événements CV.

L'étude de Robinson *et coll.* avait pour objectif d'évaluer l'efficacité à long terme et l'innocuité de l'alirocumab, avec une analyse exploratoire post-hoc de survenue d'événements CV (3). Cette étude de phase III, randomisée et en double aveugle, contrôlée par placebo, a porté sur 2341 patients à haut risque CV et sous statine. La variable primaire était l'abaissement du LDL-C à 24 semaines, et la variable secondaire la survenue d'événements CV majeurs (décès par maladie coronarienne, IM non mortel, AVC ischémique, et angor instable). La diminution moyenne du LDL-C à la semaine 24 était de -61,0%. Pour les autres critères d'efficacité, le taux d'événements CV majeurs était plus faible avec l'alirocumab qu'avec le placebo (1,7% vs 3,3%, *hazard ratio* de 0,52, IC 95% 0,31 à 0,90, *p* 0,02). Le groupe alirocumab a globalement très bien toléré le traitement. Les auteurs concluent qu'à 78 semaines, l'alirocumab, ajouté à une statine à dose maximale tolérée, a significativement réduit le LDL-C, avec en analyse post-hoc, une réduction substantielle des événements CV majeurs.

Dans ces deux investigations, la thérapie par anticorps monoclonaux ciblant la PCSK9 a réduit le taux de LDL-C d'environ 60%, en sus de traitements hypolipémiants en cours selon les bonnes pratiques cliniques fondées sur les preuves, ce qui a entraîné une réduction d'environ 50% des événements CV majeurs. Cependant, il est pertinent de noter que l'inhibition de PCSK9 a aussi des effets bénéfiques au-delà de l'abaissement du LDL-C, puisque les PCSK9-I réduisent aussi de manière importante le taux de lipoprotéine(a), une variété de LDL particulière à la fois athérogène et thrombogène, considérée comme un facteur majeur de risque CV génétiquement déterminé, et insensible à la prise de statines et/ou d'ézétimibe.

L'étude GLAGOV (*Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound*), un essai clinique de phase III d'imagerie coronarienne évaluant l'efficacité de l'évolocumab (Repatha®), apporte la première preuve qu'un abaissement du LDL-C obtenu par inhibition de PCSK9 modifie favorablement le développement de la maladie athéroscléreuse coronarienne persistant en présence d'un traitement par une statine à dose optimisée (4). Il s'agissait d'une évaluation par échographie intravasculaire, multicentrique, en double aveugle, randomisée et contrôlé

contre placebo, évaluant l'impact de l'évolocumab sur le volume d'athérome coronaire (mesuré au cours d'un cathétérisme coronaire) chez 968 patients sous statine à dose optimisée. Le critère d'évaluation primaire était la variation du pourcentage de volume d'athérome (PAV) par rapport à l'inclusion après 78 semaines de traitement, déterminé par échographie intravasculaire (IVUS), une technique d'imagerie à haute définition qui permet de quantifier l'athéromatose dans les parois des artères coronaires. Les paramètres secondaires de GLAGOV étaient la régression du PAV (toute réduction par rapport à la valeur de référence); la variation du volume total d'athérome (TAV), et/ou sa régression.

Ces résultats encourageants en termes de critère clinique intermédiaire seront à confronter aux résultats des essais cliniques destinés à documenter spécifiquement le bénéfice cardiovasculaire des PCSK9-I. Les résultats de l'étude FOURIER sont attendus au premier trimestre de 2017. Cet essai a inclus 27500 patients avec maladie athérosclérotique cliniquement avérée, qui ont reçu de l'évolocumab (ou placebo) en sus d'un traitement optimisé par statine. L'évaluation doit établir si ce PCSK9-I réduit le risque d'événements CV majeurs (définis par un critère principal composite de décès CV, d'IM, d'AVC, d'hospitalisation pour angor instable, ou de revascularisation coronarienne), avec comme critère d'évaluation secondaire un composite de mort CV, d'IM, ou d'AVC.

En ce qui concerne l'alirocumab, l'étude en cours ODYSSEY Outcomes a pour but d'évaluer la réduction de survenue d'événements CV majeurs chez des patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu, avec comme critère principal d'évaluation la survenue d'événements CV (composite de décès par maladie coronaire, d'IM, d'AVC, et d'angor instable), avec un enrôlement estimé à 18600 et une date prévue de fin d'étude début 2018.

## RÉFÉRENCES

1. Davignon J, Fruchart JC, Hermans M. PCSK9 and atherosclerosis; ouvrage numérique disponible sur le lien: [www.r3i.org](http://www.r3i.org)
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J *et al.* Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372:1500-159.
3. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna *et al.* ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372:1489-1499.
4. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ *et al.* Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316: 2373-2384.

## LES ANALOGUES DU GLP-1: UN NOUVEAU TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ

Audrey Loumaye, Jean-Paul Thissen

Les analogues de l'hormone gastro-intestinale Glucagon-Like Peptide (GLP)-1 sont prescrits depuis plusieurs années comme traitement du diabète sucré de type 2. En effet, outre leurs propriétés insulino-stimulantes, ils exercent un effet anorexigène qui favorise la perte de poids. Depuis peu, le liraglutide est disponible en stylos pré-remplis de 18 mg (Saxenda®) pour le traitement de l'excès de poids. En particulier, il est indiqué en cas d'obésité (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>) ou de surcharge pondérale (IMC >27 kg/m<sup>2</sup>) avec au moins une comorbidité, telle que le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie ou le syndrome des apnées du sommeil.

Le liraglutide favorise la perte de poids en modifiant le comportement alimentaire sans stimuler la dépense énergétique (1). En effet, il augmente la satiété et atténue la sensation de faim, induisant une diminution de la prise alimentaire. La prise de liraglutide retarde également la vidange gastrique mais cet effet s'atténue rapidement avec le temps, contribuant dès lors peu à la perte de poids. L'effet anorexigène du liraglutide est donc principalement « central » et est médié par la stimulation du récepteur du GLP-1 (GLP-1R) situé dans l'hypothalamus en particulier au niveau du noyau arqué (2).

Les études SCALE, totalisant près de 6000 patients adultes obèses ou en surpoids, ont évalué l'efficacité du liraglutide sur la perte de poids en association à des mesures hygiéno-diététiques sur une durée maximale de 2 ans (3-5). Dans une étude pilote, réalisée chez des sujets obèses non-diabétiques (n=564) traités par liraglutide pendant 20 semaines, la perte de poids était dose-dépendante, allant de 4.8 kg à la dose de 1.2 mg/J à 7.2 kg à la dose de 3 mg/J, contre 2.8 kg sous placebo [4]. L'étude SCALE-Obésité & Prediabetes (n=3731), réalisée pendant 56 semaines chez des sujets obèses dont 61% étaient prédiabétiques, a montré une perte de poids de 8.4 kg sous liraglutide 3 mg contre 2.8 kg sous placebo (3). De même, l'étude SCALE-Diabetes (n=1361), réalisée pendant 56 semaines chez des sujets diabétiques de type 2, a mis en évidence une perte de poids sous traitement de 6.4 kg contre 2.2 kg sous placebo (5). Dans toutes ces études la perte de poids a été significativement plus élevée sous liraglutide 3 mg que sous placebo et la proportion de patients atteignant une perte pondérale de 5 à 10% plus élevée. Cependant, la perte de poids semblait moindre chez les patients avec une obésité morbide (IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>) par rapport aux patients avec un IMC plus bas.

Au cours de ces études, les effets du liraglutide 3 mg sur les comorbidités de l'obésité ont également été évalués. Sans surprise, le liraglutide 3 mg améliore la tolérance glucidique des sujets obèses. En effet, le traitement réduit la prévalence du prédiabète de 65% à 56 semaines par

rapport au placebo chez des sujets normoglycémiques et de 54% chez des sujets prédiabétiques (3). De plus, le médicament réduit de 71% l'incidence du diabète chez des sujets obèses. Chez des sujets diabétiques sous traitement hypoglycémiant oral, le liraglutide 3 mg améliore l'HbA1C de 1.3% versus 0.3% sous placebo avec en parallèle une réduction plus importante des médicaments antidiabétiques (5). La plupart des études ont montré un effet bénéfique du liraglutide 3 mg sur la diminution de la pression artérielle (3). Cet effet hypotenseur peut résulter de la perte de poids mais également de l'effet natriurétique de l'analogue GLP-1 (6). Chez le sujet obèse avec un syndrome des apnées du sommeil traité par liraglutide 3 mg, la perte de poids s'accompagne d'une réduction de l'indice d'apnées/hypopnées (7). L'étude LEAN a également montré les effets bénéfiques du liraglutide 1.8 mg sur les lésions histologiques de stéato-hépatite (8). En revanche, l'amélioration du profil lipidique est discrète et inconstante sous Liraglutide 3 mg. Enfin, la prise de Liraglutide est associée à une augmentation des scores de qualité de vie (3).

Le profil de sécurité du liraglutide a été établi depuis plusieurs années dans le traitement du diabète. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont d'ordre digestif (nausées, vomissements...) et sont généralement d'intensité légère à modérée et transitoires (4 à 8 semaines). D'autre part, les complications de lithiase biliaire, sous forme de colique hépatique ou de cholécystite, ont été plus fréquentes sous liraglutide 3 mg par rapport au placebo. Le risque de pancréatite aiguë est augmenté mais est faible (0.3% vs 0.1%) et la relation de cause à effet reste à préciser (9). Enfin, malgré une légère augmentation de la fréquence cardiaque observée, la sécurité cardio-vasculaire du liraglutide chez des sujets diabétiques à risque vient d'être démontrée dans l'étude LEADER (10).

Le liraglutide s'administre quotidiennement par voie sous-cutanée à l'aide d'un stylo prêt à l'injection. Il n'a pas été évalué chez des sujets de moins de 18 ans et les données sont limitées au-delà de 75 ans. Comme clairement indiqué dans les études, son efficacité n'est démontrée qu'en association avec une réduction de l'apport calorique et un programme d'activité physique. Enfin, compte tenu de l'absence de remboursement de ce traitement actuellement et du fait que l'obésité s'apparente à une maladie chronique, une évaluation de son rapport coût-bénéfice devra être réalisée à long terme avant de préciser sa place dans la prise en charge de l'obésité.

## RÉFÉRENCES

1. van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaaq EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38:784-793.
2. Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016; 310:R885-895.
3. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M *et al.* A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373:11-22.
4. Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M *et al.* Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009 374:1606-1616
5. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjoth TV *et al.* Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314:687-699.
6. Lovshin JA, Barnie A, DeAlmeida A, Logan A, Zinman B, Drucker DJ. Liraglutide promotes natriuresis but does not increase circulating levels of atrial natriuretic peptide in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:132-139.
7. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T *et al.* Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40:1310-1319
8. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R *et al.* Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387:679-690.
9. Jensen TM, Saha K, Steinberg WM. Is there a link between liraglutide and pancreatitis? A post hoc review of pooled and patient-level data from completed liraglutide type 2 diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 2015; 38:1058-1066.
10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA *et al.* Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311-322.

## L'HYPOTHYROXINÉMIE DU PREMIER TRIMESTRE DE LA GROSSESSE : UNE NOUVELLE ENTITÉ À TRAITER ?

Raluca Maria Furnica, Chantal Daumerie

L'utilité du dépistage thyroïdien systématique chez la femme enceinte dès le début de grossesse reste controversée. Ce dépistage est cependant de plus en plus recommandé dans les pays européens avec déficience en iode et conduit à proposer un traitement aux hormones thyroïdiennes lorsqu'une hypothyroïdie subclinique est diagnostiquée. Aux Cliniques universitaires Saint-Luc, ce dépistage est réalisé de façon systématique depuis 2009.

La grossesse s'accompagne d'une augmentation de la concentration des protéines plasmatiques porteuses, sous l'influence des œstrogènes, ce qui est responsable des modifications des concentrations de T4 libre au premier trimestre et nécessite un ajustement des valeurs normales utilisées en dehors de la grossesse. Les valeurs de référence des concentrations de T4 libre et de la TSH doivent tenir compte de la nature du dosage utilisé, de la population étudiée et de l'apport en iode. Il est donc recommandé d'établir des valeurs de référence institutionnelles pour les paramètres du bilan thyroïdien et ce pour chaque trimestre de la grossesse.

Une nouvelle controverse est apparue récemment : l'hypothyroxinémie maternelle isolée de la grossesse. Conformément aux recommandations de l'ATA (*American Thyroid Association*) et de l'ETA (*European Thyroid Association*), l'hypothyroxinémie maternelle isolée concerne des concentrations de T4 libre inférieures au 2,5-5ème percentile de l'intervalle de référence retenu pour le trimestre de la grossesse associée à une concentration de TSH normale. L'existence, aussi bien que la prévalence, les causes et les conséquences de l'hypothyroxinémie

font l'objet actuellement de nombreux débats. Certaines études ont montré un retard du développement psychomoteur chez les enfants dont les mères ont eu une hypothyroxinémie isolée pendant la grossesse (1). La période critique se situe au premier trimestre, lorsque le fœtus est dépendant des hormones thyroïdiennes maternelles nécessaires au bon développement du cerveau fœtal. De plus, une corrélation entre l'hypothyroxinémie et les troubles de déficit d'attention/hyperactivité et l'autisme chez l'enfant a été rapportée (2).

Si les risques d'une hypothyroïdie maternelle pour la mère et l'enfant sont bien démontrés, les conséquences d'une hypothyroxinémie maternelle sur l'évolution de la grossesse et sur l'évolution fœtale sont moins claires. Dans ce contexte, notre équipe a évalué les conséquences obstétricales et néonatales de l'hypothyroxinémie du premier trimestre de la grossesse (âge gestationnel moyen, 11,8 semaines) en les comparant avec un groupe contrôle en euthyroïdie et les résultats sont en cours de publication (3). Les résultats ont montré une prévalence de l'hypothyroxinémie de 8,7% dans la population étudiée qui est modérément déficiente en iode. L'hypothyroxinémie est associée à un indice de masse corporelle (IMC) maternel plus élevé (25.1 kg/m<sup>2</sup> versus 23.3 kg/m<sup>2</sup> dans le groupe contrôle) et à la susceptibilité de développer un diabète gestationnel. De plus, notre étude révèle une corrélation significative entre l'hypothyroxinémie au début de grossesse et le risque de présentation de l'enfant en siège ainsi qu'une fréquence accrue de macrosomie.

Deux études prospectives randomisées (« Controlled Antenatal Thyroid Screening Study » (CATS) et « Thyroid Therapy for Mild Thyroid Deficiency in Pregnancy study » ("TSH study")) ont évalué les bénéfices éventuels du traitement par L-T4 des femmes avec hypothyroïdisme sur le retard de développement neuropsychologique. Les résultats ne montrent pas de différence significative par rapport au groupe contrôle, mais la substitution en hormones thyroïdiennes a été proposée au 2<sup>ème</sup> trimestre ce qui est très tardif par rapport au développement cérébral.

En conclusion, il est nécessaire d'établir des valeurs de référence institutionnelles pour les paramètres du bilan thyroïdien pour chaque trimestre de la grossesse. Le surpoids constituerait un facteur de risque potentiel de dysfonction thyroïdienne et en particulier d'hypothyroïdisme, chez les femmes enceintes.

Compte tenu des résultats présents, nous recommandons (i) des mesures hygiéno-diététiques avant la conception

et en début de grossesse afin de prévenir un gain excessif de poids et (ii) la prise de manière systématique de vitamines prénatales contenant de l'iode (>150 µg/jour). Des études prospectives restent nécessaires pour mieux définir l'hypothyroïdisme isolé de la grossesse et ses conséquences pour le développement de l'enfant.

## RÉFÉRENCES

1. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4227-4234.
2. Furnica RM, Lazarus JH, Gruson D, Daumerie C. Update on a new controversy in endocrinology: isolated maternal hypothyroxinemia. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 117-123.
3. Furnica RM, Gruson D, Lazarus JH, Maiter D, Bernard P, Daumerie C. First trimester isolated maternal hypothyroxinemia: adverse maternal metabolic profile and impact on the obstetrical outcome. *Clin Endocrinol* 2016 Dec 31. doi: 10.1111/cen.13301.

## ACTUALITÉS DANS L'OPHTALMOPATHIE THYROÏDIENNE

Maria-Cristina Burlacu, Chantal Daumerie

L'ophtalmopathie reste la complication la plus redoutée de la maladie de Basedow mais sa présentation clinique a beaucoup changé depuis la description initiale faite par Basedow et Graves. Selon des études récentes, seulement 20 à 30% des patients développent une ophtalmopathie, le plus souvent contemporaine à l'hyperthyroïdie et de sévérité minimale (1). Les différences dans la présentation clinique sont liées à la modification des certains facteurs de risque, dont le plus connu est la consommation tabagique, mais aussi à une prise en charge plus rapide et plus efficace de la dysfonction thyroïdienne. L'ophtalmopathie n'est pas la marque exclusive de la maladie de Basedow (MB) car environ 3 % patients avec une thyroïdite de Hashimoto peuvent développer une atteinte orbitaire. Chez 5% des patients atteints de la MB, l'ophtalmopathie (OB) évolue dans sa forme la plus sévère qui est la neuropathie optique.

Les facteurs déclenchants de l'inflammation orbitaire sont encore débattus mais parmi les plus étudiés on retrouve les anticorps anti récepteur à la TSH, capables de stimuler les récepteurs exprimés à la surface des fibroblastes orbitaires et ainsi induire l'adipogenèse, la prolifération du tissu conjonctif intraorbitaire et la production de hyaluronan responsable de fibrose. L'évolution naturelle de l'OB connaît une phase active suivie d'une phase inactive et le diagnostic correct de l'activité ainsi que de la sévérité de l'atteinte orbitaire est essentiel pour une prise en charge thérapeutique optimale. Des outils diagnostiques validés comme le CAS (*Clinical Activity Score*) et les classifications

NOSPECS et EUGOGO de la sévérité ainsi que les guidelines européennes de l'EUGOGO mises à jour en 2016 permettent de sélectionner les patients qui doivent bénéficier des traitements immunosuppresseurs (2).

À part les traitements spécifiques, la prise en charge de tous les patients doit viser l'évaluation de l'impact de la maladie sur la qualité de vie, l'instauration prompte de l'euthyroïdie, le sevrage tabagique et l'administration prophylactique des stéroïdes en cas de traitement par radioiode de la MB.

Dans la majorité des OB mineures, la restauration de l'euthyroïdie s'associe à la disparition des symptômes orbitaires. Les corticoïdes en administration intraveineuse selon un protocole maintenant validé représentent la première ligne thérapeutique des OB actives modérées à sévères. En cas de réponse insuffisante, l'utilisation d'autres immunosuppresseurs, comme le rituximab et la cyclosporine ou une deuxième ligne de corticothérapie associée à la radiothérapie orbitaire sont des solutions possibles. Le sélénium est proposé systématiquement dans les cas mineurs où il a été démontré qu'il prévient la progression vers des formes plus sévères. La chirurgie orbitaire est quasi toujours nécessaire après la phase active pour corriger l'exophtalmie, le strabisme ou l'atteinte palpébrale. Puisque l'OB est une maladie rare, de présentation parfois atypique et dont la pathogénie est insuffisamment comprise, il est impératif qu'on offre aux patients une prise en charge spécialisée, rapide et multidisciplinaire afin d'éviter l'évolution vers des

formes sévères et défigurantes et/ou handicapantes. Une consultation multidisciplinaire d'ophtalmopathie thyroïdienne dans laquelle les patients sont vus conjointement par l'endocrinologue et l'ophtalmologue dédiés est disponible depuis quelques années aux Cliniques universitaires St-Luc.

## RÉFÉRENCES

1. Perros P, Zarkovic M, Azzolini C *et al.* PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 1531-1535.
2. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K *et al.* The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016; 5: 9-26.

## NOUVELLES RECOMMANDATIONS CLINIQUES DE LA SOCIÉTÉ EUROPÉENNE D'ENDOCRINOLOGIE SUR LA PRISE EN CHARGE DE L'INCIDENTALOME SURRÉNALIEN

Orsalia Alexopoulou, Dominique Maiter

L'incidentalome surrénalien est une masse découverte fortuitement au niveau d'une ou des deux glandes surrénales à l'occasion d'un examen radiologique de l'abdomen (échographie, CT scan ou IRM) réalisé au départ pour un autre motif. Leur fréquence est estimée à 1-4% des examens d'imagerie abdominale et elle augmente avec l'âge. Le défi posé par cette problématique moderne est d'identifier et traiter précocement des tumeurs potentiellement délétères (sécrétantes ou malignes) tout en évitant un excès d'investigations inutiles, coûteuses et anxiogènes pour le patient, débouchant sur un traitement inapproprié.

Dans ce contexte, un groupe d'experts de la Société Européenne d'Endocrinologie (ESE) et du Réseau européen pour l'étude des tumeurs surrénales (ENSAT) ont publié en 2016 de nouvelles lignes directrices sur la prise en charge des incidentalomes surrénaux (1). Ces recommandations sont supportées par un grand nombre d'études cliniques rapportées dans la littérature au cours des dix dernières années (citées dans la référence 1). Nous résumons ici les principales recommandations émises et adoptées par l'ESE.

### IMAGERIE

- Si l'incidentalome surrénalien apparaît comme une masse homogène d'un diamètre inférieur à 4 cm et avec une densité  $\leq 10$  Unités Hounsfield (UH) au premier CT scan sans contraste, la tumeur peut être considérée comme bénigne et un suivi par imagerie n'est pas nécessaire.
- Dans les autres situations (tumeur de nature indéterminée), trois options peuvent être envisagées : (i) une imagerie complémentaire (une élimination lente du produit de contraste au CT, l'absence de baisse significative d'intensité à l'IRM avec atténuation du signal graisseux ou un PET scan FDG positif sont des arguments en faveur d'une tumeur maligne) ; (ii) un nouvel examen radiologique après 6-12 mois ou (iii) l'exérèse chirurgicale de la tumeur sans délai. Idéalement, la décision doit être prise en équipe multidisciplinaire spécialisée dans la prise en charge des tumeurs surrénales.

### BILAN HORMONAL

- L'existence d'une sécrétion autonome de cortisol (SAC) par l'incidentalome peut être testée au moyen du test par dexaméthasone (DEX) 1 mg au coucher. Si le cortisol matinal post-DEX est inférieur à 1,8  $\mu\text{g/dl}$  (50 nmol/L), une SAC est exclue. En revanche, celle-ci peut être confirmée si le cortisol post-DEX est supérieur à 5,0  $\mu\text{g/dl}$ . Dans de telles conditions, le cortisol libre urinaire, l'ACTH plasmatique et le cortisol salivaire vespéral peuvent également être mesurés et la chirurgie peut être envisagée en présence de co-morbidités (hypertension, intolérance au glucose ou diabète, ostéoporose, obésité et dyslipidémie). Si ce n'est pas le cas, un suivi est recommandé et un nouveau test par DEX est réalisé après 3-12 mois. Lorsque le cortisol post-DEX est compris entre 1,8 et 5,0  $\mu\text{g/dl}$  (zone grise), le diagnostic de 'possible SAC' doit être envisagé. D'autres tests peuvent être utiles (comme le dosage d'ACTH) mais le test ne doit être répété après 6-12 mois que si des co-morbidités sont présentes.
- Les autres dosages à effectuer incluent les méthanéphrines plasmatiques fractionnées ou urinaires, le rapport aldostérone/rénine chez les patients souffrant d'hypertension et / ou d'hypokaliémie et les stéroïdes sexuels si la masse est soupçonnée d'être un carcinome cortico-surrénalien.

### CHIRURGIE

- La chirurgie surrénalienne laparoscopique est recommandée pour toute tumeur unilatérale avec hypersécrétion hormonale cliniquement significative. La chirurgie n'est pas indiquée pour les masses surrénales unilatérales non fonctionnelles et asymptomatiques présentant des caractéristiques bénignes évidentes sur les études d'imagerie (voir ci-dessus).
- Si la tumeur est soupçonnée d'être maligne, une chirurgie classique (« open laparotomy ») ou laparoscopique peuvent être envisagées. Si la taille de la lésion est  $\leq 6$  cm

et en l'absence d'invasion locale, aucune différence n'a été observée entre les deux modalités concernant les taux de survie globale ou sans récurrence. Cependant, la chirurgie ouverte doit être préférée en cas de très grosse tumeur et/ou d'invasion loco-régionale.

**SUIVI**

- Le risque global pour une tumeur bénigne de devenir maligne est extrêmement faible (0,2%). Si le bilan initial est clairement en faveur d'une lésion bénigne, aucune autre imagerie n'est nécessaire.
- Dans les autres situations, l'imagerie doit être répétée à 6-12 mois pour exclure une croissance significative de la tumeur (définie par une augmentation du diamètre  $\geq 20\%$  et  $\geq 5$  mm). Si c'est le cas, la chirurgie est indiquée. En cas de croissance moindre, un nouvel examen radiologique est réalisé après 6-12 mois.
- Le risque qu'une tumeur surrénalienne initialement non fonctionnelle devienne sécrétante est également très faible : 0,06% pour les aldostéronomes, 0,38% pour les phéochromocytomes et 0,27% pour le syndrome de Cushing. Il est plus élevé pour un adénome avec une sécrétion de cortisol autonome (jusqu'à 18%) et dans ce cas, un bilan hormonal annuel est conseillé si des comorbidités sont présentes, apparaissent ou s'aggravent.

**CAS PARTICULIERS**

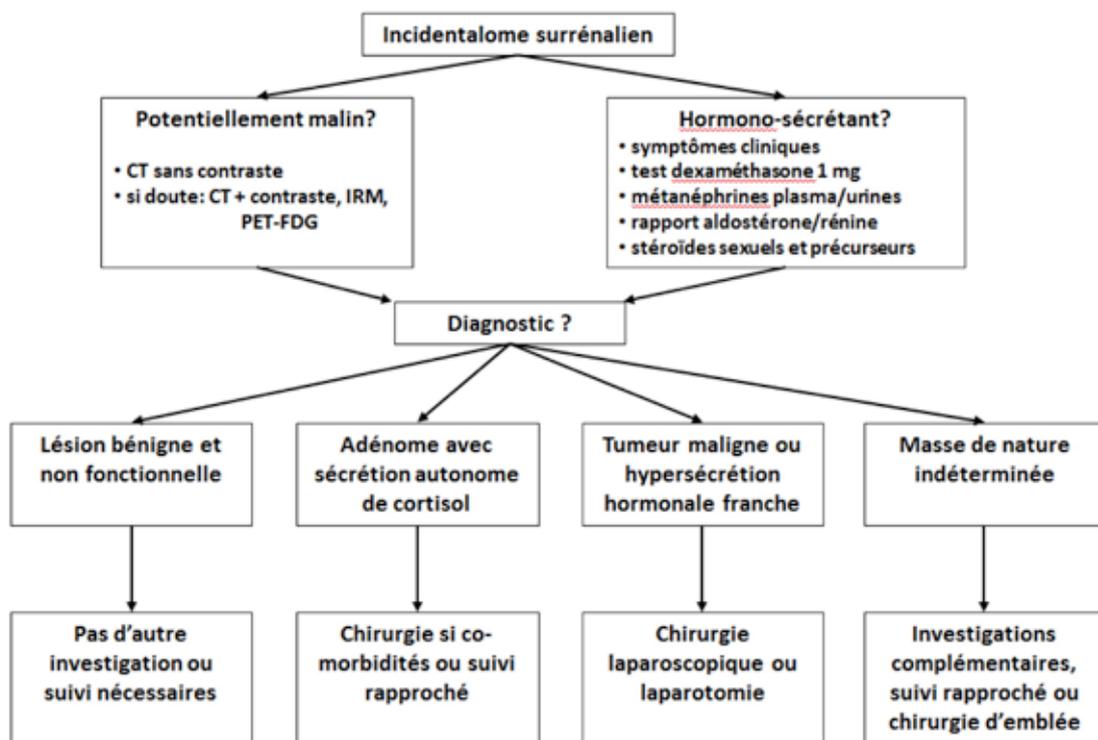
- En cas d'incidentalomes bilatéraux, les mêmes recommandations s'appliquent pour chacune des masses individuellement. En outre, il faut envisager de mesurer la 17-OH-progesterone pour exclure une 'hyperplasie surrénale congénitale et évaluer la possibilité d'une insuffisance surrénalienne si les masses sont infiltrantes ou hémorragiques.
- Chez les jeunes patients (âge  $\leq 40$  ans), il est préférable d'utiliser l'IRM, moins irradiante, que la tomодensitométrie. La probabilité d'une tumeur hormono-sécrétante ou d'une tumeur maligne est augmentée chez les jeunes.
- La biopsie est exceptionnellement indiquée, seulement dans les tumeurs inactives du point de vue hormonal, sans diagnostic de certitude de bénignité et quand le diagnostic histologique changera la prise en charge (par exemple en cas de suspicion de lymphome).

Un algorithme de prise en charge des incidentalomes surrénaliens en 2016 est schématisé dans la **Figure 6**.

**RÉFÉRENCE**

1. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: G1-G34.

**Figure 6**



Algorithme de la prise en charge d'un incidentalome surrénalien en 2017.

Pour vos patients  
diabétiques de type 2

Produit	Conditionnement	Prix public	Tick. mod. Ordinaire	Tick. Mod. Préfer.
BYDUREON® Stylo 2mg	4 stylos unidoses (1 mois)	98,22€	0 €	0 €

...Des résultats que l'on ne peut ignorer :

**2%** de diminution de l'HbA<sub>1c</sub>  
à 52 semaines par rapport à la valeur de départ\*<sup>1,2</sup>

Dans une étude à 52 semaines, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par les antidiabétiques oraux, avec traitement continu par Bydureon ou initiation par Byetta et remplacement à la 30ème semaine par Bydureon [-1.9 versus -1.5% respectivement, ITT  $p=0.0023$ ]

Bénéfice additionnel d'une perte de poids<sup>†2</sup>

(- 2,9 kg à -5,2 kg avec nausées versus - 2,2 kg à -2,9 kg sans nausées)

**1** injection hebdomadaire<sup>2</sup>

**1** Stylo simple et pratique<sup>2</sup>



Once-weekly      

**BYDUREON® Pen**

exenatide 2mg powder and solvent for prolonged release suspension for injection

§ [www.inami.be](http://www.inami.be)

1. Buse JB, et al. DURATION 1, Diabetes Care 2010; 33 : 1255-61.

2. BYDUREON PEN. Résumé des caractéristiques du produit, dernière version.

\* Open-labelled randomised controlled trial (ITT, n=295), with three primary objectives of efficacy of Bydureon versus Byetta at 30 weeks; safety, tolerability and efficacy of 52 weeks of Bydureon treatment; safety and efficacy of switching from Byetta to Bydureon from weeks 30 to 52 (evaluable population, n= 241)

† Bydureon n'est pas indiqué pour la perte de poids.



**INFORMATIONS ESSENTIELLES 1.DENOMINATION DU MEDICAMENT** BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée. BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo pré-rempli **2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide. Chaque stylo pré-rempli contient 2 mg d'exénatide. Après mise en suspension, chaque stylo délivre une dose de 2 mg dans 0,65 ml. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP.**3.FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.Poudre : de couleur blanche à blanc cassé.Solvant : solution claire, d'incolore à jaune pâle ou brun pâle.**4.DONNEES CLINIQUES 4.1.Indications thérapeutiques** BYDUREON est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association : à la metformine ,aux sulfamides hypoglycémiant, aux thiazolidinediones, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la metformine et une thiazolidinedione chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.**4.2 Posologie et mode d'administration**Posologie.La dose recommandée est de 2 mg d'exénatide une fois par semaine.Chez les patients passant de l'exénatide à libération immédiate (Byetta) à l'exénatide à libération prolongée (Bydureon), il peut être observé des augmentations transitoires de la glycémie. La situation s'améliore généralement dans les deux premières semaines qui suivent l'initiation du traitement.Quand l'exénatide à libération prolongée est associé à un traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione peut être poursuivi à la même posologie. Quand l'exénatide à libération prolongée est associé à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').L'exénatide à libération prolongée doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire à condition que la dose suivante soit administrée au moins un jour (24 heures) plus tard. L'exénatide à libération prolongée peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Par la suite, les patients peuvent reprendre leur calendrier d'injection hebdomadaire. Deux injections ne doivent pas être administrées le même jour.L'utilisation de l'exénatide à libération prolongée ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. L'autosurveillance glycémique peut être nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiant.Si un traitement hypoglycémiant différent est initié après l'arrêt de l'exénatide à libération prolongée, la libération prolongée du produit doit être prise en compte (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).**Populations particulières** *Sujets âgés* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, la fonction rénale du patient doit être prise en compte car elle diminue généralement avec l'âge (voir insuffisants rénaux). L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).*Atteinte de la fonction rénale* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). L'exénatide à libération prolongée n'est pas recommandé chez ces patients.L'exénatide à libération prolongée n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').*Atteinte de la fonction hépatique* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).*Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité de l'exénatide à libération prolongée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucune donnée n'est disponible.*Mode d'administration* L'exénatide à libération prolongée est à administrer par le patient lui-même. Chaque kit/stylo doit être utilisé par une personne uniquement et une seule fois.Avant l'initiation de l'exénatide à libération prolongée,il est fortement recommandé que les patients et les soignants soient formés par leur professionnel de santé . Le « Manuel d'utilisation », fourni à l'intérieur de la boîte, doit être suivi attentivement.Chaque dose doit être administrée par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, ou l'arrière du bras immédiatement après la mise en suspension de la poudre dans le solvant.Pour les instructions concernant la mise en suspension du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP et le « Manuel d'utilisation ».**4.3Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** L'exénatide à libération prolongée ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique.L'exénatide à libération prolongée ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.**Insuffisance rénale** Chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale dialysés, la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentées par des doses uniques de l'exénatide à libération immédiate, par conséquent l'exénatide à libération prolongée n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée est très limitée et l'utilisation de l'exénatide à libération prolongée n'est pas recommandée.II y a eu des notifications peu fréquentes d'altération de la fonction rénale avec l'exénatide, incluant des cas d'augmentation de la créatinine sérique, d'atteinte rénale, d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale aiguë, nécessitant parfois une hémodialyse. Certains de ces événements sont survenus chez des patients qui présentaient par ailleurs d'autres conditions pouvant entraîner une déshydratation parmi lesquelles des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées et/ou recevant des médicaments connus pour affecter la fonction rénale et l'état d'hydratation. Ces médicaments peuvent être : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les diurétiques. L'altération de la fonction rénale a été réversible sous traitement symptomatique et après l'arrêt des médicaments potentiellement en cause, dont l'exénatide.**Maladie gastro-intestinale sévère** L'exénatide à libération prolongée n'a pas été étudié chez les patients ayant une pathologie gastro-intestinale sévère, dont la gastroparésie. Son utilisation est souvent associée à des effets indésirables gastro-intestinaux incluant des nausées, des vomissements et des diarrhées. L'utilisation de l'exénatide à libération prolongée n'est donc pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère.**Pancréatite aiguë** L'utilisation des agonistes du récepteur GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Il y a eu de rares notifications spontanées de pancréatites aiguës avec l'exénatide à libération prolongée. L'évolution des pancréatites a été favorable sous traitement symptomatique, à l'exception de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques des pancréatites aiguës : une douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, l'exénatide à libération prolongée doit être arrêté ; si la pancréatite aiguë est confirmée, l'exénatide à libération prolongée ne doit pas être réadministré. La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de pancréatite.**Association de médicaments** L'utilisation de l'exénatide à libération prolongée en association avec l'insuline, les dérivés de la D-phénylalanine (les méglitinides), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou les agonistes des récepteurs au GLP-1, n'a pas été étudiée. L'utilisation de l'exénatide à libération prolongée en association avec l'exénatide à libération immédiate n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée. **Interaction avec la warfarine** Des cas d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) ont été spontanément rapportés, parfois associées à des saignements, lors de l'utilisation concomitante de la warfarine et de l'exénatide (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP).**Hypoglycémie** Le risque d'hypoglycémie était augmenté lorsque l'exénatide à libération prolongée était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant au cours des études cliniques. En outre, dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée.**Perte de poids rapide** Une perte de poids rapide supérieure à 1,5 kg par semaine a été observée chez des patients traités par l'exénatide. Une perte de poids de cette importance pourrait avoir des conséquences délétères.Les patients ayant une perte de poids rapide doivent être surveillés à la recherche de signes et de symptômes de cholélestase.**Arrêt de traitement** Après l'arrêt du traitement, l'effet de l'exénatide à libération prolongée peut perdurer car les taux plasmatiques de l'exénatide diminuent pendant plus de 10 semaines. Par conséquent, le choix d'autres médicaments et de leur dose doit être pris en compte, car des effets indésirables peuvent continuer à se produire et l'efficacité peut, au moins en partie, persister tant que les taux de l'exénatide diminuent. **Excipients** Contenu en sodium : ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23mg) par dose, et peut donc être considéré comme pratiquement « sans sodium ».**4.5 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité d'emploi** Les effets indésirables les plus fréquents étaient principalement gastro-intestinaux (nausées qui étaient l'effet indésirable le plus fréquent et qui étaient associées à l'initiation du traitement et qui diminuaient avec le temps, et des diarrhées).Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémiant), et des céphalées ont été observées. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de l'exénatide à libération prolongée étaient d'intensité légère à modérée.Depuis que l'exénatide à libération

immédiate a été mis sur le marché, l'évènement pancréatite aiguë a été rapporté avec une fréquence indéterminée et l'évènement insuffisance rénale aiguë a été rapporté peu fréquemment (voir rubrique 'Mises/Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').**Résumé des effets indésirables sous forme de tableau** Les fréquences des effets indésirables de l'exénatide à libération prolongée identifiés à partir des études cliniques et des notifications spontanées (non observés dans les essais cliniques, fréquence indéterminée) sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous.Les données source des essais cliniques de l'exénatide comprennent 18 essais contrôlés *versus* placebo. 21 essais *versus* comparateur actif et 2 essais en ouvert. Les traitements de base incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou une association de traitements hypoglycémiant oraux. Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Effets indésirables de l'exénatide à libération prolongée** Identifiés dans les études cliniques et les notifications spontanées **Affections du système immunitaire** Réaction anaphylactique (Rare)**Troubles du métabolisme et de la nutrition** Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant)(Très fréquent), Diminution de l'appétit (Fréquent), Déshydratation (Peu fréquent)**Affections du système nerveux** Céphalées,Sensation vertigineuse (Fréquent), Dysgueusie (Peu fréquent), Somnolence (Peu fréquent)**Affections gastro-intestinales** Obstruction intestinale(peu fréquent),Pancréatite aiguë (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'),Nausées,Diarrhée(Très fréquent),Vomissements (Fréquent) Dyspepsie, Douleur abdominale, Reflux gastro-oesophagien (fréquent),Distension abdominale (fréquent),Eructation (Peu fréquent) Constipation( fréquent),Flatulence (fréquent)**Affections du rein et des voies urinaires** Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (Peu fréquent).**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Eruption maculo-papulaire (fréquence indéterminée), Prurit, et / ou urticaire (Fréquent),Oedème angioneurotique (fréquence indéterminée), Abcès et cellulite au site d'injection ( Fréquence indéterminée), Hyperhidrose (Peu fréquent),Alopécie (Peu fréquent)**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Prurit au site d'injection (Fréquent),Fatigue (Fréquent), Erythème au site d'injection (fréquent),Eruption au site d'injection (Peu fréquent), Asthénie (Fréquent),Nervosité (Rare)**Investigations** INR augmenté (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (Fréquence indéterminée). <sup>1</sup> *Fréquence établie à partir de la base de données des études à long terme terminées d'efficacité et de sécurité de l'exénatide à libération prolongée. N total = 2868, (patients sous sulfamide hypoglycémiant n = 1002)* <sup>2</sup> *Fréquence établie à partir des données issues des notifications spontanées. Description des effets indésirables sélectionnés.* **Hypoglycémie** L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand l'exénatide à libération prolongée était associé à un sulfamide hypoglycémiant (24,0 % *versus* 5,4 %) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Afin de réduire le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').L'exénatide à libération prolongée était associé à une incidence des épisodes d'hypoglycémie significativement plus faible que l'insuline basale chez les patients recevant également un traitement par metformine (3 % *versus* 19 %) et chez les patients recevant également un traitement par metformine plus sulfamide hypoglycémiant (20 % *versus* 42 %).A travers 11 études sur l'exénatide à libération prolongée, la plupart des épisodes (99,9 % n=649) d'hypoglycémie étaient mineurs, et résolu avec une administration orale d'hydrate de carbone. Une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient qui a eu une glycémie faible (2,2 mmol/l) et a nécessité une assistance avec un traitement oral par hydrate de carbone qui a résolu l'effet indésirable.**Nausées** L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. D'une façon générale, 20 % des patients traités avec l'exénatide à libération prolongée ont présenté au moins un épisode de nausées comparé à 34 % des patients traités avec l'exénatide à libération immédiate. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence des nausées a diminué avec la poursuite du traitement.Dans l'étude contrôlée sur 30 semaines, l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 6 % chez les patients traités par l'exénatide à libération prolongée , de 5 % chez les patients traités par l'exénatide à libération immédiate. Dans les différents groupes de traitement, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées et des vomissements. Les sorties d'étude liées aux nausées ou vomissements concernaient respectivement < 1 % des patients traités par l'exénatide à libération prolongée et 1 % des patients traités par l'exénatide à libération immédiate. **Réactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par l'exénatide à libération prolongée comparé aux patients traités par un comparateur (16 % *versus* 2 à 7 %) durant la phase contrôlée de 6 mois des études. Ces réactions au site d'injection ont généralement été d'intensité légère et n'ont d'ordinaire pas conduit à une sortie d'étude. Les patients peuvent recevoir un traitement symptomatique pour les soulager, tout en continuant BYDUREON. Un autre site d'injection doit être utilisé chaque semaine pour les injections ultérieures. Des petits nodules sous-cutanés au site d'injection ont été observés très fréquemment au cours des études cliniques, ce qui est cohérent avec les propriétés connues des formulations poly (D,L-lactide-co-glycolide) des microsphères de polymère. La plupart de ces nodules étaient asymptomatiques, n'influaient pas sur la participation à l'étude et disparaissaient au bout de 4 à 8 semaines. **Immunogénicité** Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par l'exénatide à libération prolongée peuvent développer des anticorps anti-exénatide. Chez la plupart des patients développant des anticorps, le taux d'anticorps a diminué au cours du temps.La présence d'anticorps (taux élevés ou faibles) ne prédit en rien le contrôle glycémique pour un patient donné. Dans les études cliniques avec l'exénatide à libération prolongée , approximativement 45 % des patients avaient un faible taux d'anticorps anti-exénatide à la fin de l'étude. Globalement le pourcentage de patients avec anticorps était homogène à travers les études cliniques. Globalement, le contrôle glycémique (HbA<sub>1c</sub>) était comparable à celui observé chez les patients sans anticorps. En moyenne dans les études de phase 3, 12 % des patients avaient un taux plus élevé d'anticorps. La réponse glycémique à l'exénatide à libération prolongée était absente à la fin de la période contrôlée des études pour une partie d'entre eux ; 2,6 % des patients avec un taux élevé d'anticorps n'ont pas eu d'amélioration de la glycémie alors que 1,6 % de patients sans anticorps n'ont pas non plus présenté d'amélioration de la glycémie.Les patients avec anticorps anti-exénatide ont tendance à présenter plus de réactions au site d'injection (par exemple : rougeur de la peau et démangeaison), en revanche, les taux et les types d'effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les patients sans anticorps anti-exénatide. Au cours de l'étude de 30 semaines et des deux études de 26 semaines, l'incidence des réactions au site d'injection potentiellement immunogènes (le plus souvent prurit avec ou sans érythème) était de 9 % chez les patients traités par l'exénatide à libération prolongée . Ces réactions étaient moins fréquemment observées chez les patients sans anticorps (4 %) comparé aux patients avec anticorps (13 %) avec une incidence plus grande chez ceux avec un taux d'anticorps plus élevé. L'étude d'échantillons sanguins avec anticorps anti-exénatide n'a montré aucune réaction croisée significative avec des peptides endogènes similaires (glucagon ou GLP-1).**Perte de poids rapide** Dans une étude à 30 semaines, approximativement 3 % (n=4/148) des patients traités par l'exénatide à libération prolongée ont présenté au moins une période de perte de poids rapide (perte de poids supérieure à 1,5 kg/semaine enregistrée entre deux visites d'étude consécutives).**Augmentation de la fréquence cardiaque** Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque (FC) de 2,6 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (74 bpm) a été observée lors de l'analyse poolée des études cliniques avec l'exénatide à libération prolongée . Quinze pour cent des patients traités par l'exénatide à libération prolongée ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm ; environ 5% à 10% des patients au sein des autres groupes de traitement ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir ci-dessous : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.**Luxembourg** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **5.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** AstraZeneca AB -SE-151 85 Södertälje -Suède **6.NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/11/696/001-002 EU/1/11/696/003-004 **7.STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8.DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 02-2016 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/

---

# INNOVATIONS EN HÉMATOLOGIE

---

L'introduction des nouvelles drogues –inhibiteurs du protéasome et agents immunomodulateurs- a considérablement modifié la prise en charge des patients atteints de myélome, et amélioré leur survie de manière significative. Cependant, le myélome reste une maladie incurable à l'heure actuelle, la plupart des patients présentant une rechute au cours de leur évolution et développant une résistance aux médicaments. Une meilleure compréhension des mécanismes biologiques à l'origine du myélome est à l'initiative du développement de nouvelles molécules comme les anticorps monoclonaux et les thérapies ciblées. Ceux-ci représentent un réel espoir de contrôler la maladie à long terme, et d'espérer à terme, chez certains d'entre eux, une guérison.

*Marie-Christiane Vekemans*

**MOTS-CLÉS** ► Myélome multiple – nouvelles drogues – anticorps monoclonaux – thérapies ciblées

## Innovations in Hematology

The development of proteasome inhibitor (PI) and immunomodulatory drugs (IMiDs) have considerably changed the treatment paradigm of multiple myeloma (MM), while significantly improving survival. Nevertheless, many patients exhibit disease relapse and develop drug resistance. The better understanding of disease biology will likely influence our approach to myeloma treatment, resulting in the advent of newer drug classes, such as monoclonal antibodies and adoptive cellular therapies. There is much hope that MM will soon become a chronic illness with sustained complete response in a significant number of patients.

### KEY WORDS

Multiple myeloma – novel agents – monoclonal antibodies – target therapies

## SOMMAIRE

---

**NOUVEAUTÉS DANS LA PRISE EN CHARGE DU  
MYÉLOME MULTIPLE EN 2017**

## AFFILIATIONS

---

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Hématologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

---

Pr. Marie-Christiane Vekemans  
marie-christiane.vekemans@uclouvain.be

## NOUVEAUTÉS DANS LA PRISE EN CHARGE DU MYÉLOME MULTIPLE EN 2017

L'accès à différentes classes de nouvelles drogues a permis, ces dernières années, d'élargir de façon considérable les possibilités thérapeutiques offertes aux patients atteints de myélome multiple (MM), en améliorant leur survie et leur qualité de vie.

Le lénalidomide et le bortezomib sont devenus les médicaments de référence de leur prise en charge que ce soit au diagnostic ou à la rechute. Les nouvelles générations de médicaments comme le pomalidomide, nouvel immunomodulateur, et le carfilzomib, nouvel inhibiteur du protéasome, sont maintenant accessibles aux patients en rechute. Des drogues exploitant d'autres modes d'action comme le panobinostat, inhibiteur des histones déacétylases, et des anticorps monoclonaux, comme l'élotuzumab et le daratumumab, ciblant respectivement SLAMF7 (signaling lymphocytic activation molecule F7) et CD38, viennent rejoindre cet arsenal thérapeutique, permettant d'espérer un meilleur contrôle de la maladie.

Le **daratumumab** est anticorps monoclonal IgG kappa actuellement accessible pour le traitement des MM en rechute. Dans l'étude POLLUX, des patients atteints de MM en rechute ou réfractaires, après au moins une ligne thérapeutique, ont reçu une association de lénalidomide-dexaméthasone, soit seul, soit en combinaison avec le daratumumab, avec comme objectif primaire, la survie sans progression. La combinaison daratumumab-lénalidomide-dexaméthasone induit des taux de réponses globales et de réponses complètes élevés (respectivement 93% vs. 76%, 43% vs. 19%), réponses durables et prolongées, avec un avantage significatif en terme de survie sans progression (83% vs. 60%). Le daratumumab induit cependant un taux accru de neutropénie de grade 3-4 (52% vs. 37%) et peut s'accompagner de réactions liées à la perfusion, habituellement d'intensité modérée (1,2).

Dans l'étude CASTOR, l'ajout de daratumumab à l'association bortezomib-dexaméthasone a également démontré sa supériorité en comparaison à l'association bortezomib-dexaméthasone seule, en terme de réponse globale et de survie sans progression, en doublant les taux de très bonnes réponses partielles et de réponses complètes. Cette association se révèle aussi efficace chez les patients réfractaires au lénalidomide et ceux présentant un profil cytogénétique défavorable (3,4).

L'acquisition de résistance reste un challenge inévitable auquel devra faire face la plupart des patients au cours de l'évolution de sa maladie. Identifier des médicaments permettant de surmonter ces résistances est donc de première importance.

**Selinexor** est un inhibiteur du transport nucléaire qui induit l'accumulation de protéines suppresseurs de tumeur dans le noyau, l'inhibition de NF-KB et de certaines oncoprotéines comme c-myc et la cycline D. Cette molécule se révèle prometteuse dans la prise en charge des MM de haut-risque et les MM en phase avancée de par ses capacités d'induire l'apoptose indépendamment de p53. Associé à la dexaméthasone, selinexor s'est révélé efficace dans un groupe de patients quadri-réfractaires (c'est-à-dire réfractaires au bortezomib, carfilzomib, lénalidomide et pomalidomide), voir penta-réfractaires (c'est-à-dire réfractaires aussi aux anticorps monoclonaux anti-CD38), permettant d'obtenir des taux de réponse globale de l'ordre de 21%, avec plus de 5% de très bonne réponse partielle, et une amélioration de la survie chez les patients répondeurs, au prix, cependant, d'effets secondaires gastro-intestinaux (anorexie, vomissements) (5).

**Venetoclax** est une petite molécule inhibant de manière sélective BCL2, induisant ainsi l'apoptose. Ce traitement a été récemment approuvé par la FDA dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques. In vitro, certaines lignées de plasmocytes présentent des taux élevés d'expression de BCL2, justifiant son intérêt dans le MM (6). Utilisé en monothérapie, venetoclax induit des taux de réponse de l'ordre de 40%, particulièrement chez les patients avec la translocation t(11;14) (7). En combinaison avec bortezomib et dexaméthasone, il permet d'observer des taux de réponse globale de l'ordre de 68%, taux allant jusqu'à 94% chez les patients non réfractaires au bortezomib, antérieurement traités par 1-3 lignes thérapeutiques (8).

Les données précliniques suggèrent aussi que les **inhibiteurs de protéase** puissent être d'utilité dans la prise en charge du MM compte tenu du haut turnover protéique observé dans cette affection. Le nelfinavir, un inhibiteur de protéase utilisé dans le traitement du HIV, s'est révélé actif pour resensibiliser les cellules myélomateuses et lever la résistance aux inhibiteurs du protéasome. Combiné au bortezomib et à la dexaméthasone, nelfinavir s'est révélé actif chez des patients réfractaires au bortezomib, avec des taux de réponse globale de l'ordre de 65%, au prix d'une toxicité acceptable (9).

D'autres études explorent l'usage des **inhibiteurs de points de contrôle** ou '**checkpoint inhibitors**'. L'inhibition de ces 'checkpoints', PD-1 (programmed death 1 receptor) et de son ligand PDL-1, permettent aux cellules tumorales d'échapper aux lymphocytes T. Le pembrolizumab, un anticorps bloquant PD-1, a peu d'activité lorsqu'il est utilisé en monothérapie, mais se révèle prometteur en association avec le pomalidomide, en augmentant les propriétés immunomodulatrices de ce dernier, et induisant des taux de réponse de l'ordre de 55%, taux nettement supérieurs

à ceux observés avec l'association pomalidomide-dexaméthasone seule (10).

L'immunothérapie du MM implique aussi d'explorer les possibilités de développer des **CART-cells** (*chimeric antigen receptor T cells*). Cette approche utilise diverses cibles. Des résultats encourageants ont été obtenus avec une cellule T dirigée contre le récepteur CD19, dans une population de patients atteints de MM en phase avancée (11), alors que les CD19 sont peu exprimés sur les plasmocytes, mais bien sur leurs précurseurs. Une autre approche consiste à cibler BCMA (*B cell maturation antigen*), également exprimés sur les cellules myélomateuses (11,12).

**L'autogreffe de cellules souches** reste une étape incontournable de la prise en charge des patients atteints de MM éligibles pour cette procédure. Une large étude randomisée menée par l'*European Myeloma Network* a montré la supériorité en terme de progression sans rechute d'un traitement par hautes doses de melphalan suivi d'autogreffe comparé à une chimiothérapie conventionnelle (médiane non atteinte vs. 44 mois) (13). Par ailleurs, le rôle du traitement post-greffe (consolidation, second autogreffe ou maintenance) reste le sujet de débats. Une autre étude randomisée n'a pas montré d'avantage à proposer une double autogreffe suivie d'un traitement de maintenance, ou une consolidation par 4 cycles de lénalidomide-bortezomib-dexaméthasone suivie d'une maintenance, en comparaison à une simple autogreffe suivie d'une maintenance (14).

La prise en charge des patients atteints de MM est en pleine évolution. La chimiothérapie à hautes doses suivie d'autogreffe reste l'épine dorsale de la prise en charge des patients jeunes en première ligne de traitement. La maladie en rechute peut être abordée par de multiples voies, faisant appel à de nouvelles drogues et l'immunothérapie, avec comme objectif final l'amélioration de la survie des patients.

## REFERENCES

1. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, *et al.* Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375:1319-31.
2. Moreau P, Kaufman JL, Surtherland HJ, *et al.* Efficacy of daratumumab, lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone for relapsed and refractory multiple myeloma among patients with 1 to 3 lines of therapy based on previous treatment exposure : updated analysis of Pollux. *Blood* 2016 ; 128 : # 489.
3. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, *et al.* Daratumumab, bortezomib and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375:754-66.
4. Mateos MV, Estell J, Barreto W, *et al.* Efficacy of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed and refractory myeloma based on prior lines of therapy : updated analysis of Castor. *Blood* 2016 ; 128, # 1150.
5. Vogl DT, Dingli, D, Cornell RF, *et al.* Selinexor and low dose dexamethasone (Sd) in patients with lenalidomide, pomalidomide, bortezomib, carfilzomib and anti-CD38 Ab refractory multiple myeloma (MM): STORM Study. *Blood* 2016; 128: #491.
6. Punnoose EA, Leverson JD, Peale F, *et al.* Expression profile of BCL2 BCLX and MCL1 predicts pharmacological response to the BCL2 selective antagonist venetoclax in multiple myeloma models. *Mol Cancer Ther* 2016; 15:1-13.
7. Kumar S, Vij R, Kaufman JL, *et al.* Venetoclax monotherapy for relapsed/refractory multiple myeloma: safety and efficacy results from a phase I study. *Blood* 2016; 128: #488.
8. Moreau P, Chanan-Khan AA, Roberts AW, *et al.* Venetoclax combined with bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2016; 128: #975.
9. Driessen C, Müller R, Novak U, *et al.* The HIV protease inhibitor nelfinavir in combination with bortezomib and dexamethasone (NVd) has excellent activity in patients with advanced, proteasome inhibitor-refractory multiple myeloma: a multicenter phase II trial (SAKK 39/13). *Blood* 2016; 128: #487.
10. Badros AZ, Hyjek E, Ma N, *et al.* Pembrolizumab in combination with pomalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood* 2016; 128: #490.
11. Garfall AL, Maus MV, Hwang WT, *et al.* Chimeric antigen receptor T cells against CD19 for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 373; 1040-7.
12. Cohen AD, Garfall AL, Stadtmauer EA, *et al.* B cell maturation antigen specific chimeric antigen receptor T cells (CART-BCMA) for multiple myeloma: initial safety and efficacy from a phase I study. *Blood* 2016; 128: #1147.
13. Cavo M, Beksac M, Dimopoulos M, *et al.* Intensification therapy with bortezomib melphalan prednisone versus autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma. An intergroup multicenter phase III study of the European Myeloma Network EMN02/HP95 trial. *Blood* 2016; 128: #673.
14. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, *et al.* Comparison of autologous hematopoietic cell transplant bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone consolidation with lenalidomide maintenance, tandem AutoHCT with len maintenance and auto HCT with len maintenance for up front treatment of patients with multiple myeloma. Primary results from the randomized phase III trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Blood* 2016; 128: #LBA-1.

---

# INNOVATIONS EN MÉDECINE PHYSIQUE ET RÉADAPTATION QUE RETENIR DE 2016 ?

---

Suite à une lésion cérébrale, les troubles moteurs et cognitifs sont fréquents et leur rééducation constitue un défi de longue haleine pour les patients et les thérapeutes. Ces dernières années, la robotique et les jeux sérieux se sont fortement développés dans ce domaine afin d'augmenter la récupération fonctionnelle des patients. La robotique permet d'intensifier la thérapie, d'assister le mouvement du patient et de lui fournir un feedback. Quant aux jeux sérieux, ils rendent la rééducation ludique et motivante et le niveau de difficulté du jeu s'adapte continuellement aux performances du patient. Ces deux technologies complémentaires sont donc prometteuses dans la rééducation des patients cérébro-lésés.

*Stéphanie Dehem, Gaëtan Stoquart, Vincenza Montedoro, Martin Edwards, Sophie Heins, Bruno Dehez, Thierry Lejeune*

**MOTS-CLÉS** ► Robotique, jeux sérieux, neuroéducation, AVC

Contribution of new technologies in motor and cognitive rehabilitation of brain-injured patients

Following cerebral injury, motor and cognitive disorders are common, and rehabilitation can prove challenging, for both patients and therapists. In recent years, robotics and serious games have been widely developed in this area in order to increase the functional recovery of patients. Robotics enable an intensification of therapy, assist patients in moving, and provide prompt feedback. As for the serious games, they make reeducation more funny and motivating; furthermore, the game's difficulty level continuously adapts to the patient's performances. These two complementary technologies do appear promising for the rehabilitation of brain-injured patients

#### KEY WORDS

Robotic, serious game, neurorehabilitation, stroke

## SOMMAIRE

---

**L'APPORT DE NOUVELLES TECHNOLOGIES DANS LA RÉÉDUCATION MOTRICE ET COGNITIVE DES PATIENTS CÉRÉBRO-LÉSÉS**

## AFFILIATIONS

---

Cliniques universitaires Saint-Luc,  
Service de médecine physique et réadaptation,  
Avenue Hippocrate 10,  
B-1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

---

Pr. Thierry Lejeune  
thierry.lejeune@uclouvain.be

## L'APPORT DE NOUVELLES TECHNOLOGIES DANS LA RÉÉDUCATION MOTRICE ET COGNITIVE DES PATIENTS CÉRÉBRO-LÉSÉS

### RÉÉDUCATION MOTRICE ET COGNITIVE DES PATIENTS CÉRÉBRO-LÉSÉS

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est la première cause d'incapacité permanente chez l'adulte. Les patients atteints d'un AVC peuvent présenter des troubles moteurs (pe diminution du contrôle moteur, parésie, spasticité, perte de dextérité) et des troubles cognitifs (pe héminégligence, ataxie, aphasie). Ces troubles justifient une rééducation intensive, précoce et prolongée. Des recommandations de bonnes pratiques ont été publiées en 2016 (1) : cette rééducation doit être intense, multidisciplinaire, orientée vers des tâches fonctionnelles et présenter des feedbacks au patient. Cependant, mettre en place et maintenir cette rééducation est un réel défi. D'une part, les systèmes de santé font face à une augmentation de l'incidence des AVC et des besoins en rééducation. Un nombre grandissant de patients ont besoin d'une rééducation plus intense dans un contexte économique difficile. D'autre part, pour les patients qui doivent s'investir dans un parcours thérapeutique long et exigeant pour récupérer et maintenir leurs capacités fonctionnelles. Souvent, leur motivation et leur adhérence diminuent avec le temps.

Les nouvelles technologies constituent un apport important pour appliquer les recommandations de bonne pratique, et faire face à ce défi. Parmi celles-ci, la robotique de rééducation et les jeux sérieux devraient permettre d'intensifier la rééducation et de maintenir la motivation tout au long du traitement, à un coût raisonnable.

### LA ROBOTIQUE DE RÉÉDUCATION

La robotique de rééducation est en pleine expansion ces dernières années. Les robots permettent une rééducation intense, fournissent de l'assistance en fonction des besoins du patient et lui présentent des feedbacks sur les mouvements accomplis. Une récente méta-analyse (2) a montré que la thérapie assistée par la robotique améliorerait la fonction et la force du membre supérieur des patients ayant présenté un AVC. Les robots de rééducation ont également l'avantage de pouvoir évaluer le patient de manière objective, quantitative et continue tout au long de la rééducation, y compris pendant les exercices (3). Le REAplan est un robot de rééducation du bras à effecteur distal développé au CEREM à l'UCL (J. Sapin & B. Dehez). Il permet des mobilisations de la main dans un plan horizontal. Il est muni d'une poignée pourvue de capteurs de force et de position, d'un moteur afin d'assister ou de perturber le mouvement du patient, d'un écran placé en face du patient pour lui présenter des feedbacks et d'un écran pour le thérapeute afin de programmer l'exercice (figure 1). Le REAplan est actuellement utilisé dans le service de médecine physique dans le cadre de différentes études cliniques.

### LES JEUX SÉRIEUX

Les jeux sérieux se définissent comme des jeux ayant un premier objectif autre que l'amusement. En rééducation, cet objectif est de favoriser la récupération fonctionnelle par le biais de jeux qui rendent la rééducation ludique (figure 2). Les thérapeutes augmentent ainsi la motivation

Figure 1



Illustration de REAplan

Figure 2



Illustration of a serious game

des patients et leur adhérence au traitement (4). Le caractère sérieux du jeu implique aussi sa capacité à s'adapter continuellement aux performances du patient. En effet, l'efficacité thérapeutique d'un exercice dépend de son taux de réussite (idéalement +/- 70%). Les exercices trop faciles ou trop difficiles n'engendrent aucun bénéfice fonctionnel et démotive le patient. Les jeux sérieux permettent également de prendre en compte les troubles cognitifs, comme par exemple l'héminégligence. Lorsque le patient ne détecte pas un stimulus, le système peut lui fournir des indices visuels, auditifs ou haptiques afin d'attirer son attention vers ce stimulus.

Ces jeux peuvent être utilisés sur différents supports. Il est possible de les utiliser sur des périphériques relativement bon marché et présents dans de nombreux de foyers (pe tablette, Kinect).

### COMBINAISON DE CES TECHNOLOGIES

Les robots de rééducation et les jeux sérieux sont donc deux technologies innovantes permettant d'améliorer la rééducation des troubles moteurs et cognitifs des patients cérébro-lésés. Leur complémentarité est à la base du projet ROBiGAME mené par une équipe de recherche multidisciplinaire des Cliniques universitaires Saint-Luc, de l'UCL et de l'UMons (financement « WB Health » de la

Région Wallonne). Son objectif est de développer un jeu sérieux pour les robots de rééducation du bras, prenant simultanément en charge les troubles moteurs et cognitifs. Le prototype est actuellement en test. Combinant les avantages de ces deux technologies, ROBiGAME devrait compléter l'arsenal thérapeutique à disposition des équipes de rééducation afin de promouvoir la récupération fonctionnelle des patients cérébro-lésés.

### RÉFÉRENCES

1. Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016;47(6):98-169.
2. Veerbeek JM, Langbroek-Amersfoort AC, van Wegen EE, Meskers CG & Kwakkel G. Effects of Robot-Assisted Therapy for the Upper Limb After Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair* 2017, Vol. 31(2) 107-121.
3. Gilliaux M, Lejeune TM, Detrembleur C, Sapin J, Dehez B, Selves C, et al. Using the robotic device reapiplan as a valid, reliable, and sensitive tool to quantify upper limb impairments in stroke patients. *J Rehabil Med.* 2014;46:117-25.
4. Cargnin D, D'Ornellas M & Cervi A. Evaluating the Impact of Player Experience in the Design of a Serious Game for Upper Extremity Stroke Rehabilitation. *Studies in Health Technology and Informatics.* 2015; 363-367.

# INNOVATIONS EN NÉPHROLOGIE QUE RETENIR DE 2016 ?

Le service de Néphrologie vous présente 3 innovations particulièrement marquantes de 2016. La première concerne la prise en charge de la polykystose rénale autosomique dominante, et notamment le tolvaptan, un médicament enregistré et remboursé, qui ralentit la progression de la maladie. Les 2 autres concernent d'une part les progrès dans le diagnostic des glomérulonéphrites extramembraneuses idiopathiques, en réalité souvent auto-immunes, et d'autre part l'espoir apporté par les programmes d'échanges de reins de donneurs vivants aux patients en attente de transplantation rénale.

*Nathalie Demoulin<sup>1,2</sup>, Anh Ho<sup>1</sup>, Nathalie Godefroid<sup>2,3</sup>, Caroline Clerckx<sup>4</sup>, Laurence Annet<sup>2,5</sup>, Yves Pirson<sup>1</sup>, Olivier Devuyst<sup>1,2</sup>, Michel Jadoul<sup>1,2</sup>, Selda Aydin<sup>2,6</sup>, Sylvie Goletti<sup>2,7</sup>, Johann Morelle<sup>1,2</sup>, Eric Goffin<sup>1,2</sup>, Michel Mourad<sup>2,8</sup>*

**MOTS-CLÉS** ► Polykystose rénale, tolvaptan, glomérulonéphrite extra-membraneuse, PLA2R, THSD7A, transplantation rénale, programme d'échange de rein de donneurs vivants

## Innovations in nephrology : what 2016 brought us

Here we present three important innovations in the nephrology field. The first one concerns the management of autosomal dominant polycystic kidney disease, and in particular the treatment by tolvaptan, a drug that slows down disease progression and is reimbursed in Belgium since 2016. The other two innovations presented are, on one hand, the progress made in the diagnosis and follow-up of idiopathic membranous nephropathy, which is often of autoimmune nature, and on the other hand, the hope raised by living kidney donor exchange programs for patients awaiting transplantation.

### KEY WORDS

Polycystic kidney disease, tolvaptan, membranous nephropathy, PLA2R, THSD7A, renal transplantation, living donor exchange program

## SOMMAIRE

### **POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE – ENFIN UN TRAITEMENT FREINANT SA PROGRESSION !**

*Nathalie Demoulin, Anh Ho, Nathalie Godefroid,  
Caroline Clerckx, Laurence Annet, Yves Pirson, Olivier  
Devuyst*

### **AVANCÉES DANS LA GLOMÉRULONÉPHRITE EXTRA-MEMBRANEUSE IDIOPATHIQUE : RÔLE DE L'AUTO-IMMUNITÉ ET CIBLES ANTIGÉNIQUES**

*Michel Jadoul, Selda Aydin, Sylvie Goletti,  
Johann Morelle, Nathalie Demoulin*

### **LE PROGRAMME D'ÉCHANGE DE REINS DE DONNEURS VIVANTS POUR LA TRANSPLANTATION RÉNALE : L'EXPÉRIENCE EN BELGIQUE**

*Eric Goffin, Michel Mourad*

## AFFILIATIONS

- 1 Service de Néphrologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles
- 2 Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Université catholique de Louvain, Bruxelles
- 3 Service de Pédiatrie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles
- 4 Service de Néphrologie, Cliniques Saint-Pierre Ottignies
- 5 Service de Radiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles
- 6 Service d'Anatomie Pathologique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles
- 7 Service de Microbiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles
- 8 Service de Chirurgie et Transplantation abdominale, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles

## CORRESPONDANCE

Pr. Michel Jadoul  
michel.jadoul@uclouvain.be

Pr. Eric Goffin  
eric.goffin@uclouvain.be

Dr. Nathalie Demoulin  
nathalie.demoulin@uclouvain.be

## POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE – ENFIN UN TRAITEMENT FREINANT SA PROGRESSION !

Nathalie Demoulin, Anh Ho, Nathalie Godefroid, Caroline Clerckx, Laurence Annet, Yves Pirson, Olivier Devuyst

### INTRODUCTION

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est la néphropathie héréditaire la plus fréquente, atteignant une personne sur 400-2000. La PKRAD est la cause de l'insuffisance rénale terminale chez environ 10% des patients dialysés ou transplantés rénaux, soit environ 50.000 personnes en Europe. Causée par une mutation dans un des gènes *PKD1* ou *PKD2*, la maladie se caractérise par le développement de multiples kystes rénaux, conduisant à une augmentation progressive de la taille des reins et à une destruction du parenchyme rénal. Plus de la moitié des patients atteignent le stade d'insuffisance rénale terminale avant l'âge de 65 ans. Les atteintes extra-rénales de la PKRAD sont principalement l'hypertension artérielle, le développement de kystes hépatiques (surtout chez la femme) et les anévrismes intracrâniens.

### LES NOUVEAUX TRAITEMENTS DE LA POLYKYSTOSE

Jusqu'il y a peu, la prise en charge de la PKRAD reposait exclusivement sur le traitement néphroprotecteur conventionnel, en privilégiant l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone pour traiter l'hypertension artérielle (1). Les avancées dans la connaissance de la physiopathologie de la PKRAD ont permis le développement de traitements ciblés, bloquant les voies de signalisation impliquées dans la progression de la néphropathie. Ainsi, le **tolvaptan**, un antagoniste sélectif du récepteur V2 de la vasopressine (ou hormone antidiurétique) dans le canal collecteur, diminue la concentration d'AMP cyclique intracellulaire, un médiateur central des phénomènes impliqués dans la formation et la progression des kystes. L'étude randomisée TEMPO 3:4 (à laquelle les Cliniques universitaires Saint-Luc ont participé très activement) a bien montré que le tolvaptan réduisait de moitié la progression de la croissance du volume rénal par rapport au placebo, sur une période d'observation de 3 ans. Le tolvaptan a également permis de freiner la progression de l'insuffisance rénale, avec une diminution de 30% du déclin de la fonction rénale.

Les sous-analyses de l'étude TEMPO ont montré que le bénéfice du tolvaptan était similaire selon le degré d'insuffisance rénale à l'inclusion (débit de filtration glomérulaire  $\geq 90$  vs 60-89 vs 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>,

ce dernier groupe ne représentant que moins de 20% des patients) (2). Par ailleurs, le bénéfice du tolvaptan était supérieur chez les patients présentant une suppression plus importante de l'osmolalité urinaire, ce qui souligne la pertinence du lien entre la voie de signalisation médiée par le récepteur V2 et la progression de la PKRAD (3). Les patients sous tolvaptan présentaient significativement moins de douleurs rénales, d'épisodes d'hématurie macroscopique et d'infections urinaires (4).

Sans surprise, les effets secondaires présentés par les patients sous tolvaptan reflètent son action aquarétique : pollakiurie, nycturie et soif. On a relevé une toxicité hépatique chez 5% des patients sous tolvaptan, réversible à l'arrêt du traitement, et sans facteur de risque identifié.

L'Agence Européenne des Médicaments (AEM) a approuvé en février 2015 l'utilisation du tolvaptan chez les « patients avec PKRAD rapidement progressive ayant une fonction rénale normale ou modérément réduite (débit de filtration glomérulaire  $\geq 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) », moyennant un suivi étroit de l'enzymologie hépatique (voir ci-dessous).

Parmi les autres traitements en cours d'évaluation, les **analogues de la somatostatine** (e.g. lanréotide) paraissent prometteurs. Ils sont déjà utilisés 'off-label' pour le traitement de la polykystose hépatique. Les Cliniques universitaires Saint-Luc ont acquis une importante expérience de ce traitement.

### DE NOUVEAUX SCORES POUR L'IDENTIFICATION DES PATIENTS À HAUT RISQUE DE DÉCLIN FONCTIONNEL RÉNAL

Par rapport à l'augmentation du volume rénal, l'altération de la fonction rénale est tardive dans l'évolution de la PKRAD. Le déclin du débit de filtration glomérulaire n'a donc une valeur pronostique qu'à un stade avancé de la maladie.

Tout récemment, deux nouveaux scores pronostiques ont été développés et validés dans de grandes cohortes :

1. Un score clinico-génétique (PROPKD score) basé sur le sexe, la survenue de l'hypertension ou d'une première complication urologique avant 35 ans, et le type de mutation *PKD1/PKD2* en cause. Le diagnostic moléculaire de la PKRAD devient plus accessible grâce aux techniques de séquençage à haut débit. La variabilité intra-familiale parfois

assez franche du phénotype rénal oblige cependant à postuler l'existence de facteurs additionnels (génétiques ou environnementaux) qui ne sont pas pris en compte dans ce score.

2. Un score basé sur le volume rénal total (VRT) à un âge donné, mesuré par résonance magnétique ou par scanner, et corrigé pour la taille. Le développement d'une méthode (ellipsoïde) pratique de quantification du VRT a rendu accessible cette technique chez les patients ayant une forme typique de polykystose, avec un temps d'analyse de 7 minutes, au lieu des 40 minutes nécessaires pour la planimétrie manuelle (gold standard). La vitesse de croissance du VRT (en moyenne, 5% par an) peut aussi être utilisée pour prédire l'évolution de la fonction rénale et s'avère donc un outil pronostique performant et accessible.

Ces nouveaux scores pronostiques, complétés par des marqueurs tels que l'osmolalité urinaire (Uosm) (3), nous permettent d'identifier les patients à haut risque de progression rapide, qui seront le plus à même de bénéficier des traitements disponibles. Ils ont d'ailleurs été repris dans les recommandations émises de l'ERA-EDTA (Société Européenne de Néphrologie) concernant l'identification des patients porteurs d'une PKRAD candidats au traitement par tolvaptan (5).

#### LE TOLVAPTAN, REMBOURSÉ EN BELGIQUE EN 2016

Le Jinarc® (tolvaptan) est remboursé en Belgique depuis début septembre 2016 pour le traitement des patients porteurs d'une polykystose rénale autosomique dominante, âgés de 18-50 ans, ayant un VRT > 750ml, un débit de filtration glomérulaire  $\geq 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> et à risque de progression rapide d'après le VRT corrigé pour la taille et à un âge donné (classification de la Mayo Clinic 2015: <http://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754>). La demande de remboursement (initiale et de renouvellement semestriel) doit être introduite par un néphrologue attaché à un hôpital universitaire. Le suivi mensuel de l'enzymologie hépatique est obligatoire pendant 18 mois puis 1x/3mois.

#### STANDARDISATION DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

Afin d'optimiser et de standardiser la prise en charge des patients porteurs de PKRAD, un panel d'experts internationaux, dont les professeurs Devuyst et Pirson, et de patients concernés par la PKRAD se sont réunis sous l'égide de KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), qui publie les guidelines mondiales en néphrologie. Leurs recommandations

en termes de prise en charge clinique et suggestions de domaines de recherche ont été publiées récemment (1). La création d'équipes multidisciplinaires prenant en charge les complications des patients (polykystose hépatique majeure, anévrysmes cérébraux, douleurs chroniques...) est encouragée. Nous nous y employons aux Cliniques Saint-Luc.

#### QUELQUES MOTS SUR LA PKRAD CHEZ LES ENFANTS

La PKRAD a toujours été considérée comme une maladie de l'adulte alors que les kystes se développent déjà en anténatal, avec une vitesse de croissance qui dépasse largement celle observée chez l'adulte. On a longtemps pensé que les kystes n'entraînaient pas de symptômes chez l'enfant. Il apparaît cependant que les manifestations de la maladie peuvent être précoces. Ainsi, 25 à 30% des enfants avec PKRAD présentent une hypertension artérielle, 23% une protéinurie et 10% une hématurie (6). Ces enfants peuvent développer une hypertrophie ventriculaire gauche même s'ils sont normotendus. Il semblerait qu'ils présentent en premier lieu une hypertension artérielle nocturne avec une perte du dip nocturne. Les enfants développant la maladie en anténatal ou avant 18 mois semblent évoluer vers une forme plus sévère. Il n'existe actuellement aucun consensus sur l'opportunité de tester et de suivre les enfants à risque de développer une PKRAD. Il faudrait pour ce faire pouvoir démontrer qu'un dépistage précoce et systématique dès l'enfance, et la mise en route de mesures thérapeutiques adaptées influencent positivement l'évolution au long cours de la maladie. Une étude multicentrique internationale évaluant la tolérance et l'efficacité du tolvaptan chez l'enfant à partir de 4 ans a débuté en septembre 2016, les Cliniques universitaires Saint-Luc y prendront part.

*En résumé, la PKRAD est une maladie menant à l'insuffisance rénale terminale chez bon nombre de patients et ayant un impact majeur sur leur qualité de vie. Le tolvaptan permet de ralentir la croissance kystique et donc le déclin fonctionnel rénal. Il est disponible en Belgique depuis septembre 2016 pour les patients à progression rapide. Nous disposons de plusieurs outils pronostiques permettant d'identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier des nouveaux traitements. La nécessité de tester et de suivre les enfants à risque de développer cette maladie n'a pas encore été démontrée mais le suivi de la tension artérielle semble important. Le développement de centres d'expertise et de cliniques multidisciplinaires s'avère indispensable à la prise en charge optimale et individualisée de chaque patient atteint de PKRAD.*

## RÉFÉRENCES

1. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, Gansevoort RT, Harris T, Horie S, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2015; 88: 17-27.
2. Torres VE, Hgashihara E, Devuyst O, Chapman AB, Gansevoort RT, Grantham JJ, et al. Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD stage: Results from the TEMPO 3:4 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 803-811.
3. Devuyst O, Chapman AB, Gansevoort RT, Hgashihara E, Perrone RD, Torres VE, et al. Urine Osmolality, Response to Tolvaptan, and Outcome in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: results from the TEMPO 3:4 Trial. *J Am Soc Nephrol* 2016.
4. Casteleijn NF, Blais JD, Chapman AB, Czerwiec FS, Devuyst O, Hgashihara E, et al. Tolvaptan and Kidney Pain in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Secondary Analysis from a Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: 210-219.
5. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, Birn H, Capasso G, Covic A, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 337-348.
6. Reddy BV, Chapman AB. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 31-42.

## AVANCÉES DANS LA GLOMÉRULONÉPHRITE EXTRA-MEMBRANEUSE IDIOPATHIQUE : RÔLE DE L'AUTO-IMMUNITÉ ET CIBLES ANTIGÉNIQUES

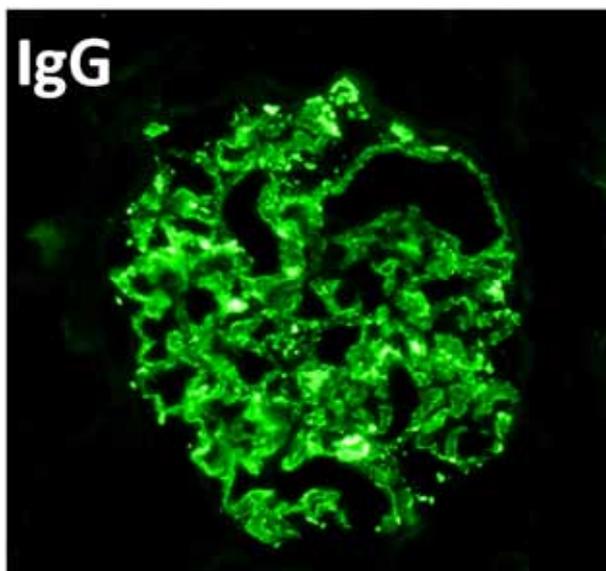
Michel Jadoul, Selda Aydin, Sylvie Goletti, Johann Morelle, Nathalie Demoulin

Le syndrome néphrotique est défini par une triade : protéinurie abondante ( $\geq 3.5$  g/24 h, ce qui correspond en pratique clinique à 4+ à la bandelette ou  $> 3$  g de protéines/g de créatinine sur un échantillon d'urine), hypoalbuminémie ( $< 3$  g/dL) et œdèmes. Ce syndrome signe l'existence d'une maladie glomérulaire, et peut être causé par le diabète, l'amylose AL (associée ou non au myélome multiple), le lupus érythémateux disséminé, et d'autres maladies affectant spécifiquement les reins. Hormis en cas de néphropathie diabétique évidente, le diagnostic étiologique d'un syndrome néphrotique de l'adulte nécessite la réalisation d'une biopsie rénale et une analyse histologique détaillée.

La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM), caractérisée en immunofluorescence par des dépôts de complexes immuns sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire (Figure), constitue la cause la plus fréquente de syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte. L'origine auto-immune de la GEM idiopathique était suspectée depuis plusieurs décennies sur base de modèles expérimentaux (néphrite de Heymann chez le rat), à côté des formes secondaires associées au virus de l'hépatite B, à certains cancers ou à des médicaments.

L'origine auto-immune de la GEM idiopathique fut démontrée par le groupe de David Salant à Boston en 2009, avec la mise en évidence d'une première cible antigénique. Cette équipe a ainsi identifié le récepteur de la phospholipase A2, un antigène exprimé à la surface des podocytes glomérulaires humains, comme cible des auto-anticorps constitutifs des complexes immuns déposés chez environ 70% des patients atteints de GEM idiopathique. Plusieurs travaux récents (1) ont démontré que ces anticorps circulants anti-PLA2R ont une bonne spécificité pour la GEM idiopathique auto-immune. Le titre d'anticorps

Figure



Immunofluorescence mettant en évidence les dépôts granuleux d'immunoglobuline G le long de la membrane basale glomérulaire chez un patient atteint de glomérulonéphrite extra-membraneuse à anticorps anti-PLA2R.

anti-PLA2R prédit en outre l'évolution de la maladie (peu de rémissions spontanées si le titre d'anti-PLA2R est élevé) et la réponse au traitement immunosuppresseur (association de corticostéroïdes et cyclophosphamide, cyclosporine, tacrolimus, voire rituximab). De façon intéressante, une

diminution voire une négativation du titre d'anti-PLA2R, spontanée ou sous immunosuppresseurs, précède de plusieurs mois l'amélioration de la protéinurie. Enfin, comme dans d'autres affections auto-immunes, le phénomène de spreading moléculaire vient d'être rapporté pour les anticorps anti-PLA2R : un changement d'épitope(s) cible(s) des anti-PLA2R au cours de l'affection va de pair avec une évolution défavorable (2).

Une équipe française a récemment identifié un autre antigène podocytaire, la Thrombospondine D7A (THSD7A), comme cible alternative des auto-anticorps dans les GEM idiopathiques. Les anti-THSD7A sont beaucoup plus rares (3%) que les anticorps anti-PLA2R, et principalement détectés chez des femmes. Cependant, deux points concernant les anti-THSD7A méritent d'être soulignés. Premièrement, dans un cas de GEM avec présence d'anticorps anti-THSD7A, une rémission de la maladie a été obtenue après le traitement par chimiothérapie d'un carcinome de la vésicule biliaire, diagnostiqué simultanément (3). L'examen immunohistochimique a montré une expression abondante de THSD7A au sein de la tumeur biliaire et des métastases ganglionnaires, mais pas dans le tissu sain avoisinant. Il est dès lors possible qu'une partie des GEM idiopathiques à anti-THSD7A soient en réalité paranéoplasiques. Ensuite, une observation clinique toute récente a montré, qu'un titre élevé d'anti-THSD7A au moment de la transplantation rénale était associé à une récurrence de GEM sur le greffon rénal. L'antigène THSD7A étant exprimé par les podocytes glomérulaires murins, les auteurs ont en outre pu montrer que l'injection d'anticorps anti-THSD7A humains chez la souris induit des lésions rénales typiques de GEM et une protéinurie. Cette observation conforte le rôle pathogène direct des anticorps anti-THSD7A (4).

En conclusion, après des décennies de stagnation, la recherche consacrée aux GEM idiopathiques progresse très rapidement, avec des retombées cliniques évidentes. Ces développements modifient profondément la prise en charge des patients atteints de GEM idiopathique, du bilan étiologique initial au suivi régulier ultérieur. Aux Cliniques universitaires Saint-Luc, le dosage des anticorps circulants anti-PLA2R et la recherche des dépôts glomérulaires de PLA2R sont effectués en routine, par ELISA (méthode quantitative) et par immunohistochimie, respectivement. La recherche des anticorps circulants anti-THSD7A (par immunofluorescence indirecte, méthode semi-quantitative) (5) et de l'antigène correspondant sur la biopsie devrait suivre sous peu.

## RÉFÉRENCES

1. Cattran DC, Brenchley PE. Membranous nephropathy : integrating basic science into improved clinical management. *Kidney Int* 2017, Jan 5 : pii: S0085-2538(16)30617-2. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.048.
2. Seitz-Polski B, Dolla G, Payré C, Girard CA, Polidori J, Zorzi K et al. Epitope Spreading of Autoantibody Response to PLA2R Associates with Poor Prognosis in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 1517-1533.
3. Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, Zahner G, Tomas NM, Meyer-Schwesinger C, et al. A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2016; 374: 1995-1996.
4. Tomas NM, Hoxha E, Reinicke AT, Fester L, Helmchen U, Gerth J, et al. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy. *J Clin Invest* 2016; 126: 2519-2532.
5. Hoxha E, Beck LH Jr, Wiech T, Tomas NM, Probst C, Mindorf S, et al. An Indirect Immunofluorescence Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Specific Antibodies in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 520-531.

## LE PROGRAMME D'ÉCHANGE DE REINS DE DONNEURS VIVANTS POUR LA TRANSPLANTATION RÉNALE : L'EXPÉRIENCE EN BELGIQUE

Eric Goffin, Michel Mourad

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale, permettant une meilleure qualité de vie et une espérance de vie allongée aux patients urémiques, en comparaison à la dialyse. La transplantation rénale se fait à partir d'un rein de donneur décédé ou à partir d'un rein de donneur vivant, apparenté ou non. Malheureusement, il existe depuis de nombreuses années une pénurie de reins de donneurs décédés (1) partout en Europe si bien que la transplantation de rein de donneur vivant est encouragée chaque fois que cela est possible. Les avantages d'une greffe de rein à partir d'un donneur vivant sont nombreux : pour le receveur,

possibilité d'une intervention pré-emptive, c'est-à-dire avant le début de la dialyse, certitude de recevoir un rein d'excellente qualité et de bénéficier d'une préparation chirurgicale et immunologique extensive, et instauration éventuelle du traitement immunosuppresseur avant l'intervention chirurgicale ; les bénéfices pour le donneur sont principalement d'éviter ou d'interrompre la dialyse chez le receveur, mais également d'ordre moral (estime de soi, service rendu ...). En outre, le nombre de patients en liste d'attente pour une transplantation rénale par rein de donneur décédé va ainsi être réduit. Cependant, dans certains cas, le candidat-donneur ne peut être retenu en

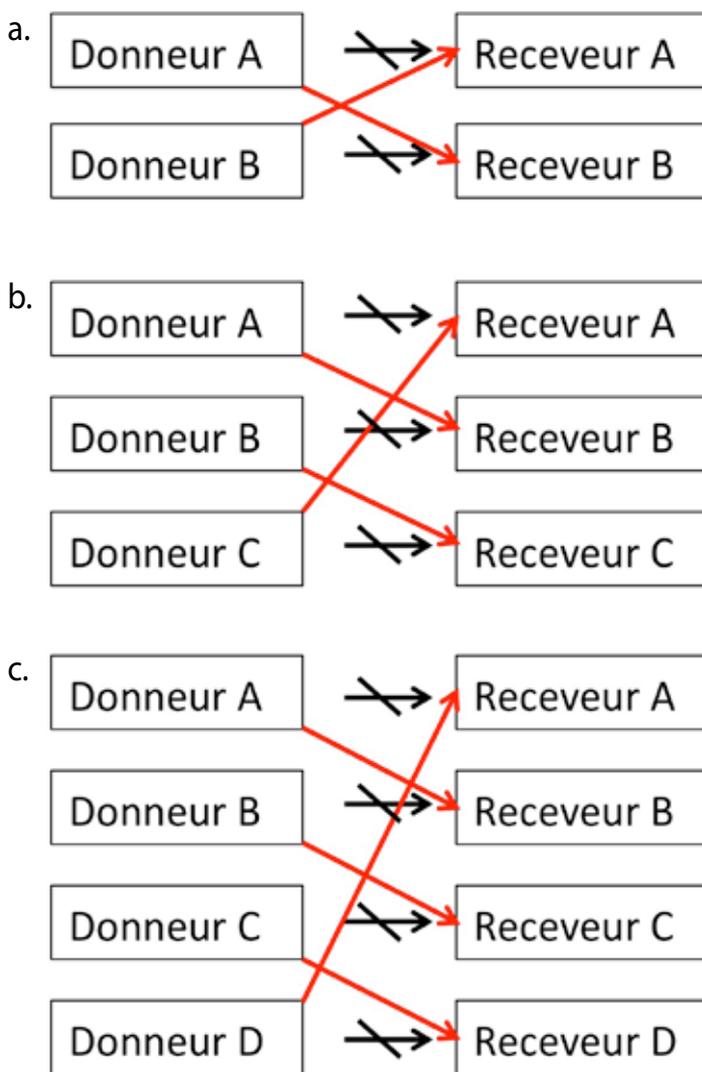
raison d'une incompatibilité dans les groupes sanguins ABO ou en raison de la présence d'anticorps anti-HLA chez le receveur dirigés contre son donneur. C'est pour permettre de retenir la candidature de ces donneurs récusés au don de rein qu'un programme d'échanges de reins a été mis sur pied dans la plupart des programmes de greffe actuels dans le monde (2-3). Le principe en est extrêmement simple : le donneur A ne peut donner son rein à son receveur A ; il en va de même dans le couple B. Il est dès lors proposé au donneur A de donner son rein au receveur B alors que le donneur B donne en même temps son rein au receveur A. Des chaînes d'échanges plus complexes peuvent aussi être bâties selon les caractéristiques des couples en présence selon un modèle informatique complexe élaboré à Eurotransplant (fig) (4). Bien sûr, toutes ces propositions d'échanges respectent les critères cliniques et immunologiques élémentaires requis pour une transplantation d'organe.

Les premiers échanges de reins de donneurs vivants dans le monde basés sur ces principes ont été réalisés dès 2004 aux Pays-Bas (5) ; les néerlandais ayant effectués à ce jour 263 transplantations de reins « échangés » entre donneurs vivants. Des programmes actifs similaires existent actuellement aux USA, Canada, Australie, Corée et dans la plupart des pays européens ; ces programmes sont encouragés par les sociétés nationales de transplantation et par les autorités de santé. Une chaîne « record » permettant la réalisation de 30 greffes a d'ailleurs été décrite aux USA par le New York Times en 2012 (6).

Et en Belgique ? Un programme similaire d'échange de reins de donneurs vivants est également actif depuis quelques années. Des travaux préliminaires sur le sujet avaient débuté dès Septembre 2006 sous l'égide de la Société Belge de Transplantation avec finalisation d'un protocole complet en Novembre 2007. Ce protocole, accepté par les 7 centres belges de transplantation, est en accord total avec la législation belge sur le don de rein à partir d'un donneur vivant. L'analyse des possibilités d'échanges de rein entre les différents couples, ce qui est appelé un « run », se fait à Eurotransplant. Si un échange entre 2 couples est possible, les donneurs et receveurs sont hospitalisés dans leur centre de greffe respectifs et les reins des donneurs sont acheminés de l'hôpital « préleveur » vers l'hôpital « greffeur » (les distances en Belgique étant relativement courtes, le temps d'ischémie du greffon n'est jamais très long). Evidemment les procédures de prélèvement, et donc de greffe, doivent être effectuées de façon simultanée dans les 2 hôpitaux. Les médecins responsables du programme dans chaque hôpital doivent s'assurer de l'anonymat des donneurs et receveurs, ainsi que du caractère équitable de l'échange afin de garantir un maximum de chances de succès aux 2 paires. Enfin, il n'y a pas de compensation financière prévue pour les donneurs et receveurs impliqués.

Un certain nombre de principes de base ont également été ajoutés dans ce programme pour en assurer la pérennité : 1. favoriser un maximum d'échanges entre couples à chaque « run » ; 2. favoriser des échanges avec groupes sanguins

Figure



Le donneur A ne peut donner son rein à son receveur A ; il en va de même dans le couple B. Il est dès lors proposé au donneur A de donner son rein au receveur B alors que le donneur B donne en même temps son rein au receveur A (a).

Des chaînes d'échanges plus complexes peuvent aussi être bâties (b et c).

Les flèches noires représentent l'impossibilité de don dans un couple ; les flèches rouges représentent les propositions d'échanges de rein.

identiques (A vers A, O vers O) plutôt que compatibles (O vers A,..) ; 3. priorité est donnée aux patients avec probabilité faible de trouver une compatibilité HLA ; 4. favoriser les chaînes courtes ; 5. ne pas dépasser une différence d'âges > 15 ans entre les couples.

L'évaluation des donneurs et receveurs se fait dans chaque centre transplantateur selon les procédures habituelles de ce centre. Il est possible à chaque centre participant de demander des renseignements cliniques, immunologiques ... supplémentaires pour s'assurer de l'équité de l'échange et même, de refuser l'échange proposé, le cas échéant. Les patients, donneur et receveur, doivent signer un consentement éclairé au moment de l'inscription au programme d'échange en présence d'un témoin. Les patients candidat-receveurs sont habituellement inscrits en liste d'attente Eurotransplant pour une greffe à partir d'un rein de donneur décédé en même temps qu'ils participent au programme d'échange.

Les premiers essais d'échanges en Belgique ont eu lieu en Avril 2013 et impliquaient 6 couples ; depuis 2015, 3 à 4 « run » sont effectués annuellement et impliquent habituellement 18 à 20 couples. Lors de la dernière analyse, les raisons de participation au programme d'échange étaient une incompatibilité ABO et la présence d'anticorps spécifiques contre le receveur dans 56 et 44 % des cas, respectivement. Les donneurs étaient le conjoint (77 %), un parent (7 %), un frère ou une sœur (8 %), un beau-frère (4 %) ou un ami (4 %).

À ce jour, 7 greffes ont pu être réalisées grâce à ce système d'échange : 2 fois un échange simple entre 2 couples et une fois, un échange entre 3 couples. Le temps d'ischémie a varié entre 2 heures 31 minutes pour la procédure la plus courte et 4 heures 5 minutes, pour la plus longue. Aucune complication n'est survenue. Cinq greffons sont actuellement parfaitement fonctionnels ; deux greffons ont malheureusement été perdus à la suite de multiples rejets.

Ce programme d'échange de reins à partir de donneurs vivants est donc une expérience intéressante pour augmenter les possibilités de greffe rénale en Belgique. Ce challenge n'est possible que grâce à une collaboration excellente entre tous les centres belges de greffe, et avec Eurotransplant. Une information régulière des médecins généralistes et néphrologues, des autorités de la santé et du grand public est indispensable pour faire connaître et développer ce programme.

## Références

1. <https://www.eurotransplant.org/cms/>. Eurotransplant annual report 2016.
2. Rapaport FT. The case for a living emotionally related international kidney donor exchange registry. *Transplant Proc* 1986 ; 18 (Suppl. 2) : 5-9.
3. Ferrari P, Weimar W, Johnson RJ, Lim WH, Tinckam KJ. Kidney paired donation: principles, protocols and programs. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ; 30 : 1276-1285.
4. De Klerk M, Van Der Deijl WM, Witvliet MD, Haase-Kromwijk BJ, Claas FH, Weimar W. The optimal chain length for kidney paired exchanges: an analysis of the Dutch program. *Transpl Int* 2010 ; 23 : 1120-1225.
5. De Klerk M, Keizer KM, Claas FH, Witvliet M, Haase-Kromwijk BJ, Weimar W. The Dutch national living donor kidney exchange program. *Am J Transplant* 2005 ; 5 : 2302-5.
6. Sack K. Sixty lives, 30 kidneys, all linked. *Ney York Times* Feb 18, 2012 : 2302-2305.

# LIPITOR<sup>®</sup>

# TOTALIP<sup>®</sup>

LIPITOR 10 mg x 28 comprimés	€ 9,17	TOTALIP 10 mg x 30 comprimés	€ 9,68
LIPITOR 10 mg x 84 comprimés	€ 15,19	TOTALIP 10 mg x 100 comprimés	€ 13,58
LIPITOR 20 mg x 28 comprimés	€ 10,74	TOTALIP 20 mg x 30 comprimés	€ 12,00
LIPITOR 20 mg x 84 comprimés	€ 24,49	TOTALIP 20 mg x 100 comprimés	€ 25,55
LIPITOR 40 mg x 84 comprimés	€ 24,49	TOTALIP 40 mg x 100 comprimés	€ 25,46
LIPITOR 80 mg x 98 comprimés	€ 24,46	TOTALIP 80 mg x 100 comprimés	€ 25,07

**PROTECTION**  
cardiovasculaire pour vos patients hyperlipidémiques<sup>1-11</sup>



Parce que l'avenir appartient à vos patients

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Lipitor 10 mg comprimés pelliculés - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Totalip 10 mg comprimés pelliculés - Totalip 20 mg comprimés pelliculés - Totalip 40 mg comprimés pelliculés - Totalip 80 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notoire. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 10 mg contient 27,25 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 20 mg contient 54,50 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 40 mg contient 109,00 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 80 mg contient 218,00 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 5,6 mm avec la mention « 10 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 7,1 mm avec la mention « 20 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 9,5 mm avec la mention « 40 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 11,9 mm avec la mention « 80 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. **DONNÉES CLINIQUES :** Indications thérapeutiques : Hypercholestérolémie : Lipitor/Totalip est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. Lipitor/Totalip est également indiqué pour diminuer les taux de total-C et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. Prévention des maladies cardiovasculaires : Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à risque élevé de survenue d'un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risques. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : Avant de commencer un traitement par Lipitor/Totalip, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard, ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par Lipitor/Totalip. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-C, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient. La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra être effectuée en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour. **Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte) :** Une dose de 10 mg d'atorvastatine en une seule prise est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après deux semaines de traitement, l'effet maximum étant généralement atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé. **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote :** Le traitement par Lipitor/Totalip doit débuter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40 mg d'atorvastatine une fois par jour. **Hypercholestérolémie familiale homozygote :** Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1). Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires :** Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cible du (LDL-) cholestérol fixés par les recommandations en vigueur. **Insuffisance rénale :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4). **Insuffisance hépatique :** Lipitor/Totalip doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Lipitor/Totalip est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3). **Personnes âgées :** Chez les patients âgés de plus de 70 ans traités aux doses recommandées, l'efficacité et la sécurité d'emploi sont similaires à celles observées dans la population générale. **Population pédiatrique :** **Hypercholestérolémie :** L'utilisation pédiatrique doit uniquement être mise en oeuvre par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès. Pour les patients avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour (voir rubrique 5.1). La dose peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour en fonction de la réponse et de la tolérance. Les doses doivent être individualisées en fonction de l'objectif thérapeutique recommandé. Des ajustements doivent être faits à intervalles de 4 semaines ou plus. L'augmentation de la dose jusqu'à 80 mg par jour est étayée par des données d'études chez les adultes et par des données cliniques limitées chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (voir rubriques 4.8 et 5.1). Il n'existe que des données limitées d'efficacité et de sécurité, dérivées d'études en ouvert, chez les enfants âgés de 6 à 10 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (voir rubrique 5.1). L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation posologique ne peut être faite. D'autres formes pharmaceutiques/doses peuvent être plus appropriées pour cette population. **Mode d'administration :** Lipitor/Totalip est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quel que soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas. **Contre-indications :** Lipitor/Totalip est contre-indiqué chez les patients : - Présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexplicables des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale. - Chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables (voir rubrique 4.6). **Effets indésirables :** Les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par Lipitor/Totalip, 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo. Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issus d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit. Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent (≥ 1/100, < 1/10), < 1/100, < 1/1000, < 1/10000, < 1/100000, < 1/1000000; très rare (< 1/100000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Infections et infestations : Fréquent : nasopharyngite. Affections hématologiques et du système lymphatique : Rare : thrombocytopénie. Affections du système immunitaire : Fréquent : réactions allergiques. Très rare : anaphylaxie. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : hyperglycémie. Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie. Affections psychiatriques : Peu fréquent : cauchemars, insomnie. Affections du système nerveux : Fréquent : céphalées. Peu fréquent : vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie. Rare : neuropathie périphérique. Affections oculaires : Peu fréquent : vision floue. Rare : troubles visuels, de l'oreille et du labyrinthe. Peu fréquent : acouphènes. Très rare : perte d'audition. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis. Affections gastro-intestinales : Fréquent : constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée. Peu fréquent : vomissements, douleur abdominale haute et basse, éructation, pancréatite. Affections hépatobiliaires : Peu fréquent : hépatite. Rare : cholestase. Très rare : insuffisance hépatique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquent : urticaire, éruption cutanée, prurit, alopecie. Rare : oedème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Fréquent : myalgie, arthralgie, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale. Peu fréquent : douleur cervicale, fatigue musculaire. Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture. Fréquence indéterminée : myopathie néo-vasculaire à médiation auto-immune (voir la rubrique 4.4). Affections des organes de reproduction et du sein : Très rare : gynécomastie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur thoracique, oedème périphérique, fatigue, pyrexie. Investigations : Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase. Peu fréquent : leucocyturie. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant Lipitor/Totalip. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par Lipitor/Totalip. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous Lipitor/Totalip, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par Lipitor/Totalip (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique :** Les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans traités par l'atorvastatine ont présenté, en matière d'effets indésirables, un profil similaire à celui des patients traités par le placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les deux groupes, quelle que soit l'évaluation de leur causalité, étaient des infections. Aucun effet cliniquement significatif sur la croissance et la maturité sexuelle n'a été observé lors d'une étude d'une durée de 3 ans basée sur l'évaluation de la maturité et du développement globaux, sur l'évaluation du stade de Tanner et sur les mesures de la taille et du poids. Chez les patients pédiatriques, le profil de sécurité et de tolérance était similaire au profil de sécurité de l'atorvastatine connu chez les adultes. La base de données clinique de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 520 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 121 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 392 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'enfant sont identiques à ceux chez l'adulte. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines - Troubles sexuels. - Dépression. - Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4). - Diabète sucré : la fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (diabète à jeun ≥ 5,6 mmol/l, IMC > 30kg/m<sup>2</sup>, triglycérides élevés, antécédents d'hypertension). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Lipitor 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184082 - Lipitor 10 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307727 - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184073 - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307736 - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184064 - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307745 - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE232933 - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307754 - Totalip 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401064 - Totalip 10 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401073 - Totalip 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401091 - Totalip 20 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401107 - Totalip 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401116 - Totalip 40 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401125 - Totalip 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401143 - Totalip 80 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401152 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION : LIPITOR :** Date de première autorisation: Lipitor 10 mg, Lipitor 20 mg et Lipitor 40 mg: 23 juin 1997 - Lipitor 80 mg: 11 mars 2002 - Date de renouvellement de l'autorisation: 30 mars 2013. **TOTALIP :** Date de première autorisation: 12 octobre 2011 - Date de renouvellement de l'autorisation: 30 mars 2013 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 11/2016. Sur prescription médicale

170075 - Feb 2017



1. Pedersen TR et al. JAMA 2005;292(19):2437-45. 2. Sever PS et al. Lancet 2003;361(9364):1149-58. 3. Colhoun HM et al. Lancet 2004;364(9435):685-96. 4. LaRosa JC et al. N Engl J Med 2005;352(14):1425-35. 5. Cannon CP et al. N Engl J Med 2004;350(15):1495-504. 6. Koren MJ, et al. J Am Coll Cardiol 2004;44(9):1772-79. 7. Schwartz GG et al. JAMA 2001;285(13):1711-18. 8. Athyros VG et al. Curr Med Res Opin 2002;18(4):220-28. 9. Wannan C et al. N Engl J Med 2005;353(3):238-48. 10. Knopp RH et al. Diabetes Care 2006(7);29:1478-85. 11. Amarencu P et al. N Engl J Med 2006;355(6):549-59



# INNOVATIONS EN NEUROCHIRURGIE QUE RETENIR DE 2016 ?

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

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

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

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

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

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

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

#### KEY WORDS

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

## SOMMAIRE

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

## AFFILIATIONS

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

## CORRESPONDANCE

Pr. Christian Raftopoulos  
christian.raftopoulos@uclouvain.be

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

### INTRODUCTION

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

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

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

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

### MÉTHODOLOGIE

Nous avons obtenu l'accord du comité d'éthique sous le numéro N°B40320111681.

#### Population

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

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

#### Préparation de la greffe

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

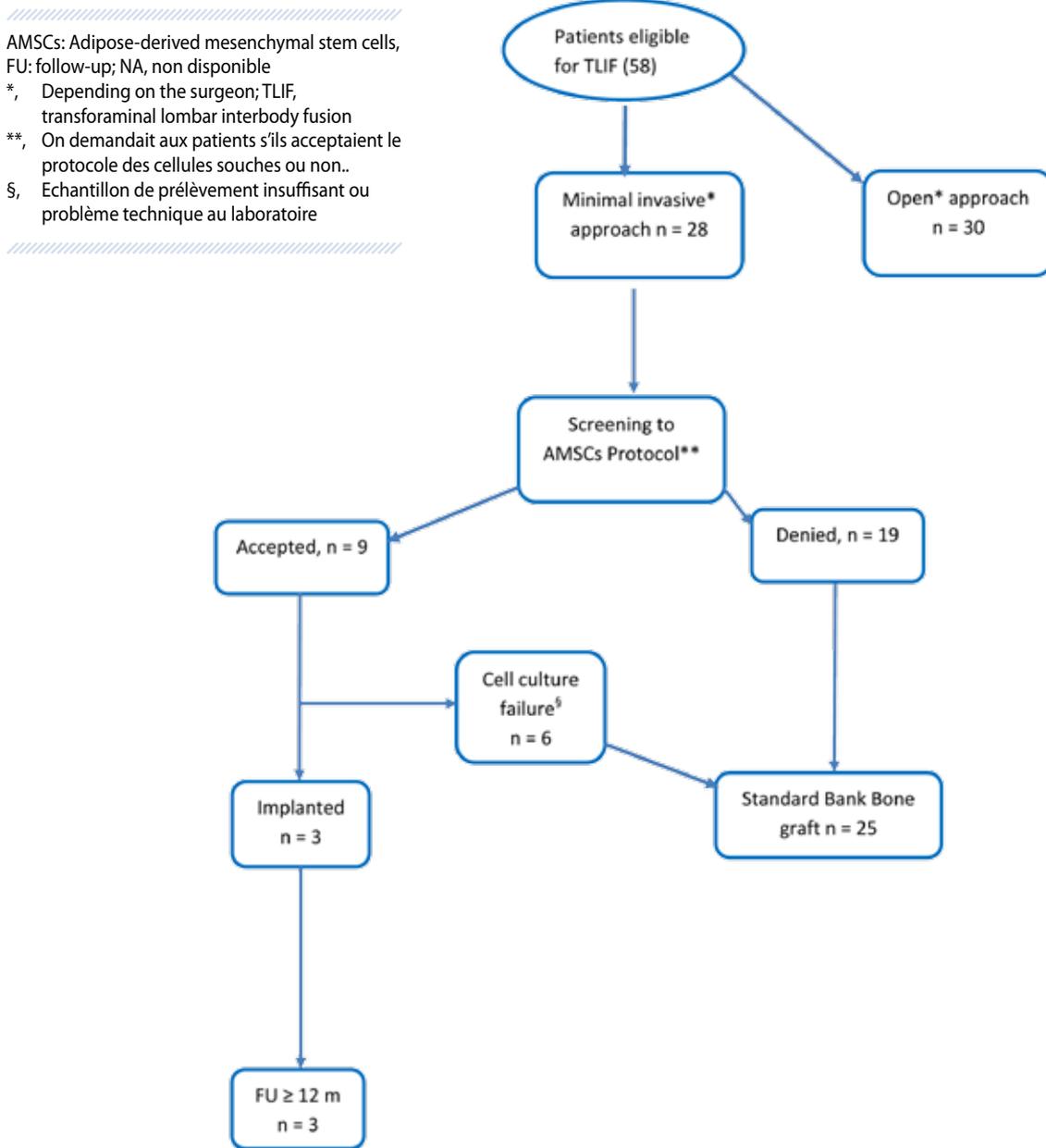
L'obtention finale de la greffe 3D a comporté plusieurs étapes :

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

#### La technique chirurgicale

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

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



### Évaluation clinique

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

### Évaluation radiologique de la fusion

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

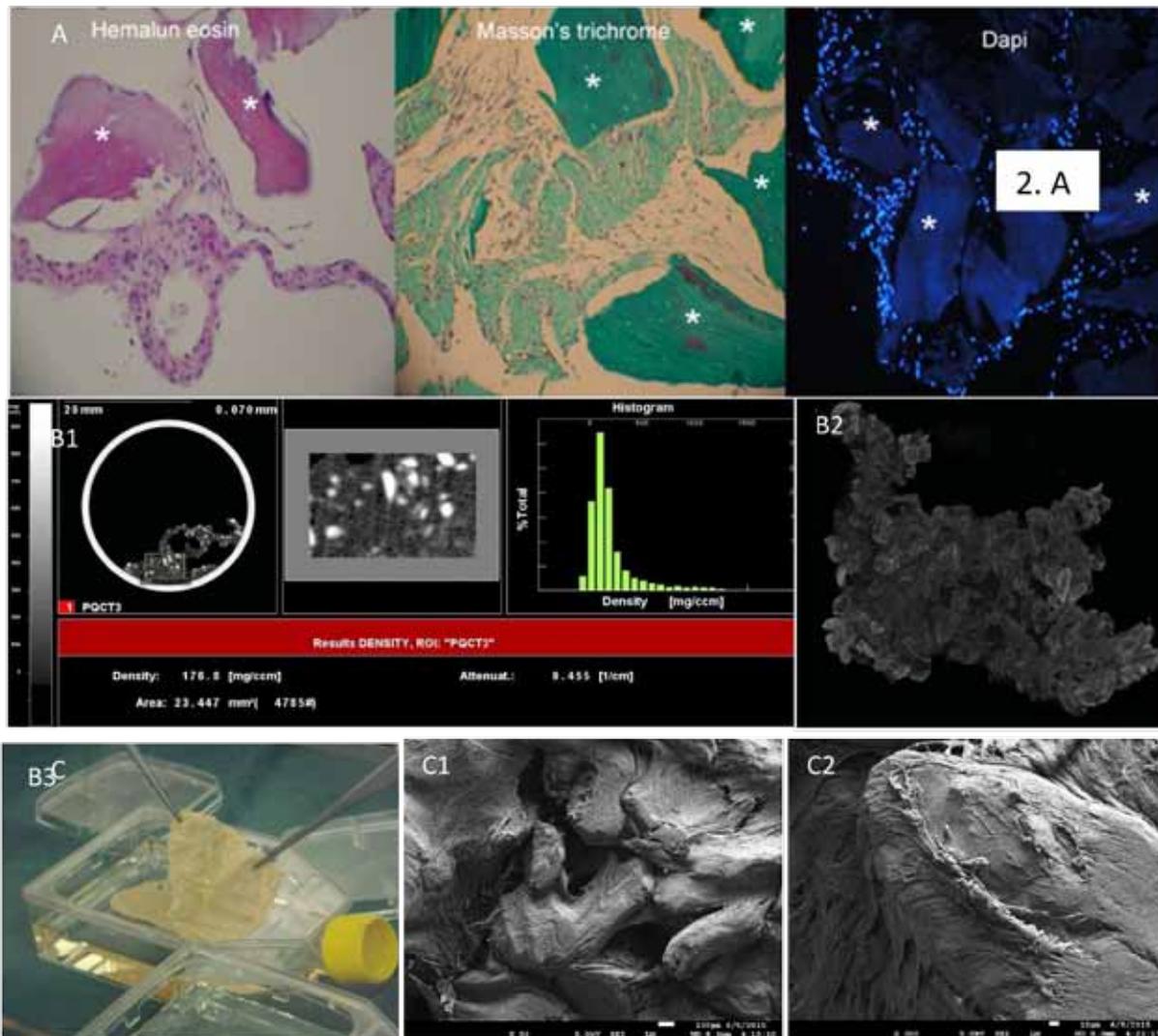
trabéculaire s'étendant d'un plateau vertébral vers l'espace discal sans former de pont continu; le grade 2A est l'esquisse de bourgeon osseux à partir des plateaux vertébraux et le grade 1 est l'absence d'évidence de formation d'os trabéculaire à partir des plateaux vertébraux (33).

### RÉSULTATS

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

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

Figure 2



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

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

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

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

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

## DISCUSSION

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

**Tableau 1 : Données démographiques des patients**

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

DDD, degenerative disk disease

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

SD, Standard deviation standard

TLIF, transforaminal lumbar interbody fusion

Tous les chiffres entre les parenthèses sont des pourcentages

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

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

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

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

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

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

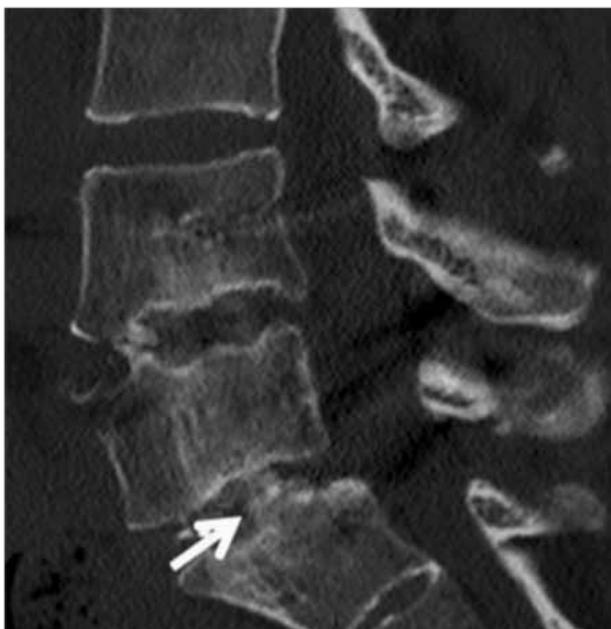
AMSCs, adipose-derived mesenchymal stem cells

Nb, nombre

m, mois

Tous les chiffres entre les parenthèses sont des pourcentages.

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



## CONCLUSION

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

## ABBREVIATIONS

AMSCs: adipose-derived mesenchymal stem cells

BMPs: bone morphogenetic proteins

CT: computed tomography

DBM: demineralized bone matrix

GMP: good manufacturing practice

MI-TLIF: minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion

ODI: oswestry disability index

VAS: visual analog scale

## REFERENCES

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

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

# INNOVATIONS EN ONCOLOGIE MÉDICALE QUE RETENIR DE 2016 ?

Les avancées en oncologie médicale sont encore nombreuses en 2016. Nous avons décidé de mettre en lumière quelques-unes de ces avancées. Tout d'abord, une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs CDK4/6 (palbociclib, ribociclib), suscite l'engouement. Lorsqu'ils sont associés à une hormonothérapie, la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique exprimant des récepteurs aux œstrogènes est augmentée de plusieurs mois. Deuxièmement, les inhibiteurs PARP (niraparib) qui bloquent un des deux mécanismes de réparation de l'ADN, sont actifs chez toutes les patientes récidivant d'un cancer de l'ovaire ayant répondu à une chimiothérapie à base de sel de platine. Finalement, l'immunothérapie est devenue une thérapeutique essentielle pour le traitement des cancers et certaines courbes de survie suggèrent que probablement certains patients pourraient être guéris. L'ipilimumab, un anticorps anti CTLA-4, augmente la survie des mélanomes stade III opérés et à haut risque de rechute. La combinaison d'anticorps anti-PD1 et anti-CTLA-4 est plus efficace que les monothérapies dans le mélanome métastatique. Les anticorps anti-PD1 deviennent un standard dans le traitement du cancer tête et cou, du rein et du poumon. L'administration de ces anticorps est associée à une toxicité bien spécifique, une toxicité auto-immune qui peut être redoutable voire fatale si elle n'est pas reconnue et prise en charge rapidement. Tous ces traitements sont disponibles à l'Institut Roi Albert II.

*Jean-François Baurain, Jean-Pascal Machiels, François Duhoux*

**MOTS-CLÉS** ► Immunothérapie, inhibiteurs PARP, inhibiteurs CDK4/6, mélanome, cancer de l'ovaire

## Hope for cancer patients due to immunotherapy and the advent of new targeted therapies

Major advances in medical oncology were observed in 2016. This article highlights some of these advances. Firstly, a new therapeutic class, the CDK4/6 inhibitors (palbociclib, ribociclib), was discovered, arousing major interest. When combined with hormone therapy, these inhibitors were shown to increase overall survival of ER-positive metastatic breast cancer patients by several months. Secondly, PARP inhibitors (niraparib) that block one of the two DNA repair mechanisms were shown active in all relapsing ovarian cancer patients with a response to platinum-based chemotherapy. Finally, immunotherapy is now generally regarded as an essential therapeutic modality in the treatment of cancer, with shapes of some survival curves suggesting that some patients could be definitely cured. Ipilimumab, an anti-CTLA-4 antibody, was shown able to increase the global survival of resected Stage III melanoma patients at high risk of relapse. The combination of anti-PD1 and CTLA-4 antibodies proved superior to the respective monotherapies in the treatment of metastatic melanoma. Anti-PD1 antibodies currently represent the standard of care in the treatment of metastatic head and neck cancers, kidney cancers, and lung cancers. The administration of these antibodies was associated with a very specific, autoimmune toxicity, which was at times severe or even fatal if not recognized and treated early. All these treatments are presently accessible at the King Albert II Cancer Institute.

### KEY WORDS

Immunotherapy, PARP inhibitors, CDK 4/6 inhibitors, melanoma, ovarian cancer

## SOMMAIRE

**ESPÉRANCE POUR LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER GRÂCE À L'IMMUNOTHÉRAPIE ET À L'AVÈNEMENT DE NOUVELLES THÉRAPIES CIBLÉES**

## AFFILIATIONS

Service d'Oncologie Médicale,  
Institut Roi Albert II,  
Cliniques universitaires Saint-Luc,  
Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

## CORRESPONDANCE

Pr. Jean-François Baurain  
jean-francois.baurain@uclouvain.be

## ESPÉRANCE POUR LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER GRÂCE À L'IMMUNOTHÉRAPIE ET À L'AVÈNEMENT DE NOUVELLES THÉRAPIES CIBLÉES

### INTRODUCTION

La route est encore longue pour nos patients atteints d'un cancer métastatique mais chaque mois qui passe leur apporte plus d'espoir suite à l'avènement de nouveaux médicaments efficaces. Notre arsenal thérapeutique s'est encore étoffé en 2016 et le pronostic de certains cancers ou sous-types de cancers change favorablement. Nous pouvons classer nos médicaments en trois grandes catégories différentes : la **chimiothérapie** qui s'attaque à toutes les cellules se divisant ; les **thérapies ciblées** qui comme leur nom l'indique ciblent des protéines impliquées dans la carcinogenèse des cancers ; et enfin l'**immunothérapie** qui va activer les propres défenses immunitaires du patient afin de détruire son cancer.

### NOUVEAUTÉS DANS LES THÉRAPIES CIBLÉES

#### Les Inhibiteurs CDK4/6 dans le cancer du sein métastatique

La prolifération cellulaire incontrôlée est l'une des caractéristiques majeures du cancer. La dérégulation du contrôle du cycle cellulaire et l'activation de kinases dépendant des cyclines (CDKs) promeut la progression dans le cycle cellulaire. En particulier, les CDK4/6 jouent un rôle important dans la transition de la phase G1 vers la phase S (1). Trois inhibiteurs sélectifs de CDK4/6 sont actuellement en cours de développement : le palbociclib, le ribociclib et l'abemaciclib. Ils sont tous administrés par voie orale.

Cette année, deux études de phase III ont démontré que l'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 à une hormonothérapie augmentait la survie sans progression (PFS) des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique naïf de tout traitement. L'étude Paloma-2 a ainsi démontré que les patientes traitées avec une combinaison de letrozole et de palbociclib (Ibrance®, Pfizer) avaient une PFS médiane de 24,8 mois, ce qui constitue une amélioration statistiquement significative par rapport aux 14,5 mois obtenus avec le letrozole seul (HR = 0,58,  $p < 0,000001$ ) (2). Des résultats similaires ont été obtenus avec le ribociclib dans l'étude Monaleesa-2 : en effet, les patientes traitées par letrozole seul avaient une PFS médiane de 14,7 mois (très similaire au bras contrôle de l'étude Paloma-2), alors que la PFS médiane n'était pas encore atteinte pour les patientes traitées par une combinaison de letrozole et de ribociclib (HR = 0,56,  $p < 0,000001$ ) (3). Les effets secondaires induits par ces deux molécules sont très modérés, et consistent essentiellement en une neutropénie, très rarement fébrile (moins de 2% des patientes).

L'engouement de la communauté oncologique pour cette nouvelle classe thérapeutique est grand, puisqu'il s'agit là d'un traitement très efficace et peu toxique. Il faut toutefois noter que les données générées jusqu'à présent n'ont pas encore démontré d'avantage en survie globale pour ces molécules. Actuellement, le palbociclib et le ribociclib sont disponibles en Belgique dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel pour le premier et d'une étude de phase IIIb pour le second. L'abemaciclib est quant à lui encore en cours d'étude vs placebo dans des protocoles de phase III. La question du coût de ces traitements sera très prochainement à l'ordre du jour en Belgique, et on estime que ces molécules seront commercialisées à un prix d'environ 4.000 EUR par mois. Etant donné que tous les sous-groupes de patientes tirent un bénéfice de ce traitement, il sera très difficile de restreindre l'accès à ces molécules sur base d'arguments scientifiques. Il s'agit là d'un challenge qui se pose pour un nombre croissant de nouveaux médicaments en oncologie : de plus en plus efficaces, nos traitements coûtent de plus en plus cher ; des approches pharmaco-économiques innovantes vont assurément devoir être mises au point pour relever ce défi !

#### Les Inhibiteurs PARP dans le cancer de l'ovaire

Les voies de réparation de l'ADN sont essentielles pour les cellules tumorales. Les protéines BRCA1 et BRCA2 jouent un rôle crucial dans la voie de réparation de l'ADN de type « recombinaison homologue » (HR). Cette voie de réparation de l'ADN est déficiente en cas d'inactivation de BRCA1 ou BRCA2, ce qui est systématique dans les cellules tumorales de patients porteurs d'une mutation constitutionnelle, c.-à-d. héréditaire, sur les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Mais cela peut aussi survenir dans des cellules tumorales de patients qui ne sont pas porteurs d'une prédisposition héréditaire au cancer du sein ou de l'ovaire. Cette inactivation de BRCA1 ou BRCA2, quelle qu'en soit la cause, rend donc inefficace dans les cellules tumorales la voie de réparation de l'ADN HR, mais il persiste encore la voie de réparation « Base Excision Repair » (BER). Lorsque les cellules tumorales sont endommagées par la chimiothérapie, elles peuvent encore réparer leur ADN par cette seconde voie et de la sorte résister au traitement. De nouveaux traitements, les inhibiteurs de PARP (poly-ADP-ribose-polymérase), inactivent cette seconde voie de réparation de l'ADN. Trois inhibiteurs de PARP sont en cours de développement : l'olaparib, le niraparib et le veliparib.

Une étude de phase 2 randomisée en double aveugle a étudié la maintenance par olaparib (Lynparza®, Astra Zeneca), un inhibiteur de PARP administré par voie orale, chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire séreux de haut grade ayant déjà reçu au moins 2 lignes de traitement par platine et restant en réponse partielle ou

complète après le dernier traitement par platine (4). Dans cette étude, les patientes porteuses d'une mutation sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2* et ayant été traitées par olaparib avaient une survie sans progression de 11,2 mois vs. 4,3 mois pour les patientes sous placebo.

L'étude ENGOT-OV16 de phase III a étudié la place du niraparib comme traitement de maintenance chez les femmes ayant un cancer de l'ovaire récidivant et répondant aux sels de platine. Plus de 500 patientes ont été randomisées entre le niraparib et un placebo, qu'elles soient porteuses ou non d'une mutation germinale de *BRCA1/2* (5). Le bénéfice en terme d'augmentation de la survie sans progression est plus important chez les femmes porteuses d'une mutation (PFS médiane de 21,0 vs 5,5 mois, HR=0,27,  $p < 0,0001$ ) ce qui était attendu, mais il existe aussi un bénéfice pour les femmes non mutées (PFS médiane de 9.3 vs 4.3 mois, HR=0,45,  $p < 0,0001$ ). C'est la première fois qu'un tel bénéfice est observé dans cette maladie. Ceci légitime l'étude PRIMA dans laquelle le niraparib est proposé aux patientes comme traitement de maintenance en première ligne après une chimiothérapie et une chirurgie de cytoréduction maximale.

## NOUVEAUTÉS EN IMMUNOTHÉRAPIE

### L'immunothérapie : toujours mieux dans le traitement du mélanome

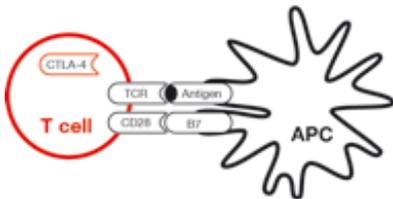
Nous avons tous des lymphocytes capables de reconnaître et de détruire des tumeurs. Nous savons que toutes les tumeurs sont antigéniques et immunogéniques. Cependant, les lymphocytes anti-tumoraux ne parviennent pas à tuer la tumeur de nombreux patients. L'analyse des mécanismes de résistance au système immunitaire a permis d'identifier plusieurs mécanismes. L'inhibition des lymphocytes T via l'interaction CTLA-4 et B7 ainsi que celle de PD1 et PD-L1 en est un (figure1). Des anticorps bloquant ces interactions ont été développés et testés chez des patients atteints de différents cancers avec succès.

L'ipilimumab (Yervoy®, BMS) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre une protéine appelée CTLA-4. Celle-ci est induite sur les lymphocytes T après leur activation, et bloque cette dernière, agissant comme un feed-back négatif empêchant ces lymphocytes d'être activés trop

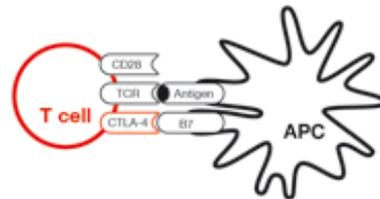
**Figure 1 :** Régulation de l'activité des lymphocytes par CTLA-4 et PD-1

#### A. Lymphatic tissue : primary activation

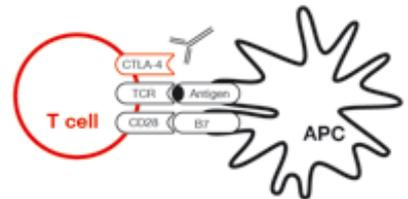
T cell function HIGH



T cell function LOW

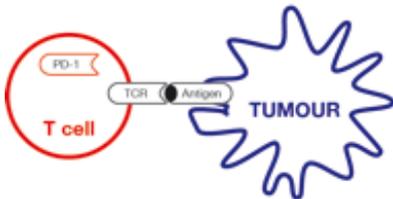


T cell function HIGH

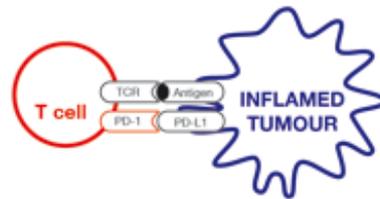


#### B. Tumor tissue : secondary activation

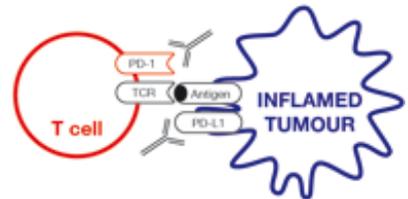
T cell function HIGH



T cell function LOW



T cell function HIGH



A- CTLA-4 module les différents aspects de la fonction du lymphocyte T (CTL). CTLA-4 est exprimé à la surface des lymphocytes T naïfs lors de leur première activation spécifique par un antigène. Sa liaison à B7 qui est à la surface des cellules professionnelles présentatrices d'antigènes (APC) va diminuer les fonctions effectrices du CTL. L'ipilimumab (anticorps anti-CTLA-4) va empêcher cette liaison et maintenir le lymphocyte activé.

B- Lorsque que le CTL reconnaît spécifiquement son antigène à la surface des cellules tumorales, cela va conduire à son activation. Il en résulte d'une part l'expression de PD1 et d'autre part la production d'interféron. L'interféron induit une inflammation de la tumeur et l'expression de PD-L1 sur celle-ci. La liaison de PD-1 et PD-L1 inactive le CTL. Les anticorps anti PD-1 et anti PD-L1 en empêchant cette liaison maintiennent le lymphocyte T activé.

longtemps, ce qui serait susceptible d'entraîner à la longue des dommages tissulaires ou des réactions auto-immunes. L'inhibition de CTLA-4 par l'ipilimumab restaure et prolonge l'activation des lymphocytes T. Un autre mécanisme d'action est l'élimination par ADCC (Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity) des lymphocytes T suppresseurs exprimant de façon constitutive du CTLA-4 à leur surface. Cet anticorps administré par perfusion induit des réponses cliniques chez 10 à 20 % des malades atteints de mélanome métastatique (6,7). Des réponses complètes de longue durée ont été observées (8). Dix-huit pourcent des patients sont encore en vie après 5 ans. Cette année, il a été démontré que l'ipilimumab pouvait augmenter de 11% la survie à 5 ans des patients atteints d'un mélanome de stade 3 traité par chirurgie mais à haut risque de récurrence (65,4% vs 54,4%, HR=0,72, p=0,001) (9). L'ipilimumab est associé à des effets secondaires parfois sévères, qui sont auto-immuns, tels que des colites ulcéreuses, des hépatites et des insuffisances endocriniennes. Il est important de les connaître et de les reconnaître pour pouvoir les traiter précocement et, dès lors, éviter de menacer le pronostic vital du patient traité.

L'ipilimumab n'est plus le traitement standard en première intention pour des patients avec un mélanome métastatique. Le pembrolizumab (Keytruda®, MSD) et le nivolumab (Opdivo®, BMS) sont deux anticorps monoclonaux bloquant l'interaction entre PD-1 et PD-L1. PD-1 est exprimé sur les lymphocytes T activés au niveau du site tumoral. L'activation des lymphocytes induit la sécrétion d'interféron qui va conduire à l'expression de PD-L1 sur les tumeurs. L'interaction de PD-1 et PD-L1 va conduire à l'inactivation des lymphocytes. Ces deux anticorps vont donc réactiver les lymphocytes anti-tumoraux. Leur toxicité est nettement moins importante que celle de l'ipilimumab avec principalement des dysthyroïdies. Leur efficacité clinique est supérieure à l'ipilimumab avec un taux de réponse entre 30 et 40% (10,11). Ces réponses sont durables avec une durée médiane impressionnante de 24 mois.

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2017, nous pouvons utiliser la combinaison de l'ipilimumab et du nivolumab en première intention pour les mélanomes métastatiques. Cette combinaison est plus efficace que la monothérapie. La survie médiane sans progression est de 11,1 mois par rapport à 5,3 mois pour le nivolumab et 2,8 mois pour l'ipilimumab chez les patients atteints d'un mélanome métastatique exprimant faiblement PD-L1. Le taux de réponse dépasse les 50% (12). La toxicité est également plus importante avec plus d'un patient sur deux qui présente des effets secondaires graves (grade 3-4). Cette combinaison devra être réservée à des patients en excellent état général avec une maladie agressive.

### L'immunothérapie dans les autres cancers

Les patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures (= tumeur ORL) en rechute locale ou métastatique ont un pronostic réservé (médiane de survie d'un an). Le traitement standard est, en première ligne palliative, une chimiothérapie à base de platine associée à un anticorps contre le récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR). Aucun traitement n'avait pu démontrer un bénéfice lorsque les patients échappaient à cette thérapeutique. Cette année plusieurs études ont démontré que des anticorps immunostimulants bloquant le récepteur PD-1 ont une efficacité clinique significative. En particulier, le nivolumab augmente significativement la durée des patients avec une meilleure qualité de vie par rapport à une chimiothérapie standard (13). De façon intéressante, 20% de ces patients auront une rémission au très long cours.

Le carcinome rénal (encore appelé hypernéphrome) est un cancer rare. Lorsque la maladie est métastatique, elle était classiquement traitée avec des inhibiteurs de l'angiogenèse ciblant le récepteur VEGF (Vascular Epithelial Growth Factor). Récemment, le cabozantinib, une thérapie ciblée orale bloquant le VEGF et également le récepteur MET, a montré qu'il permettait d'augmenter également la durée de vie de ces malades (14). En 2016, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi du nivolumab qui augmente la survie des patients, renforçant la place de l'immunothérapie dans cette maladie (15). Grâce à ces traitements, l'espérance de vie des patients souffrant d'un carcinome rénal atteint deux à trois ans avec chez certains patients un bénéfice à très long terme.

Le cancer du poumon métastatique reste une maladie avec un pronostic sombre (survie médiane de 9 mois). Ces dernières années plusieurs thérapies ciblées ont permis d'améliorer la survie des patients avec des tumeurs exprimant des mutations dans les gènes *EGFR* et *ALK*. L'année passée, le nivolumab a montré qu'il était très efficace et moins toxique que la chimiothérapie en deuxième ligne de traitement des cancers du poumon non à petites cellules. Cette année, l'étude Keynote-024 a montré que le pembrolizumab pouvait remplacer la chimiothérapie dans les cancers du poumon non à petites cellules naïfs de tout traitement et exprimant fortement PD-L1 (>50% des cellules tumorales). La survie sans progression est augmentée de 4,3 mois (10,3 vs 6,0 mois, HR=0,50, p<0,001), et la survie globale à 6 mois passe de 72,4% à 80,2% (HR=0,60, p=0.005). Il est à noter que 44% des patients présentent une réponse complète ou partielle et que la durée médiane de cette réponse n'était pas atteinte lors de la publication des résultats (16). Ces données font du pembrolizumab un nouveau standard dans le traitement du cancer du poumon en première ligne surexprimant PD-L1.

## RÉFÉRENCES :

1. H'Leary B, Finn RS, Turner NC. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:417-30.
2. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-36.
3. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1738-48.
4. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014 Jul;15(8):852-61.
5. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016 Dec;375(22):2154-2164.
6. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010 Aug 19;363(8):711-23.
7. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011, 364(26):2517-26.
8. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015 Jun 10;33(17):1889-94.
9. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016 Nov 10;375(19):1845-1855.
10. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015 Jun 25;372(26):2521-32.
11. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015 Jan 22;372(4):320-30.
12. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015 May 21;372(21):2006-17.
13. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016 Nov 10;375(19):1856-1867.
14. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015 Nov 5;373(19):1814-23.
15. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015 ;373(19):1803-13.
16. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.

---

# INNOVATIONS EN OTOLOGIE QUE RETENIR DE 2016 ?

---

La prise en charge des patients malentendants a connu une grande avancée par le remboursement des implants d'oreille moyenne partiellement implantables. Les patients souffrant d'une perte d'audition neurosensorielle (c'est-à-dire liée à la destruction de l'oreille interne) ne pouvaient bénéficier que d'un appareillage auditif ou d'un implant cochléaire s'ils étaient entièrement sourds. Beaucoup de patients n'étaient pas satisfaits de leurs aides auditives. Les implants d'oreille moyenne partiellement ou même totalement implantables existaient mais ils étaient entièrement à la charge du patient (entre 10.000 et 18.000 euros environ).

*Monique Decat, Gersende Debie, Naima Deggouj, Anaïs Gregoire*

**MOTS-CLÉS** ► Hypoacousie neurosensorielle, implant d'oreille moyenne partiellement implantable, implant d'oreille moyenne totalement implantable

Innovations in otology : what 2016 brought us ? Reimbursement of middle ear implants: the 2016 revolution.

The management of hearing-impaired patients has taken a leap forward with the reimbursement of partially-implantable middle ear implants. Formerly, patients with neurosensory hearing loss (i.e., related to the destruction of the inner ear) could only benefit from hearing aids or cochlear implants provided they were totally deaf. Most of them were not satisfied with their hearing aids. Partially- or even fully-implantable middle ear implants were already available, but their costs were fully borne by the patient (between 10,000 and 18,000 euros approximately).

#### KEY WORDS

Sensori-neural hearing loss, partially implantable middle ear implant, fully implantable middle ear implant

## SOMMAIRE

---

**ANNÉE 2016, LA RÉVOLUTION :  
LE REMBOURSEMENT DE L'IMPLANT D'OREILLE  
MOYENNE**

## AFFILIATIONS

---

Université catholique de Louvain  
Cliniques universitaires Saint - Luc  
Service ORL, unité d'Otologie  
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles , Belgique

## CORRESPONDANCE

---

Dr. Monique Decat  
monique.decat@uclouvain.be

INTRODUCTION

On distingue deux grands types de perte d'audition : l'hypoacousie transmissionnelle et l'hypoacousie neurosensorielle. La perte d'audition **transmissionnelle** est due à un défaut dans la transmission des ondes sonores (étape 1 et 2 du schéma) : obstruction du conduit auditif externe, perforation du tympan, liquide dans l'oreille moyenne, atteinte ou fixation des osselets etc... Dans la grande majorité des cas, cette perte d'audition peut être corrigée par un traitement médical ou chirurgical. La perte d'audition **neurosensorielle** (étape 3 et 4 du schéma) correspond à une atteinte de l'oreille interne, du nerf auditif ou du cortex cérébral. Dans ce cas-là, les aides auditives, qui amplifient l'onde sonore, sont une excellente solution. Mais il existe beaucoup de situation où les aides auditives ne sont pas ou plus assez efficaces ou simplement impossibles à adapter. La solution qui existe pour ces patients consiste à amplifier directement le mouvement de la chaîne ossiculaire sans passer par le conduit auditif externe : c'est l'implant d'oreille moyenne. Pour les patients sourds profonds, qui ne peuvent pas être aidés par une aide auditive ou un implant d'oreille moyenne, la solution

est l'implant cochléaire qui est mis directement dans la cochlée. Cinquante-cinq implants cochléaires ont été mis dans notre service en 2016, ce qui correspond au plus grand nombre de patients implantés depuis la mise en place du premier implant il y a plus de 30 ans.

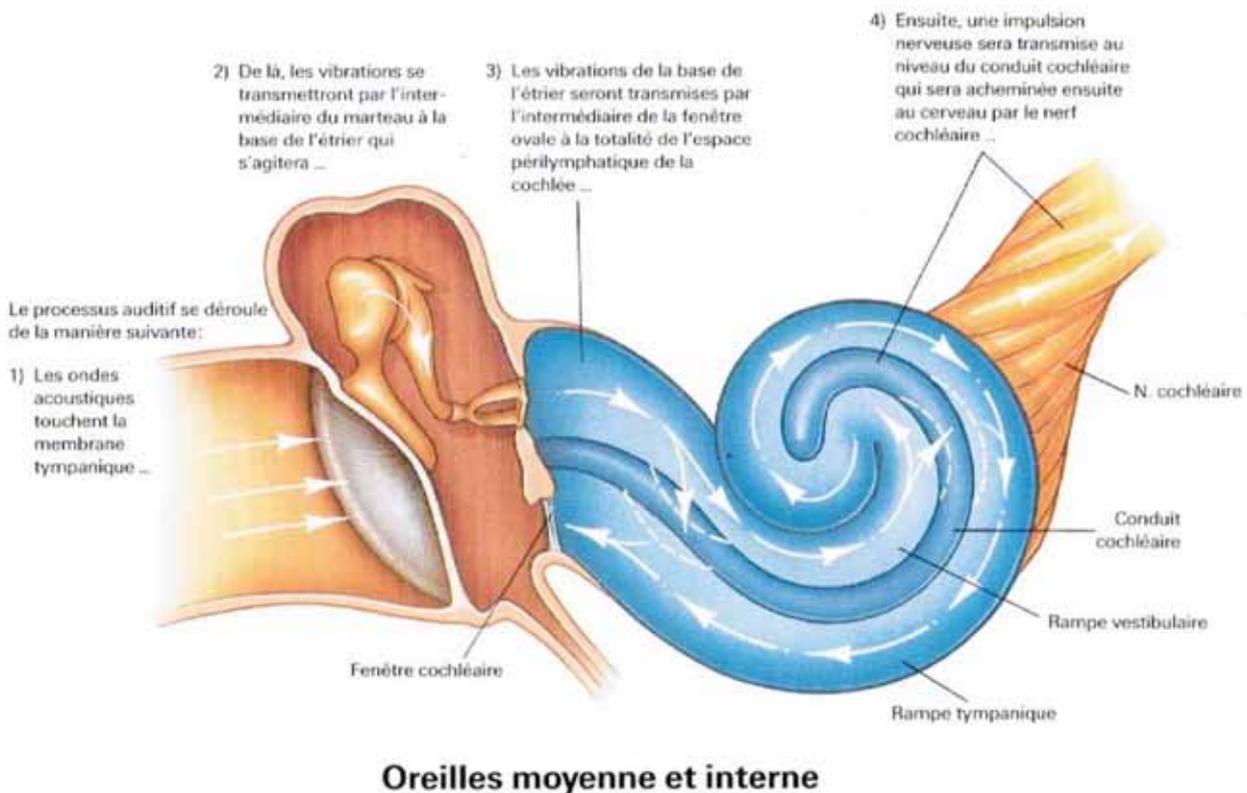
Environ 10% de la population belge serait malentendante.

L'IMPLANT D'OREILLE MOYENNE

Il existe à l'heure actuelle trois implants d'oreille moyenne commercialisés en Belgique. Le Vibrant Soundbridge créé en 1996 par la firme Med-El GmbH en Autriche, les implants MET® et Carina® de la firme Cochlear en Australie.

Le **Vibrant Soundbridge** est le seul implant d'oreille moyenne actuellement remboursé en Belgique. Il n'est remboursé que si le patient ne peut pas bénéficier d'une aide auditive classique. Dans les autres cas, le patient devra payer son implant, environ 10.000 euros. L'implant Vibrant Soundbridge (VSB) est un implant auditif semi-implantable électromagnétique dont l'efficacité et la sûreté d'emploi ont déjà été démontrées dans de nombreuses études

Figure 1 : Comment fonctionne le système auditif

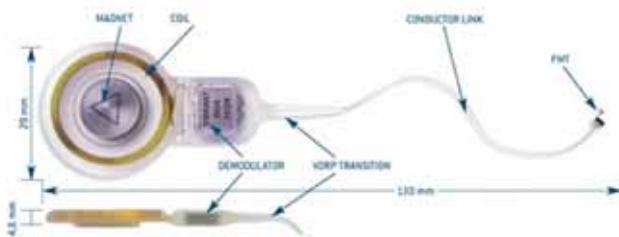


internationales. Il est une bonne alternative aux aides auditives conventionnelles lorsque celles-ci n'offrent pas satisfaction au patient, en particulier par manque de gain auditif dans le bruit ou sur les fréquences aiguës, ou sont contre-indiquées pour des raisons anatomiques ou infectieuses au niveau du conduit auditif externe. En Belgique, les premières implantations datent de 1999. Le VSB a été initialement développé en 1996 par la société SYMPHONIX, incorporée par la suite à Med-El.

Voici les principales conditions à remplir afin de pouvoir bénéficier d'un VSB (cf. annexe) :

- appareillage classique non envisageable à cause de problèmes cutanés au niveau du conduit auditif externe ou essai d'appareillage classique non satisfaisant en ce qui concerne le gain auditif ;
- contre-indication à un implant à ancrage osseux BAHA s'il s'agit d'une surdité mixte ou de transmission ;
- perte auditive bilatérale minimale de 40 dB de moyenne sur les fréquences de 1000, 2000 et 4000 Hz ;
- en cas de surdité de perception : seuils en conduction aérienne jusqu'à 65, 75, 80, 80, 85 et 85 dB HL respectivement à 500, 1000, 1500, 2000, 3000 et 4000 Hz ;
- en cas de perte auditive mixte ou de conduction, seuils en conduction osseuse jusqu'à 45, 50, 55, 65, 65 et 65 dB HL respectivement à 500, 1000, 1500, 2000, 3000 et 4000 Hz.
- Le VSB est composé d'une partie externe et d'une partie interne. La partie interne, appelée *Vibrating Ossicular Prosthesis* (VORP), comprend le *Floating Mass Transducer* (FMT), que l'on dispose au niveau d'une structure vibratoire de l'oreille moyenne, relié à l'unité réceptrice, qui se trouve sous le cuir chevelu. Celle-ci échange des informations avec l'audio-processeur externe, qui est maintenu de l'autre côté de la peau grâce à un aimant. La partie externe comporte un microphone, un ordinateur qui va traiter les informations sonores puis les transformer, et une batterie.

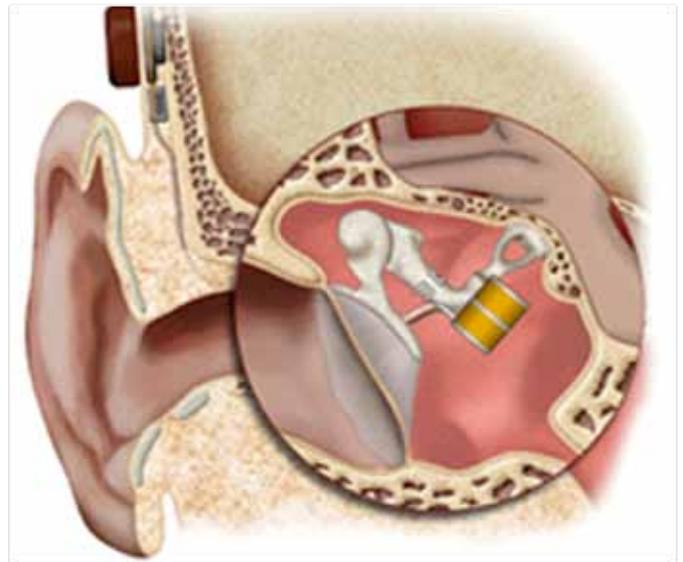
Figure 2



\*Image provenant du site internet de Med El

L'implant mis en place lors de l'intervention chirurgicale et donc, sous la peau, est composé (Figure 2) d'un aimant permettant la connexion au processeur externe, du démodulateur permettant le traitement de l'information sonore et du système de couplage à la chaîne ossiculaire (Figure 3).

Figure 3 : Bobine fixée à l'enclume



Le FMT mesure 2.8 mm de long pour 1.8 mm de large ; son amplitude de vibration est de 0.1  $\mu\text{m}$  (=0.0001mm). Il pèse environ 25 mg. Un de ses atouts est qu'il peut être fixé à différents endroits de l'oreille moyenne, entre autres à l'aide de « coupleurs » : sur l'enclume (courte ou longue apophyse), au niveau des fenêtres ronde ou ovale, sur une prothèse ossiculaire totale, ou partielle, etc. Cette caractéristique permet de s'adapter à de nombreuses situations. D'une part, le FMT est capable d'amplifier les sons en augmentant les mouvements naturels d'une chaîne intacte dans le cas d'une surdité de perception. D'autre part, dans le cas d'une chaîne ossiculaire endommagée, responsable d'une surdité de transmission ou mixte, il restitue une stimulation vibratoire correcte de l'oreille interne. Une stimulation sonore génère un signal électro-magnétique, se traduisant par une vibration du FMT qui va se transmettre à la structure à laquelle il est attaché. Une onde de pression est ainsi produite au niveau de la périlymphe dans l'oreille interne. Le VSB peut s'utiliser dans les surdités de perception, de conduction ou mixte, de légère à sévère.

Le couplage à la chaîne ossiculaire se fait en général sur l'enclume mais il existe aussi la possibilité de fixer l'implant sur l'étrier ou même sur la fenêtre ronde s'il n'existe plus d'osselets (Figure 4).

**Figure 4** : Différents systèmes de fixation.



De droite à gauche :  
sur l'étrier, sur la fenêtre ronde et sur l'enclume (2 positions)

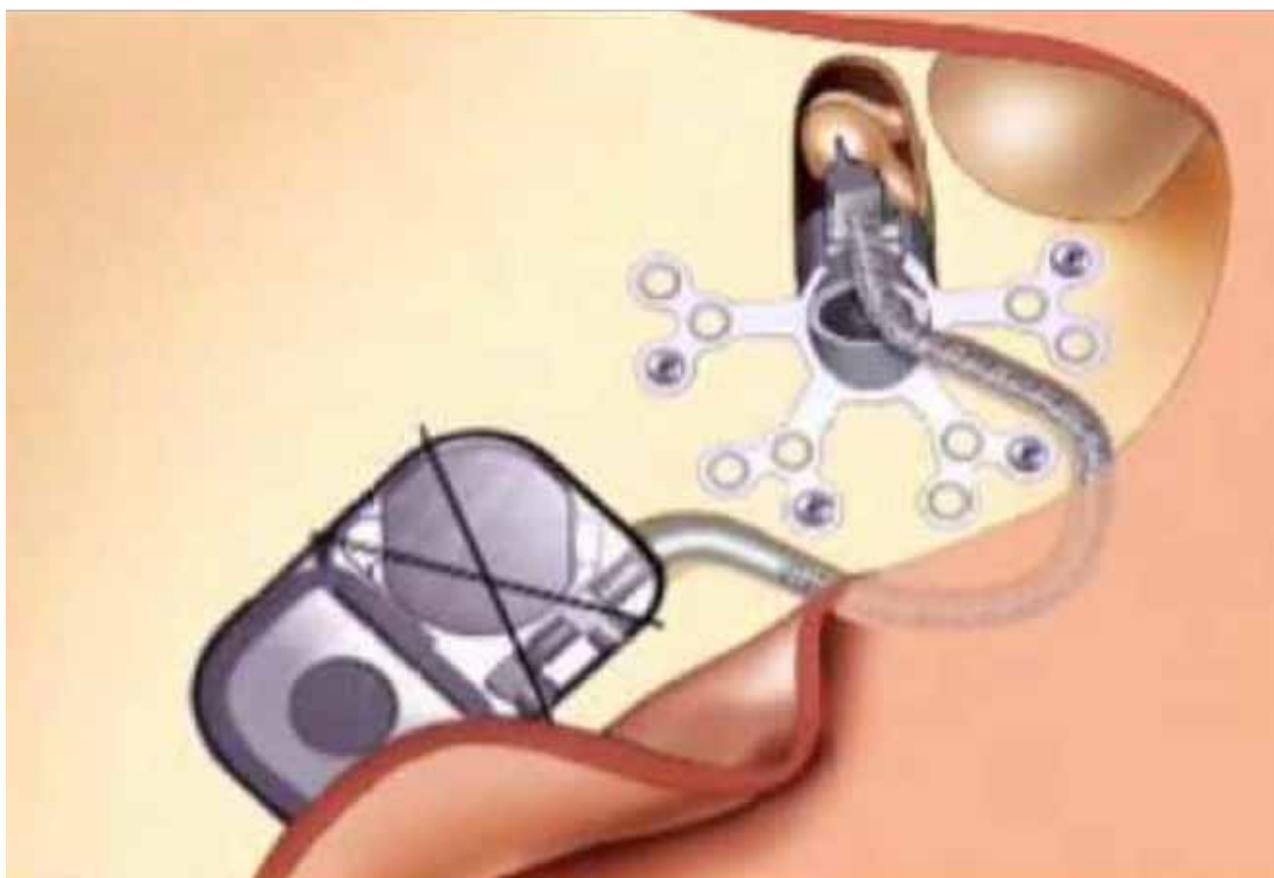
Cet implant interne va être connecté au processeur externe grâce à l'aimant. Il existe de nombreuses couleurs de processeurs externes et ils peuvent même être personnalisés. (Figure 5). Le processeur externe comporte les micros, la pile et le système permettant le traitement des sons.

**Figure 5** : Le processeur externe



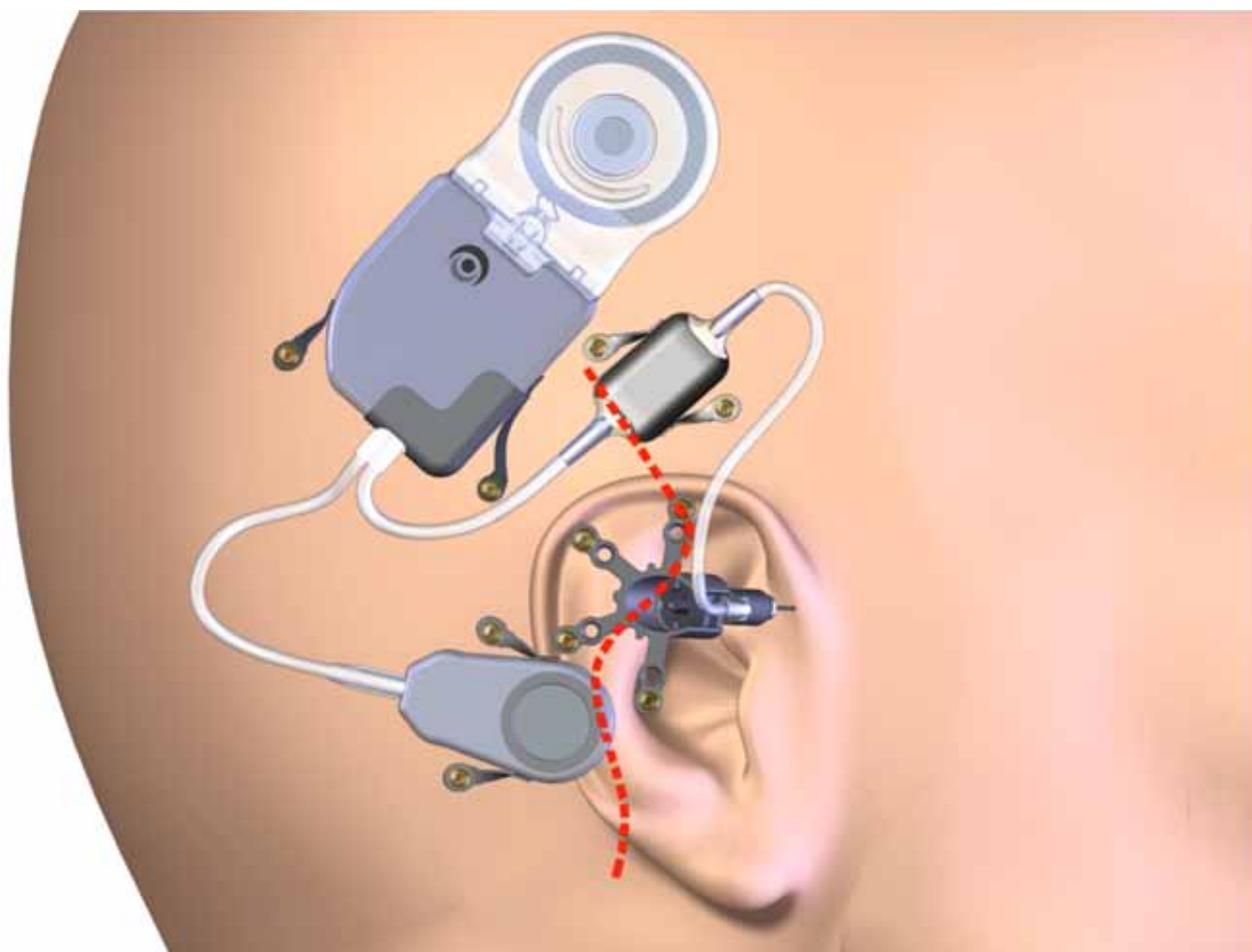
Les implants **MET®** et **Carina®** ne sont actuellement pas remboursés en Belgique. L'implant MET® est partiellement implantable, comme le Vibrant Soundbridge alors que le Carina® est totalement implantable c'est-à-dire que rien n'est visible lorsque le patient porte son implant. Le principe de ces deux implants est identique : le système permettant d'augmenter le mouvement de la chaîne ossiculaire se fixe ici sur le corps de l'enclume (Figure 6).

**Figure 6** : Implant au contact de l'enclume



Dans le cas du Carina® le micro se trouve sous la peau (Figure 7) et l'implant doit être rechargé quotidiennement à l'aide d'une batterie extérieure. C'est le seul implant totalement invisible commercialisé en Belgique à l'heure actuelle. Nous avons été le premier centre en Belgique à mettre cet implant il y a plus de 15 ans. Étant donné son coût élevé (16000 euros), peu de patient avait pu en bénéficier. En 2016, deux patients ont pu être opérés avec cet implant totalement invisible. C'est une grande révolution car le patient entend tout le temps, même quand il est dans l'eau et de plus, il est réellement invisible. La demande est en cours pour que cet implant soit également remboursé.

**Figure 7 :** Carina® entièrement mis sous la peau, avec micro sous-cutané, derrière l'oreille



## RÉFÉRENCES

- Khan A, Todd H, Chen D. Vibrant soundbridge rehabilitation of sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin N Am* 2014; 47:927-939.
- Ernst A, Todt I, Wagner J. Safety and effectiveness of the Vibrant Soundbridge in treating conductive and mixed hearing loss: A systematic review. *Laryngoscope* 2016 Jun; 126 (6):1451-1457.
- Garin P, Galle C. Speech intelligibility in noise: a simple audiometric test. *Reviews in Laryngology Otolology and Rhinology* 2002; 123:219-224.
- Maier H, Hinze AL, Gerdes T, Busch S, Salcher R, Schwab B, et al. Long-term results of incus vibroplasty in patients with moderate-to-severe sensorineural hearing loss. *Audiol Neurotol* 2015; 20:136-146.
- Vyskocil E, Riss D, Honeder C, Arnoldner C, Hamzavi JS, Baumgartner WD, et al. Vibroplasty in mixed and conductive hearing loss: comparison of different coupling methods. *The Laryngoscope* 2013; 124 :1436-1443.
- Luetje CM, Brackman D, Balkany T, et al. Phase III clinical trial results with the Vibrant Soundbridge implantable middle ear hearing device: a prospective controlled multicenter study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126(2):97-107.
- Fisch U, Cremers CW, Lenarz T, Weber BP, Babighian G, Uziel AS, et al. Clinical experience with the Vibrant Soundbridge implant device. *Otol Neurotol* 2001; 22: 962-972.
- Fraysse B, Lavielle JP, Schmerber S, Enee V, Truy E, Vincent C, et al. A multicenter study of the Vibrant Soundbridge middle ear implant: early clinical results and experience. *Otol Neurotol* 2001; 22: 952-961.
- Thill MP, Gerard JM, Garin P, Offeciers E. Belgian experience with the Vibrant Soundbridge prosthesis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2002; 56:375-8.
- Sprinzl GM, Wolf-Magele A, Schnabi J, Koci V. The active middle ear implant for the rehabilitation of sensorineural, mixed and conductive hearing losses. *Laryngorhinootologie* 2011; 90:560-572.
- Sterkers O, Boucarra D, Labassi S, et al. A middle ear implant, the Symphonix Vibrant Soundbridge: retrospective study of the first 125 patients implanted in France. *Otol Neurotol* 2003; 24(3); 427-36.
- Atas A, Tutar H, Gunduz B, Bayazit YA. Vibrant Soundbridge application to middle ear windows versus conventional hearing aids : a comparative study based on international outcome inventory for hearing aids. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271(1):35-40.
- Schmuziger N, Schimmann F, Wengen D, Patscheke J, Probst R. Long-term assessment after implantation of the Vibrant Soundbridge device. *Otol Neurotol* 2006; 27: 183-188.
- Snik AFM, Cremers CW. Vibrant semi-implantable hearing device with digital sound processing: effective gain and speech perception. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 1433-1437.
- Todt I, Seidl RO, Gross M, Ernst A. Comparison of different Vibrant Soundbridge audioprocessors with conventional hearing aids. *Otol Neurotol* 2002; 23: 669-673.
- Garin P, Debatty M, Galle C. Hearing in noise with the Vibrant Soundbridge middle-ear implant. *Cochlear Implants Int* 2005 Sep; 6 Suppl 1:72-4.
- Truy E, Philibert B, Vesson JF, Labassi S, Collet L. Vibrant soundbridge versus conventional hearing aid in sensorineural high-frequency hearing loss : a prospective study. *Otol Neurotol* 2008; 29(5):684-687.
- Boheim K, Pok SM, Schloegel M, Filzmoser P: Active middle ear implant compared with openfit hearing aid in sloping high-frequency sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2010; 3:424-429.
- Mosnier I, Sterkers O, Bouccara D, Labassi S, Bebear, JP, Bordure P, et al. Benefit of the Vibrant Soundbridge device in patients implanted for 5 to 8 years. *Ear Hear* 2008; 29: 281-284.
- Martin C, Deveze A, Richard C, Lefebvre PP, Decat M, Ibañez LG, et al. European results with totally implantable carina placed on the round window: 2-year follow-up. *Otol Neurotol* 2009 Dec;30(8):1196-203. doi: 10.1097/MAO.0b013e3181c34898.
- Lefebvre PP, Martin C, Dubreuil C, Decat M, Yazbeck A, Kasic J, Tringali S. A pilot study of the safety and performance of the Otologics fully implantable hearing device. *Audiol Neurotol* 2009;14(3):172-80. doi: 10.1159/000171479.
- Lefebvre PP, Gisbert J, Cuda D, Tringali S, Deveze A. A Retrospective Multicentre Cohort Review of Patient Characteristics and Surgical Aspects versus the Long-Term Outcomes for Recipients of a Fully Implantable Active Middle Ear Implant. *Audiol Neurotol* 2016;21(5):333-345. doi: 10.1159/000454666.
- Bruschini L, Berrettini S, Forli F, Murri A, Cuda D. The Carina® middle ear implant : surgical and functional outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016 Nov;273(11):3631-3640.
- Savaş VA, Gündüz B, Karamert R, Cevizci R, Düzlü M, Tutar H, Bayazit YA. Comparison of Carina active middle-ear implant with conventional hearing aids for mixed hearing loss. *J Laryngol Otol* 2016 Apr;130(4):340-3. doi: 10.1017/S0022215116000748.
- Bittencourt AG, Burke PR, Jardim Ide S, Brito Rd, Tsuji RK, Fonseca AC. Implantable and semi-implantable hearing AIDs: a review of history, indications, and surgery. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2014 Jul;18(3):303-10. doi: 10.1055/s-0033-13.
- Bruschini L, Forli F, Santoro A, Bruschini P, Berrettini S. Fully implantable Otologics MET Carina device for the treatment of sensorineural hearing loss. Preliminary surgical and clinical results. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009 Apr;29(2):79-85.
- Klein K, Nardelli A, Stafinski T. A systematic review of the safety and effectiveness of fully implantable middle ear hearing devices: the carina and esteem systems. *Otol Neurotol* 2012 Aug;33(6):916-21. doi: 10.1097/MAO.0b013e31825f230d. Review.
- Zenner HP, Rodriguez Jorge J. Totally implantable active middle ear implants: ten years' experience at the University of Tübingen. *Adv Otorhinolaryngol*. 2010; 69:72-84. doi: 10.1159/000318524.
- Pulcherio JO, Bittencourt AG, Burke PR, Monsanto RC, de Brito R, Tsuji RK, Bento RF. Carina® and Esteem®: a systematic review of fully implantable hearing devices. *PLoS One* 2014 Oct 17;9(10):e110636. doi: 10.1371/journal.pone.0110636.

# INNOVATIONS EN RADIOLOGIE QUE RETENIR DE 2016 ?

Le CT spectral IQON fabriqué par Philips Healthcare (Cleveland, OH) a été installé début mai 2016 dans notre service de radiologie. Nous effectuons en moyenne 40 patients par jour sur ce CT avec environ la moitié d'entre eux venant directement de la salle d'urgence. Après quelques mois d'utilisation, cette machine qui possède une couverture de 4 cm, un temps de rotation de 0,28 sec et une analyse des données spectrales "à la demande" apparaît particulièrement bien adaptée à l'imagerie des urgences. Cette nouvelle technologie va très probablement changer notre approche chez les patients chez qui le CT constitue bien souvent l'examen de première ligne. Le poste de travail spectral ISPP (intellispace portal) est conçu pour afficher les données spectrales très rapidement après l'acquisition des données CT. Le radiologue est capable de charger les images et d'analyser les données spectrales dans les 2-3 minutes suivant l'examen. Le but de cet article est de partager avec vous notre expérience préliminaire avec le CT IQON et de mettre en évidence les applications les plus utiles en situation d'urgence.

*Emmanuel Coche, Etienne Danse*

**MOTS-CLÉS** ► Tomographie computerisée, imagerie, CT spectral, urgences abdominales, embolie pulmonaire

## Innovations in radiology : what 2016 brought us ?

The IQON spectral CT scanner manufactured by Philips Healthcare has been installed at the beginning of May 2016 in our department of radiology. The CT scanner is performing all types of examinations but is more dedicated to patients referred from the emergency unit. We are performing an average of 40 patients per day with approximately half of them coming directly from the emergency room. After a few months of use, this machine with a 4 cm coverage, rotation time of 0.27 sec and spectral data analysis "on demand" appears especially designed for emergency cases and will definitely change our work-up of such patients where CT constitutes the front line examination with a major role in patient triage. The Spectral Diagnostic Suite is designed to display the spectral data very rapidly after the CT acquisition. The radiologist is able to load the images and analyze the spectral data within 2-3 minutes. In the scenario of emergency situations, some characteristics of the spectral CT seem very promising. The aim of this article is to share with you our preliminary experience of the IQON CT and highlight the applications which seem to be the most useful in the emergency situations.

### KEY WORDS

Spectral CT, computed tomography, abdominal emergencies, pulmonary embolism

## SOMMAIRE

**LA TDM À DOUBLE ÉNERGIE OU SPECTRALE**

## AFFILIATIONS

Département de radiologie  
Cliniques universitaires Saint-Luc,  
avenue Hippocrate 10,  
B-1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

Pr. Emmanuel Coche  
Emmanuel.coche@uclouvain.be

## LA TDM À DOUBLE ÉNERGIE OU SPECTRALE

### PRINCIPES DE BASE

Le faisceau à rayons X est polychromatique et composé par des photons comportant une large gamme d'énergies. L'image «polychromatique» visualisée au CT conventionnel est générée par l'utilisation du spectre complet des énergies photoniques au kilovoltage sélectionné par l'opérateur (par exemple 80-140 kVp) (figure 1). Le terme TDM à double énergie fait référence à la TDM qui utilise deux spectres d'énergie ; on l'appelle également de façon courante TDM spectrale (figure 2). En pratique clinique, ces deux spectres sont générés soit par deux tubes délivrant des rayons X d'énergie différente (kVp), soit un seul tube à rayons X oscillant de façon rapide à deux énergies différentes ou un seul tube à rayons X avec une double couche de détecteurs sensibles à des énergies différentes. La discrimination entre les différents matériaux est basée sur les coefficients d'absorption différents dans deux bandes d'énergie du spectre RX.

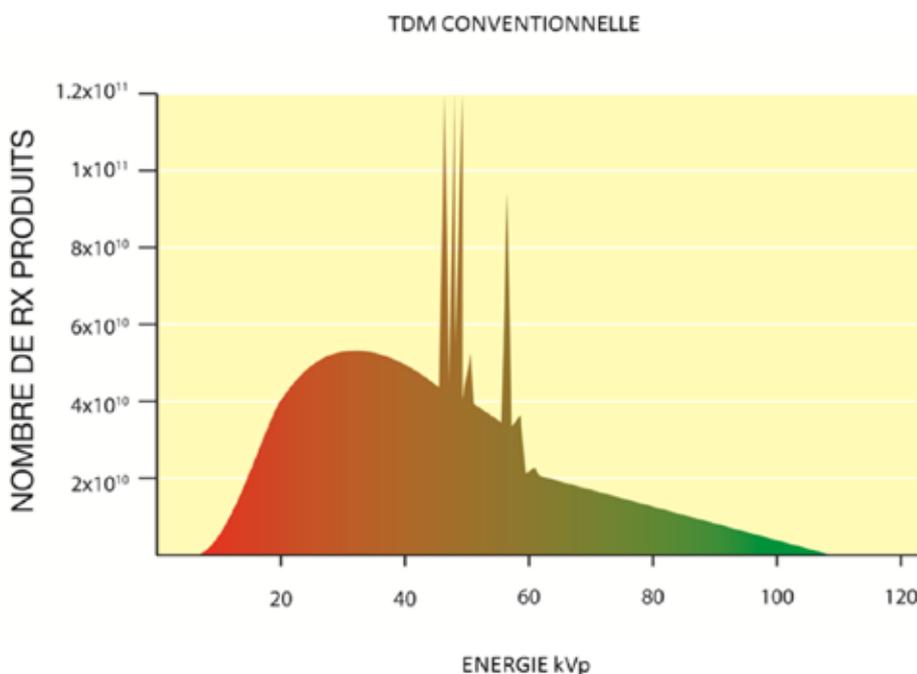
La TDM avec double couche de détecteurs "système sandwich" (IQON, Philips Healthcare, Cleveland, OH) est équipée d'un seul tube à rayons X. Les détecteurs sont composés d'une double couche: la couche supérieure est sensible aux bas kVp et la couche la plus profonde aux hauts kVp. Ce système permet donc en délivrant un faisceau à rayons X de 120 kVp d'obtenir une décomposition des images à 80 kVp et 140 kVp. Le grand avantage de cette technique, outre le fait de n'utiliser qu'un seul tube à rayons X, permet une imagerie simultanée, sans décalage

temporel des échantillons d'images pour différentes énergies. Le système permet également d'obtenir une imagerie spectrale de façon rétrospective c'est-à-dire que les données sont présentes chez tout patient du moment que l'acquisition ait été effectuée à 120 kVp.

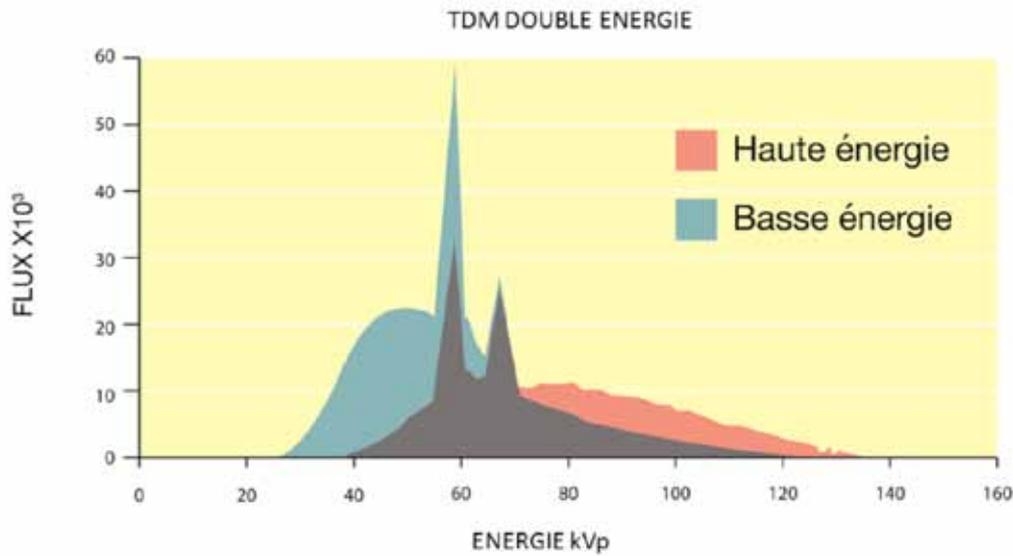
En faisant l'acquisition d'images du même objet à différentes énergies (habituellement à 80kVp et 140 kVp), la TDM spectrale est non seulement capable de restituer la structure anatomique de l'objet imagé (TDM conventionnelle) mais également d'approcher la composition d'un élément contenu dans l'objet (TDM spectrale). Chaque matériau présente une réponse spectrale (variation du coefficient d'absorption) qui lui est propre en fonction de l'énergie. C'est ainsi que deux matériaux avec un coefficient d'absorption linéaire proche dans une bande d'énergie du spectre RX, peuvent être complètement différenciés l'un de l'autre en effectuant les mesures dans deux bandes d'énergie. [1]

Il n'y a pas de différence fondamentale dans le positionnement du patient, la programmation de l'acquisition. Le choix des paramètres variera en fonction des protocoles spécifiques et de la technologie double énergie utilisée. Ainsi chez Philips Healthcare, la technologie à double couche de détecteurs impose l'utilisation d'une acquisition à 120 kVp pour pouvoir scinder le faisceau rayons X en différentes énergies. L'utilisation d'une TDM spectrale permet de réduire la quantité de produit de contraste [2] de façon significative en raison de l'atténuation plus importante des rayons X à basse énergie.

Figure 1 : Actuellement, les détecteurs en tomodynamométrie utilisent tout le spectre des rayons X pour créer l'image



**Figure 2 :** L'utilisation de la tomодensitométrie à double énergie permet de séparer le faisceau à rayons X en deux signaux distincts : ceux à basse énergie et ceux à haute énergie



**POST-TRAITEMENT**

Les images acquises par le CT spectral peuvent être décomposées en différents types d'images (figure 3) : les images CT conventionnelles et les images synthétiques virtuelles de type monochromatiques (de 40KeV à 200 KeV). Des images dites matériau-spécifiques peuvent également être produites et montrent alors la distribution et la concentration d'un matériau donnée au sein d'un tissu en fonction de son nombre atomique (Z effectif). Il est ainsi possible de quantifier le nombre de mg d'iode par mL au sein d'une structure définie (par ex. concentration d'iode apparaissant sous forme d'une cartographie en couleur en

fonction de la concentration en iode). Il est de plus possible grâce à l'utilisation de logiciels de soustraction de retirer de l'image un matériau spécifique. Il est dès lors aisé de créer une image virtuelle sans contraste qui a l'avantage de pouvoir simuler une image à laquelle on aurait retiré la densité d'iode et pouvoir ainsi calculer de manière artificielle le degré de rehaussement d'une structure. Cette technique permet donc de réduire la dose d'irradiation au patient en évitant l'acquisition sans contraste.

Les images de type monochromatiques sont utiles pour optimiser le rehaussement de structures vasculaires contenant de l'iode (en privilégiant des bas KeV) ou diminuer des artefacts de durcissement de faisceau (en privilégiant les hauts KeV) [2].

**Figure 3A**

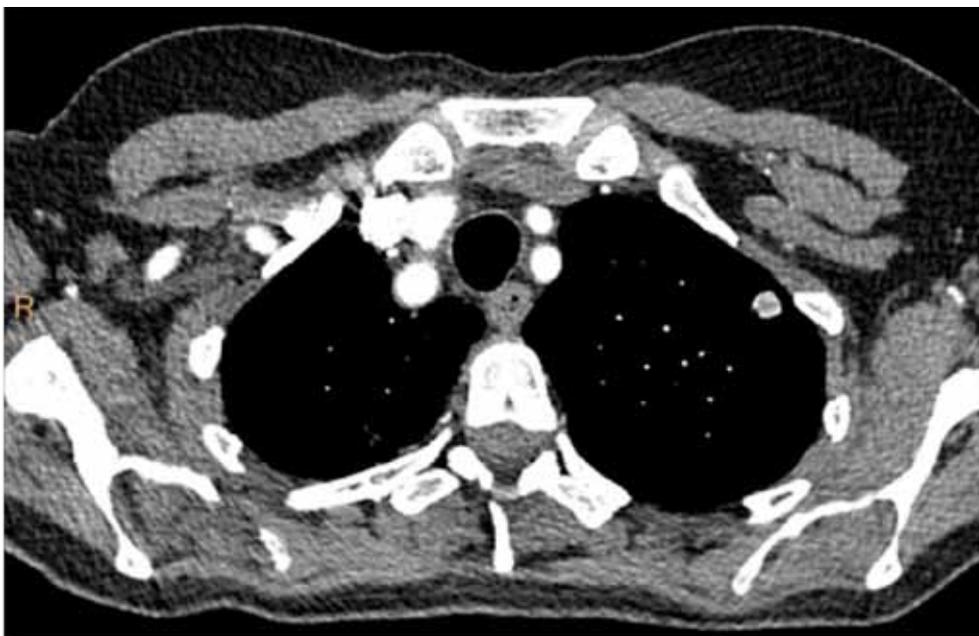


Image acquise en double énergie (120 kVp-150 mAs) après injection intraveineuse de produit de contraste et restituée sous forme conventionnelle montre un nodule au niveau du lobe pulmonaire supérieur gauche ainsi que des artefacts de durcissement au niveau de la veine innominée droite en raison d'une concentration élevée d'iode à ce niveau.

Figure 3B



La même image qu'en 4A mais restituée à 40 KeV grâce à l'acquisition spectrale. Notez un rehaussement des structures vasculaires et osseuses ainsi qu'une accentuation des artefacts de durcissement (streak artefacts)

Figure 3C



La même image qu'en 4A mais restituée à 200 KeV grâce à l'acquisition spectrale. Notez une diminution de rehaussement des structures vasculaires et osseuses ainsi qu'une diminution des artefacts de durcissement (streak artefacts)

Figure 3D



La même image qu'en 2A mais restituée avec différents modes de post traitement disponibles grâce à l'acquisition spectrale. Nous voyons en bas et de gauche à droite : un équivalent d'imagerie conventionnelle. Ensuite, au niveau de la deuxième image, nous observons des images obtenues virtuellement sans contraste. En effectuant des mesures à l'aide d'une région d'intérêt (ROI), il est possible d'obtenir le rehaussement du nodule même si l'acquisition a été effectuée d'emblée avec injection intraveineuse de produit de contraste. Au niveau de la 3ème image, seules les structures contenant de l'iode sont représentées. Des mesures de contenu d'iode peuvent également être effectuées en plaçant un ROI dans la structure à étudier. La 4ème image restitue les différentes structures en fonction de la valeur des nombres atomiques de ses composants. Une échelle est placée à droite afin d'indiquer au lecteur la valeur relative des couleurs. Il est intéressant de noter que la caractérisation de nodules pulmonaires grâce à cette technologie spectrale est prometteuse car une approche quantitative est possible. Une importante proportion de patients admis aux urgences présentent des nodules pulmonaires de nature indéterminée sur leur CT scanner thoracique. Il est probable que cette nouvelle technologie puisse aider à déterminer leur caractère bénin ou malin de ces nodules de façon non invasive.

au niveau de la deuxième image, nous observons des images obtenues virtuellement sans contraste. En effectuant des mesures à l'aide d'une région d'intérêt (ROI), il est possible d'obtenir le rehaussement du nodule même si l'acquisition a été effectuée d'emblée avec injection intraveineuse de produit de contraste. Au niveau de la 3ème image, seules les structures contenant de l'iode sont représentées. Des mesures de contenu d'iode peuvent également être effectuées en plaçant un ROI dans la structure à étudier. La 4ème image restitue les différentes structures en fonction de la valeur des nombres atomiques de ses composants. Une échelle est placée à droite afin d'indiquer au lecteur la valeur relative des couleurs. Il est intéressant de noter que

la caractérisation de nodules pulmonaires grâce à cette technologie spectrale est prometteuse car une approche quantitative est possible. Une importante proportion de patients admis aux urgences présentent des nodules pulmonaires de nature indéterminée sur leur CT scanner thoracique. Il est probable que cette nouvelle technologie puisse aider à déterminer leur caractère bénin ou malin de ces nodules de façon non invasive.

## QUELQUES APPLICATIONS CLINIQUES INTÉRESSANTES EN SITUATION D'URGENCE

### L'embolie pulmonaire Aiguë

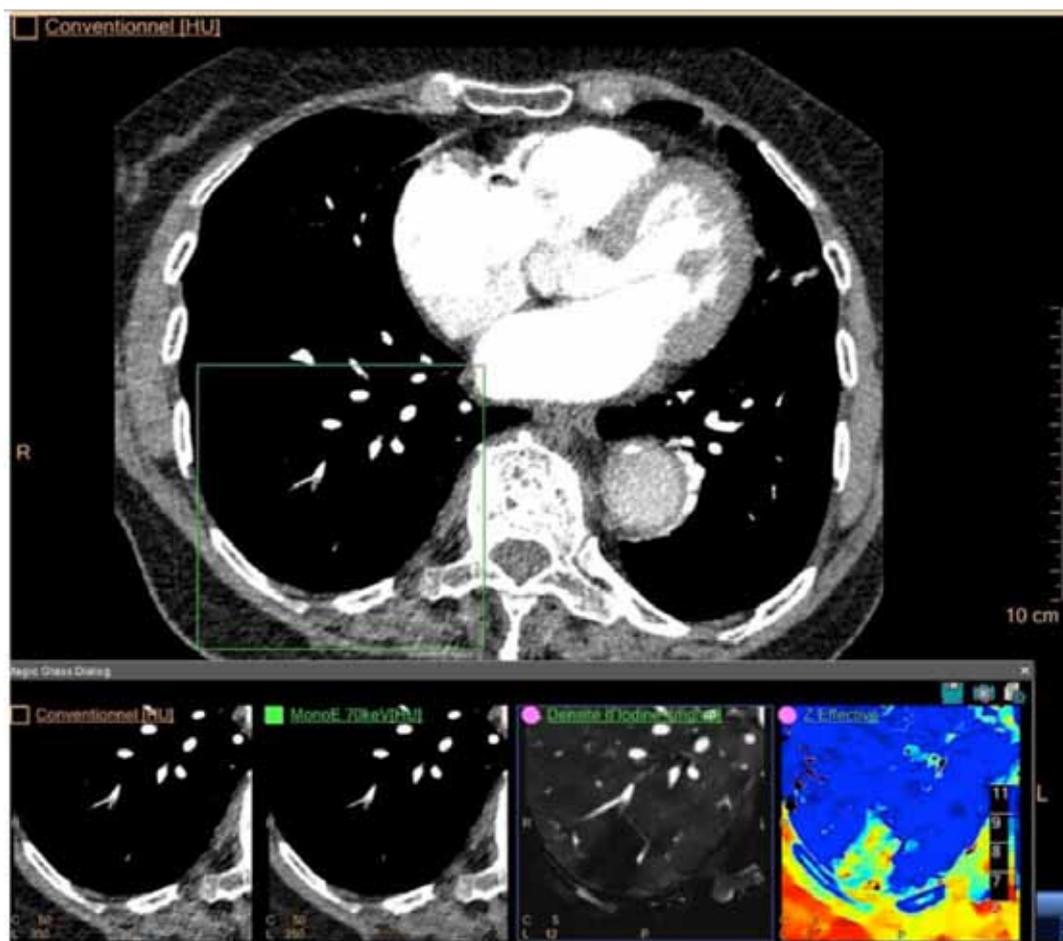
Le diagnostic d'embolie pulmonaire au CT scanner repose sur la démonstration d'un caillot endoluminal. Les performances la TDM conventionnelle pour détecter cette pathologie sont élevées lorsque l'obstruction se situe au niveau proximal. Cette performance décroît de manière significative lorsqu'on s'intéresse à des artères de plus petit calibre, à l'étage sous-segmentaire. La TDM spectrale grâce

à ses possibilités d'imager de façon spécifique la répartition de l'iode au sein du volume scanné (figure 4) est capable de démontrer de façon performante des anomalies de perfusion [4] et améliorer la détection des embolies pulmonaires périphériques.

### Les affections abdominales aiguës du patient adulte

Le recours au CT scanner est très fréquent dans la prise en charge de patients avec une affection abdominale aiguë ou dans le cadre de traumatismes avec un impact abdominal. Dans de nombreuses situations cliniques, il est nécessaire de réaliser des acquisitions d'abord sans et

Figure 4

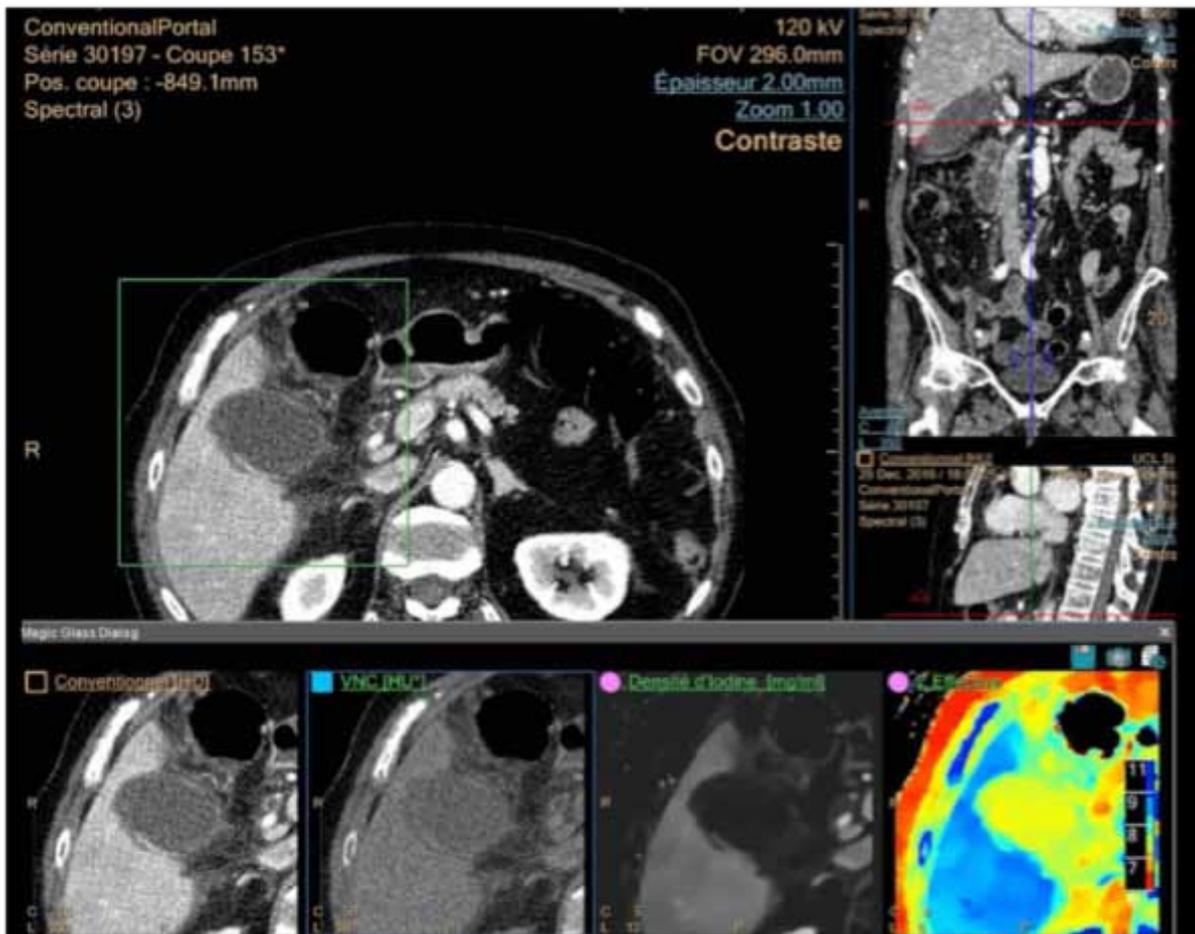


Dame de 90 ans adressée pour suspicion d'embolie pulmonaire. TDM spectrale (IQON CT, Philips Healthcare, Cleveland, OH) effectuée selon le mode angioscanner après injection intraveineuse de produit de contraste. La zone d'intérêt matérialisée par le carré montre dans la rangée du bas plusieurs méthodes de post traitement de l'imagerie spectrale. De gauche à droite, la 1ère image montre sur des reconstructions de type MIP (intensité maximale de projection) en mode conventionnel un défaut de remplissage au niveau d'une artère périphérique qui n'avait pas été détectée de manière prospective par plusieurs observateurs radiologues. La méthode de détection automatique (CAD) avait également été prise en défaut pour la détection de cette embolie pulmonaire périphérique. La deuxième image montre en équivalent monénergétique à 70 Kev la même image que celle de gauche effectuée à 120 kVp. La 3ème image montre la répartition d'iode au sein de l'image. Un défaut de perfusion est nettement identifié en regard de l'artère occluse. La dernière image montre en nombre atomique effectif la traduction en couleur de ce manque d'iode au sein du territoire malade.

ensuite avec injection IV d'iode. Dans d'autres situations, une seule acquisition est faite avec une injection d'emblée. La modalité CT en double couche est prometteuse parce que la mise à disposition d'images « virtuellement » sans contraste expliquée plus haut va nous offrir la possibilité de supprimer cette phase dite « à blanc » ou bien de la générer quand on se rend compte de son utilité rétrospectivement [5]. Ceci a une valeur importante pour mieux déceler la souffrance de la paroi intestinale aiguë, ou « ischémie », observée en cas d'occlusion mécanique de l'intestin, dans le cadre d'un infarctus mésentérique ou encore d'une colite ischémique. Dans ce cadre particulier et fréquemment observé en urgence, le rôle du scanner s'est en effet imposé pour permettre de reconnaître ces anomalies, avant même que les signes biologiques ne soient suggestifs. L'apport du CT spectral est donc un atout supplémentaire pour mieux voir plus précocement ces troubles de la perfusion de la paroi intestinale. L'identification plus précoce des défauts

de perfusion d'autres viscères est rendue possible par le CT spectral, tels que la nécrose de la paroi vésiculaire en cas de cholécystite gangréneuse (figure 5), en cas d'infarctus spléniques ou rénaux segmentaires, en cas d'œdème du pancréas en cas de pancréatite aiguë, d'ischémie hépatique chez le patient en défaillance multisystémique. De même, les discontinuités des parois intestinales apparaissent plus nettement, telles qu'en cas de déhiscence d'une suture digestive ou de perforation digestive spontanée (ulcères gastro-duodénaux, perforation sigmoïdienne sur terrain diverticulaire, déhiscence de suture digestive post-opératoire). L'application du CT en double énergie aide aussi à mieux caractériser la nature des calculs chez les patients admis pour une crise de colique néphrétique, entre autre les calculs d'acide urique [6].

Figure 5



Patiente de 80 ans, admise pour une cholécystite aiguë avec irrégularités des parois de la vésicule, dont la perfusion est absente à de multiples endroits : en histologie, nécrose multifocale de la paroi vésiculaire. A côté des images conventionnelles (au-dessus et en bas à gauche), on voit successivement une image virtuellement sans contraste (2ème image en bas), une image avec la densité iodée, et la dernière image à droite, la répartition de la moyenne des nombres atomiques, illustrant ainsi la perte de vascularisation de la paroi vésiculaire (absence d'iode).

## RÉFÉRENCES

1. Patino M, Prochowski A, Agrawal Md *et al.* Material separation using dual-energy CT: current and emerging applications. *Radiographics* 2016; 36:1087-1105.
2. Machida H, Tanaka I, Fukui R *et al.* Dual-energy spectral CT: various clinical vascular applications. *Radiographics* 2016; 36:1215-1232.
3. Zhang Lj, Zhao Ye, Wu Sy *et al.* Pulmonary embolism detection with dual-energy CT: experimental study of dual-source CT in rabbits. *Radiology* 2009; 252(1): 61-70.
4. Wu Hw, Cheng Jj, Li Jy *et al.* Pulmonary embolism detection and characterization through quantitative iodine-based material decomposition images with spectral computed tomography imaging. *Invest radiol* 2012; 47(1):85-91.
5. Im AL, Lee YH, Bang DH *et al.* Dual energy CT in patients with acute abdomen; is it possible for virtual non-enhanced images to replace true non-enhanced images? *Emerg Radiol* 2013; 20(6):475-483.
6. Lestra T, Mulé S, Millet I *et al.* Applications of dual energy computed tomography in abdominal imaging. *Diagn Interv Imaging* 2016; 97(6):593-603.

## Professeur René Krémer

1926-2017



Cher Monsieur Krémer,

La première fois que j'ai eu le privilège de vous rencontrer en dehors de amphithéâtres, c'était en 1979 aux cliniques universitaires de Mont-Godinne. J'y arrivais, jeune, pour construire à la demande des Autorités, un nouveau Service de Médecine Interne Générale et d'Endocrinologie. D'emblée, vous avez balisé la route ; d'emblée, vous m'avez apporté nombre de conseils et recommandations, avisés, pertinents, pour réussir le défi – et soutenir avec force les projets d'avenir. Il est vrai que, quelques années auparavant, vous aviez bâti dans cette Institution, avec vos collaborateurs, un Service de Cardiologie devenu rapidement un espace d'excellence. Vous le vouliez à la pointe de la cardiologie clinique et interventionnelle. Vous le vouliez universitaire à part entière, avec les exigences que ceci implique. Vous le vouliez, par votre complicité avec vos collègues chirurgiens, intégré dans une structure médico-chirurgicale d'avant-garde, au service des patients. Il me semblait, de l'Aventin, que ces différents objectifs, ambitieux, vous les aviez atteints. Avec brio. Puis, au départ du Pr. Jacques Prignot, vous êtes devenu Directeur Médical. C'est un temps où votre expérience a permis d'encore consolider les bases, grâce à une collaboration dense et féconde avec le gestionnaire et les médecins de l'institution, dans le cadre strict de notre Université, toujours présente, à juste titre, dans vos démarches.

Mais à Mont-Godinne, vous aviez aussi une palette d'activités « collatérales », dont celle de l'organisation des réunions scientifiques internes et externes à l'hôpital. Par ailleurs, c'est avec vous qu'ont été forgés, dans le cadre de l'ECU (Commission d'Enseignement Continu Universitaire) dont vous étiez membre assidu, les premières relations avec l'Alformec à Luxembourg. Je me souviens encore de notre première rencontre avec le Dr Maurice Graf dans son bureau .... Près de 30 ans plus tard, cher Monsieur Krémer, ce partenariat, avec ces deux réunions annuelles, est toujours extraordinairement présent ! Dans un autre sillon, celui de la Francophonie à laquelle vous étiez très attaché, comment ne pas évoquer cette réunion à Beyrouth avec vos collègues et amis libanais et français à laquelle vous m'aviez convié ? L'ECU et Louvain Médical et leur rayonnement étaient aussi pour vous des pôles d'intérêt constants et dominants. Et puis, eu égard à votre notoriété et aux nombreux contacts que vous entreteniez avec fidélité, vous vous êtes investi dans l'Association des Anciens Médecins de notre Université (AMA-UCL). Vous avez succédé comme Président au Pr Eugène Lebacqz. Vous avez continué à développer l'AMA-UCL. Vous avez initié avec succès les « Rencontres à la carte » pour les étudiants et les conférences « grand public ». Vous avez été le père fondateur de l'AMA-Contact. Jusqu'au dernier jour – et ce n'est pas une métaphore – vous l'avez porté, grâce à votre immense culture, votre érudition et votre humanisme. Avec enthousiasme. Avec passion même.

Votre carrière, Monsieur Krémer, ce furent aussi des activités plurielles dans beaucoup de champs. Les moissons ont été, me semble-t-il, à l'aune de celles que j'ai connues.

Aujourd'hui, vous êtes passé sur l'autre rive. Nous garderons de vous, en particulier à l'AMA-UCL dont je me fais l'interlocuteur, le souvenir, d'une personnalité entière et brillante.

Pr (ém.) Martin Buyschaert  
Président de Louvain Médical et de l'AMA-UCL

## MEDICAL PUBLISHING

OUR KNOWLEDGE IS YOUR SUCCESS!



### CONTACTEZ-NOUS !

Chaque mois, nous corrigeons les résumés en langue anglaise des articles publiés dans Louvain Médical. Vous aussi, faites appel à nous : vos publications brilleront par leur contenu scientifique ET par leur anglais impeccable.

### MEDICAL EDITING

- Révision linguistique de textes rédigés par des non-anglophones
- Adaptation aux instructions pour auteurs
- Soumission aux revues

### MEDICAL TRANSLATION

- Traduction de publications scientifiques vers l'anglais

### MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications médicales en anglais

### REFERENCES

**Facultés de médecine:** Cliniques Universitaires St-Luc-UCL, Université de Liège, ULB, Strasbourg, Lyon, Genève, Rennes, Lille, Rouen, Bruxelles, Caen, Angers, Lausanne, etc.

**Journaux:** European Journal of Surgical Oncology, The Lancet Oncology, European Journal of Haematology, European Heart Journal, Thrombosis Journal, American Journal of Cardiology, etc.

# DIRECTIVES AUX AUTEURS

Français

Les auteurs garantissent que leur manuscrit est original et n'est pas soumis pour publication dans un autre journal.

Tout article soumis à Louvain Médical fera l'objet de lectures et avis d'experts qui seront transmis à l'auteur responsable pour suite utile. La décision finale d'acceptation revient au Rédacteur en chef.

Les auteurs acceptent que l'article soit publié dans la Revue Louvain Médical ainsi que sur son site Internet.

[www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be)



La revue Louvain Médical est répertoriée dans le moteur de recherche d'Elsevier (Scopus) et Google Scholar.

## INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans

Rédacteur en chef  
de la revue Louvain Médical

Avenue E. Mounier 52/B1.52.14  
1200 Bruxelles.

Tél. 32 2 764.52.65  
Fax. 32 2 764.52.80

Ils seront transmis par e-mail à  
[isabelle.istasse@uclouvain.be](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)

Les titres français et anglais seront accompagnés de **mots-clés et « key words »** et sera suivi du **prénom et du nom du ou des auteurs**. On mentionnera le service ou le laboratoire auquel il(s) est (sont) attaché(s) ainsi que la date de réception et d'acceptation de l'article.

Le texte sera dactylographié sans mise en page particulière, en interligne **1.5**, paginé et soumis par e-mail.

- Il sera accompagné d'un **résumé circonstancié de 100 mots maximum** et d'un abstract **anglais** scientifique et structuré reprenant les points essentiels et/ou messages clés de l'article. Cet abstract sera la vitrine de l'article dans les bases de données internationales.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre **de manière courte et télégraphique** (petit encadré) à deux questions :
  1. Que savons-nous à ce propos ?  
What is already known about the topic?
  2. Que nous apporte cet article ?  
What does this article bring up for us?
- Il contiendra (en fin de texte) un encart de « **Recommandations pratiques** » (3,4 lignes).

Les **tableaux, graphiques et figures** suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.

Les **photos** devront être enregistrées *sous format JPG, Gif, Tiff, sur une résolution de 300 DPI*, et envoyées par e-mail.

*Attention : les images récupérées sur internet ne seront jamais de bonne qualité.*

Les **références bibliographiques (maximum 15 pour un case report; 20 pour un article original)** seront numérotées **par ordre d'apparition** dans le texte.

Les articles seront cités selon les règles de l'*Index Medicus*. On ne citera que les six premiers auteurs suivis de *et al.* en italique.

Exemple : Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med* 2014; 133 (9): 634-638.

**Citations de livres** : Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

**Citations de chapitres** : Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

Les références des adresses Internet doivent être fiables et de haute qualité scientifique.

Les éventuels **conflits d'intérêt** doivent être signalés en fin de texte.

Pour les **articles de recherche**, l'auteur devra mentionner avoir respecté les principes relatifs au bien-être du patient, conformément à la Déclaration d'Helsinki, la loi du 22.08.2002 relative aux droits du patient et la Loi du 7 mai 2004 sur les expérimentations sur la personne humaine.

# DIRECTIVES AUX AUTEURS

English

The authors guarantee that their manuscript is original and not submitted for publication in another journal.

Each article submitted to Louvain Medical will undergo a peer review process conducted by an expert panel, the results of which will be sent to the authors. The final decision to publish the article rests with the editor at all times.

The authors agree to the article's being published in Louvain Médical as well as on its website.

[www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be)

Louvain Médical is indexed in the search engine of Elsevier (Scopus) and Google Scholar.



The title in French and English are to be accompanied by **keywords** and followed by **the authors' first-name and then surname**. The department or laboratory in which the author(s) work(s) is to be mentioned in a footnote.

The text is to be typed in **1.5** line spacing, the text will be typed without particular layout, paginated and submitted by email.

- It is to be accompanied by a **detailed summary in French of no more than 100 words and by a structured abstract in English**, summarizing its key points or messages. As this abstract will be published in the international databases, it is to be considered as an excellent showcase for your article.
- In addition to your abstract, we request you to write a **telegraphic-style summary of a few lines**, answering the following questions:
  1. What is already known about the topic?  
Que savons-nous à ce propos ?
  2. What does this article bring up for us?  
Que nous apporte cet article ?
- It is to contain a **"Practical Recommendations"** insert of three to four lines at the end of the text.

The **tables, graphs and figures** followed by their legend are to be reproduced on separate pages.

Photos are to be saved in **JPG, GIF or TIFF format in 300 dpi resolution**, either on CD-ROM or sent by email.

*NB: images taken from the internet will not be of good quality.*

**Bibliographical references (maximum 15 for a case report; 20 for an original article)** are to be numbered **by order of appearance** in the text.

Articles are to be cited according to the rules of the *Index Medicus*. Only the first six authors are to be cited followed by *et al.* in italics.

Example: Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med* 2014; 133 (9): 634-638.

**Citing books:** Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

**Citing chapters:** Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

References of internet addresses must be reliable and of a high scientific standard.

Any **conflicts of interest** must be reported at the end of the text.

For **research articles**, authors are to state that they have complied with the principles relating to the well-being of patients

in accordance with the Declaration of Helsinki, the Belgian law of 22 August 2002 on the rights of patients, and the Belgian law of 7 May 2004 on experiments on human beings.

## PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent to Professor C. Hermans

Editor-in-chief of Louvain Médical

Avenue E. Mounier 52/B1.52.14  
1200 Bruxelles.

Tel: 32 2 764.52.65  
Fax: 32 2 764.52.80

They will be emailed on from [isabelle.istasse@uclouvain.be](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)



Duloxetine Apotex®



Lorazetop® | lorazepam



Alpratop® | alprazolam



Celecoxib Apotex®



Diclofenac Apotex®



Diclotopic® | diclofenac gel



Simvastatine Apotex®



Atorvastatin Apotex®



Pravastatine Apotex®



Amlodipine Apotex®



Clopidogrel Apotex®



Sildenafil Apotex®



Ranomax® | tamsulosine



Donepezil Apotex®



Memantine Apotex®



Omeprazol Apotex®



Pantoprazol Apotex®



Movolax® | macrogol

**APOTEX**