

FÉVRIER 2019

Revue de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'UCL



INNOVATIONS DE L'ANNÉE 2018

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See below for how to report adverse reactions.

Fiasp® 100 units/mL solution for injection in pre-filled pen. **Fiasp® 100 units/mL** solution for injection in vial. **Composition:** 1 mL of the solution contains 100 units of insulin aspart (rDNA). One pre-filled pen contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution. One vial contains 1,000 units of insulin aspart in 10 mL solution. **Pharmaceutical form:** Solution for injection in pre-filled pen (FlexTouch®) or in vial. Clear, colourless, aqueous solution. **Indications:** Treatment of diabetes mellitus in adults. **Posology and method of administration:** **Posology:** Fiasp is a mealtime insulin for subcutaneous administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administer up to 20 minutes after starting the meal. Dosing with Fiasp is individual and determined in accordance with the needs of the patient. Fiasp given by subcutaneous injection should be used in combination with intermediate-acting or long-acting insulin given at least once a day. In a basal-bolus treatment regimen approximately 50% of this requirement may be provided by Fiasp and the remaining by intermediate-acting or long-acting insulin. The individual total daily insulin requirement in adults may vary and is usually between 0.5 and 1.0 unit/kg/day. Blood glucose monitoring and insulin dose adjustment are recommended to achieve optimal glycaemic control. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Blood glucose levels should be monitored adequately under these conditions. The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity. Patients on basal-bolus treatment who forget a mealtime dose are advised to monitor their blood glucose level to decide if an insulin dose is needed. Patients should resume their usual dosing schedule at the next meal. The potency of insulin analogues, including Fiasp, is expressed in units. One (1) unit of Fiasp corresponds to 1 international unit of human insulin or 1 unit of other fast-acting insulin analogues. **Initiation:** **Patients with type 1 diabetes mellitus:** The recommended starting dose in insulin naïve patients with type 1 diabetes is approximately 50% of the total daily insulin dose and should be divided between the meals based on the size and composition of the meals. The remainder of the total daily insulin dose should be administered as intermediate-acting or long-acting insulin. As a general rule, 0.2 to 0.4 units of insulin per kilogram of body weight can be used to calculate the initial total daily insulin dose in insulin naïve patients with type 1 diabetes. **Patients with type 2 diabetes mellitus:** Suggested initial dose is 4 units at one or more meals. Number of injections and subsequent titration will depend on individual glycaemic target and the size and composition of the meals. Dose adjustment may be considered daily based on self-measured plasma glucose (SMPG) on the previous day(s) according to below table. • Pre-breakfast dose should be adjusted according to the pre-lunch SMPG the previous day. • Pre-lunch dose should be adjusted according to the pre-dinner SMPG the previous day. • Pre-dinner dose should be adjusted according to the bedtime SMPG the previous day. **Special populations:** **Elderly patients (> 65 years old):** The safety and efficacy of Fiasp has been established in elderly patients aged 65 to 75 years. Close glucose monitoring is recommended and the insulin dose should be adjusted on an individual basis. The therapeutic experience in patients ≥ 75 years of age is limited. **Renal and hepatic impairment:** Renal or hepatic impairment may reduce the patient's insulin requirements. In patients with renal or hepatic impairment, glucose monitoring should be intensified and the dose adjusted on an individual basis. **Paediatric population:** The safety and efficacy of Fiasp in children and adolescents below 18 years of age have not been established. Currently available data are described in section 5.2 of the SmPC, but no recommendation on a posology can be made. Transfer from other insulin medicinal products: Close glucose monitoring is recommended during the transfer from other mealtime insulins and in the initial weeks thereafter. Converting from another mealtime insulin can be done on a unit-to-unit basis. Transferring a patient from another type, brand or manufacturer of insulin to Fiasp must be done under medical supervision and may result in the need for a change in dosage. Doses and timing of concurrent intermediate-acting or long-acting insulin medicinal products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted.

SmPC Fiasp®, Apr 2018.
2. Heise et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes.
Clin Pharmacokinet 2017;56:551–559
BE/FIA/0318/0032 – 01 OCT 2018

SMPG (see above)

mmol/L	mg/dL	Unit
<4.0	<71	-1
4.0–6.0	71–108	No adjustment
>6.0	>108	+1

SMPG (see above)		Dose adjustment
mmol/L	mg/dL	Unit
<4.0	<71	-1
4.0–6.0	71–108	No adjustment
>6.0	>108	+1

Fiasp®

GET UP TO SPEED



A FASTER INSULIN RESPONSE AT MEALTIME

Compared with NovoRapid®^{1,2}

* Subcutaneous administration before the start of the meal (0–2 min).¹

1. SmPC Fiasp®, Apr 2018.

2. Heise et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes.
Clin Pharmacokinet 2017;56:551–559

BE/FIA/0318/0032 – 01 OCT 2018



Method of administration: Subcutaneous injection: Fiasp is recommended to be administered subcutaneously in the abdominal wall or the upper arm. Injection sites should be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. **Administration with a pre-filled pen (FlexTouch):** The pre-filled pen (FlexTouch) is designed to be used with NovoFine® Plus, NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The pre-filled pen delivers 1–80 units in steps of 1 unit. FlexTouch is colour-coded and accompanied by a package leaflet with detailed instructions for use to be followed. The pre-filled pen is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe, intravenous injection or infusion pump is necessary, a vial should be used. **Administration with a syringe:** The vial is to be used with insulin syringes with the corresponding unit scale (U-100 or 100 U/mL). Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): Fiasp can be used for CSII in pumps suitable for insulin infusion and will cover both the bolus insulin requirement (approximately 50%) and basal insulin. It can be administered in accordance with the instructions provided by the pump manufacturer, preferably in the abdomen. Infusion site should be rotated within the same region to reduce the risk of lipodystrophy. When used with an insulin infusion pump, it should not be diluted or mixed with any other insulin medicinal products. Patients using CSII should be instructed in the use of the pump and use the correct reservoir and tubing for pump. The infusion set (tubing and cannula) should be changed in accordance with the instructions in the product information supplied with the infusion set. Patients administering Fiasp by CSII must be trained to administer insulin by injection and have alternate insulin therapy available in case of pump failure. **Intravenous use:** If necessary, Fiasp can be administered intravenously by health care professionals. For intravenous use, it should be used at concentrations from 0.5 unit/mL to 1.0 unit/mL insulin aspart in infusion systems – using polypropylene infusion bags.

FlexTouch® 10 x 3 ml € 78,50
Vial 10 ml € 25,36

Fiasp has been shown to be stable at room temperature for 24 hours in the infusion fluids such as sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution or 5% glucose solution. Monitoring of blood glucose is necessary during insulin infusion. Care should be taken to ensure that the insulin is injected into the infusion bag and not simply the entry port.

Contraindications: hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:** **Summary of the safety profile:** The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. **List of adverse reactions:** Adverse reactions listed below are based on clinical trial data from phase 3 trials consisting of 4 completed therapeutic confirmatory trials.

Very common: hypoglycaemia [may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death. Hypoglycaemia may occur earlier after an injection/infusion of Fiasp compared to other mealtime insulins due to the earlier onset of action]. **Common:** allergic skin manifestations [reported with Fiasp (1.5% vs. 1.4% for comparator) include eczema, rash, rash pruritic, urticaria and dermatitis. With Fiasp generalised hypersensitivity reactions (manifested by generalised skin rash and facial oedema) was reported uncommonly (0.2% vs. 0.1% for comparator). Anaphylactic reactions have not been reported with Fiasp. With insulin preparations in general, anaphylactic reactions may occur. Immediate-type allergic reactions to either insulin itself or the excipients may potentially be life-threatening], injection/infusion site reactions [including rash, redness, inflammation, bruising, and itching was reported in patients treated with Fiasp (1.0% vs. 0.7% in

comparator). These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment]. **Uncommon:** hypersensitivity, lipodystrophy [including lipohypertrophy, lipatrophy was reported at the injection/infusion site in patients treated with Fiasp (0.2% vs. 0% in comparator). Continuous rotation of the injection site within the particular injection area may help to reduce the risk of developing these reactions]. **Special populations:** Based on results from clinical trials with insulin aspart in general, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly patients and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. The safety profile in very elderly patients (≥ 75 years) or patients with moderate to severe renal impairment or hepatic impairment is limited. Fiasp has been administered to elderly patients for the investigation of pharmacokinetic properties. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products - www.fagg-atmps.be. **Luxembourg:** Direction de la Santé - www.msp.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **Way of delivery:** medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/16/1160/006 (2x5 FlexTouch), EU/1/16/1160/007 (1 vial). **Date of revision of the text:** 04/2018.

Fiasp®, NovoFine® and NovoTwist® are registered trademarks owned by Novo Nordisk A/S, Denmark.

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences
de la Santé

D. VANPEE

► Doyen de la Faculté de Médecine
et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission
d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENG †

► 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.M. MALOTEAUX,
A. PASQUET.

Comité de lecture :

► M. BUYSSCHAERT	M. GRAF	J.L. MEDINA
B. BOLAND	PH. HANTSON	R. OPSOMER
Y. BOUTSEN	V. HAUFROID	D. PESTIAUX
I. COLIN	M.P. HERMANS	V. PREUMONT
E. CONSTANT	F. HOUSIAU	C. REYNAERT
CH. DAUMERIE	J. JAMART	CH. SCAVÉE
E. DE BECKER	A. KARTHEUSER	E. SOKAL
S. DE MAEGHT	P. LALOIX	P. STARKEL
O. DESCAMPS	M. LAMBERT	C. SWINE
O. DEVUYST	CH. LEFEBVRE	D. TENNSTEDT
S.N. DIOP	A. LUTS	J.P. THISSEN
J. DONCKIER	D. MAITER	B. TOMBAL
A. FERRANT	J.M. MALOTEAUX	D. VANPEE
P. GIANELLO	L. MAROT	J.C. YOMBI

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

► M. BAECK	C. MINGUET	D. VANPEE
O.S. DESCAMPS	J. MORELLE	J.M. MALOTEAUX
C. HERMANS	R.J. OPSOMER	
Fr. HOUSIAU	A. PASQUET	

ÉDITION

► Louvain Medical asbl,
avenue E. Mounier 52/B1.52.14 - 1200 Bruxelles
Contact : Tel. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80
isabelle.istasse@uclouvain.be
ISSN : 0024-6956 / TVA BE 0445.001.455

Président du Conseil
d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint

Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef

Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

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)

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476

BIC : BBRUBEBB

Louvain Médical est également accessible sur l'internet à l'adresse
suivante : www.louvainmedical.be

Un accès personnalisé est offert aux étudiants de master ainsi
qu'aux assistants de 1^{re} et 2^e année.

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

CONSULTANT

JEAN-PIERRE FELIX ► Gsm : + 32 (0) 475 28.39.63

E-mail : jean.pierre.felix@skynet.be

Louvain Médical est la revue de la Faculté de médecine
et médecine dentaire de l'UCL (Université catholique de
Louvain). Indexée dans Elsevier, Scopus.

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.

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

Revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire,
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 2019

INNOVATIONS DE L'ANNÉE 2018

EDITORIAL

Le numéro spécial « Innovations » du Louvain Médical
à travers sa 4^{ème} édition se pérennise

Cédric Hermans 78

ANESTHÉSIOLOGIE

La technologie innovante de la réalité virtuelle

Damien Henrard, Fabienne Roelants 79

CARDIOLOGIE

Recommandations jointes de la Société Européenne de Cardiologie
et de la Société Européenne d'Hypertension sur la prise en charge de
l'hypertension artérielle : messages importants

Agnès Pasquet, Alexandre Persu 83

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

Prothèse totale de hanche bilatérale : fait-on courir un risque
supplémentaire aux patients ?

Maité Van Cauter, Vincent Druetz, Jean-Emile Dubuc, Olivier Cornu 87

Des prothèses pour le complexe articulaire des 2 os de l'avant-bras

Olivier Barbier, Xavier Libouton, Thomas Schubert 89

La radiothérapie préopératoire des sarcomes des tissus mous

Thomas Schubert, Xavier Geets 90

SOMMAIRE

FÉVRIER 2019

INFECTIOLOGIE

Ce que doit savoir le médecin généraliste

Jean Cyr Yombi. 92

MALADIES RARES

Quels sont les défis pour la prise en charge des maladies rares : États des lieux en Europe et en Belgique

Nathalie Lannoy, Marie-Françoise Vincent, Fabienne Lohest, Cédric Hermans. 95

NÉPHROLOGIE

Carcinomes cutanés et transplantation rénale : Intérêt d'une prise en charge pluridisciplinaire

Eric Goffin, Arnaud Devresse, Jean-François Baurain, Nada Kanaan, Isabelle Tromme 107

Transplantation rénale ABO incompatible par rein de donneur vivant

Michel Mourad, Nada Kanaan 110

ONCO-HÉMATOLOGIE

Lymphomes B diffus à grandes cellules réfractaires ou en rechute, arrivée des CAR-T cells en Belgique

Sarah Bailly, Xavier Poiré, Eric Van Den Neste 112

Le développement du séquençage à haut débit dans les néoplasies myéloïdes : une vraie mutation

Violaine Havelange, Pascale Saussoy, Jean-Philippe Defour, Stefan N. Constantinescu 114

Le développement de thérapies ciblées dans la leucémie myéloblastique aigüe

Violaine Havelange 117

SOMMAIRE

FÉVRIER 2019

ONCOLOGIE

Amélioration du pronostic des patients grâce à l'utilisation de thérapeutiques innovantes dans des stades plus précoces

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

PNEUMOLOGIE

Mucoviscidose : le tournant des modulateurs

Olivier Lebecque, Teresinha Leal, Patrick Lebecque 126

PSYCHIATRIE

La psychiatrie : nouveaux défis

Philippe de Timary, Alain Luts, Laurie Nizet, Antoine Maisin, Nausica Germeau, Camille Noël, Jean-Philippe Heymans, Wolfgang Schuller, Geneviève Cool, Gérald Deschietere 137

RHUMATOLOGIE

Innovations diagnostiques et thérapeutiques en rhumatologie

Bernard R. Lauwerys 141

INNOVATIONS DE L'ANNÉE 2018

ANESTHÉSIOLOGIE

Damien Henrard, Fabienne Roelants

Louvain Med 2019; 138 (2): 79-82

Le rôle de l'anesthésiste est d'accompagner le patient durant toute la période péri-opératoire et d'assurer, entre autres, son bien-être par une anxiolyse et une gestion efficace de la douleur. À côté des moyens médicamenteux classiques, une technique, pour le moins innovante, fait petit à petit ses preuves dans le milieu médical : la réalité virtuelle. Déjà bien connue du grand public pour ses vertus récréatives, elle semble devenir dans un futur proche un outil incontournable dans la gestion de la douleur et de l'anxiété dans une grande variété de procédures médicales douloureuses. Déjà étudiée avec succès, tant chez l'adulte que chez l'enfant, dans toute une série de procédures médicales potentiellement douloureuses telles que le traitement des plaies chez les grands brûlés, les interventions dentaires et les interventions médicales de routine, elle commence à faire son apparition en anesthésiologie...

CARDIOLOGIE

Agnès Pasquet, Alexandre Persu

Louvain Med 2019; 138 (2): 83-86

La Société Européenne de Cardiologie et la Société Européenne d'Hypertension ont publié de nouvelles recommandations concernant le traitement de l'hypertension artérielle. Cet article résume les messages importants de ces recommandations.

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

Thomas Schubert, Maïte Van Cauter, Olivier Barbier, David Mathieu, Daniel Morcillo, Loïc Thoreau, Simon Vandergugten, Nathalie Pireau, Alin Sirbu, Vincent Druetz, Nadia Irda, Ludovic Kaminski, Karim Tribak, Dan Putineanu, Jean-Emile Dubuc, Xavier Libouton, Emmanuël Thienpont, Jean-Cyr Yombi, Xavier Geets, Pierre-Louis Docquier, Xavier Banse, Olivier Cornu

Louvain Med 2019; 138 (2): 87-91

Le recours à l'arthroplastie s'est imposé depuis de nombreuses années pour le remplacement de l'articulation de la hanche, cette intervention étant même décrite comme l'intervention du siècle dans le Lancet. Le souci d'optimiser les soins a conduit à de nombreuses améliorations, particulièrement dans la chirurgie mini-invasive, permettant une récupération fonctionnelle plus rapide. Ces progrès permettent actuellement d'envisager la réalisation d'une arthroplastie bilatérale, chez les patients qui le nécessitent, dans la même séance opératoire, sans impacter le résultat final des deux arthroplasties et à un moindre coût.

Le concept d'arthroplastie s'étend par ailleurs aux structures qui contribuent aux mouvements des articulations sus- et sous-jacente. C'est ainsi que nous voyons se développer des arthroplasties qui permettent de rétablir les mouvements de pronosupination de l'avant-bras.

La découverte d'une masse des tissus mous est souvent banalisée. Pourtant, dès que son volume dépasse 5 centimètres et qu'elle se localise sous le fascia, un caractère malin ne peut être écarté et une prise en charge multidisciplinaire s'impose. En effet, là où jusqu'à présent la chirurgie semblait seule s'imposer, la prise en charge conjointe avec les radiothérapeutes offre de meilleures chances de succès, particulièrement si elle peut précéder la chirurgie. Des stratégies combinant les techniques de pointe de radiothérapie en faveur d'une épargne cutanée par les rayons et les techniques de prise en charge chirurgicale avec une approche très conservatrice de la gestion des tissus mous et recourant à une thérapie à pression négative de la plaie permettent d'améliorer sensiblement le contrôle de la tumeur.

INFECTIOLOGIE

Jean Cyr Yombi

Louvain Med 2019; 138 (2): 92-94

Dans divers domaines de la médecine, plusieurs innovations et/ou nouveautés ont été réalisées en 2018 et l'infectiologie n'échappe pas à la règle (1). Dans cet article, nous avons sélectionné les informations et nouveautés pertinentes que le médecin généraliste doit connaître.

MALADIES RARES

Nathalie Lannoy, Marie-Françoise Vincent, Fabienne Lohest, Cédric Hermans

Louvain Med 2019; 138 (2): 95-106

Une maladie rare, fixée en Europe par une prévalence inférieure à 1 sur 2.000, fait référence à un statut complexe et hétérogène de quelques 6.000 à 8.000 maladies dont 80% sont d'ordre génétique, touchant le plus souvent des enfants. En raison de l'importante hétérogénéité phénotypique, de leur rareté et de leur caractère inhabituel, les patients se heurtent régulièrement à une méconnaissance de la maladie qui s'associe le plus souvent à une errance en attente d'un diagnostic précis, et à l'absence de traitement.

Depuis plus de deux décennies, la commission européenne multiplie des initiatives pour qu'à travers ses États membres des mesures concrètes soient élaborées pour les patients et leurs familles. Répondant à cet appel, la Belgique s'est engagée en faveur d'une meilleure prise en charge des maladies rares en élaborant un plan national, en créant et soutenant des structures multidisciplinaires de diagnostic, en s'associant à des réseaux de référence européens et en mettant en place des registres pour rassembler de manière centralisée et uniforme certaines données des patients.

Cet article propose une vue d'ensemble des caractéristiques de ces maladies rares et un inventaire des mesures existantes aussi bien en Europe que dans notre pays.

NÉPHROLOGIE

Eric Goffin, Arnaud Devresse, Jean-François Baurain, Isabelle Tromme, Michel Mourad, Nada Kanaan *Louvain Med 2019; 138 (2): 107-111*

Cet article fait le point à propos d'innovations en transplantation rénale, en particulier les carcinomes cutanés et l'incompatibilité ABO. Les patients greffés rénaux sont à risque de développer des carcinomes basocellulaires et/ou spinocellulaires en raison de l'immunodépression induite par le traitement anti-rejet. Une approche multidisciplinaire de ces lésions s'avère bénéfique et nécessaire pour optimiser la prise en charge thérapeutique et améliorer le pronostic. La transplantation rénale ABO incompatible par rein de donneur vivant a été introduite en 1982 et reprise avec succès dans notre institution depuis 2018. Elle est possible grâce à une stratégie combinant un protocole de désensibilisation du receveur vis-à-vis de son donneur et un renforcement de l'immunosuppression. La survie des patients et des greffons est équivalente à celle observée en cas de transplantation ABO compatible.

ONCO-HÉMATOLOGIE

Violaine Havelange, Xavier Poire, Jean-Philippe Defour, Stefan N Constantinescu, Pascale Saussoy, Eric Van Den Neste, Sarah Bailly

Louvain Med 2019; 138 (2): 112-118

L'immunothérapie par CAR-T (cells chimeric antigen receptor T cells), le séquençage de nouvelle génération (NGS pour next-generation sequencing) et le développement de thérapies ciblées constituent autant de domaines thérapeutiques et diagnostiques dominés par d'importants développements en 2018. Plusieurs études ont démontré le bénéfice des CAR-T cells dans les lymphomes B diffus à grandes cellules réfractaires ou en rechute. Le NGS s'impose comme une avancée majeure dans le diagnostic et la prise en charge des patients souffrant de néoplasie myéloïde et comme un outil pronostique important qui supplantera probablement dans le futur beaucoup d'autres facteurs classiques. Finalement, plusieurs thérapies ciblées revues dans cet article devraient révolutionner la prise en charge de la leucémie myéloblastique aigüe.

ONCOLOGIE

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

Louvain Med 2019; 138 (2): 119-125

Il n'y a pas eu de révolution en 2018 en oncologie. Par contre, nous avons la confirmation de l'importance de la place de l'immunothérapie dans le traitement des patients atteints de certains cancers. Les anticorps anti-PD1 deviennent un standard dans le traitement du cancer tête et cou, du rein, du poumon, de la vessie, des mélanomes et des carcinomes spinocellulaires cutanés. Les données plus matures de survie avec les anticorps anti-PD1 nous font espérer que nous pourrions guérir certains patients métastatiques. Parmi les thérapies ciblées, les inhibiteurs PARP ont la plus grande efficacité en terme d'augmentation de la survie sans progression. Ces inhibiteurs bloquent un des deux mécanismes de réparation de l'ADN, et sont actifs chez toutes les patientes récidivant d'un cancer de l'ovaire ayant répondu à une chimiothérapie à base de sel de platine. Nous assistons aujourd'hui à une nouvelle amélioration du pronostic de vie de nos patients grâce à l'utilisation de ces médicaments à un stade plus précoce, en prévention de la récurrence après une chirurgie réalisée à visée curative chez des patients à haut risque de rechute. Tous ces traitements sont disponibles à l'Institut Roi Albert II ainsi que de nouveaux traitements encore à l'étude qui seront probablement les traitements standard de demain.

PNEUMOLOGIE

Olivier Lebecque, Teresinha Leal, Patrick Lebecque

Louvain Med 2019; 138 (2): 126-136

La voie la plus avancée vers un traitement plus fondamental de la mucoviscidose est celle des modulateurs. En fonction du type de mutations de chaque patient, ils visent à remédier en partie au défaut de synthèse et/ou de fonction de la protéine CFTR. L'arrivée de correcteurs de deuxième génération marque un tournant. Des études de phase II de trithérapies les intégrant révèlent des bénéfices très spectaculaires en termes de fonction respiratoire. Ces bénéfices rejailliront sur la qualité de vie et le pronostic. Dans moins de cinq ans, la grande majorité des patients belges devraient pouvoir en bénéficier.

PSYCHIATRIE

Philippe de Timary, Alain Luts, Laurie Nizet, Antoine Maisin, Nausica Germeau, Camille Noël, Jean-Philippe Heymans, Wolfgang Schuller, Geneviève Cool, Gérald Deschietere

Louvain Med 2019; 138 (2): 137-140

La psychiatrie est une spécialité particulière au sein de la médecine qui intègre les effets de facteurs biologiques, psychologiques et sociaux qui participent à l'expression des maladies psychiatriques et aux difficultés de santé mentale. Les innovations dans les domaines de la biologie et particulièrement des neurosciences, de la psychologie expérimentale et des sciences sociales sont toutes susceptibles de participer aux progrès de la psychiatrie. La psychiatrie est par ailleurs occupée par la réforme des soins en santé mentale qui va profondément modifier les pratiques dans le sens d'un développement plus grand de la psychiatrie communautaire, d'une meilleure prise en charge des problématiques de santé mentale au niveau de la première ligne de soins, d'une attention particulière aux phénomènes de désocialisation et donc d'une aide à la réinsertion, du développement d'équipes mobiles d'intervention à domicile, d'une intensification des soins dans les services hospitaliers et d'une préoccupation pour le développement de structures d'hébergement de longue durée pour des personnes fragilisées. Le Service de Psychiatrie Adulte des cliniques Saint-Luc est pleinement occupé par cette réforme, mais est également engagée dans le projet de construction d'une structure hospitalière sur le site de Woluwé en collaboration avec l'Hôpital Sanatia, tout en évitant de désinvestir sa place au sein des cliniques universitaires où il continue à développer des initiatives de soins, en collaboration étroite avec les collègues somaticiens. Finalement, il est important que ces mutations ne se passent pas au prix d'un oubli des racines anthropologiques qui constituent une des forces indéniable de la psychiatrie.

RHUMATOLOGIE

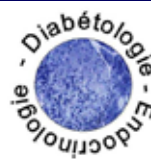
Bernard R. Lauwerys

Louvain Med 2019; 138 (2): 141-142

Les développements thérapeutiques se multiplient en rhumatologie, en particulier dans le domaine des rhumatismes inflammatoires et systémiques.

16e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie

Samedi 23 mars 2019
Auditoire Roi Baudouin B
Avenue Mounier à 1200 Bruxelles



Accueil - Café à partir de 8h30

8h55: **Introduction**
Pr D. Maïter (CUSL Bruxelles)

Session de Diabétologie (Partie 1)

Modérateurs: Pr J-P. Thissen & Dr A. Loumaye

9h00: **Équilibre glycémique et satisfaction des patients sous auto-surveillance par capteurs**
Drs S. Rouhard & V. Preumont (CUSL Bruxelles)

9h25: **Pied de Charcot et artérite diabétique: une réalité à double face**
Dr L. Orioli & Pr B. Vandeleene (CUSL Bruxelles)

9h50: **Comment guérir un insulinome sans l'opérer?**
Prs P. Deprez & I. Borbath (CUSL Bruxelles)

10h15: **Pause café et visite des stands**

Session de Diabétologie (partie 2)

Modérateur: Pr B. Vandeleene

Traitements du diabète de type 2 en 2019: un même rapport coût - bénéfices?

10h45: **Le point de vue du diabétologue**
Pr M.P. Hermans (CUSL Bruxelles)

11h10: **Le point de vue du cardiologue**
Pr C. Beauloye (CUSL Bruxelles)

11h35: **Le point de vue du néphrologue**
Dr J-F. Cambier (GHDC Charleroi)

XXVe Lecture AE Lambert (avec le soutien du groupe de recherche Servier)

Modérateur: Pr M. Buysschaert

12h00: **La diabétologie pionnière pour un changement de paradigme**
Pr G. Reach (Paris)

12h45: **Lunch & visite des stands**

Lecture en Endocrinologie

Modérateur: Pr D. Maïter

14h00: **Cancer médullaire de la thyroïde: comment en faire le diagnostic en 2019?**
Pr V. Rohmer (Angers, Liège)

Session de Thyroïdologie

Modérateurs: Pr O. Alexopoulou & Dr R. Furnica

14h45: **Doit-on opérer tous les nodules thyroïdiens de plus de 3 cm?**
Pr B. Corvilain (Hôpital Erasme Bruxelles)

15h10: **Faut-il s'inquiéter d'un nodule thyroïdien positif au PET-scan?**
Pr F. Jamar (CUSL Bruxelles)

15h35: **Peut-on proposer la simple surveillance d'un microcancer papillaire?**
Dr C. Burlacu (CUSL Bruxelles)

16h00: **Clôture**

Informations : Roxane Lecocq - Service Endocrinologie & Nutrition - Avenue Hippocrate 10 – 1200 Bruxelles - 02/764 54 74 - fax: 02/ 764 54 18 - roxane.lecocq@uclouvain.be

Parking gratuit à disposition des participants (parking gravier en face de l'hôtel Tangla)

Accréditations:

- **Matin:** éthique & économie (rub 6): demandée
- **Après-midi:** réunion nationale (rub 3): demandée



Forxiga®	Prix public TVA incluse	VIPO	Actifs
Forxiga® 10 mg 28 cpr.	46,01 €	0,00 €	0,00 €
Forxiga® 10 mg 98 cpr.	141,94 €	0,00 €	0,00 €

"NEW AS OF OCT 1:
THE FIRST SGLT2-I REIMBURSED
AS ADD-ON TO DPP4-I AND
ALL INSULINS.*"

*WWW.RIZIV.BE/WWW.INAMI.BE

forxiga
(dapagliflozin)



GLUCOSE OUT. RESULTS IN.

DON'T WAIT. MOTIVATE

Réduction significative de l'HbA_{1c}^{1*}

Perte de poids soutenue^{1††}

Diminution de la pression artérielle^{1†}



- 0.84 %

Diminution à 24 semaines par rapport
à la valeur initiale



- 2.9 kg

Perte de poids à 24 semaines par rap-
port à la valeur initiale



- 5.1 mm Hg

Diminution à 24 semaines par rapport
à la valeur initiale

INFORMATIONS ESSENTIELLES: 1. **DENOMINATION DU MEDICAMENT:** Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés. 2. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés: Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine. *Excipient à effet notoire:* Chaque comprimé contient 25 mg de lactose anhydre. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés: Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine. *Excipient à effet notoire:* Chaque comprimé contient 50 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "Liste des excipients" du RCP. 3. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé pelliculé (comprimé). Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés: Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, ronds, d'un diamètre de 0,7 cm avec « 5 » gravé sur une face et « 1427 » gravé sur l'autre face. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés: Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'approximativement 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec « 10 » gravé sur une face et « 1428 » gravé sur l'autre face. 4. **DONNEES CLINIQUES:** 4.1. **Indications thérapeutiques:** Forxiga est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en: **Monothérapie:** Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. **Association thérapeutique:** En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi", "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" et "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP pour les données disponibles sur les différentes associations). 4.2. **Posologie et mode d'administration:** Posologie: **Monothérapie et association thérapeutique:** La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour en monothérapie et en association avec les autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP et "Effets indésirables"). **Populations particulières:** **Insuffisance rénale:** Forxiga ne doit pas être initié chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 mL/min et doit être arrêté en présence d'un DFG constamment < 45 mL/min (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi", "Effets indésirables", "Propriétés pharmacodynamiques" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire selon l'état de la fonction rénale. **Insuffisance hépatique:** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). **Sujets âgés (≥ 65 ans):** En général, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volumétrique doivent être pris en compte (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). En raison d'une expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'initiation d'un traitement par la dapagliflozine n'est pas recommandée. **Population pédiatrique:** La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine chez les enfants âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. 4.3. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique "Liste des excipients" du RCP. 4.4. **Effets indésirables:** **Résumé du profil de sécurité:** Dans le cadre d'une analyse poolée préspecifiée de 13 études contrôlées versus placebo, 2 360 patients ont été traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du traitement initial utilisé dans chaque étude. La fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs était similaire entre les groupes de traitement, incluant le placebo, avec des exceptions pour les études en association avec les sulfamides hypoglycémisants (SU) et en association avec l'insuline. Un taux plus important d'hypoglycémie a été observé dans les associations thérapeutiques avec les sulfamides et l'association à l'insuline (voir Hypoglycémie ci dessous). **Liste tabulée des effets indésirables:** Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo et de l'expérience post-commercialisation. **Classe de systèmes d'organes - Très fréquent - Fréquent - Peu fréquent - Rare - Indéterminée.** **Classe de systèmes d'organes:** Infections et infestations: **Fréquent:** Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées^{a,b,c}; Infection des voies urinaires^{a,b,c}; **Peu fréquent:** Infection fongique^a; **Indéterminée:** Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier). **Classe de systèmes d'organes:** Troubles du métabolisme et de la nutrition: **Très fréquent:** Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline)^a; **Peu fréquent:** Déplétion volumétrique^a; **Soif^a**; **Rare:** Acidocétose diabétique. **Classe de systèmes d'organes:** Affections du système nerveux: **Fréquent:** Sensations vertigineuses. **Classe de systèmes d'organes:** Affections gastro-intestinales: **Peu fréquent:** Constipation^a; **Sécheresse buccale^a**. **Classe de systèmes d'organes:** Affections de la peau et du tissu sous-cutané: **Fréquent:** Rash. **Classe de systèmes d'organes:** Affections musculo-squelettiques et systémiques: **Fréquent:** Douleur dorsale^a. **Classe de systèmes d'organes:** Affections du rein et des voies urinaires: **Fréquent:** Dysurie, Polyurie^a; **Peu fréquent:** Nycturie^a; **Altiération de la fonction rénale^{a,b}**. **Classe de systèmes d'organes:** Affections des organes de reproduction et du sein: **Peu fréquent:** Prurit vulvo vaginal^a, Prurit génital^a. **Classe de systèmes d'organes:** Investigations: **Fréquent:** Augmentation de l'hématocrite^a, Diminution de la clairance rénale de la créatinine^a, Dyslipidémie^a; **Peu fréquent:** Elevation de la créatininémie^{a,b}, Elevation de l'urémie^a, Perte de poids^a. Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas l'administration d'un traitement antidiabétique de secours.^a Voir paragraphe correspondant ci dessous pour plus d'informations. La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés préférentiels: infection mycosique vulvo vaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvo vaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection péniennne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire. L'infection des voies urinaires inclut les termes préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée: infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite. La déplétion volumétrique regroupe, par exemple, les termes recommandés préférentiels suivants: déshydratation, hypovolémie, hypotension. La polyurie regroupe les termes préférés suivants: polyakiurie, polyurie, augmentation du volume urinaire. Les patients moyens par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite étaient 2,30 pour dapagliflozine 10 mg versus 0,33 pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite > 55 % ont été rapportées chez 1,3 % des sujets traités par dapagliflozine 10 mg versus 0,4 % des sujets recevant le placebo. La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg versus placebo, respectivement, était: cholestérol total 2,5 % versus 0,0 %; HDL cholestérol 6,0 % versus 2,7 %; LDL cholestérol 2,9 % versus -1,0 %; triglycérides -2,7 % versus -0,7 %. Voir la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP. L'effet indésirable a été identifié lors de la surveillance en post-commercialisation. Rash inclut les termes préférés suivants, listés par ordre de fréquence dans les essais cliniques: rash, rash généralisé, éruption prurigineuse, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash pustuleux, rash vésiculeux, et rash érythémateux. Dans les essais cliniques contrôlés versus placebo et versus substance active (dapagliflozine, N = 5936, l'ensemble des bras contrôles, N = 3403), la fréquence du rash était similaire pour la dapagliflozine (1,4%) et pour les bras contrôles (1,4%) respectivement. Rapportés chez ≥ 2 % des sujets et chez ≥ 1 % des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. Rapportés par l'investigateur comme possiblement relié, probablement relié ou relié au traitement de l'étude et rapportés chez ≥ 0,2 % chez des sujets et ≥ 0,1 % chez au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. **Description de certains effets indésirables: Hypoglycémie:** La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5 %) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association avec les sulfamides hypoglycémisants et aux traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). Dans une étude en association au glimipiride, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et glimipiride (6,0 % et 7,9 %, respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et le glimipiride (2,1 % et 2,1 %, respectivement). Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement aux semaines 24 et 104, chez 0,5 % et 1,0 % du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline, et chez 0,5 % du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3 % et 53,1 % des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0 % et 41,6 % des patients ayant reçu le placebo et insuline. Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant conduite jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8 % des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7 % des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant. **Déplétion volumétrique:** Des effets associés à une déplétion volumétrique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1 % et 0,7 % des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2 % des patients, et se sont réparties de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). **Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées:** Des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5 % et 0,6 % des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées, et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4 % et 1,2 % pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement), et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. **Infections des voies urinaires:** Les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7 % versus 3,5 %, voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. **Augmentation de la créatinine:** Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex.: diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8 % des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFG ≥ 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8 % des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFG < 60 mL/min/1,73 m² (18,6 % dapagliflozine 10 mg versus 9,3 % placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatininémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement. **Hormone parathyroïdienne (PTH):** De faibles augmentations du taux de PTH dans le sang ont été observées avec des augmentations plus importantes chez les patients ayant des concentrations initiales de PTH plus élevées. L'ostéodensitométrie chez les patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée n'a pas montré de perte osseuse durant une période de traitement de deux ans. **Tumeurs malignes:** Lors des essais cliniques, la proportion globale de patients présentant des tumeurs malignes ou non spécifiées était similaire entre les patients traités par la dapagliflozine (1,50 %) et ceux traités par placebo/comparateur (1,50 %), et il n'y a pas eu de signal de carcinogénicité ou de mutagénicité dans les données animales (voir rubrique "Données de sécurité préclinique" du RCP). En prenant en compte les cas de tumeurs survenant dans différents systèmes d'organes, le risque relatif associé à la dapagliflozine était supérieure à 1 pour certains tumeurs (vessie, prostate, sein) et en dessous de 1 pour d'autres (par exemple sang et système lymphatique, ovaires, voies rénales), n'engendrant pas de augmentation globale du risque de survenue de tumeur associé à la dapagliflozine. Le risque accru/diminué n'était statistiquement significatif dans aucun système d'organes. Compte tenu de l'absence de cas de tumeur dans les études non cliniques ainsi que le délai court entre la première exposition au médicament et le diagnostic des tumeurs, une relation causale est considérée comme peu probable. Puisque le déséquilibre numérique des tumeurs du sein, de la vessie et de la prostate doit être considéré avec attention, il sera plus amplement investigué dans les études post-commercialisation. **Population spécifique: Patients âgés (≥ 65 ans):** Chez les patients de ≥ 65 ans, des effets indésirables liés à une atteinte ou insuffisance rénale ont été rapportés chez 7,7 % des patients traités par dapagliflozine et 3,8 % des patients traités par placebo (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était l'élévation de la créatininémie. La majorité de ces effets ont été transitoires et réversibles. Chez les patients de ≥ 65 ans, les effets indésirables liés à la déplétion volumétrique les plus fréquemment rapportés comme l'hypotension, ont été observés chez 1,7 % et 0,8 % des patients traités par dapagliflozine et par placebo respectivement (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). **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: **Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, 8-1060 Bruxelles; Site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@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 151 802 Stockholm Suède. 6. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés: EU/1/12/795/001 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/002 28 comprimés pelliculés; Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés: EU/1/12/795/003 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/004 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/005 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés: EU/1/12/795/006 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/007 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/008 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/009 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/010 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. 7. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. 8. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 02/2019. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. **Références:** 1. Bailey CJ et al. Lancet. 2010;375(9733):2223-2233. 2. IQVIA database MIDAS 4/2018. "Forxiga" n'est pas indiqué pour la prise en charge de l'obésité ni de l'hypertension. Le changement de poids était un critère d'évaluation secondaire dans les essais cliniques. Data are mean change from baseline; P<0.0001 vs placebo. \$ www.inami.be.



AstraZeneca
Diabetes

LE NUMÉRO SPÉCIAL « INNOVATIONS » DU LOUVAIN MÉDICAL À TRAVERS SA 4^{ÈME} ÉDITION SE PÉRENNISE



C'est avec beaucoup de satisfaction que je vous fais découvrir cette 4^{ème} édition du numéro spécial du Louvain Médical consacrée aux innovations.

Initiée il y a près de quatre ans, cette édition semble désormais bien partie pour se pérenniser grâce à l'énorme motivation de nombreux auteurs issus de disciplines multiples qui ont accepté de débiter 2019 en résumant et en synthétisant de façon critique et didactique ce qu'ils ont retenu de pertinent de 2018.

S'atteler à la rédaction d'articles de synthèse et de qualité lorsque l'année recommence avec frénésie n'est pas une tâche facile.

Que les auteurs, dont plusieurs ont fait preuve d'une fidélité et d'une motivation exemplaires et pour certains quasi infailibles au cours des dernières années, trouvent ici toute l'expression de ma reconnaissance et de

mes remerciements pour leur contribution et soutien à la revue, surtout à ce numéro « Innovations » qui, au titre de Rédacteur en Chef, me tient très à cœur.

Confronté quotidiennement tout au long de l'année à tant d'informations et de nouveautés, il me semble utile de se retourner vers le passé récent et de tenter de résumer ce qui doit en être retenu pour mieux se préparer à l'avenir et anticiper les défis de demain.

Loin de s'essouffler, cette édition « Innovations » ne devrait pas vous laisser indifférents. Les articles sont divers, couvrent des disciplines variées, des horizons multiples, ils sont riches en contenu et en perspectives. Ils font le point sur des développements récents qu'ils soient diagnostiques ou thérapeutiques. Ils mettent en perspective des réalités parfois sous-estimées. Au titre de rédacteur en chef, je suis confiant que nos lecteurs apprécieront le contenu, le style, le format.

Ces mots s'adressent à tous nos lecteurs, en particulier aux nombreux maîtres de stage tant en médecine générale qu'hospitalière qui, j'espère, trouveront dans ces pages du Louvain Médical des sujets de partage et de discussion stimulante avec leurs assistants.

Certes, un tel numéro ne se prétend pas exhaustif. Il n'a pas la vocation de couvrir toutes les innovations de 2018 mais des avancées ciblées que nos auteurs ont décidé de traiter.

C'est la raison pour laquelle je ne peux que vous inviter tout au long de l'année 2019 récemment entamée à prendre connaissance des futures innovations, à les distiller, les mettre en pratique et éventuellement les partager, comme auteur, dans notre prochaine édition de février 2020.

Bien cordialement,

Pr. Cédric Hermans
Rédacteur en Chef

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarant tout effet indésirable suspecté. - LIXIANA 15 mg - LIXIANA 30 mg - LIXIANA 60 mg comprimés pelliculaires - COMPOSITION : Chaque comprimé pellicule contient 15 mg d'edoxaban (sous forme de sel). FORME PHARMACÉUTIQUE : Comprimé pellicule. Comprimés pelliculaires ronds de couleur orange (6,7 mm de diamètre) portant la mention « DSC 115 » gravée. - INDICATIONS : Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'embolie systémique, antécédent de thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez les patients adultes. - POSOLOGIE : Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique. La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant une FANV, le traitement par l'edoxaban doit être poursuivi à long terme. La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour après administration initiale d'un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours. L'edoxaban est l'anticoagulant parentéral initial ne doivent pas être administrés simultanément. Pour le traitement de la TVP et de l'EP (événements thromboemboliques veineux, ETEV) et la prévention de la récurrence d'ETEV, la durée du traitement sera personnalisée après une évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera basée sur la présence de facteurs de risque transitoires (par exemple chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risque permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. Dans la FANV et les ETEV, la dose recommandée d'edoxaban est de 30 mg en une prise par jour chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : - insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine (Cl_{CR}) de 15 à 50 ml/min) - poids faible ≤ 60 kg - traitement concomitant par des inhibiteurs de la glycoprotéine P-gp suivants : ciclosporine, drotécorone, érythromycine ou kétoconazole. Synthèse de la posologie dans la FANV et les ETEV (TVP et EP). Dose recommandée : 60 mg en 1 seule prise par jour. Dose recommandée chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : Insuffisance rénale. Modérée ou sévère (Cl_{CR} de 15 à 50 ml/min) - Poids faible ≤ 60 kg. Inhibiteurs de la P-gp. Ciclosporine, drotécorone, érythromycine, kétoconazole : 30 mg en 1 seule prise par jour. Outil d'une dose : En cas d'oubli d'une dose de Lixiana, la dose doit être prise immédiatement et le traitement doit être poursuivi le lendemain à la dose prescrite en une prise par jour. Le patient ne doit pas prendre deux fois la dose prescrite le même jour pour compenser une dose oubliée. Délais du traitement par et de Lixiana Un traitement anticoagulant continu est important chez les patients présentant une FANV ou un ETEV. Dans certaines situations, un changement de traitement anticoagulant peut être justifié. Délais par Lixiana : de Antivitamine K (AVK) à Lixiana : Arrêter l'AVK et commencer le traitement par Lixiana lorsque l'INR (International Normalised Ratio) est ≤ 2,5. De Anticoagulants parentéraux à Lixiana : Ces médicaments ne doivent pas être administrés simultanément. Arrêter le traitement par voie sous-cutanée (Héparine fondaparinux) : arrêter l'anticoagulant sous-cutané et commencer le traitement par Lixiana au moment de la prochaine dose prévue de l'anticoagulant sous-cutané. Héparine non fractionnée (HNF) par voie intraveineuse : arrêter la perfusion et commencer le traitement par Lixiana 4 heures plus tard. De Lixiana à Antivitamine K (AVK) : Il existe un risque d'anticoagulation insuffisante lors du relais de Lixiana par un AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Option par voie orale : chez les patients recevant une dose de 60 mg, administrer une dose de Lixiana de 30 mg une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée. Chez les patients recevant actuellement une dose de 30 mg (en raison d'un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée à sévère (Cl_{CR} de 15 à 50 ml/min), poids faible ou administration concomitante de certains inhibiteurs de la P-gp), administrer une dose de Lixiana de 15 mg une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée. Les patients ne doivent pas recevoir une dose de charge d'AVK afin d'obtenir rapidement un INR stable compris entre 2 et 3. Il est recommandé de tenir compte de la dose d'entretien de Lixiana et de la dose d'AVK pour obtenir un INR compris entre 2 et 3. Pendant les 14 premiers jours de traitement concomitant, il est recommandé de surveiller l'INR au moins 3 fois, immédiatement avant la prise de la dose quotidienne de Lixiana afin de minimiser l'effet de Lixiana sur les mesures de l'INR. Le traitement concomitant par Lixiana et AVK peut augmenter jusqu'à 46 % la valeur de l'INR mesuré après la dose de Lixiana. Option par voie parentérale : arrêter le traitement par Lixiana et administrer un anticoagulant par voie parentérale et l'AVK au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. Une fois un INR stable ≥ 2,0 atteint, arrêter l'anticoagulant parentéral et poursuivre le traitement par AVK. De Lixiana à Anticoagulants oraux autres que les AVK : Arrêter le traitement par Lixiana et commencer le traitement par l'anticoagulant non AVK au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. De Lixiana à Anticoagulants parentéraux : Ces agents ne doivent pas être administrés simultanément. Arrêter le traitement par Lixiana et commencer le traitement par l'anticoagulant parentéral au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. Populations particulières : Évaluation de la fonction rénale : La fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (Cl_{CR}) chez tous les patients avant l'instauration du traitement par Lixiana afin d'exclure les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (Cl_{CR} < 15 ml/min), d'utiliser la dose appropriée de Lixiana chez les patients ayant une Cl_{CR} de 15 à 50 ml/min (60 mg en une seule prise par jour) et chez les patients ayant une Cl_{CR} > 50 ml/min (60 mg en une seule prise par jour) et de décider de l'utilisation de Lixiana chez les patients présentant une augmentation de la clairance de la créatinine. La fonction rénale doit être évaluée lorsque une élévation de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments). La méthode utilisée pour estimer la fonction rénale (Cl_{CR} en ml/min) pendant le développement clinique de Lixiana était celle de Cockcroft-Gault. La formule est la suivante : Pour la créatinine en μmol/l : $(1,23 \times (140 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids [kg]} \times (0,85 \text{ pour les femmes})) / (\text{créatinémie [μmol/l]})$ Pour la créatinine en mg/dl : $((140 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids [kg]} \times (0,85 \text{ pour les femmes})) / (72 \times \text{créatinémie [mg/dl]})$ Cette méthode est recommandée pour l'évaluation de la Cl_{CR} des patients avant et pendant le traitement par Lixiana. Insuffisance rénale : Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (Cl_{CR} > 50 - 80 ml/min), la dose recommandée de Lixiana est de 60 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (Cl_{CR} de 15 à 50 ml/min), la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. Lixiana doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Les patients présentant des élévations des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT ≥ 2 x LSN ou de la bilirubine totale ≥ 1,5 x LSN étaient exclus des études cliniques. Lixiana doit donc être utilisée avec prudence dans cette population (voir rubrique 4.4 et 5.2). Un lien hépatique doit être recherché avant l'instauration du traitement par Lixiana. Poids : Chez les patients pesant ≤ 60 kg, la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. Patients âgés : Aucune réduction de la dose n'est nécessaire. Sexe : Aucune réduction de la dose n'est nécessaire. Administration concomitante de Lixiana avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P-gp : Chez les patients recevant de façon concomitante Lixiana et les inhibiteurs de la P-gp suivants : ciclosporine, drotécorone, érythromycine ou kétoconazole, la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. Aucune réduction de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'amodiarone, de quinidine ou de vérapamil. L'utilisation de Lixiana avec d'autres inhibiteurs de la P-gp, dont les inhibiteurs de la protéase du VIH, n'a pas été étudiée. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Lixiana chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Patients bénéficiant d'une cardioversion : Le traitement par Lixiana peut être instauré ou poursuivi chez les patients susceptibles de nécessiter une cardioversion. En cas de cardioversion guidée par échocardiographie

	Prix Public	VIPO	Actif	Supplément
LIXIANA® 15mg 10cp	32,02	5,10	8,57	0,00
LIXIANA® 30mg 28cp	77,80	7,90	11,90	0,00
LIXIANA® 30mg 98cp	249,59	9,80	14,80	0,00
LIXIANA® 60mg 28cp	77,80	7,90	11,90	0,00
LIXIANA® 60mg 98cp	249,59	9,80	14,80	0,00

Prix (€) – voir INAMI : 01/02/2018

transoesophagienne (ETO) chez des patients qui n'étaient pas traités antérieurement par des anticoagulants, le traitement par Lixiana doit débuter au moins 2 heures avant la cardioversion afin de garantir une anticoagulation adéquate (voir rubriques 5.1 et 5.2). La cardioversion doit être réalisée dans les 12 heures suivant la dose de Lixiana le jour de l'intervention. Pour tous les patients bénéficiant d'une cardioversion : la prise de Lixiana conformément à la prescription doit être vérifiée avant la cardioversion. Les décisions concernant l'instauration et la durée du traitement doivent suivre les recommandations établies pour le traitement anticoagulant chez les patients bénéficiant d'une cardioversion. Mode d'administration : Voie orale. Lixiana peut être pris au cours ou en dehors des repas. CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracranienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artériovénueuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracranienne ou intracérébrales. Hypertension artérielle sévère non contrôlée. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran estésilate, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Grossesse et allaitement. EFFETS INDÉSIRABLES : La sécurité de l'edoxaban a été évaluée dans deux études de phase III menées chez 21 105 patients présentant une FANV (étude ENGAGE AF-TIMI 48) et 2 232 patients présentant un ETEV (TVP et EP) (étude Hokusai-VTE). L'exposition moyenne à l'edoxaban 60 mg (incluant la dose réduite de 30 mg) était de 2,5 ans chez les 21 105 patients de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 et de 251 jours chez les 4 118 patients de l'étude Hokusai-VTE. Des effets indésirables ont été observés chez 2 250 patients (30 %) traités par l'edoxaban 60 mg (et à la dose réduite de 30 mg) dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 et 1 249 patients (30,3 %) dans l'étude Hokusai-VTE. Dans les deux études, les effets indésirables les plus fréquents liés aux saignements rapportés avec l'edoxaban 60 mg sur la base des termes évalués par un comité d'adjudication étaient l'hémorragie des tissus mous sous-cutanés (jusqu'à 5,9 %) et l'épistaxis (jusqu'à 4,7 %), tandis que l'hémorragie vaginale était l'effet indésirable lié aux saignements le plus fréquent (9,0 %) dans l'étude Hokusai-VTE seulement. Les saignements peuvent survenir dans tous les sites/organes et peuvent être sévères, voire fatals. Les autres effets indésirables fréquents de l'edoxaban étaient : anémie, rash et anomalies du bilan hépatique. Les autres effets indésirables fréquents de l'edoxaban étaient : anémie, rash et anomalies du bilan hépatique. La liste des effets indésirables rapportés dans les deux études pivots de phase III menées chez des patients présentant un ETEV (TVP et EP) (étude Hokusai-VTE) et une FANV (étude ENGAGE AF-TIMI 48) combinées pour les deux indications. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquents selon la convention 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), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Classe de systèmes d'organes : Affections hématologiques et du système lymphatique : Anémie : Fréquent. Affections du système immunitaire : Hypersensibilité : Peu fréquent. Réaction anaphylactique et Œdème allergique : Rare. Affections du système nerveux : Sensations vertigineuses et Céphalées : Fréquent. Hémorragie intracranienne (HIC) : Peu fréquent. Hémorragie sous arachnoïdienne : Rare. Affections oculaires : Hémorragie conjonctivale/sclérale et Hémorragie intracranienne : Peu fréquent. Affections cardiaques : Hémorragie péricardique : Rare. Affections vasculaires : Autres hémorragies : Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Epistaxis : Fréquent. Hémoptysse : Peu fréquent. Affections gastro-intestinales : Douleurs abdominales et Hémorragie gastro-intestinale basse et Hémorragie gastro-intestinale haute et Hémorragie buccale/pharyngée et Nausées : Fréquent. Hémorragie rétroptérotale : Rare. Affections hépatobiliaires : Élévation de la bilirubine et Élévation des gamma-glutamyl-transférases : Fréquent. Élévation de la phosphatase alcaline sanguine et Élévation des transaminases et Élévation de l'enzyme transaminase : Peu fréquent. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Hémorragie des tissus



INDIQUE* DANS:

- Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en présence de FANV et d'un ou plusieurs facteurs de risque
- Traitement de la TVP et de l'EP**
- Traitement et prévention de la récurrence de TVP et d'EP**



Seul LIXIANA® combine:

- Efficacité prouvée vs warfarine^{1,2}
- Réduction supérieure des saignements majeurs (FANV) et cliniquement significatifs (TEV) vs warfarine bien contrôlée^{1,2***}
- Une prise par jour dans toutes les indications³

* chez les patients adultes ** après au moins 5 jours d'utilisation d'anticoagulant parentéral *** En cas de FANV, le principal critère d'évaluation de la sécurité dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 était l'incidence des saignements majeurs adjudiqués par comparaison avec le traitement par warfarine bien contrôlée. Dans le cas de la TEV, le principal critère d'évaluation de la sécurité dans l'étude Hokusai-VTE était l'incidence des saignements cliniquement significatifs adjudiqués (comprenant les saignements majeurs et les saignements non-majeurs cliniquement significatifs) par comparaison avec le traitement par warfarine bien contrôlée.

Seul LIXIANA® combine:

- Efficacité prouvée vs warfarine^{1,2}
- Réduction supérieure des saignements majeurs (FANV) et cliniquement significatifs (TEV) vs warfarine bien contrôlée^{1,2***}
- Une prise par jour dans toutes les indications³

* chez les patients adultes ** après au moins 5 jours d'utilisation d'anticoagulant parentéral *** En cas de FANV, le principal critère d'évaluation de la sécurité dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 était l'incidence des saignements majeurs adjudiqués par comparaison avec le traitement par warfarine bien contrôlée. Dans le cas de la TEV, le principal critère d'évaluation de la sécurité dans l'étude Hokusai-VTE était l'incidence des saignements cliniquement significatifs adjudiqués (comprenant les saignements majeurs et les saignements non-majeurs cliniquement significatifs) par comparaison avec le traitement par warfarine bien contrôlée.

mous sous-cutanés et Rash et Prurit : Fréquent. Urinaire : Peu fréquent. Affections musculo squelettiques et systémiques : Hémorragie intramusculaire (sans syndrome de compression des loges) et Hémarthrose : Rare. Affections du rein et des voies urinaires : Hématurie macroscopique/hémorragie urétrale : Fréquent. Affections des organes de reproduction et du sein : Hémorragie vaginale : Fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Hémorragie au site de ponction : Fréquent. Investigations : Anomalies du bilan hépatique : Fréquent. Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : Hémorragie du site opératoire : Peu fréquent. Hémorragie sous cutanée et Hémorragie périopératoire : Rare. (Les taux de notification sont basés sur la population féminine des études cliniques. Des saignements vaginaux ont été rapportés fréquemment chez les femmes âgées de moins de 50 ans, tandis qu'ils ont été peu fréquents chez les femmes de plus de 50 ans). Description de certains effets indésirables : En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Lixiana peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par exemple épistaxis, saignement gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par l'edoxaban comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par exemple, en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase. Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflement indolores des systèmes musculo-squelettiques. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hyperphosphatémie, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'opportunité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. Déclaration des effets indésirables suspects : La déclaration des effets indésirables suspects après l'utilisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarant tout effet indésirable suspecté via : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTAT-ION 11, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, www.afmps.be, adversedrugreactions@afmps.be - TITULAIRE DE LAutorisation DE MISE SUR LE MARCHE : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Ziehlstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne - SUPPLÉMENT MEDICAL - DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : Juillet 2017. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Références:

1. Giugliano RP et al. NEJM 2013;369(22):2093-2104.
 2. The Hokusai-VTE Investigators. NEJM 2013;369(15):1406-1415.
 3. LIXIANA®, résumé des caractéristiques du produit, juillet 2017.
- FANV: fibrillation auriculaire non valvulaire; EP: embolie pulmonaire; TVP: thrombose veineuse profonde; TEV: Thrombo-Embolie Veineuse.

INNOVATIONS 2018 EN ANESTHÉSIOLOGIE

Le rôle de l'anesthésiste est d'accompagner le patient durant toute la période péri-opératoire et d'assurer, entre autres, son bien-être par une anxiolyse et une gestion efficace de la douleur. A côté des moyens médicamenteux classiques, une technique, pour le moins innovante, fait petit à petit ses preuves dans le milieu médical : la réalité virtuelle. Déjà bien connue du grand public pour ses vertus récréatives, elle semble devenir dans un futur proche un outil incontournable dans la gestion de la douleur et de l'anxiété dans une grande variété de procédures médicales douloureuses. Déjà étudiée avec succès, tant chez l'adulte que chez l'enfant, dans toute une série de procédures médicales potentiellement douloureuses telles que le traitement des plaies chez les grands brûlés, les interventions dentaires et les interventions médicales de routine, elle commence à faire son apparition en anesthésiologie...

Damien Henrard, Fabienne Roelants

MOTS-CLÉS ► Réalité virtuelle, douleur, anxiété

Developments in anesthesiology in 2018 The innovative technology of virtual reality

The role of the anesthesiologist is to care for the patient throughout the perioperative period and to ensure his/her well-being notably through anxiolysis and effective pain management. In addition to conventional drug approaches, an innovative technique is slowly proving its worth in the medical world: virtual reality. While already well known to the general public for its recreational benefits, virtual reality will probably become in the near future an essential tool in the management of pain and anxiety in a wide variety of painful medical procedures. This technology has already been successfully studied in both adult and pediatric patients in a range of potentially painful medical procedures, such as the treatment of wounds in seriously burned patients, dental procedures and routine medical procedures, and has now started to make its way into anesthesiology...

KEY WORDS

Virtual reality, pain, anxiety

SOMMAIRE

La technologie innovante de la réalité virtuelle

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'anesthésiologie, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Pr. Fabienne Roelants
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'anesthésiologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

La technologie innovante de la réalité virtuelle

INTRODUCTION

Grâce à l'apport de nouvelles technologies, l'anesthésie reste en perpétuelle évolution, et ce, afin de gagner en efficacité, en sécurité et en confort pour le patient. Les appareils d'échographie, à titre d'exemple, ne cessent d'être toujours plus performants, plus maniables, et peuvent offrir des images de très grande qualité facilitant ainsi la mise en place des accès veineux et artériels et la réalisation de blocs nerveux. Une technologie, déjà bien connue dans le monde des jeux vidéo, est actuellement devenue très populaire dans le milieu médical: la réalité virtuelle.

Initialement développée pour ses valeurs récréatives, et ensuite largement utilisée par les militaires dans des simulations en aviation (1), sa miniaturisation et sa démocratisation lui a permis de prendre sa forme actuelle avec de nombreuses applications dans le monde médical, notamment dans la gestion de la douleur, la réadaptation physique et le traitement des troubles psychiatriques (2).

POURQUOI UTILISER LA RÉALITÉ VIRTUELLE EN PERI-OPÉRATOIRE ?

Un des défis en anesthésiologie est de rendre le séjour hospitalier du patient le plus agréable possible et de prévenir les complications postopératoires éventuelles. Cela ne peut se faire que par la gestion de son anxiété périopératoire et par le contrôle optimal de son analgésie postopératoire.

L'utilisation de la réalité virtuelle (RV) en anesthésie n'en est qu'à ses balbutiements alors que plusieurs études ont déjà prouvé son potentiel dans la prise en charge de la douleur et de l'anxiété lors de traitement des plaies chez les grands brûlés, lors de la chimiothérapie, ou encore lors d'interventions dentaires et médicales de routine (3). Bien que la gestion de la douleur postopératoire a très largement progressé ces dernières années, des améliorations doivent être encore réalisées. Actuellement, le traitement de la douleur aiguë repose sur des schémas pharmacologiques comprenant le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les opioïdes, la kétamine et la gabapentine ou la prégabaline. Ceux-ci peuvent être combinés à des anesthésiques locaux lors de la réalisation de blocs nerveux périphériques ou centraux. La réalité virtuelle s'inscrit comme une nouvelle stratégie de traitement en tant qu'option de complément voire de remplacement pour soulager davantage la douleur.

MATÉRIEL UTILISÉ POUR UNE SESSION DE RV

La RV permet une immersion complète dans un environnement artificiel en trois dimensions. Le dispositif se compose d'un vidéo-casque, associé à un smartphone ou relié à un ordinateur, d'écouteurs et éventuellement

d'une manette de jeu ou d'un joystick (Figure 1). Le casque possède des capteurs pouvant suivre les mouvements de la tête de l'utilisateur afin de donner l'illusion de mouvement dans l'espace virtuel. Le système plonge le patient dans un univers irréel et donne par conséquent un sentiment de réelle immersion grâce aux stimuli visuels et auditifs (4).

FIGURE 1. Casque de réalité virtuelle, adaptable à un smartphone



MÉCANISME D'ACTION DE LA RV

La capacité de la RV à réduire la douleur est principalement attribuée à une *distraction active*. En effet, la sensation de douleur exige de l'attention, et la capacité d'attention de l'être humain est limitée. Si celle-ci peut être divertie, le patient aura une réaction plus lente aux signaux de douleur émergents.

L'utilisation de mécanismes de distraction dans le but de réduire la douleur n'est pas nouveau. Cependant, la réalité virtuelle semble être beaucoup plus efficace comparée aux techniques traditionnelles de par son caractère hautement *immersif*. La disposition du casque empêche à l'utilisateur toute interaction en dehors de l'environnement virtuel, limitant ainsi les signaux visuels et auditifs non désirés. D'autre part, la RV peut donner un sentiment de *présence*, elle confère l'impression de faire partie intégrante au monde virtuel, ceci renforçant encore l'expérience immersive. Cette immersion/présence demande au sujet sous RV beaucoup d'*attention*, aboutissant à travers cette distraction active optimisée à une diminution de la douleur ressentie (5).

L'utilisation d'un vidéo-casque « high tech » avec un nombre de pixels élevés participe également à l'amplification de l'immersion et, par conséquent, à un effet analgésique plus important (6, 7).

La douleur est détectée par des récepteurs nociceptifs situés un peu partout dans le corps. Ceux-ci transmettent les signaux de la douleur au système nerveux central par les fibres A-δ et C. De nombreux analgésiques agissent en interrompant les voies des fibres C et influencent ainsi la façon dont les humains ressentent la douleur. La réalité virtuelle n'interrompt pas les signaux de la douleur, mais agit directement et indirectement sur la perception et le

signalement de la douleur par l'intermédiaire de l'attention, de l'émotion, de la concentration, de la mémoire et d'autres sens (par exemple, l'auditif et le visuel) (8).

En utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, des études ont montré, chez des patients utilisant la RV lors d'exposition à un stimulus douloureux, une réduction de plus de 50% dans l'activité cérébrale reliée à la douleur dans cinq zones du cerveau dont la substance grise périaqueducale, le gyrus cingulaire antérieur et le cortex orbito-frontal (8).

Basé sur les connaissances actuelles en neurobiologie de la douleur, Gold *et al.* soutiennent l'hypothèse que la réalité virtuelle agirait par l'intermédiaire du gyrus cingulaire antérieur afin de détourner l'attention de la douleur et produire en définitive un effet analgésique (8).

APPLICATION DE LA RV POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR ET DE L'ANXIÉTÉ

L'utilisation de la RV dans le but de diminuer la douleur et l'anxiété a été le plus largement étudiée dans le traitement des brûlures et la réadaptation physique chez les grands brûlés, adultes comme enfants (9, 10-16). En effet, les soins quotidiens chez ces patients étant extrêmement douloureux, le traitement pharmacologique analgésique peut être rapidement dépassé, ne fournissant plus un soulagement adéquat et efficace au patient. De plus, le phénomène d'accoutumance, associé à l'émergence des effets secondaires des opioïdes, peuvent rendre la situation encore plus compliquée. Hoffman *et al.*, Das *et al.*, Sharar *et al.*, Carrougher *et al.* ont tous étudié l'efficacité la RV chez ces patients avec de très bons résultats quant au niveau de la douleur, de l'anxiété et du temps consacré à la pensée même d'avoir mal. Hoffman *et al.* a examiné l'utilisation de l'analgésie pharmacologique seule par rapport à la RV en plus de l'analgésie au cours de la thérapie physique chez des patients âgés de 9 à 40 ans. Les patients du groupe RV ont rapporté des scores de douleurs inférieurs (diminution de 35 à 50% de la douleur perçue) et une amplitude de mouvement accrue. Cette évaluation par les sujets se fondait sur trois cotes subjectives de douleur (cognitive, affective et sensorielle) en fonction d'une échelle d'évaluation graphique allant de 0 à 10, suivie par quatre questions subjectives portant sur le divertissement vécu et sur le réalisme de la RV.

Patterson *et al.* ont été les premiers à utiliser la technologie de la réalité virtuelle à des fins d'hypnose (17) en utilisant une application de réalité virtuelle, «Snow World», développée par Hoffman, permettant aux utilisateurs de naviguer dans un canyon glacé en 3D tout en lançant des boules de neige sur des bonhommes de neige, des igloos, des robots et des pingouins. Ces patients ont signalé des niveaux inférieurs de douleur et d'anxiété.

La RV a été également étudiée dans le domaine de l'oncologie, notamment pédiatrique, afin réduire la douleur, l'inconfort et l'anxiété lors de procédures telles que les chimiothérapies, les ponctions lombaires et les perfusions

de cathéter à chambre implantable (port-à-cath) avec de très bons résultats (18-22).

Son utilisation lors de nombreuses procédures médicales de routine, telles que les prélèvements sanguins, les insertions de cathéter, les vaccinations, les soins dentaires, les anesthésies locorégionales mais encore comme anxiolyse préopératoire semblent également prouver son efficacité (4, 14, 23-25, 29).

Bien que des preuves tangibles soutenant l'efficacité de la réalité virtuelle dans la gestion de la douleur aiguë affluent, son utilisation potentielle dans le domaine de la douleur chronique est actuellement encore en cours d'investigation. Quelques études semblent pourtant prometteuses (14, 26-28). Hoffman *et al.* ont notamment étudié l'intérêt de la RV au cours de séances de thérapie physique répétées chez les grands brûlés. Les résultats démontraient des scores de douleur significativement plus faibles, de l'ordre de 30 à 35%, lorsque les patients étaient en immersion dans la réalité virtuelle. De plus, cet effet analgésique ne semblait pas perdre en intensité après plusieurs séances. Ces résultats prometteurs doivent bien entendu encore faire l'objet d'études ultérieures.

Par ailleurs, son utilisation est actuellement à l'étude en pré-opératoire de sédation pour ponction d'ovocytes dans le cadre de la fécondation in-vitro. En effet, il existe une association entre le stress et l'infertilité et l'hypnose a déjà fait ses preuves dans le domaine avec une nette diminution de la détresse émotionnelle lors de la procédure et des taux de grossesse augmentés. Dans cette étude prospective randomisée en double aveugle, les patientes bénéficient d'une séance de RV, avec ou sans hypnose, avant la procédure de ponction d'ovocytes réalisée sous sédation. Les résultats préliminaires sont encourageants avec une diminution considérable de l'anxiété chez ces femmes et un meilleur taux de grossesse biologique (30).

La RV est aussi utilisée et étudiée en tant que sédation/relaxation préopératoire en anesthésie orthopédique, lors de la réalisation de bloc nerveux périphériques. Ses avantages et son efficacité notamment en anesthésiologie dans la gestion de la douleur et de l'anxiété l'amèneront certainement à être davantage exploitée et étudiée.

CONCLUSION

Autrefois considérée comme un équipement de divertissement, la réalité virtuelle suscite désormais l'intérêt des neuroscientifiques, des chercheurs et des cliniciens notamment dans le traitement de la douleur.

Des preuves solides existent corroborant l'utilisation de la réalité virtuelle comme mécanisme de distraction capable de réduire la douleur aiguë. Elle pourrait permettre aux sujets de se plonger dans un monde irréel lors de procédures douloureuses, de diminuer leur attention sur ces stimuli nociceptifs et à terme de diminuer leur besoin en analgésiques.

Il est également démontré que la qualité technique de la réalité virtuelle et le degré d'immersion engendré étaient directement corrélés à la quantité d'analgésie fournie.

Bien qu'il existe un grand nombre de preuves soutenant la distraction en tant que mécanisme par lequel la réalité virtuelle peut entraîner un soulagement de la douleur, des études se sont récemment concentrées sur d'autres mécanismes par lesquelles la réalité virtuelle pourrait interférer avec le système nerveux central dans la création, l'interprétation et la gestion de la douleur.

La technologie de la réalité virtuelle offre une grande flexibilité permettant la création de mondes virtuels uniquement limités par la créativité de ces concepteurs. Les perspectives d'avenir de cette technologie seront notamment d'étudier et de rechercher les différents types d'environnements virtuels les plus efficaces en fonction des différentes populations cliniques. À terme, il devrait être possible de proposer un monde virtuel personnalisé, prenant en compte les caractéristiques individuelles du patient, telles que le sexe, l'âge, les intérêts socioculturels et personnels afin d'en augmenter l'effet analgésique recherché.

RÉFÉRENCES

- Schmitt PJ, Agarwal N, Prestigiacomo CJ. From planes to brains: Parallels between military development of virtual reality environments and virtual neurological surgery. *World Neurosurg.* 2012; 78:214–9.
- Shahnaz Shahrbanian, Xiaoli Ma, Najaf Aghaei, Nicol Korner-Bitensky, Keivan Moshiri *et al.* Use of virtual reality (immersive vs. non immersive) for pain management in children and adults: A systematic review of evidence from randomized controlled trials. *Euro J Exp Bio.* 2012; 2 (5):1408-1422
- Malloy KM, Milling LS. The effectiveness of virtual reality distraction for pain reduction: A systematic review. *Clinical Psychology Review.* 2010; 30(8), 1011–1018.
- Li A, Montaña Z, Chen VJ, Gold JI. Virtual reality and pain management: current trends and future directions. *Pain Management.* 2011; 1(2), 147–157.
- Gupta A, Scott K, Dukewich M. Innovative Technology Using Virtual Reality in the Treatment of Pain: Does It Reduce Pain via Distraction, or Is There More to It? *Pain Medicine.* 2017; 19(1), 151–159.
- Hoffman HG, Seibel EJ, Richards TL, *et al.* Virtual reality helmet display quality influences the magnitude of virtual reality analgesia. *J Pain.* 2006; 7:843–50.
- Slater M, Wilbur S. A framework for immersive virtual environments (FIVE): Speculations on the role of presence in virtual environments. *Presence Teleoper Virtual Environ.* 1997; 6:603–16.
- Gold JI, Belmont KA, Thomas DA. The Neurobiology of Virtual Reality Pain Attenuation. *CyberPsychology & Behavior.* 2007; 10(4), 536–544.
- Chan E, Foster S, Sambell R, Leong P. Clinical efficacy of virtual reality for acute procedural pain management: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE.* 2018; 13(7), e0200987.
- Hoffman HG, Doctor JN, Peterson DR, Carrougner GJ, Furness TA. Virtual reality as an adjunctive pain control during burn wound care in adolescent patients. *Pain.* 2000; 85, 305–309.
- Das DA, Grimmer KA, Sparon AL, McRae SE, Thomas BH. The efficacy of playing a virtual reality game in modulating pain for children with acute burn injuries: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2005; 5, 1–10.
- Hoffman HG, Patterson DR, Seibel E, Soltani M, Jewett-Leahy L, Sharar SR. Virtual reality pain control during burn wound debridement in the hydrotank. *Clin J Pain.* 2008; 24(4), 299–304.
- Hoffman HG, Patterson DR, Carrougner CJ. Use of virtual reality for adjunctive treatment of adult burn pain during physical therapy. *Clin J Pain.* 2000; 16, 244–250.
- Hoffman HG, Patterson DR, Carrougner CJ, Sharar SR. Effectiveness of virtual reality-based pain control with multiple treatments. *Clin J Pain.* 2001; 17, 229–235.
- Sharar SR, Carrougner GJ, Nakamura D, Hoffman HG, Blough DK, Patterson DR. Factors influencing the efficacy of virtual reality distraction analgesia during postburn physical therapy: preliminary results from 3 ongoing studies. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007; 88(12 Suppl. 2), S43–S49.
- Carrougner GJ, Hoffman HG, Nakamura D *et al.* The effect of virtual reality on pain and range of motion in adults with burn injuries. *J Burn Care Res.* 2009; 30(5), 785–791.
- Oneal BJ, Patterson DR, Soltani M, Teeley A, Jensen MP. Virtual reality hypnosis in the treatment of chronic neuropathic pain: a case report. *Int J Clin Exp Hypn.* 2008; 56(4), 451–462.
- Schneider SM, Workman ML. Virtual reality as a distraction intervention for older children receiving chemotherapy. *Pediatr Nurs.* 2000; 26, 593–597.
- Sander Wint S, Eshelman D, Steele J, Guzetta CE. Effects of distraction using virtual reality glasses during lumbar punctures in adolescents with cancer. *Oncol Nurs. Forum.* 2002; 29, E8–E15.
- Gershon J, Zimand E, Pickering M, Rothbaum BO, Hodges L. A pilot and feasibility study of virtual reality as a distraction for children with cancer. *J Am Acad Child Adolesc. Psychiatry.* 2004; 43, 1243–1249.
- Schneider SM, Kisby CK, Flint EP. Effect of virtual reality on time perception in patients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2010.
- Schneider SM, Prince-Paul M, Allen MJ, Silverman P, Talaba D. Virtual reality as a distraction intervention for women receiving chemotherapy. *Oncol Nurs. Forum.* 2004; 31, 81–88.
- Morris LD, Louw QA, Grimmer-Somers K. The effectiveness of virtual reality on reducing pain and anxiety in burn injury patients: a systematic review. *Clin J Pain.* 2009; 25(9), 815–826.
- Gold JI, Reger R, Rizzo A, Buckwalter G, Kim S, Joseph M. Virtual reality in outpatient phlebotomy: evaluating pediatric pain distraction during blood draw. *J Pain.* 2005; 6(3), 557.
- Gold JI, Kim SH, Kant AJ, Joseph MH, Rizzo AS. Effectiveness of virtual reality for pediatric pain distraction during i.v. placement. *Cyberpsychol Behav.* 2006; 9(2), 207–212.
- Sato K, Fukumori S, Matsusaki T *et al.* Nonimmersive virtual reality mirror visual feedback therapy and its application for the treatment of complex regional pain syndrome: an open-label pilot study. *Pain Med.* 2010; 11(4), 622–629.
- Sarig-Bahat H, Weiss PL, Laufer Y. Neck pain assessment in a virtual environment. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010; 35(4), E105–E112.
- Oneal BJ, Patterson DR, Soltani M, Teeley A, Jensen MP. Virtual reality hypnosis in the treatment of chronic neuropathic pain: a case report. *Int J Clin Exp Hypn.* 2008; 56(4), 451–462.
- Ganry L, Hersant B, Sidahmed-Mezi M., Dhonneur G, Meningaud J. P. Using virtual reality to control preoperative anxiety in ambulatory surgery patients: A pilot study in maxillofacial and plastic surgery. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery.* 2018.
- <https://www.morressier.com/article/10--impact-virtual-reality-vr-hypnosis-vr-distraction-anxiety-pregnancy-rate-sedation-oocytes-retrieval-doubledblinded-randomised-study/5ae-b0acd07b0d6001a79acc8>

INNOVATIONS 2018 EN CARDIOLOGIE

La Société Européenne de Cardiologie et la Société Européenne d'Hypertension ont publié de nouvelles recommandations concernant le traitement de l'hypertension artérielle. Cet article résume les messages importants de ces recommandations.

Agnès Pasquet, Alexandre Persu

MOTS-CLÉS ► Recommandations, hypertension

Innovations in Cardiology

The European Society of Cardiology and European Society of Hypertension have published new guidelines regarding management of hypertension. This paper summarizes the key messages of these guidelines.

KEY WORDS

guidelines, hypertension

What is already known about the topic?

Arterial hypertension is a growing public health concern.

What does this article bring up for us?

The paper reviews the key messages of the new guidelines on management of arterial hypertension published by the European Society of Cardiology and European Society of Hypertension.

SOMMAIRE

Recommandations jointes de la Société Européenne de Cardiologie et de la Société Européenne d'Hypertension sur la prise en charge de l'hypertension artérielle : messages importants

AFFILIATIONS

Département de pathologie cardiovasculaire service de cardiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc

CORRESPONDANCE

Pr. Agnès Pasquet
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Cardiologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

Que savons-nous à ce propos ?

L'hypertension est un problème de santé majeur en constante augmentation.

Que nous apporte cet article ?

Cet article revoit les messages essentiels des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie et de la Société Européenne d'Hypertension sur le traitement de l'hypertension.

Recommandations jointes de la Société Européenne de Cardiologie et de la Société Européenne d'Hypertension sur la prise en charge de l'hypertension artérielle : messages importants

European Society of Cardiology and European Society of Hypertension joint guidelines for the management of arterial hypertension: key messages

L'hypertension artérielle est un problème de santé publique majeur. On estime actuellement qu'un billion personnes présentent une tension artérielle trop élevée. Avec le vieillissement de la population et sa sédentarisation de plus en plus importante, ce chiffre devrait atteindre 1,5 billion en 2025 dans le monde. L'hypertension serait directement ou indirectement responsable de plus de 10 millions de décès dans le monde en 2015.

Cette année 2018 a vu la publication des nouvelles recommandations jointes de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) et de la Société Européenne d'Hypertension (ESH) sur la prise en charge de l'hypertension artérielle. Celles-ci remplacent les recommandations précédentes publiées en 2007 et revues en 2013. Cet article va présenter sous forme de questions pratiques ce qu'il faut retenir de ces nouvelles recommandations.

QUELLE EST LA DÉFINITION DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ?

On parle d'hypertension lorsque la tension artérielle mesurée au cabinet du médecin est ≥ 140 mmHg pour la tension systolique et/ou ≥ 90 mmHg pour la tension artérielle diastolique. Ces mesures sont l'équivalent d'une tension artérielle moyenne $\geq 130/80$ mmHg sur un monitoring ambulatoire de la tension artérielle (MAPA), ou d'une tension artérielle moyenne $\geq 135/85$ mmHg sur les mesures faites au domicile (HBPM).

COMMENT DÉPISTER L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ET QUAND POSER LE DIAGNOSTIC ?

L'hypertension est en général asymptomatique. Vu sa haute prévalence dans la population, il est indispensable de la rechercher surtout si les patients présentent d'autres facteurs de risque cardiovasculaires ou ont eu des problèmes cardiaques ou vasculaires. La tension artérielle devrait être mesurée au moins une fois tous les 5 ans chez tous les adultes.

Une fois le diagnostic suspecté, il devra être confirmé par plusieurs prises de mesures au cabinet lors de consultations différentes. Théoriquement, la mesure de la tension artérielle devait être faite dans les « règles de l'art » (patient assis depuis au moins 5 min dans un endroit calme, prise de mesures répétées à intervalle...) mais en pratique nous ne le faisons que très rarement. C'est pourquoi, il ne faut pas se baser sur une seule prise de tension au cabinet pour poser le diagnostic mais bien sur des mesures répétées à des moments différents c'est-à-dire lors de visites différentes. Une alternative est de se baser sur les valeurs obtenues par la MAPA ou sur des mesures répétées faites à domicile par

le patient (HBPM), en s'assurant toutefois du bon emploi et fonctionnement de l'appareil utilisé

ÉVALUER LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE GLOBAL ET LES RÉPERCUSSIONS DE L'HYPERTENSION : EST-CE IMPORTANT ?

L'hypertension va souvent de pair avec d'autres facteurs de risques cardiovasculaires comme les dyslipidémies, le diabète, l'obésité...ce que l'on regroupe parfois sous le terme syndrome métabolique. Ceux-ci doivent être systématiquement dépistés chez le patient hypertendu même s'il est déjà connu pour une maladie cardiovasculaire. Les tables SCORE peuvent aider à estimer le risque cardiovasculaire global en prévention primaire. Enfin, il faut rechercher une atteinte des organes cibles : une hypertrophie ventriculaire gauche, une atteinte rénale ou ophtalmologique en réalisant un examen du fond d'œil.

QUAND PENSER À UNE HYPERTENSION SECONDAIRE ?

La toute grande majorité des hypertension sont dites « primitives » c'est-à-dire sans cause identifiable. Toutefois, chez des patients jeunes (< 40 ans) ou avec une hypertension sévère ou difficile à traiter ou une hypertension qui s'aggrave de façon brutale ce diagnostic doit être évoqué. Les causes principales sont le syndrome des apnées du sommeil, une maladie rénale, un hyperaldostéronisme, une hyperthyroïdie...

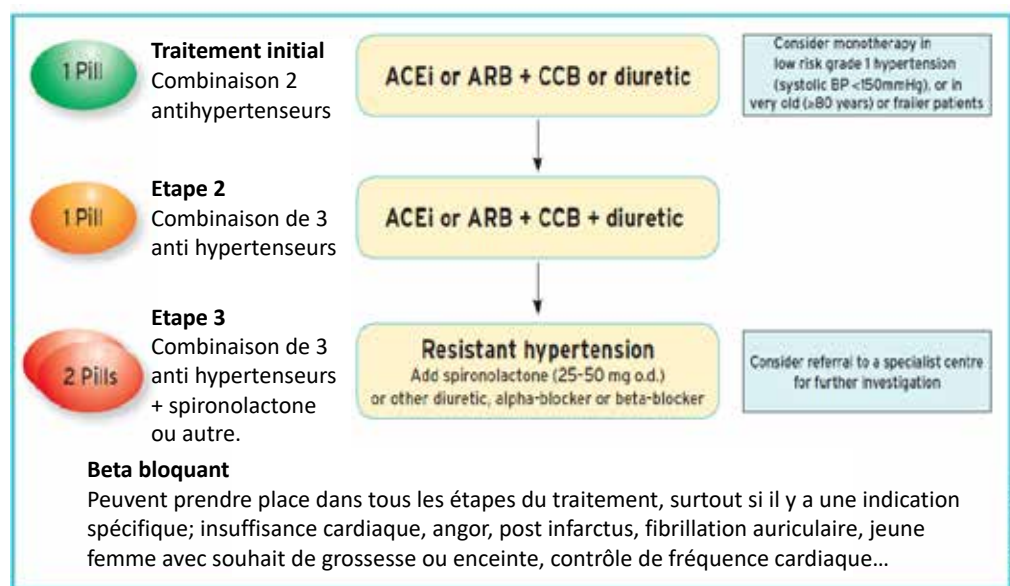
Y A-T-IL UN INTÉRÊT À MODIFIER LE MODE DE VIE ?

Le traitement de l'hypertension ne repose pas uniquement sur le traitement médicamenteux. Des changements des habitudes de vie : réduction de la consommation de sel, alimentation saine, pratique régulière d'une activité physique, contrôle du poids, arrêt du tabagisme ont des effets favorables sur le contrôle de la tension artérielle mais aussi des facteurs de risque cardiovasculaires.

QUAND PROPOSER UN TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ?

Les patients avec une hypertension de grade 1 (tension artérielle entre 140-159/90-99 mmHg) (tableau 1, figure 1) doivent être traités si leur tension artérielle n'est pas normalisée après les mesures hygiéno-diététiques. Dans les autres cas (grade 2 et supérieur), le traitement doit être initié en même temps que les mesures hygiéno-diététiques. Ceci est valable pour tous les patients de moins de 80 ans.

FIGURE 1. Initiation du traitement de l'hypertension en fonction du grade d'hypertension selon les recommandations 2018 de l'ESC et ESH



TABEAU 1. Différents grades de sévérité de l'hypertension artérielle selon les recommandations 2018 de l'ESC et ESH

Grade hypertension	TA systolique (mmHg)		TA diastolique (mmHg)
Normal	120-129	et/ou	80-84
Normale « haute »	130-139	et/ou	85-89
Hypertension grade 1	140-159	et/ou	90-99
Hypertension grade 2	160-179	et/ou	100-109
Hypertension grade 3	≥180	et/ou	≥110

ET CHEZ LES PATIENTS TRÈS ÂGÉS ?

Même chez les patients de plus de 80 ans, le traitement de l'hypertension réduit la mortalité par accident vasculaire cérébral et insuffisance cardiaque. C'est pourquoi un traitement ne doit pas être retiré ou non prescrit simplement sur base de l'âge. Un traitement est recommandé chez les patients de plus de 80 ans si leur tension artérielle systolique est > 160 mmHg. Il faut toutefois tenir compte de la fragilité des patients et de leur tolérance au traitement.

JUSQU'À QUEL NIVEAU FAUT-IL BAISSER LA TENSION SYSTOLIQUE ?

Ceci pose la question de la balance risque/bénéfice en baissant trop la tension artérielle. Une tension artérielle <140 mmHg semble être une cible adéquate pour de nombreux patients (même les personnes âgées) et

apporter un bénéfice suffisant. Cette cible peut cependant être abaissée à 130 mmHg pour la plupart des patients qui le tolèrent. La tension artérielle ne doit pas être abaissée en dessous de 120 mmHg car la balance risque/bénéfice devient défavorable.

ET CHEZ LES PATIENTS PLUS ÂGÉS ?

La tension artérielle cible chez les patients âgés > 65 ans est 130-139 mmHg. Ce chiffre n'est cependant pas absolu et doit être modulé en fonction de la tolérance clinique et de la fragilité des patients (pour les plus âgés). De toute façon, toute réduction bien tolérée de la tension artérielle dans cette tranche d'âge s'accompagne d'un bénéfice.

QUELS SEUILS CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES OU EN INSUFFISANCE RÉNALE ?

Pour les patients diabétiques, la tension artérielle systolique doit être inférieure à 140 mmHg ou si possible < 130 mmHg. Ceci permet de réduire le risque d'accident vasculaire cérébral. La tension artérielle ne doit pas être < 120 mmHg. Pour les patients en insuffisance rénale, la tension artérielle systolique cible est comprise entre 130-139 mmHg

JUSQU'OU FAUT-IL DIMINUER LA TENSION ARTÉRIELLE DIASTOLIQUE ?

La valeur optimale de la tension artérielle diastolique est moins bien définie. En général, le chiffre de 80 mmHg est retenu comme cible pour la tension diastolique.

COMMENT DÉBUTER LE TRAITEMENT ?

Pour la grande majorité des patients une bithérapie sera proposée d'emblée, ceci permet une meilleure synergie de traitement et est en général bien toléré par les patients. Les résultats étant meilleurs, les patients sont ainsi encouragés à poursuivre leur traitement vu les résultats favorables sur leur hypertension. Une monothérapie ne sera utilisée que chez les patients avec une hypertension « borderline » ou chez les personnes âgées ou très âgées chez qui la baisse tensionnelle doit être modérée et lente.

UNE PILULE « COMBINÉE » POUR TRAITER L'HYPERTENSION ?

Un problème majeur du traitement de l'hypertension est la non-compliance au traitement qui rend certainement compte d'une grande partie des échecs thérapeutiques. Or, la plupart des patients nécessitent une bi- voire une trithérapie pour contrôler leur tension artérielle. Il existe une relation entre le nombre de pilules prescrites et la non compliance au traitement. La prise d'une pilule "combinée" (association fixe de 2 molécules anti hypertensive au sein d'un seul comprimé) permet d'améliorer la compliance au traitement. C'est pourquoi c'est actuellement la stratégie

de traitement recommandée pour initier un traitement par une bithérapie. Dans de nombreux cas, ceci va permettre de contrôler la tension artérielle avec une seule pilule.

QUEL ALGORITHME DE TRAITEMENT ?

L'algorithme de traitement proposé ci-dessous (figure 2) s'adapte à la plupart des patients : hypertension non compliquée, diabétique, maladie vasculaire....

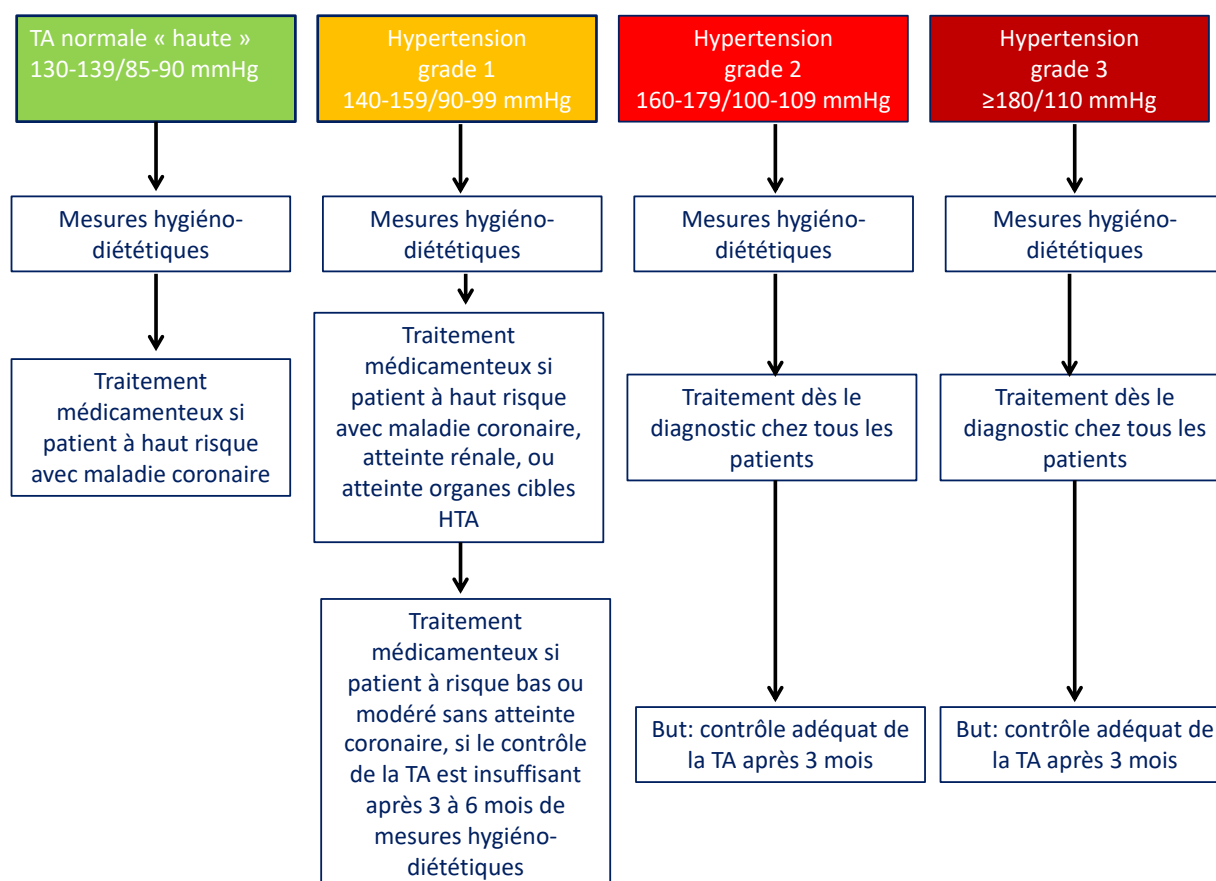
CONCLUSION

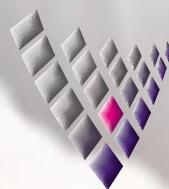
L'aspect pratique de ces nouvelles recommandations devrait favoriser la prise en charge de l'hypertension artérielle par les médecins et la compliance au traitement chez les patients.

RÉFÉRENCES

Bryan Williams, Giuseppe Mancia for the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, European Heart Journal (2018) 00, 1–98, doi:10.1093/eurheartj/ehy339

FIGURE 2. Algorithme de traitement de l'hypertension selon les recommandations 2018 de l'ESC et ESH. ACEI : inhibiteur enzyme de conversion, ARB : sartan, CCB : anti calcique (adapté, ESC/ESH guidelines hypertension 2018)





Xarelto[®]
rivaroxaban



Protection sur mesure pour vos patients avec FA* en insuffisance rénale



AVC

RRR

-16%

1,4



**Saignement
intracranien**

RRR

-19%

3,4



**Saignement
fatal**

RRR

-61%

2,4

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **DENOMINATION DU MEDICAMENT** : Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé, Xarelto 10 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 15 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé pelliculé contient : Xarelto 2,5 mg : 2,5 mg de rivaroxaban et 33,92 mg de lactose (sous forme monohydraté), Xarelto 10 mg : 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydraté), Xarelto 15 mg : 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydraté), Xarelto 20 mg : 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydraté). **FORME PHARMACEUTIQUE** : comprimé pelliculé (comprimé) Xarelto 2,5 mg : Comprimé jaune clair, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 2,5 » et d'un triangle, Xarelto 10 mg : Comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle, Xarelto 15 mg : Comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle, Xarelto 20 mg : Comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **INFORMATIONS CLINIQUES : Indications thérapeutiques** : Xarelto 2,5 mg : Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes souffrant d'un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques, Xarelto 10 mg : Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte, Xarelto 15 et 20 mg : Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires(EP) et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie Xarelto 2,5 mg** : La dose recommandée est de deux prises par jour de 2,5 mg. **SCA** : Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS ou une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS en complément d'une dose quotidienne de 75 mg de clopidogrel ou d'une dose quotidienne standard de ticlopidine. L'intérêt du traitement doit être régulièrement évalué au cas par cas après évaluation du risque d'événements ischémiques par rapport au risque de saignement. L'expérience étant limitée à 24 mois, une prolongation du traitement au-delà de 12 mois doit être définie au cas par cas. Le traitement par Xarelto doit être débuté dès que possible après la phase de stabilisation du SCA (comportant également les procédures de revascularisation) ; au plus tôt 24 heures après l'admission à l'hôpital et au moment où le patient ne requière plus de traitement anticoagulant dans le cadre du SCA. **MC/MAP** : Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75-100 mg d'AAS. La durée du traitement sera déterminée au cas par cas pour chaque patient de façon régulière et elle tiendra compte du risque d'événements thrombotiques par rapport au risque de saignements. Chez les patients présentant un événement thrombotique aigu ou ayant subi une procédure vasculaire et nécessitant une thérapie antiplaquettaire, la poursuite de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour devra être évaluée en fonction du type d'événement ou de procédure et du schéma posologique antiplaquettaire. La sécurité et l'efficacité de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour en association avec l'AAS plus clopidogrel/ticlopidine ont été uniquement étudiées chez des patients ayant récemment présenté un SCA. La thérapie antiplaquettaire n'a pas été étudiée en association avec Xarelto 2,5 mg deux fois par jour chez des patients présentant une MC/MAP. En cas d'oubli d'une dose, le patient doit poursuivre le traitement normalement en prenant la dose recommandée suivante à l'heure habituelle. La dose ne doit pas être doublée pour compenser une dose oubliée. **Posologie Xarelto 10 mg : Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou** : La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. **Posologie Xarelto 15 et 20 mg** : Prévention des AVC et des embolies systémiques : La dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Posologie Xarelto 10, 15 et 20 mg : Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP** : La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en une prise aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP. Un traitement de courte durée (minimum 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou un EP provoquée par des facteurs de risque majeurs transitoires (c.-à-d. une intervention chirurgicale majeure récente ou un traumatisme). Une durée de traitement plus longue doit être envisagée chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée sans lien avec des facteurs de risque majeurs transitoires, une TVP ou une EP non provoquée, ou un antécédent de récidive sous forme de TVP ou d'EP. Lorsqu'une prévention prolongée des récidives de TVP et d'EP est indiquée (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP), la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto** : Xarelto 2,5 mg : Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du rapport international normalisé (INR) pourraient être faussément élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisée. Xarelto 10 mg : Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récidives : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussément élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisée. Xarelto 15 mg et 20 mg : Chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussément élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisée. **Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK)** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : L'existence d'une anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures faibles de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto. **Reais des anticoagulants parentéraux par Xarelto** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). **Reais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. **Populations particulières : Insuffisance rénale** : Xarelto 2,5 mg : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). Xarelto 10 mg : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. - Pour la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 30 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). - Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 30 à 80 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire. Xarelto 15 mg et 20 mg : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes. Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour. Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 30 à 80 ml/min). **Insuffisance hépatique** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : L'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique « Contre-indications »). **Personnes âgées** : Xarelto 2,5 mg : Aucun ajustement posologique. Le risque de saignement augmente avec l'âge. Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg : aucun ajustement posologique. **Poids et Sexe** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : Aucun ajustement posologique. **Population pédiatrique** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. **Patients bénéficiant d'une cardioversion** : Xarelto 15 mg - 20 mg : Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioversion. Pour la cardioversion guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Xarelto doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate. Avant la cardioversion **et pour tous les patients**, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto comme prescrit. Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioversion. **Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP (intervention coronaire percutanée) avec pose de stent** : Xarelto 15 mg - 20 mg : Il existe une expérience limitée sur l'utilisation de Xarelto à une dose réduite de 15 mg une fois par jour (ou de 10 mg de Xarelto une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale modérée [clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min]), en complément d'un inhibiteur du récepteur TPY212 pour une durée maximale de 12 mois chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui requièrent une anticoagulation orale et qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent. **Mode d'administration** : Xarelto est pour usage par voie orale. Xarelto 2,5 mg - 10 mg : Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. Le comprimé de Xarelto écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ces cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. Xarelto 15 mg et 20 mg : Les comprimés doivent être pris au cours des repas. Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments. Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après vérification du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ces cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entière. **Contre-indications** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg et 20 mg : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracrâniennes ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, etc), apixaban etc) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C. Grossesse et allaitement. **Contre-indication supplémentaire pour Xarelto 2,5 mg** : Traitement concomitant du SCA avec un traitement antiplaquettaire chez les patients présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Traitement concomitant de la MC/MAP par de l'AAS chez les patients ayant déjà présenté un AVC hémorragique ou lacunaire, ou tout autre type d'AVC au cours du mois précédent. **Effets indésirables** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : **Résumé du profil de sécurité** : la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études de phase III incluant 53 103 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban) Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III. **Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou** (6097 patients) : dose quotidienne totale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours). **Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aiguë** (3997 patients) : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). **Traitement des TVP, de l'EP et prévention des récidives** (6790 patients) : dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1–21), 20 mg (jour 22 et suivants), 10 mg ou 20 mg (après au moins 6 mois) (durée maximale du traitement 21 mois). **Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire** (7750 patients) : dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale du traitement 41 mois). **Prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA** (10225 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale du traitement 31 mois). **Prévention des événements athérotrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP** (18244 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls (durée maximale du traitement 47 mois). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ont été l'épistaxis (4,5 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (3,8 %). Taux de survenue des saignements* et des anémies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III terminées : **Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou** : des saignements sont survenus chez 6,8 % des patients et une anémie chez 5,9 % des patients. **Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aiguë** : des saignements sont survenus chez 12,6 % des patients et une anémie chez 22,1 % des patients. **Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récidives** : des saignements sont survenus chez 23 % des patients et une anémie chez 1,6 % des patients. **Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire** : des saignements ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 2,5 pour 100 patient-années. **Prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA** : des saignements ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 1,4 pour 100 patient-années. **Prévention des événements athérotrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP** : des saignements sont survenus avec un taux de 6,7 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 0,15 pour 100 patient-années**. († Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués. ** Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence des anémies car une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée). Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : 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 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. Ensemble des effets indésirables rapportés chez les patients dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation : **Affections hématologiques et du système lymphatique** : anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent); Thrombocytopénie (dont élévation de la numération plaquettaire)(A, Thrombopénie (peu fréquent). **Affections du système immunitaire** : réaction allergique, dermatite allergique (Cedème de Quincke et oedème allergique (peu fréquent), Réactions anaphylactiques y compris choc anaphylactique (très rare). **Affections du système nerveux** : Sensations vertigineuses, céphalées (fréquent); hémorragie cérébrale et intracranienne, syncope (peu fréquent). **Affections oculaires** : hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent). **Affections cardiaques** : tachycardie (peu fréquent). **Affections vasculaires** : hypotension, hématomes (fréquent). **Affections respiratoires, thoraciques et médianstiales** : épistaxis; hémoptysie (fréquent). **Saignements gastro-intestinaux** : Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation*, diarrhée, vomissements* (fréquent); sécheresse buccale (peu fréquent). **Affections hépatobiliaires** : élévation des transaminases (fréquent), Insuffisance hépatique, élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines*, élévation des γ-GT* (peu fréquent), Ictère, élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire (rare). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, (fréquent); urticaire (peu fréquent) ; Syndrome de Stevens-Johnson /Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome DRESS (très rare). **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : douleur des extrémités (fréquent); hémarthrose (peu fréquent); hémorragie musculaire (rare); syndrome de compression des loges secondaires à un saignement (fréquence indéterminée). **Affections du rein et des voies urinaires** : hémorragie du tractus urétral (dont hématurie et hémorragie); insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique) (fréquent); insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hyperphosphorémie (fréquence indéterminée). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fièvre*, oedème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent); sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), oedème localisé* (rare). **Investigations** : élévation de la LDH*, de la lipase*, de l'amylase* (peu fréquent). Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion; plaie suintante* (fréquent), pseudonévrisme vasculaire* (rare). A : effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récidives. C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée). * Une approche sélective préférentielle du recueil des événements indésirables a été utilisée. Etant donné que l'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et qu'aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié, les données de l'étude COMPASS n'ont pas été prises en compte pour le calcul de la fréquence dans ce tableau. **Description de certains effets indésirables** : en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase. Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hyperphosphorémie, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. **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 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@agfmps.be. Luxembourg : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-1210 Luxembourg - Site internet : http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmaciemedicaments/index.html. **DELIVRANCE** : Sur prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Xarelto 2,5 mg : EUJ1/08/472/025-035, EUJ1/08/472/041, EUJ1/08/472/046-047 ; Xarelto 10 mg : EUJ1/08/472/001-010, EUJ1/08/472/022 , EUJ1/08/472/042-045 ; Xarelto 15 mg : EUJ1/08/472/011-016, EUJ1/08/472/203, EUJ1/08/472/036, EUJ1/08/472/038, EUJ1/08/472/048 ; Xarelto 20 mg : EUJ1/08/472/017-021, EUJ1/08/472/024, EUJ1/08/472/037, EUJ1/08/472/039. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 30 septembre 2008 ; Date de dernier renouvellement : 22 Mai 2018. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 08/2018. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu> LBE.MKT.10.2018.5501

INNOVATIONS 2018

EN CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

Le recours à l'arthroplastie s'est imposé depuis de nombreuses années pour le remplacement de l'articulation de la hanche, cette intervention étant même décrite comme l'intervention du siècle dans le Lancet. Le souci d'optimiser les soins a conduit à de nombreuses améliorations, particulièrement dans la chirurgie mini-invasive, permettant une récupération fonctionnelle plus rapide. Ces progrès permettent actuellement d'envisager la réalisation d'une arthroplastie bilatérale, chez les patients qui le nécessitent, dans la même séance opératoire, sans impacter le résultat final des deux arthroplasties et à un moindre coût. Le concept d'arthroplastie s'étend par ailleurs aux structures qui contribuent aux mouvements des articulations sus- et sous-jacente. C'est ainsi que nous voyons se développer des arthroplasties qui permettent de rétablir les mouvements de pronosupination de l'avant-bras.

La découverte d'une masse des tissus mous est souvent banalisée. Pourtant, dès que son volume dépasse 5 centimètres et qu'elle se localise sous le fascia, un caractère malin ne peut être écarté et une prise en charge multidisciplinaire s'impose. En effet, là où jusqu'à présent la chirurgie semblait seule s'imposer, la prise en charge conjointe avec les radiothérapeutes offre de meilleures chances de succès, particulièrement si elle peut précéder la chirurgie. Des stratégies combinant les techniques de pointe de radiothérapie en faveur d'une épargne cutanée par les rayons et les techniques de prise en charge chirurgicale avec une approche très conservatrice de la gestion des tissus mous et recourant à une thérapie à pression négative de la plaie permettent d'améliorer sensiblement le contrôle de la tumeur.

Thomas Schubert¹, Maïté Van Cauter¹, Olivier Barbier¹, David Mathieu, Daniel Morcillo, Loïc Thoreau, Simon Vandergugten, Nathalie Pireau, Alin Sirbu, Vincent Druetz, Nadia Irda, Ludovic Kaminski, Karim Tribak, Dan Putineanu, Jean-Emile Dubuc, Xavier Libouton, Emmanuël Thienpont, Jean-Cyr Yombi, Xavier Geets², Pierre-Louis Docquier, Xavier Banse, Olivier Cornu

MOTS-CLÉS ► Prothèse de hanche bilatérale, arthroplastie, pronosupination, complexe articulaire de l'avant-bras, sarcome des tissus mous, radiothérapie

2018 INNOVATIONS IN ORTHOPEDIC SURGERY AND TRAUMATOLOGY

Arthroplasty has become the standard approach for hip replacement and has even been described as "The operation of the century" in The Lancet. The drive to optimize care has led to many improvements, particularly regarding minimally invasive surgery, thereby enabling faster functional recovery. Thanks to these advances, it is now possible to consider performing a bilateral arthroplasty, when required, in the same operating session, without impacting the final result of both arthroplasties and at a lower cost.

The concept of arthroplasty also extends to the structures involved in the movements of the over- and underlying joints, notably with arthroplasties able to restore the pronation-supination movements of the forearm.

The discovery of a soft tissue mass is often trivialized. Yet, when its volume exceeds 5 centimeters and it is located under the fascia, a malignant tumor must be considered, and multidisciplinary care is required. While surgery has long been regarded as the standard therapeutic option, it is now well established that the co-management with radiation therapists offers a better chance of success, especially if it can precede surgery. Strategies combining state-of-the-art radiotherapy techniques to achieve skin saving and surgical management techniques with a very conservative approach to soft tissue management and negative pressure wound therapy significantly improve the tumor control.

KEY WORDS

bilateral hip arthroplasty, pronation-supination, forearm arthroplasties, soft tissue sarcomas, radiotherapy

SOMMAIRE

Prothèse totale de hanche bilatérale : fait-on courir un risque supplémentaire aux patients ?

Maïté Van Cauter, Vincent Druetz, Jean-Emile Dubuc, Olivier Cornu

Des prothèses pour le complexe articulaire des 2 os de l'avant-bras

Olivier Barbier, Xavier Libouton, Thomas Schubert

La radiothérapie préopératoire des sarcomes des tissus mous

Thomas Schubert, Xavier Geets

AFFILIATIONS

Service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc UCL, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

¹ Equal contributors

² Service de Radiothérapie oncologique, Cliniques universitaires Saint-Luc UCL, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

CORRESPONDANCE

Pr. Oliver Cornu
olivier.cornu@uclouvain.be

Prothèse totale de hanche bilatérale : fait-on courir un risque supplémentaire aux patients ?

Maïté Van Cauter, Vincent Druetz, Jean-Emile Dubuc, Olivier Cornu

La mise en place d'une prothèse totale de hanche (PTH) est à ce jour une intervention chirurgicale de routine. Nous sommes régulièrement confrontés à des patients présentant une pathologie bilatérale (Figure 1). Dans ces conditions, peut-on envisager une intervention chirurgicale bilatérale sans faire encourir aux patients un risque accru ?

Le premier cas de PTH bilatérale (PTH-BS : Prothèse Totale de Hanche Bilatérale Simultanée) a été décrit en 1976. Régulièrement remise en doute, cette intervention chirurgicale est de retour depuis l'émergence des techniques opératoires mini-invasives. Ces techniques, qui sont nettement moins traumatisantes pour le muscle, permettent une récupération fonctionnelle rapide et optimale.

A ce jour, nombreuses études ont permis de comparer les résultats entre arthroplastie bilatérale réalisée pendant la même chirurgie (PTH-BS), arthroplastie bilatérale réalisée en deux chirurgies distinctes avec un délai maximal entre les deux chirurgies de 6 mois (PTH-BNS : bilatérale non simultanée), arthroplastie bilatérale réalisée en deux chirurgies avec un délai inter-chirurgie de plus de 6 mois et avec l'arthroplastie unilatérale.

L'analyse du taux de douleur post-opératoire est comparable dans chaque groupe, et n'est donc pas augmentée en cas de PTH-BS. Il en va de même pour la récupération fonctionnelle. Dans notre pratique quotidienne, les complications en termes d'hématome, transfusion, infection, luxation, embolie pulmonaire et fracture ne sont pas augmentées dans le groupe PTH-BS.

La chirurgie par voie mini-invasive se réalisant avec un patient installé en décubitus dorsal, ne demande pas de réinstallation pour réaliser le deuxième côté. La PTH-BS peut donc être réalisée sans perte de temps de réinstallation, la durée d'intervention totale est donc raccourcie ainsi que la durée d'anesthésie générale comparativement à la PTH-BNS. Il en va de même pour la durée d'hospitalisation qui est inférieure aux temps d'hospitalisation cumulés en cas de PTH-BNS.

La PTH-BS est donc une procédure validée, qui ne fait encourir au patient aucun risque supplémentaire. En cas de pathologie bilatérale, il a donc un bénéfice à proposer ce type de procédure.

FIGURE 1. Coxarthrose bilatérale invalidante, adressée par arthroplastie bilatérale en une session opératoire



RÉFÉRENCES :

1. Learmonth ID, Young C, Rorabeck C. The operation of the century: total hip replacement. *Lancet*. 2007;370:1508-1519.
2. Petridis G, Nolde M. Sequential bilateral total hip arthroplasty through a minimally invasive anterior approach is safe to perform. *The Open Orthopaedics Journal*. 2017; 11:1417-1422.
3. Malahias M-A, Chulsomlee K, Thorey F. Simultaneous bilateral minimally invasive total hip arthroplasty : a comprehensive review of the literature. *Orthopaedic Reviews*. 2018 ; 10 :7677.
4. Shao H, Chen C-L, Maltenfort M G, Restrepo C, Rothman R H, Chen A F. Bilateral total hip arthroplasty : 1-stage or 2-stage ? A meta-analysis. *The Journal of Arthroplasty*. 2017;32 : 689-695.

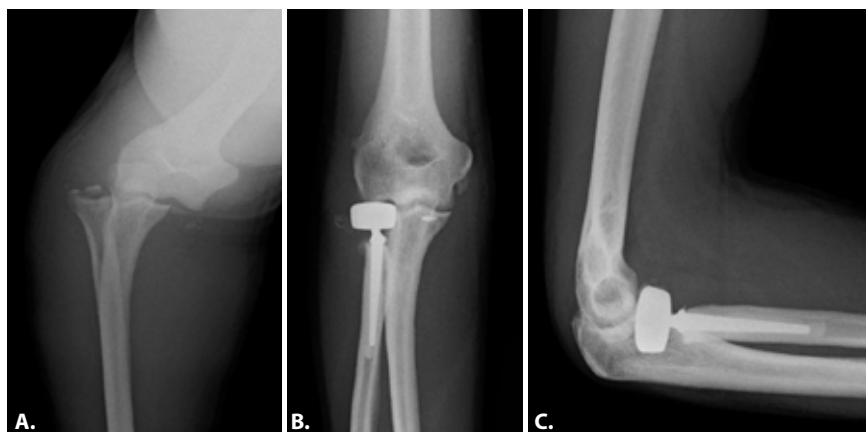
Les 2 os de l'avant-bras, le radius et l'ulna s'articulent au niveau du coude et au niveau du poignet. Ils participent aussi à une 3^e articulation, intrinsèque à l'avant-bras, donnant les mouvements de pronation et de supination. Pour ce faire, le radius qui est courbe tourne autour de l'ulna qui est rectiligne et fixe. Ce mécanisme est soutenu anatomiquement par des articulations proximale et distale entre ces 2 os et par une membrane interosseuse qui les relie. Les traumatismes (Figure 2), les malformations congénitales (Figure 3) et les résections tumorales (Figure 4) interfèrent fréquemment avec ce complexe articulaire. Des reconstructions à partir des tissus du patient sont fréquemment réalisées mais il n'est pas rare qu'elles ne soient que partielles et instables laissant finalement des douleurs et un enraidissement. Le développement récent de prothèses de remplacement de la tête radiale (1) et de l'articulation radio-ulnaire distale (2) permet des reconstructions stables autorisant une mobilisation précoce avec de bons résultats fonctionnels. Ces nouvelles solutions thérapeutiques pour l'avant-bras sont maintenant régulièrement utilisées, même chez des patients jeunes, les premières séries rapportées dans la littérature semblant montrer une bonne fiabilité dans le temps (3). Néanmoins, le suivi systématique des dossiers s'impose pour tous ces nouveaux implants afin d'assurer et affiner encore nos indications.

FIGURE 3.



- A. Malformation congénitale de l'articulation radio-ulnaire distale dans le cadre d'une maladie de Madelung (entraînant notamment un défaut de croissance du bord ulnaire du radius distal).
- B. Remplacement de l'articulation radio-ulnaire distale par une prothèse constituée d'une plaque vissée sur le radius qui comprend une cuvette recevant une tête sphérique fixée à l'extrémité d'une tige introduite dans la diaphyse de l'ulna. La tête sphérique tourne dans la cuvette lors des mouvements de pro-supination (prothèse de Scheker, Aptis™).

FIGURE 2.



- A. Luxation externe du coude avec fracture comminutive de la tête radiale causée par une chute chez un homme de 23 ans.
- B et C. Radiographie de face et de profil du coude réduit avec remplacement prothétique de la tête radiale (RHS, Tornier™).

FIGURE 4.



A. Développement d'un sarcome d'Ewing à partir de l'ulna distale chez un jeune patient.
B. La tumeur a été réséquée et l'ulna a été remplacé par une prothèse de l'articulation radio-ulnaire distale.

RÉFÉRENCES

1. Catellani F, De Caro F, De Biase CF, Perrino VR, Usai L, Triolo V, Ziveri G, Fiorentino G. Radial Head Resection versus Arthroplasty in Unrepairable Comminuted Fractures Mason Type III and Type IV: A Systematic Review. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:4020625. doi: 10.1155/2018/4020625
2. Moulton LS, Giddins GEB. Distal radio-ulnar implant arthroplasty: a systematic review. *J Hand Surg Eur Vol.* 2017;42:827-838. doi:10.1177/1753193417692506.
3. Sershon RA, Luchetti TJ, Cohen MS, Wysocki RW. Radial head replacement with a bipolar system: an average 10-year follow-up. *J Shoulder Elbow Surg.* 2018;27:e38-e44. doi: 10.1016/j.jse.2017.09.015.

La radiothérapie préopératoire des sarcomes des tissus mous

Thomas Schubert, Xavier Geets

Les sarcomes des tissus mous sont des cancers rares des structures musculosquelettiques. Néanmoins, même si ces lésions sont rares, une masse de plus de cinq centimètres située en profondeur (sous un fascia) sera diagnostiquée de sarcome dans un cas sur cinq. Il est donc de bonne pratique de référer tout patient présentant une lésion de ce type à un centre de référence de ce type de pathologie¹. En effet, la prise en charge de ces lésions est par essence pluridisciplinaire et inclut une collaboration étroite entre des spécialités telles que l'oncologie, la radiologie, l'anatomopathologie ou encore la radiothérapie. Si la chirurgie adéquate de ces lésions reste la pierre angulaire du traitement, nombreuses sont ces tumeurs qui feront l'objet d'un traitement multimodal comme une radiothérapie et/ou chimiothérapie.

Très souvent en effet, la radiothérapie est adjointe au traitement, en l'occurrence entre autres pour toute lésion de grade intermédiaire à élevé et de taille de plus de cinq centimètres. Le rôle de la chirurgie est d'ôter la lésion de façon complète avec des marges saines (une couche de tissu sain volontairement sacrifiée autour de la lésion, qui l'enveloppe tel un sarcophage afin d'éviter au maximum

que des cellules malignes restent dans le lit chirurgical) dont l'épaisseur varie en fonction du grade de la tumeur. La radiothérapie intervient quant à elle pour réduire le risque de récurrence de la tumeur, à l'instar par exemple de la radiothérapie dans le cancer du sein.

La radiothérapie est classiquement administrée en postopératoire dans la prise en charge des sarcomes des tissus mous (Figure 5). De façon générale, une dose de l'ordre de 66Gy est administrée et celle-ci est déposée à l'emplacement de la tumeur mais couvre également l'entièreté de la zone opérée. Ceci complique néanmoins le travail du radiothérapeute qui doit différencier le lit chirurgical des tissus sains dans un terrain remanié postopératoire.

FIGURE 5.



Illustration d'une radiothérapie postopératoire. Cible difficilement identifiable, significativement plus grande que le volume tumoral initial et incluant toute la zone opérée, dose plus élevée à 66Gy.

Ceci n'est pas dénué d'effets secondaires. Ils peuvent être immédiats tels que des problèmes de déhiscence de plaie et d'infection postopératoire (17%) (2) ou plus distants comme la fibrose locale, une coloration cutanée, une raideur articulaire ou encore cancers radio-induits au long cours.

Sous l'impulsion de quelques groupes de spécialistes de la prise en charge des sarcomes, des essais de radiothérapie préopératoire ont été tentés. Ceci permet de n'irradier que la zone tumorale avec une marge de sécurité (Figure 6). Le volume de tissu irradié en est donc réduit. D'autre part la dose de radiothérapie est sensiblement diminuée à 50Gy. Ceci a des conséquences positives non-négligeables car cela diminue les effets secondaires de la radiothérapie à moyen et long terme (coloration, fibrose, etc.).

En revanche, les risques péri-opératoires sont significativement augmentés notamment en termes de déhiscences de plaies et d'infections (30 à 35%) (2,3). Ceci peut avoir des conséquences sérieuses. Afin de diminuer ces risques, diverses stratégies ont été mises en place entre les services d'orthopédie et de radiothérapie. Ces stratégies font appel aux dernières techniques de pointe de radiothérapie telles que l'IMRT (*Intensity Modulated RadioTherapy*) ou encore l'épargne cutanée par les rayons. D'autre part, les techniques chirurgicales se sont adaptées avec entre autres une approche très conservatrice de la gestion des tissus mous en périopératoire et une thérapie à dépression systématique de la plaie pendant une période de 7 jours après l'intervention.

Le patient peut donc dans ce cas bénéficier du meilleur des traitements tout en diminuant de façon non-négligeable les effets secondaires de la radiothérapie.

FIGURE 6.

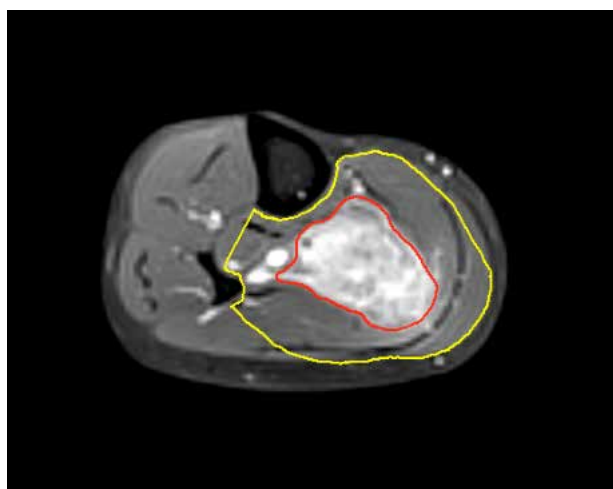


Illustration de planification de radiothérapie préopératoire. Cible plus petite et plus facile à délimiter, dose significativement moins élevée de 50Gy.

Enfin une collaboration d'étude avec nos collègues canadiens, initiateurs de la technique d'irradiation préopératoire, est en cours de mise en place pour démontrer à la communauté scientifique l'intérêt et la supériorité de la gestion de ces cancers par ces techniques multimodales de pointe.

RÉFÉRENCES

1. Casali, P. G. *et al.* Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EU-RACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2018; 29: iv268–iv269.
2. O'Sullivan, B. *et al.* Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2002; 359: 2235–2241.
3. O'Sullivan, B. *et al.* Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2013; 119:1878–1884.

BIPRESSIL[®]

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

LIPERTANCE[®]

atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine

COVERAM[®]

perindopril arginine / amlodipine

COVERSYL PLUS[®]

perindopril arginine / indapamide

Preterax[®]

perindopril arginine / indapamide

COVERSYL[®]

perindopril arginine



INNOVATIONS EN 2018 EN INFECTIOLOGIE

Dans divers domaines de la médecine, plusieurs innovations et/ou nouveautés ont été réalisées en 2018 et l'infectiologie n'échappe pas à la règle (1). Dans cet article, nous avons sélectionné les informations et nouveautés pertinentes que le médecin généraliste doit connaître.

Jean Cyr Yombi

MOTS-CLÉS ► Infectiologie, VIH, innovations 2018

News on infectious diseases in 2018:
What the general practitioner should
know

In various fields of medicine, several innovations and novelties were introduced in 2018, and infectiology does not escape the rule (1). In this article, we have presented the relevant news and novelties that the GP should be aware of.

KEY WORDS

Infection, HIV, innovations 2018

CORRESPONDANCE

Pr. Jean-Cyr Yombi
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de médecine interne et pathologies
infectieuses
Université catholique de Louvain
Av Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

Ce que doit savoir le médecin généraliste

A. LES INFECTIONS BACTÉRIENNES

- 1. Mortalité liée à la pneumonie communautaire.** La pneumonie communautaire (CAP) est une cause importante de morbidité et mortalité de par le monde. Aux Etats-Unis, une analyse rétrospective de 2320 patients adultes hospitalisés pour CAP a montré que 2.2% des patients meurent durant l'hospitalisation. La moitié de ces décès était directement attribuable à la CAP et plus de 60% de ces décès survenaient chez des patients de plus de 65 ans et qui avaient plusieurs comorbidités. Bien que dans cette étude, la mortalité ne semble pas être très élevée, elle souligne surtout que celle-ci est importante chez les patients âgés (>65 ans) ayant plusieurs comorbidités. Ces patients sont donc ceux qui doivent nécessiter une prise en charge rapide et une initiation rapide du traitement antibiotique (2).
- 2. Le rôle limité des antibiotiques dans la rhino-sinusite aiguë.** Il faut rappeler que la plupart des rhino-sinusites aiguës sont des infections virales. Cependant, cette pathologie bénéficie d'une prescription importante d'antibiotiques. Dans une revue systématique de 15 études incluant à peu près 3000 patients adultes immunocompétents avec une rhino-sinusite aiguë non compliquée, on constate que près de la moitié des patients a évolué favorablement et spontanément au

bout d'une semaine et que les deux tiers avaient évolué spontanément au bout de deux semaines, indépendamment de l'utilisation ou pas des antibiotiques. Cette étude démontre donc très clairement que l'utilisation des antibiotiques dans la rhino-sinusite aiguë non compliquée n'est pas utile (3).

- 3. Hydratation et cystite récidivante.** Lorsqu'une patiente présente des cystites à répétition, il lui est habituellement conseillé de boire beaucoup d'eau dans le but de prévenir les récurrences mais ceci n'avait jamais été étudié dans une étude contrôlée. Récemment, une étude randomisée incluant 140 femmes préménopausées avec des cystites récidivantes et qui, à la base, ne s'hydrataient pas suffisamment ont bénéficié d'un apport additionnel de 1.5 litres d'eau par jour dans le but de réduire l'incidence de cystite. Les résultats montrent qu'il y a une réduction de l'incidence des cystites de 50% comparée à celles qui ont continué à avoir un faible niveau d'hydratation. Ces données supportent très clairement donc une hydratation importante d'environ 2 à 3 litres par jour pour diminuer les récurrences de cystite (4).
- 4. Utilisation des antibiotiques en prophylaxie chez les patients porteurs d'une BPCO.** L'utilisation prophylactique des antibiotiques comme stratégie pour améliorer le pronostic des patients porteurs d'une BPCO a tendance souvent à être conseillée. Cependant, les risques et les

bénéfices n'ont jamais été clairement évalués. Dans une revue systématique incluant 14 études randomisées (près 4000 patients), l'utilisation prophylactique des antibiotiques, quel que soit le type, entraîne une réduction des exacerbations aiguës, 47 *versus* 61% avec le placebo. En ce qui concerne le nombre d'hospitalisations et toute cause de mortalité, il n'y avait pas de différence statistique entre utilisation ou non des antibiotiques à visée prophylactique. Les risques d'utilisation d'antibiotiques, notamment le développement des résistances, n'ont pas été correctement évalués dans cette revue systématique. En conclusion : la stratégie d'utilisation prophylactique des antibiotiques chez les patients BPCO, en vue d'améliorer le pronostic ne peut pas être généralisée à tous les patients. Cette attitude doit être réservée à un certain nombre de patient BPCO correctement sélectionné, en mesurant les risques et les bénéfices au cas par cas (5).

5. ***Helicobacter pylori* et résistances aux antibiotiques.** Le choix d'une antibiothérapie initiale dans le traitement de l'*helicobacter pylori* est guidé par le risque de résistance de HP aux antibiotiques. Dans une méta-analyse incluant 178 études, la résistance primaire et secondaire à la Clarithromycine – Métronidazole et Levofloxacin était supérieure à 15% dans le monde mais avec des variations loco-régionales. La résistance primaire à la Clarithromycine était basse dans les régions d'Amérique et d'Asie du sud-est. Ces données semblent montrer qu'il est important d'avoir une surveillance locale des résistances de HP aux antibiotiques prescrits en 1^{ère} ligne en vue d'adapter les schémas thérapeutiques pour son éradication (6).
6. ***Fluoroquinolones et risque d'hypoglycémie est dysfonction du système nerveux central.*** Les fluoroquinolones sont les antibiotiques très prescrits dans la pratique quotidienne. Or, ces antibiotiques ne sont pas dénués d'effets secondaires importants. En juin 2018, la FDA (*Food and Drug Administration*) a tiré la sonnette d'alarme sur le risque d'hypoglycémie et des dysfonctions du système nerveux central (troubles de la mémoire, agitation, delirium) associé avec l'utilisation des fluoroquinolones. La possibilité de ces effets secondaires potentiellement graves attire notre attention sur le fait que les fluoroquinolones ne doivent pas être utilisés dans les infections non compliquées. Elles doivent être réservées à des infections sévères où les bénéfices sont supérieurs au risque encouru (7).

B. VIH

1. **Les opportunités ratées d'un test de dépistage au VIH.** Aux Etats-Unis, il a été estimé qu'environ 1.1 millions de personnes vivent avec le VIH et à peu près 15% ne sont pas diagnostiqués. En Europe, cette proportion est d'environ 15-16% ce qui est également le cas de la Belgique. Récemment, dans une enquête concernant des patients à haut risque d'acquisition du VIH, hommes ayant du sexe avec les hommes (HSH) et utilisateurs de drogue en intraveineux, on s'est rendu compte que 10% de ceux qui avaient été

testés positifs n'étaient pas au courant de leur diagnostic et de ceux-là, 70% avaient consulté un médecin dans l'année qui précède leur diagnostic et à peine la moitié s'était vue proposer un dépistage du VIH. Ces données, aux Etats-Unis, sont également transportables aux données en Europe et attirent notre attention sur le dépistage du VIH surtout chez les personnes à haut risque d'acquisition du VIH que sont les hommes ayant du sexe avec les hommes (HSH), les utilisations de drogue intraveineuse et les personnes en provenance des zones à haute endémicité du VIH (8).

2. **Changement de paradigme dans le traitement de l'infection à VIH.** Jusqu'à présent, le traitement standard de l'infection à VIH était une trithérapie comportant deux inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (2 INRT) associés à soit à un inhibiteur de protéase bootée (IP) soit à un inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase inverse (INNRT) soit à un inhibiteur de l'intégrase (INI). Après quelques études déjà publiées, Deux larges études a été publiées cette année, en novembre 2018, il s'agit des études Gemini I et Gemini II incluant à peu près 1433 patients naïfs avec des charges virales inférieures ou égales à 500 000 copies /ml. Cette étude comparait une bithérapie associant le Dolutegravir (DTG) à la Lamivudine (3TC) versus le Dolutegravir (DTG) associé à l'Emtricitabine (FTC) et le Ténofovir Dysproxil Fumarate (TDF). Les résultats entre les bras bithérapie et trithérapie étaient similaires. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives quant à l'utilisation des bithérapies nouvelles dans le traitement de l'infection à VIH chez le patients naïf. Cependant, il reste toute une série de questions à résoudre notamment celle de l'utilisation de ces schémas dans certaines populations, les femmes enceintes, les patients atteints de tuberculose, les patients porteurs d'une mutation de la M184V et ces schémas ne sont pas utilisables chez les patients qui sont co-infectés avec l'hépatite B puisque le schéma de bithérapie ne comporte pas un des traitements majeurs de l'hépatite B qui est le TDF. Enfin, nous devons encore attendre pour voir si cette approche donne des résultats similaires à ceux de la trithérapie conventionnelle à long terme (9).

C. VACCINATIONS

1. **Hépatite A.** Les recommandations pour la prévention du virus de l'hépatite A par le Comité Américain pour les pratiques d'immunisation ont été publiées en novembre 2018. Ce groupe recommande maintenant une prophylaxie avec une vaccination de l'hépatite A pour les enfants âgés de 6 à 11 mois qui voyagent dans les zones à risque. Ces nouvelles recommandations proposent également une prophylaxie post-exposition pour les adultes âgés de plus de 40 ans avec le vaccin de l'hépatite A, avec ou sans immunoglobuline plutôt que d'utiliser des immunoglobulines seules (10).
2. **Timing de l'utilisation du vaccin anti-tétanique-diphtérie et pertuis (Tdap) durant la grossesse.** L'administration du Tdap durant la grossesse entraîne une immunisation passive contre la coqueluche pour les enfants durant les premiers

mois de vie. Dans une cohorte de plus de 600 femmes enceintes, le Tdap avait été administré entre 27 et 36 semaines de gestation et cette administration a été associée à haut taux d'anticorps anti-pertussis au niveau du sang du cordon chez les nouveau-nés comparés à l'absence de vaccination. Ces données supportent donc les recommandations selon laquelle le Tdap devrait être administré pendant la grossesse entre la 27 et la 36^{ème} semaine de gestation (11).

3. **Vaccination antirabique.** La vaccination prophylactique antirabique doit être administrée aux personnes qui sont à haut risque d'exposition, personnes travaillant avec des animaux potentiellement à risque de rage, personnes voyageant dans des zones où la rage reste présente. Aux Etats-Unis et en Europe, un schéma à trois doses intramusculaires de vaccination est recommandé. Cependant, pour les pays à ressources limitées, l'OMS a recommandé récemment un schéma à deux doses de vaccination administrées de façon intradermique ou intramusculaire au J0 et J7. Cette recommandation se base sur une étude d'à peu près 500 volontaires sains où un schéma à deux doses administré sur une semaine apparaît aussi immunogène qu'un schéma à trois doses administré sur un mois (12).

D. PARASITES

1. **Toxoplasmose congénitale.** Chez les femmes enceintes présentant une infection à *Toxoplasma* récente présumée ou documentée, la pyriméthamine-sulfadiazine plus l'acide folinique (leucovorine) (PSF) est administrée après 18 semaines de gestation afin de réduire le risque de toxoplasmose congénitale, mais les données appuyant cette approche sont limitées. Dans un essai randomisé comparant le PSF à la spiramycine chez 141 femmes enceintes présentant une séroconversion documentée avec un âge gestationnel moyen de 18 à 19 semaines, il y avait moins de fœtus présentant des anomalies cérébrales à l'échographie et une tendance à la diminution du nombre de cas de toxoplasmose congénitale dans le bras PSF. Lorsqu'un traitement maternel visant à réduire le risque de toxoplasmose congénitale est souhaité, cette étude suggère la PSF pour les grossesses de 18 semaines et plus et la spiramycine pour les moins de 18 semaines en raison du risque théorique de tératogénèse suite à une exposition à la PSF en début de grossesse.(13)
3. **Plasmodium vivax.** *Plasmodium vivax* est un des 5 agents responsable de la malaria. Il peut entraîner des récives due à des formes dormantes (hypnozoïtes) dans le foie. La prise en charge consiste à traiter l'épisode aigue et éradiquer ces formes dormantes par la prise de primaquine pendant 14 jours. La tolérance de la primaquine n'est pas bonne et elle entraîne une hémolyse chez les patients ayant un déficit en Glucose-6-phospho-deshydrogénase (G6PD). *Plasmodium vivax* a connu une année passionnante: le foie et la moelle osseuse ont été découverts en tant que nouveaux réservoirs dans lesquels le parasite pourrait s'accumuler sans être détectés, ce qui pourrait permettre d'améliorer le diagnostic.

En outre, la FDA a approuvé cette année la tafénoquine comme nouveau traitement qui s'administre à dose unique pour la prévention de la rechute des infections à *P. vivax*. Ce traitement permettra de faciliter la compliance, mais ne résoudra pas le problème hémolyse dû au déficit en G6PD, et reste aussi les restrictions en cas de la grossesse, l'allaitement et âge < 16 ans (14)

RÉFÉRENCES

1. <https://www.uptodate.com/contents/whats-new-in-infectious-diseases>
2. Waterer GW, Self WH, Courtney DM, et al. In-Hospital Deaths Among Adults With Community-Acquired Pneumonia. *Chest*. 2018 Sep;154(3):628-635.
3. Lemienre MB, van Driel ML, Merenstein D, et al. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Sep 10;9:CD006089.
4. Hooton TM, Vecchio M, Iroz A, et al. Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018. 178(11):1509-1515.
5. Herath SC, Normansell R, Maisey S, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 10:CD009764.
6. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. 2018 Nov;155(5):1372-1382.e17.
7. United States Food and Drug Administration <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm612979.htm> (Accessed on August 17, 2018).
8. Wejnert C, Prejean J, Hoots B, et al. Prevalence of Missed Opportunities for HIV Testing Among Persons Unaware of Their Infection. *JAMA*. 2018 Jun 26;319(24):2555-2557.
9. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):143-155.
10. Nelson NP, Link-Gelles R, Hofmeister MG, et al. Update: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Hepatitis A Vaccine for Postexposure Prophylaxis and for Preexposure Prophylaxis for International Travel. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67:1216.
11. Healy CM, Rench MA, Swaim LS, et al. Association Between Third-Trimester Tdap Immunization and Neonatal Pertussis Antibody Concentration. *JAMA*. 2018 Oct 9;320(14):1464-1470
12. Soentjens P, Andries P, Aerssens A, et al. Pre-exposure intradermal rabies vaccination: a non-inferiority trial in healthy adults on shortening the vaccination schedule from 28 to 7 days. *Clin Infect Dis*. 2018 Jun 25. doi: 10.1093/cid/ciy513.
13. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, et al. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Oct;219(4):386.e1-386.e9.
14. Tafenoquine. FDA press release (August 22, 2018). Available at: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm618047.htm>. Accessed September 5, 2018.

INNOVATIONS 2018

MALADIES RARES

Une maladie rare, fixée en Europe par une prévalence inférieure à 1 sur 2.000, fait référence à un statut complexe et hétérogène de quelques 6.000 à 8.000 maladies dont 80% sont d'ordre génétique, touchant le plus souvent des enfants. En raison de l'importante hétérogénéité phénotypique, de leur rareté et de leur caractère inhabituel, les patients se heurtent régulièrement à une méconnaissance de la maladie qui s'associe le plus souvent à une **errance** en attente d'un diagnostic précis, et à l'absence de traitement.

Depuis plus de deux décennies, la commission européenne multiplie des initiatives pour qu'à travers ses États membres des mesures concrètes soient élaborées pour les patients et leurs familles. Répondant à cet appel, la Belgique s'est engagée en faveur d'une meilleure prise en charge des maladies rares en élaborant un plan national, en créant et soutenant des structures multidisciplinaires de diagnostic, en s'associant à des réseaux de référence européens et en mettant en place des registres pour rassembler de manière centralisée et uniforme certaines données des patients.

Cet article propose une vue d'ensemble des caractéristiques de ces maladies rares et un inventaire des mesures existantes aussi bien en Europe que dans notre pays.

Nathalie Lannoy¹, Marie-Françoise Vincent², Fabienne Lohest², Cédric Hermans¹

MOTS-CLÉS ► Maladie rare, Orphanet, Plan belge pour les maladies rares, Radiorg, Centre de Génétique Humaine

What challenges for the management of rare diseases? Current situation in Europe and Belgium

In Europe, a disease is defined as rare when its prevalence is less than 1 in 2,000. The management of patients with rare diseases refers to the complex and heterogeneous status of some 6,000 to 8,000 diseases, 80% of which are of genetic origin. Rare diseases mostly affect children. Due to the large phenotypic heterogeneity, rarity and unusual nature of rare diseases, the affected patients regularly encounter a lack of knowledge regarding their disease, which is most often associated with diagnostic wavering until an accurate diagnosis is made and lack of treatment.

In order to draw attention on and address this issue, the European Commission has been developing initiatives aiming to ensure the development of concrete measures for the patients and their families across its member states for more than two decades.

Responding to this call, Belgium is committed to improving the management of rare diseases and has thus developed a national plan. Multidisciplinary diagnostic structures were created and supported, partnerships with European reference networks were established, and registers were set up in order to centrally and uniformly collect patient data. This article offers an overview of the characteristics of rare diseases, as well as an inventory of existing measures in both Europe and Belgium.

KEY WORDS

Rare disease, Orphanet, Belgian plan for rare diseases, Radiorg, Human Genetics Center

SOMMAIRE

Quels sont les défis pour la prise en charge des maladies rares : états des lieux en Europe et en Belgique

AFFILIATIONS

- ¹ Service d'Hématologie, Centre d'hémophilie, Cliniques universitaires Saint-Luc
av. Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
- ² Institut des maladies rares, Cliniques universitaires Saint-Luc,
av. Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dr. Nathalie Lannoy - Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Hématologie, Centre d'hémophilie,
av. Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
nlannoy@dmsnet.be

Que savons-nous à ce propos ?

Trente millions de patients en Europe et 660.000 à 880.000 en Belgique sont concernés par une maladie rare. Mais comme il y a 6.000 à 8.000 différentes maladies rares, seul un nombre limité de prestataires de soins peut acquérir une expertise suffisante pour répondre aux besoins spécifiques de ces patients. Ainsi, l'Europe et la Belgique mettent en place des structures et réseaux pour assurer une meilleure prise en charge de tous ces patients quel que soit leur maladie.

Que nous apporte cet article ?

Cet article a l'ambition de faire état de la complexité de la prise en charge des maladies rares et de présenter les initiatives européennes et belges dans le cadre d'un meilleur accompagnement des patients et leurs familles.

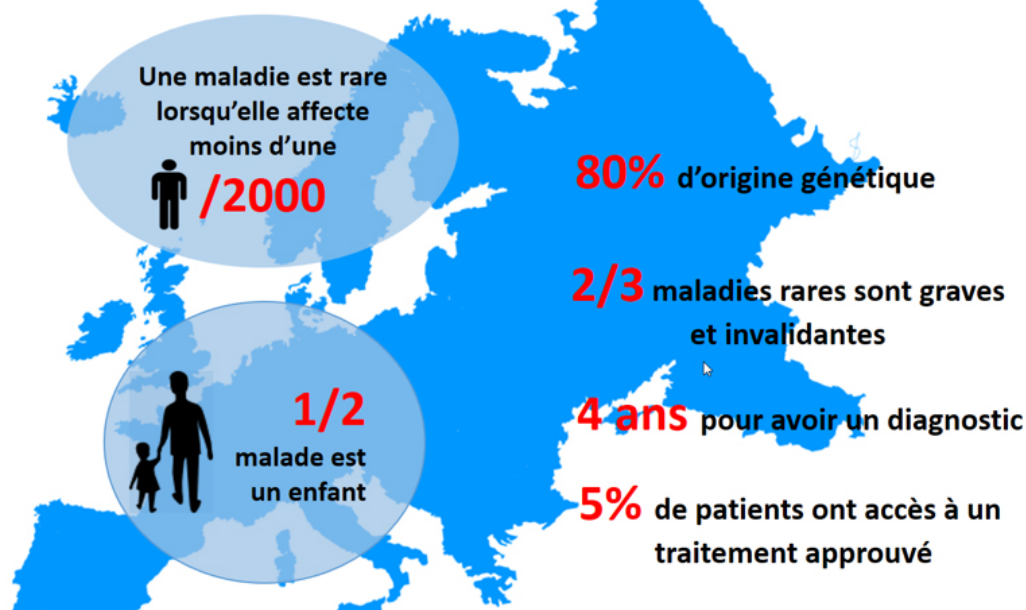
What is already known about the topic?

Thirty millions of patients are affected by a rare disease in Europe and 600,000 in Belgium. However, as there are 6,000 to 8,000 different rare diseases, only a limited number of health care providers can acquire enough expertise to meet the specific needs of these patients. Thus, the European Commission and Belgium have set up structures and networks in order to provide comprehensive care for all these patients, regardless of their disease.

What does this article bring up for us?

This article aims to address the complexity of the management of rare diseases and to present European and Belgian initiatives aimed at improving the support of these patients and their families.

27 à 36 millions de personnes en Europe vivent avec une maladie rare



INDIVIDUELLEMENT RARE MAIS COLLECTIVEMENT FRÉQUENTE

Pendant longtemps, médecins, chercheurs et décideurs politiques ont ignoré l'existence des maladies rares considérées comme ayant une complexité phénotypique importante, les laissant pour compte et, jusqu'il y a peu de temps encore, ne favorisant que peu de recherche [1].

Le concept « maladies rares » a été introduit pour la première fois lorsque plusieurs pathologistes, impliqués dans les maladies métaboliques, mirent en évidence que beaucoup de ces maladies, pourtant diverses, présentaient toutes un défaut de reconnaissance et de prise en charge [2-4]. Alors que de nombreux médicaments et thérapies ont été développés pour le traitement du cancer, les maladies cardio-vasculaires et autres, moins de 10 traitements ont été mis au point pour l'ensemble des maladies rares dans les années 1973-1983. C'est ainsi qu'en 1983 la *FDA Orphan Drug* aux États-Unis a reconnu la nécessité d'encourager le développement de médicaments pour les maladies rares jusque-là sous-développés. Cette reconnaissance fit tache d'huile en Europe permettant à l'*European Union (EU) Orphan Drugs Regulation* de définir, en 2000, qu'une maladie est rare quand elle a une prévalence inférieure à 0.2% de la population, et d'introduire une nouvelle législation dans le but de fournir des incitations pour le développement de médicaments contre ces maladies [5]. En conséquence de cette reconnaissance, des réseaux de diagnostic et de prise en charge se développèrent en Europe, en Amérique du Nord et dans d'autres parties

du monde. Ces réseaux et prises en charge sont pour la plupart issus de la coopération entre les gouvernements, les instituts de recherche, les associations de patients et l'industrie pharmaceutique.

Si l'incidence semble faible, il y a cependant environ 30 millions de patients concernés par une maladie rare dans la communauté européenne. Ce qui signifie que pas moins de 5 à 6% de la population totale de l'Union Européenne est directement affecté par une maladie rare ou le sera. Une cinquantaine de maladies rares affectent quelques milliers (hémophilie, mucoviscidose, syndrome de Marfan, drépanocytose), quelques centaines (leucodystrophie), voire quelques dizaines de patients (syndrome de Bruck, progéria) à travers le monde [Tableau 1].

Actuellement, on dénombre 6.000 à 8.000 maladies avec approximativement 5 nouvelles pathologies décrites chaque semaine dans les revues scientifiques internationales. Au moins 80% de ces maladies rares sont d'ordre génétique impliquant un ou plusieurs gènes. Ces maladies génétiques concernent 3 à 4 % des naissances, et sont soit héréditaires soit dérivant de mutations génétiques *de novo* ou d'anomalie chromosomique [Tableau 2]. Les autres maladies rares ont plutôt une origine infectieuse (légionellose), toxique (alcoolisation fœtale, softenon), auto-immune (lupus érythémateux), tumorale ou encore non élucidée.

Soixante-cinq pourcents des maladies rares sont graves, chroniques et invalidantes, et peuvent nécessiter des soins spécialisés, lourds et prolongés. Une même maladie peut être rare sur un continent et fréquente sur un autre.

TABEAU 1. Exemple de maladies rares fréquentes, moins fréquentes et très rares.

MALADIES	PRÉVALENCE ESTIMÉE À LA NAISSANCE EN 2018
Trisomie 21*	1/1.000
Syndrome de Klinefelter	1/2.000
Spina Bifida	1/2.000
Maladie de Meunier	1/2.353
Rétinite pigmentaire	1/3.745
Charcot-Marie-Tooth	1/4.000
Neurofibromatose de type 1	1.4694
Syndrome de Brugada	1/5.000
Syndrome de Marfan	1/6.666
Maladie de von Willebrand	1/8.000
Hémophilie A	1/8.928
Sclérose tubéreuse de Bourneville	1/10.000
Syndrome de RETT	1/10.000
Ostéogénèse imparfaite	1/10.000
Atrésie du duodénum	1/11.111
Mucoviscidose	1/13.513
Maladie de Huntington	1/14.286
Phénylcétonurie	1/16.667
Mains et pieds fendus	1/18.518
Syndrome d'Ehlers-Danlos de type 1	1/20.000
Dystrophie myotonique de Steinert	1/22.222
Maladie de Creutzfeldt-Jacob	1/1.000.000
Progéria	1/20.000.000

Ces données ainsi que pour les autres maladies rares non mentionnées dans ce tableau sont disponibles dans les cahiers d'Orphanet [28]

* La trisomie 21 n'est pas une anomalie rare en soi, mais son incidence à la naissance a diminué significativement dans plusieurs pays, après la mise en place du dépistage prénatal. Par exemple, la prévalence à la naissance est actuellement estimée à 1/2000 naissances vivantes en France <http://www.orpha.net/>

TABEAU 2. Hétérogénéité génétique associée aux maladies rares

CAUSE	TRANSMISSION (RISQUE)	EXEMPLES
Maladie monogénique (hérité de transmission mendélienne)	Autosomique récessive (25%)	Mucoviscidose, Drépanocytose, Amyotrophie spinale
	Autosomique dominante (50%)	Maladie de Huntington, syndrome de Marfan, Polykystose rénale dominante, Polyposé colique, la neurofibromatose de type 1
	Dominante lié à l'X (50%)	Syndrome de RETT, hypophosphatémie liée à l'X, Incontinentia Pigmenti, syndrome de l'X-fragile
	Récessive lié à l'X (25%)	Hémophilie, dystrophie musculaire de Duchenne/Becker, Déficit en G6PD, daltonisme
Maladie mitochondriale	Un gène muté présent dans l'ADN mitochondriale	Exclusivement maternelle (100%)
Maladie polygénique ou oligogénique (hérité mendélienne à de multiples loci)	Plusieurs gènes déterminent le phénotype	Aucun gène n'est considéré dominant ou récessif à l'autre
Maladie Multifactorielle	Association de variants génétiques (plusieurs gènes) à des facteurs environnementaux et sociaux	Autosomique et récessive 2 à 4%
Maladie chromosomique	Présence excédentaire ou absence d'un/partie de chromosome	Syndrome de down, turner, klinefelter, Williams Beuren

Parmi elles, il y a la drépanocytose, la fièvre méditerranéenne, la thalassémie. Cinquante pourcents se développent dès l'enfance et on estime qu'elles sont responsables de plus de 30% de la mortalité infantile (35 % des décès avant l'âge de 1 an, 10 % entre 1 et 5 ans et 12 % entre 5 et 15 ans). Dans la moitié des cas, la survenue d'un déficit moteur, sensoriel ou intellectuel est responsable d'une perte d'autonomie.

La plupart des maladies rares ne peuvent être guéries. Cependant, un traitement adéquat et des soins médicaux appropriés peuvent améliorer la qualité de vie et augmenter l'espérance de vie des patients. Des progrès considérables ont déjà été enregistrés pour certaines maladies comme l'hémophilie où l'espérance de vie des patients atteints d'une forme sévère diagnostiqués précocement, est sensiblement la même celle de la population générale [6]. A l'heure actuelle, moins de 5% de ces patients bénéficient de traitements spécifiques. Il existe approximativement 250 médicaments autorisés pour environ 400 maladies différentes sur les 6.000-8.000 maladies répertoriées comme rares [7].

CARACTÉRISTIQUES DES MALADIES RARES

La caractéristique la plus importante des maladies rares est leur très grande diversité d'expression touchant toutes les disciplines de la médecine. Certaines maladies rares ne touchent qu'un seul organe ou type d'organe (la peau dans l'épidermolyse bulleuse, la coagulation dans l'hémophilie, les os dans l'ostéogénèse imparfaite). D'autres, qui prennent souvent le nom de syndrome, touchent plusieurs organes (le syndrome d'Alport qui entraîne une insuffisance rénale et une surdité, le syndrome de Prader Willi qui est associé à une hypotonie, une ob  sitt  , un retard mental). Enfin, pour une troisième catégorie, tous les organes sont susceptibles d'être touchés. C'est le cas des maladies systémiques telles que le lupus érythémateux disséminé, maladie d'origine auto-immune.

ORPHANET (voir encart) propose une classification rigoureuse des maladies rares sur base d'articles scientifiques, de workshops et validations d'experts. On y retrouve ainsi une classification par spécialité médicale (exemple l'ensemble des maladies respiratoires, cardiaques, neurologiques ... rares) qui est elle-même subdivisée en groupes, et ensuite en sous-types. Par exemple, pour l'hémophilie, cette classification prend la forme suivante : Maladie hématologique rare à coagulopathie rare à maladie hémorrhagique rare à maladie hémorrhagique rare par déficit en facteur de coagulation à maladie hémorrhagique rare par déficit constitutionnel en facteur de coagulation à hémophilie    hémophilie A.

Cette diversité d'expression se retrouve également dans la maladie elle-même. En effet, une même maladie peut avoir une **hétérogénéité phénotypique** (sévérité, âge d'apparition, évolution) qui peut également se manifester au sein même d'une famille, une **hétérogénéité génique** (50 à 100 gènes responsables de la rétinite

pigmentaire) et une **hétérogénéité allélique** (plus de 1000 mutations différentes dans l'hémophilie A). Au-delà de cette hétérogénéité, existent également les variables géographiques (une maladie rare dans un continent ne l'est pas pour un autre) ou encore temporelles (nouvelles maladies émergentes comme l'Ebola, le SRAS ou en déclin/r   merg   comme la dengue, la tuberculose).

Qu'est-ce Orphanet

(<http://www.orpha.net/>)

Orphanet ou portail des maladies rares et des médicaments orphelins est une ressource unique, rassemblant et améliorant la connaissance sur les maladies rares, afin de faciliter et perfectionner le diagnostic, le soin et le traitement des patients atteints de maladies rares. L'objectif d'Orphanet est de fournir des informations de haute qualité sur les maladies rares et de permettre le même accès à la connaissance pour toutes les parties prenantes. Orphanet développe également la nomenclature d'Orphanet sur les maladies rares (Numéro ORPHA), essentielle à l'amélioration de la visibilité des maladies rares dans les systèmes d'information de santé et de recherche. Orphanet a été créé en France par l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) en 1997. Cette initiative est devenue un effort européen à partir de l'an 2000, financée par des contrats de la Commission européenne : Orphanet s'est progressivement transformé en un Consortium de 40 pays, répartis en Europe et à travers le monde. Un point d'entrée belge du site Orphanet a été développé en français et en néerlandais comme exigé par le Plan belge pour les maladies rares (<http://www.orpha.net/national/BE-FR/>).

Malgré cette très grande hétérogénéité, les maladies rares présentent des caractéristiques communes qui sont quasi constantes :

- Elles sont invalidantes entrainant une qualité de vie moindre et une perte d'autonomie.
- Elles s'accompagnent de douleur qui occupe une place importante pour le patient.
- Elles sont incurables. Il n'existe que peu de traitement hormis une médication classique qui peut soulager les symptômes.
- Elles sont rares, évolutives et chroniques.
- Elles engagent le pronostic vital dans presque la moitié des cas.

DIFFICULTÉS COMMUNES DES MALADIES RARES

La constance pour les maladies rares est le problème du diagnostic. Avec quelques 6.000-8.000 maladies différentes, il n'y a pas de modèle simple, de démarche standard. Il faut donc de nombreux tests et consultations médicales avec, à la clef, un diagnostic souvent erroné. En effet, en raison de la rareté d'une pathologie, il est fréquent que les professionnels de la santé ne possèdent pas entièrement l'expérience en matière de diagnostic, de soutien et de traitement.

Ces dernières années, plusieurs organisations de patients ont menés des études pour identifier les difficultés rencontrées par les patients souffrant d'une maladie rare et leur famille [6,7] :

- **L'errance diagnostique**, c'est-à-dire la période au cours de laquelle un diagnostic pertinent se fait attendre ou n'est pas posé, est d'une durée moyenne de 4 ans. Cela s'explique principalement du fait qu'au début des symptômes, les professionnels ne savent pas qu'ils sont en face d'une maladie rare et orientent d'abord les examens vers des tests généraux. La difficulté de poser un diagnostic correct rapidement a des conséquences dramatiques chez le patient puisque l'errance diagnostique retarde l'obtention d'une assistance et d'un traitement adapté ainsi que le conseil génétique. En 2009, le résultat belge de l'enquête menée par EURORDIS (*Rare disease Europe- The voice of rare disease Patients in Europe*) confirme l'importance de l'errance diagnostique puisque [7] :
 - ✓ Près de 44% des répondants indiquent avoir fait l'objet d'erreur dans le cadre de la recherche du diagnostic de leur maladie
 - ✓ La moitié des patients sans diagnostic attend un diagnostic depuis plus de trois ans
 - ✓ 22% des patients ont consulté plus de 5 médecins, et 7% plus de 10 médecins avant qu'un diagnostic soit enfin posé
 - ✓ 46% des intervenants indiquent que leur « état de malade » n'a pas été reconnu par leur entourage (familial, professionnel, scolaire) tant que le diagnostic n'ait été posé
 - ✓ Pour 78% des personnes souffrant d'une maladie rare, les retards dans l'établissement d'un diagnostic correct ont été responsables de conséquences délétères comprenant le décès (1%), les troubles cognitifs, psycho-sociaux ou physiques, la naissance d'un autre enfant atteint, un mode de vie et un comportement inadapté de l'entourage ainsi qu'un manque de confiance dans la médecine

Ces chiffres belges sont concordants avec les travaux publiés par l'Observatoire français des maladies rares en 2011 présentant les résultats d'une enquête portant, entre autres, sur le thème de l'errance diagnostique, l'accès à

l'information et la prise en charge financière des soins, produits et prestations [8].

- **L'attente du diagnostic** est problématique pour les patients. A l'heure actuelle, les experts s'appuient aussi sur la génétique pour confirmer la maladie. Cependant, les tests génétiques ne permettent pas toujours de déterminer le gène en cause. Cela ne signifie pas que le diagnostic suspecté est erroné car non seulement tous les gènes impliqués dans les maladies rares n'ont pas encore été identifiés mais aussi parce que la technologie de routine ne permet pas de mettre en évidence tous les types d'anomalie génétique. Cette absence de confirmation du diagnostic par l'analyse génétique peut être une source de frustration et d'angoisse pour le patient.
- **L'accès à l'information.** Dans l'étude publiée par l'Observatoire français des maladies rares, 57% des personnes interrogées estiment qu'il y a une lacune dans la transmission claire d'information et que le langage médical est trop peu accessible. Nonante-trois % des sondés estiment qu'Internet a été leur principale source d'information à leur maladie.
- **Le fardeau financier** est également un problème majeur pour de nombreux patients : une personne atteinte est souvent incapable de travailler et dans le cas d'un enfant, un parent doit quitter son emploi pour s'en occuper. En plus, les traitements sont coûteux et pas toujours remboursés par les régimes publics ou les assurances privées. Toujours dans le rapport publié en 2011 de l'Observatoire français des maladies rares, la prise en charge financière non remboursable représente une somme de 100 à 1000€ par an pour 50% d'entre eux. Plus grave, 19% des personnes interrogées déclarent avoir déjà renoncé à des soins, produits ou prestations faute de ressources financières.
- **Peu de traitements efficaces.** Comme chacune de ces maladies rares touche « peu » de personnes, elles sont délaissées car considérées comme peu « rentables » par les sociétés pharmaceutiques. Actuellement, quelque 5% des maladies rares sont associées à un traitement qui permet aux patients de vivre à peu près normalement.

LES IMPULSIONS EUROPÉENNES POUR AMÉLIORER LA SITUATION : UNE CONSTANTE PROGRESSION DEPUIS LE DÉBUT DU VINGTIÈME SIÈCLE

Afin de stimuler la Recherche et le Développement dans le domaine des maladies rares, les pouvoirs publics, un peu partout dans le monde, ont mis en place des mesures incitatives à l'intention des industriels et des sociétés de biotechnologie de la santé. Les Etats-Unis montrèrent l'exemple en 1983 par l'adoption de l'*Orphan Drug Act*, suivi

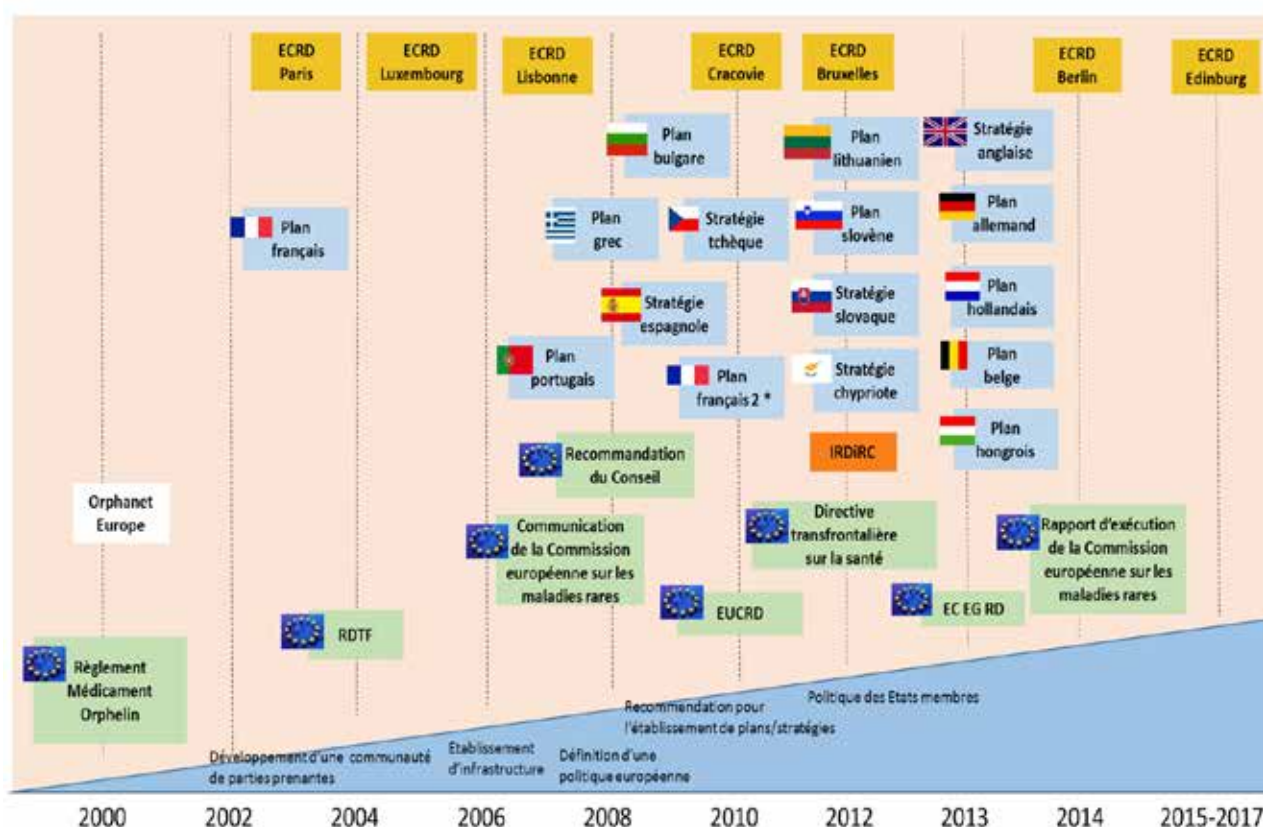
par le Japon et l'Australie en 1993 et 1997 respectivement et la Commission Européenne en 2000.

Pour relever ces défis, l'Europe de la santé s'est dotée au cours du temps de plusieurs structures, réglementations et rapports pour mener à bien ses objectifs [Figure 1] :

- L'**ECRD** (Conférence Européenne sur les Maladies Rares et les Produits Orphelins) dont le but est un rassemblement bisannuel composé de plusieurs acteurs de la communauté des maladies rares en Europe. Les aspects couverts incluent la recherche, le développement de nouveaux traitements, les soins de santé, les services sociaux, les politiques de santé publique et le soutien au niveau national, régional et international.

- L'actuel **EC EG RD** (Commission européen expert group on rare diseases) remplace l'EUCRD (*European Union Committee of Experts on Rare Diseases*) établi en 2009 remplaçant lui-même le RDTF (*European Commission's Rare disease Task Force*) créé en 2004. Ce comité est chargé de conseiller la Commission européenne à l'élaboration de lignes directrices, de recommandations et améliorations, de favoriser les échanges d'expérience, de conseiller la Commission sur la coopération internationale, etc.
- En 2000, un règlement pour les médicaments orphelins [9].

FIGURE 1. Evolution et initiatives de la politique des maladies rares en Europe (état des lieux en décembre 2014) [29, 30]



Depuis la fin du XX^{ème} siècle, l'Union Européenne (UE) et ses états membres ont adopté une série de textes législatifs définissant la politique européenne dans le domaine des maladies rares afin d'apporter une réelle amélioration des soins aux patients. Elle s'est dotée d'un groupe d'experts qui formule des recommandations clés à l'UE et aux états membres européens afin de garantir une cohérence politique, de directive transfrontalière permettant la création de réseaux d'experts européens dans les maladies rares, d'investissements dans la recherche. Les recommandations européennes ont également permis la mise en place de plans et/ou stratégies dans la majorité des pays européens.

ECRD : Conférence Européenne sur les Maladies Rares et les Produits Orphelins

RDTF : European Commission's Rare disease Task Force

EUCRD : European Union Committee of Experts on Rare Diseases

EC EG RD : Commission expert group on rare diseases

IRDIRC : International Rare Diseases Research Consortium

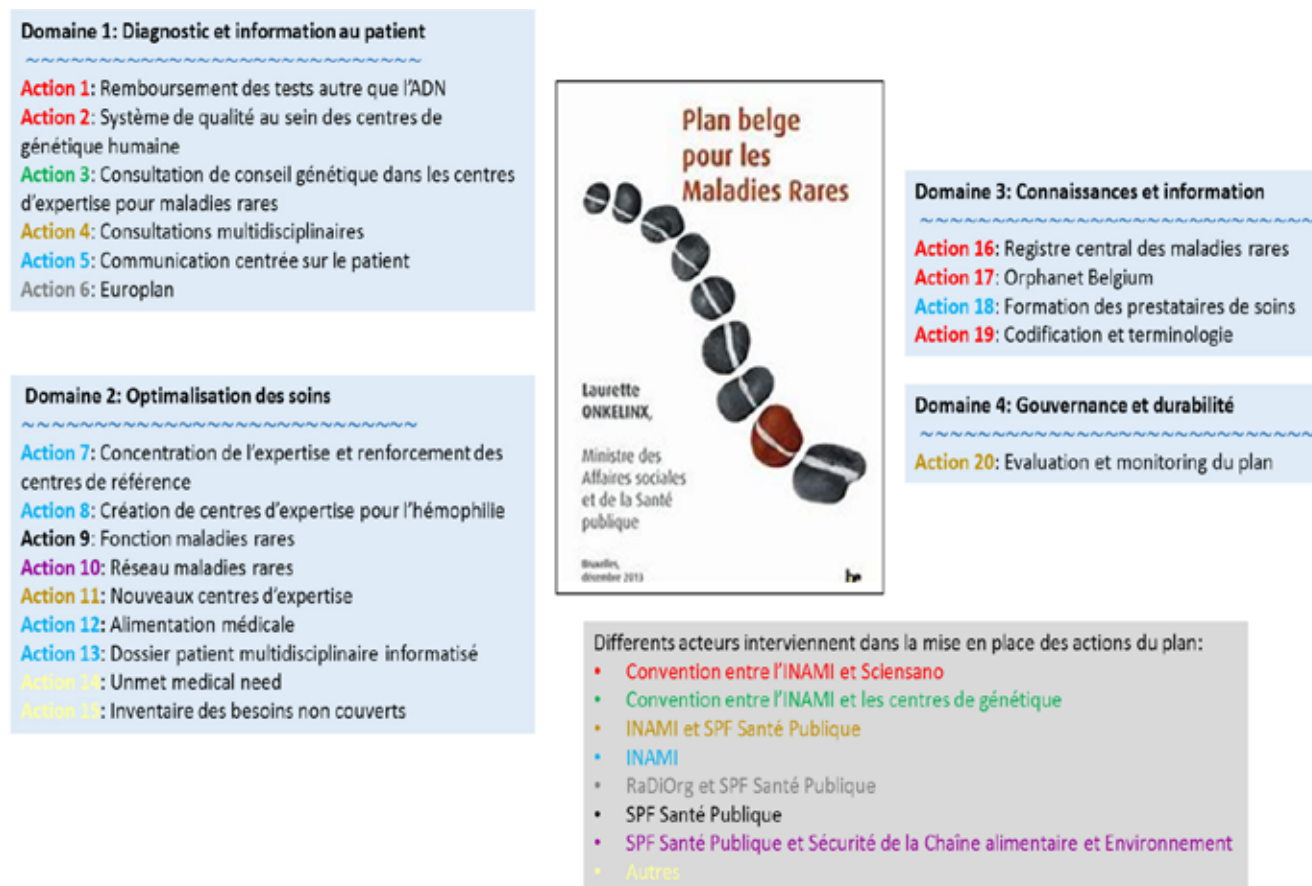
* Seule la France a déjà terminé l'exécution de son premier plan et en a adopté un second et même un troisième (2018-2022)

- En 2008 et 2009, un rapport de communication de la commission intitulé: « Les maladies rares: un défi pour l'Europe » et une recommandation du Conseil qui invitaient les États membres à mettre en place des stratégies nationales [9]. Ce rapport de communication permet l'élaboration en 2014 d'un rapport d'exécution dont le but était de faire le point sur les progrès réalisés à travers l'Europe et les stratégies mises en place pour les maladies rares [10].
- Une directive transfrontalière sur la santé ou création d'un réseau européen de référence permettent l'interconnexion de plus de 900 équipes médicales à travers l'Europe, dans l'intérêt des patients. En effet, une directive établie en 2011 invite les États membres à créer au sein de l'Union Européenne des « réseaux européens de référence », virtuels, pour permettre de réunir des spécialistes du diagnostic et du traitement des maladies rares et complexes.
- Le rapprochement avec l'IRDiRC (*International Rare Diseases Research Consortium*) en 2012. Le Consortium international de recherche sur les maladies rares a pour objectif de développer 200 nouvelles thérapies pour les maladies rares et de mettre en place des moyens pour diagnostiquer la plupart des maladies rares d'ici 2020.
- **EURORDIS** est une alliance non gouvernementale d'associations de malades, pilotée par les patients eux-mêmes. Elle représente 30 millions de patients atteints par 4000 maladies rares distinctes au sein de l'EU et contribue au développement de politiques publiques qui répondent aux besoins des malades et de leurs familles [11].
- **ERN** (*European Reference Network*). Actuellement au nombre de 24 dans l'EU, ce sont des réseaux virtuels pour permettre aux prestataires de soins à travers l'Europe de se concerter et de lutter contre des affections rares ou complexes nécessitant une expertise et de moyens hautement spécialisés [12].
- Très concrètement, l'Union Européenne préconise plusieurs mesures spécifiques, décrites brièvement ci-dessous, pour que patients et professionnels puissent partager leur expérience et les informations au-delà des frontières [13, 14]:
- **améliorer la reconnaissance et la visibilité des maladies rares.** Internet est devenu l'outil principal de consultation pour un public en quête de recherche d'informations médicales spécialement dans les maladies rares [15]. Dans cette optique, le portail ORPHANET permet de donner des informations sur plus de 5 000 maladies et vise à améliorer la qualité des soins médicaux et à fournir des services spécialisés aux malades ;
- **garantir la codification et la traçabilité des maladies rares dans tous les systèmes d'information sanitaire.** La référence internationale

pour la classification des maladies et affections est la Classification internationale des maladies (CIM), coordonnée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) afin de fournir un langage commun permettant à tous les acteurs de se comprendre dans le domaine des maladies rares. Pour cela, Orphanet joue un rôle prépondérant dans la mise en place et l'entretien d'une nomenclature unique et multilingue des maladies rares. Ainsi chaque maladie reçoit un identifiant unique appelé Orphacode Cette nomenclature est également alignée sur d'autres terminologies comme OMIM, CIM, SNOMED-CT, MedDRA, UMLS, MeSH, GARD ;

- **soutenir la préparation de plans nationaux de lutte contre les maladies rares dans les pays de l'UE.** Le *European project for Rare Diseases National Plans development* ou **EUROPLAN**, financé par l'EU et les États membres depuis 2009, a été créé afin de promouvoir des plans nationaux de lutte contre les maladies rares. Ainsi, la Commission européenne a appelé les États membres à établir d'ici la fin 2013 un plan maladies rares. Ce plan vise à élaborer une stratégie pour orienter et structurer les actions relatives aux maladies rares au sein de leurs systèmes de santé et de leurs systèmes sociaux, et à définir des actions prioritaires avec des objectifs et des mécanismes de suivi [Figure 2] ;
- **renforcer la coopération et la coordination au niveau européen.** Un comité d'expert des maladies rares a été établi en 2009 afin d'aider la Commission Européenne à formuler et appliquer des mesures pour le bénéfice de ces pathologies ;
- **encourager la recherche sur les maladies rares et l'élaboration de nouveaux traitements.** En concertation avec la Commission et l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments (**EMA**), une politique a été mise en place pour inciter la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments destinés à traiter les maladies rares. Ces médicaments sont appelés « orphelins » parce que l'industrie pharmaceutique a peu d'intérêt, dans des conditions normales de marché, à développer et à commercialiser des produits qui ne sont destinés qu'à un petit nombre de patients souffrant de pathologies très rares. Cependant, certaines sociétés pharmaceutiques se sont engagées dans la lutte contre les maladies rares s'associant avec chercheurs, associations de malades, cliniciens, experts et Fondations pour améliorer le quotidien des malades et de leur proche. À ce jour, la Commission européenne a déjà autorisé 111 médicaments orphelins au profit de patients. Les promoteurs responsables de ces médicaments bénéficient d'incitations telles que des dispenses de frais pour les procédures réglementaires, une exclusivité commerciale de 10 ans ainsi d'une assistance à l'élaboration de protocoles, un accès à

FIGURE 2. Plan Belge pour les maladies rares. Plusieurs actions et plusieurs partenaires



la procédure centralisée d'autorisation de mise sur marché, etc. [16];

- **évaluer les pratiques actuelles de dépistage de la population.** La Commission européenne s'est engagée à analyser les stratégies actuelles de dépistage de maladies rares et particulièrement chez le nouveau-né;
- mettre en place **des registres de maladie rare** et une plateforme européenne pour l'enregistrement de ces maladies. En effet, ces **registres et bases de données de patients** sont des instruments importants pour la recherche, l'amélioration et la planification des soins. Ils sont essentiels pour rassembler suffisamment d'échantillons en vue d'analyses épidémiologiques et cliniques. Ils sont également essentiels pour les essais cliniques et peuvent servir à mesurer la qualité, la sûreté et l'efficacité d'un traitement.

COMMENT S'ORGANISENT LES SOINS DES MALADIES RARES EN BELGIQUE ?

En l'absence de données épidémiologiques, on estime quelques 660 000 à 880 000 personnes sont concernées par une maladie rare en Belgique. L'Union européenne a demandé aux États membres de mettre en œuvre des plans et stratégies pour les maladies rares, afin d'améliorer l'accès et l'équité au niveau de la prévention, du diagnostic, du traitement et de la réadaptation des patients souffrant de maladies rares. La mission formelle pour la mise en œuvre d'un tel Plan d'action belge a été confiée par la ministre des Affaires sociales et de la Santé publique au Fonds Maladies Rares et Médicaments Orphelins géré par la Fondation Roi Baudouin. Basé sur leurs recommandations, le plan belge pour les maladies rares a vu le jour fin 2013 [17]. Ce plan préconise 20 actions ou initiatives concrètes à mettre en œuvre en Belgique s'articulant autour de 3 domaines principaux à savoir un meilleur diagnostic, l'optimisation des soins et une meilleure visibilité pour

chercher les informations. Ce plan est également doté d'une structure de contrôle, composé de membres de l'INAMI, du SPF Santé publique, du nouvel institut de la santé Sciensano et du Cabinet du ministre des Affaires de la Santé publique, pouvant assurer surveillance, évaluation, coordination et adaptation [Fig 2].

Ce plan belge a pu être développé grâce à l'existence préalable de quelques structures dédiées à la prise en charge des patients atteints d'une affection rare dont nous en détaillerons quelques-unes ci-dessous.

L'EXPERTISE MÉDICALE

- **Les centres de génétique humaine.** Au nombre de huit, reconnus par l'INAMI, ils ont été créés et organisés par un Arrêté royal en 1987. Véritable pierre angulaire pour le diagnostic et la prise en charge des patients avec maladie rare, leur rôle principal est la réalisation des tests permettant le diagnostic de maladies génétiques et le conseil génétique.
- **Les Fonctions Maladies Rares (FMR).** Les FMR ont vu le jour sous l'impulsion du Plan Belge des maladies rares. Ils sont définis par l'Arrêté Royal du 25 avril 2014 fixant les normes auxquelles une fonction « maladies rares » doit répondre pour être agréée et le rester. [18] La fonction est un terme juridique qui comprend un ensemble d'activités pluridisciplinaires soutenant les soins et le traitement du patient tout en étant accessible à toutes les disciplines de l'hôpital. Comme 80% des maladies rares sont d'origine génétique, seuls les hôpitaux académiques disposant d'un Centre de Génétique peuvent assurer une FMR. Il existe en Belgique 7 FMRs, agréées en 2016, dont une aux Cliniques universitaires Saint-Luc.
- **Centres de référence.** À côté de ces FMR, il existe cinq types différents de centres de référence spécifiques aux maladies rares, conventionnés par l'INAMI, qui proposent une prise en charge des patients à tous les stades de la maladie, du diagnostic à la phase terminale, comprenant les soins de rééducation fonctionnelle, médicaux, paramédicaux, psychologiques et sociaux, ainsi que les modalités de fin de vie.
 1. Sept centres de référence en Mucoviscidose [19]
 2. Sept centres de référence Neuromusculaires (CRMN) regroupant une équipe multidisciplinaire d'experts médicaux et paramédicaux dans le domaine des maladies neuromusculaires [20]
 3. Quatre centres de référence de l'hémophilie. En Belgique, ces centres de référence dispensent des programmes de soins personnalisés chez les patients atteints d'hémophilie mais aussi de trouble de la coagulation de forme rare, chapeautés par un centre de coordination national qui en plus des soins remplit des missions de coordination [21].
 4. Huit centres de référence des maladies métaboliques monogéniques héréditaires rare offrant soins et conseils pour les traitements, le régime alimentaire et les conséquences de la maladie [22]
 5. Six centres de référence des maladies rénales rares pour assurer un support global pour les enfants de 0 à 18 ans atteints d'une maladie rénale. Ils offrent un programme d'accompagnement adapté qui englobe traitement médical mais aussi l'instauration d'un accompagnement psychologique et d'insertion sociale [23]
- **Réseaux maladies rares.** Définis par un Arrêté Royal du 25 avril 2014, ce sont des circuits de soins élaborés dans le cadre d'accords de collaboration juridiquement formalisés. Ils s'adressent à une ou plusieurs maladies rares et/ou à un ou plusieurs groupes de maladies rares. Leur but est d'orienter le patient vers la FMR ou le centre d'expertise le/la plus indiqué(e) pour assurer une prise en charge optimale. Les Cliniques Universitaires Saint-Luc disposent de 4 réseaux maladies rares agréés (hémophilie, maladies neuromusculaires, maladies métaboliques héréditaires et mucoviscidose) [24].
- **La complexité politique en Belgique et la 6^{ème} réforme de l'Etat, ont engendré une organisation différente en Flandre et en Fédération Wallonie-Bruxelles.** Les normes, auxquelles doivent répondre une fonction hospitalière, un centre de référence pour les maladies rares sont délivrés par le SPF Santé publique (niveau fédéral) tandis que leurs mises en application sont délivrées par l'Agence des Soins et Santé (niveau régional).
 - » **Le réseau flamand des Maladies rares.** L'Agence flamande Soins et Santé travaille à l'élaboration d'un **Plan stratégique de Soins relatif au Maladies rares** regroupant les quatre hôpitaux universitaires de Flandre et d'un comité de parties prenantes. Ce groupe de projet doit donner une première impulsion à la réalisation d'un manuel de qualité commun pour l'inscription, l'accueil et l'orientation des patients et d'aboutir à un réseau flamand unique pour les Maladies rares pour que tout patient ayant un soupçon d'être atteint d'une maladie rare puisse recevoir, dans les meilleurs délais, le diagnostic le plus précis possible, un traitement et un suivi, et ce à un prix raisonnable.
 - » En Wallonie-Bruxelles, un réseau « maladies rares » regroupant les 3 hôpitaux universitaires, l'IPG, le groupement belge des omnipraticiens, et RADIORG est en cours d'élaboration. Un projet a été soumis à l'AVIQ avec une demande de subsides facultatifs en collaboration avec la Région wallonne et la Fédération Wallonie-Bruxelles.

- **Les registres.** Un registre est une plateforme qui s'efforce de connaître et d'enregistrer tous les cas d'une maladie ou groupe de maladie survenant sur un territoire donné. Les registres autour d'une maladie rare est un registre clinique dont l'objectif est de donner de la visibilité en récoltant les données cliniques, biologiques, radiologiques, génétiques, etc. Ces registres permettent de comparer et d'évaluer des approches thérapeutiques et de prendre des mesures pour améliorer la qualité des soins et la prise en charge. En Belgique, plusieurs registres ont été développés autour des maladies rares et sont sous la responsabilité du service Epidémiologie et Santé publique de Sciensano.

- » Le **Registre de la mucoviscidose (BMR)** et le **Registre des maladies neuromusculaires (BNMDR)** consistent à inclure, dans leur base de données, l'ensemble des patients atteints de ces maladies dans une zone géographique déterminée. Ils tentent d'en étudier les aspects épidémiologiques, de fournir un outil pour évaluer la qualité des soins, de fournir aux chercheurs une base de données pour la recherche scientifique et collaborer avec le Registre européen.
- » Le **Registre central des maladies rares (CRRD)**. L'établissement de ce registre est une des 20 actions du Plan belge pour les maladies rares. La vocation de ce registre est de rassembler, de manière uniforme et centralisée, certaines variables sur les patients atteints d'une maladie rare. Elle constitue une source précieuse d'information pour les associations des patients, les prestataires de soins cliniques et de recherche et une source d'étude épidémiologique, politique de soins, administration, etc.
- Deux registres sont en cours de développement à savoir le **registre de l'hémophilie (BHR)** et le **registre des tests génétiques**.

- Les **ERN (European Reference Network)**. Nous avons vu précédemment que les ERN ont été créés pour permettre aux professionnels de la santé de se concerter à partir de réseaux virtuels [25]. La Belgique participe à 23 des 24 réseaux répartis dans 68 équipes spécialisées de 10 hôpitaux. Les cliniques Saint-luc participent à 9 d'entre eux ; consultables à l'adresse suivante: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/belgium.pdf

En 2014, l'Institut des Maladies rares a été créé aux Cliniques universitaires Saint Luc. Cette structure organisationnelle reprise sur un site Internet [26], comporte 5 centres de prise en charge conventionnés par l'INAMI spécifiques aux maladies rares, 2 centres conventionnés dont le groupe cible comporte des maladies rares, 12 centres experts qui organisent un accueil spécifique et 14 consultations

multidisciplinaires spécifiques à une maladie ou à un groupe de maladies, le Centre de Génétique ainsi que les Services de support comme la Pharmacie, les laboratoires d'analyse, le Centre de dépistage néonatal, etc.

LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS

RaDiOrg (Rare disease Organisation). RaDiOrg est l'association belge qui chapeaute environ 79 associations de patients atteints d'une maladie rare. Il en existerait plus d'une centaine en Belgique. Leur principale mission est de conscientiser tous les décideurs et les responsables politiques concernés à la problématique des maladies rares. Radiorg est également actif dans le cadre EUROPLAN et travaille actuellement sur l'impact du Plan Belge pour les Maladies Rares sur les patients.

RaDiOrg est également impliqué et actif dans l'organisation de la journée mondiale des Maladies rares. La journée officielle est le 28 ou le 29 février. L'objectif principal de la Journée des maladies rares est de sensibiliser la population et les décideurs politiques. Dans l'édition 2018, des stands d'information ont été dressés dans les 7 hôpitaux universitaires belges dont les Cliniques Universitaires Saint-Luc



PARCE QUE LE 29 FÉVRIER EST RARE, IL A ÉTÉ
CHOISI POUR METTRE EN AVANT
LES MALADIES RARES

L'A.S.B.L. Rare Disorders Belgium (RDB) est une alliance de personnes isolées et d'associations concernées par les maladies rares. Elle oriente bénévolement, par téléphone, courriel, visite sur place, les malades par le biais de ses conseillers médicaux sans se substituer au médecin traitant. Elle se veut aussi être porte-parole des patients atteints de maladie rare en vue d'influencer les décisions publiques, tant à l'échelon local, régional, fédéral qu'international sur les problèmes de type éthique, scientifique, médical et social spécifiques à ces pathologies.

LES FONDS

Une dizaine de fonds existe en Belgique orienté sur la recherche des maladies rares. Parmi celles-ci :

- » Le Fonds Maladies rares et Médicaments orphelins géré par la Fondation Roi Baudouin réunit divers partenaires impliqués dans les soins de santé dans le but de stimuler les connaissances relatives aux maladies rares ainsi que le développement et la disponibilité de médicaments orphelins. Il a notamment mis en place le projet « Mind the gap ! » pour la sclérose tubéreuse de Bourneville.
- » **Le Fonds de dotation CSL Behring pour la recherche** a pour objet, directement ou indirectement, de promouvoir et aider des initiatives exemplaires et d'intérêt général visant la recherche médicale et notamment de soutenir financièrement des programmes de recherche dans le domaine des maladies rares et en particulier en immunologie et en hémostase.
- » **Le Fonds Generet.** À l'occasion de la journée mondiale des maladies rares 2018, la Fondation Roi Baudouin a lancé un nouveau fonds, le Fonds Generet, visant à soutenir la recherche sur les maladies rares. Le premier lauréat du Prix est le Pr Miikka Vikkula responsable du laboratoire de génétique humaine de l'Institut de Duve, UCL. Ce nouveau fonds, doté d'un prix de 500.000 euros qui pourra être porté à 1 000 000 €, sous réserve d'un rapport intermédiaire d'avancement positif, couronne ainsi près de 20 ans de travail et de succès dans la recherche des mutations génétiques de certaines anomalies vasculaires, telles que des malformations veineuses ou lymphatiques. Pour en savoir plus sur ce prix, une vidéo peut être visionnée au lien suivant : https://www.youtube.com/watch?v=epVyc5xu_uE
- » **L'Edelweiss Award.** L'Edelweiss Award est l'occasion pour Radiorg de récompenser, chaque année, une personne ou une organisation qui a soutenu d'une manière ou d'une autre les maladies rares en Belgique.
- » Il existe également des fonds axés sur une maladie rare spécifique

LES DÉFIS DE DEMAIN : LUTTE CONTRE L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE, NOUVEAUX TRAITEMENTS ET STRUCTURES ASSURANT UNE PRISE EN CHARGE OPTIMALE POUR LE PATIENT

Diminuer le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic est un défi majeur. Une étroite collaboration entre les soins de première ligne, les centres d'expertise, et les associations de patients par la création de réseaux efficaces devrait permettre un diagnostic plus précoce.

La mise en place de nouveaux traitements se heurte à de nombreuses difficultés dues principalement au nombre restreint de patients et aux difficultés de communication entre les acteurs des soins de santé. Comme évoqué précédemment, les actions européennes devraient permettre d'améliorer cette situation [27]. Par le biais de différentes mesures et incitations, 1469 désignations orphelines et 103 autorisations de mises sur le marché ont été accordées de 2000 à 2015. A la veille de la Journée internationale des maladies rares 2018, la coupole pharmaceutique a annoncé qu'en 2017, 12 nouveaux médicaments innovants ont été approuvés en Belgique par la commission de remboursement (CRM) pour soulager les patients touchés par des maladies rares. *"Sont entre-autre concernés par ces avancées, certains patients atteints d'hémophilie de type B, de fibrose pulmonaire idiopathique ou encore d'un type rare de cancer du sang qui touche les plasmocytes, le "myélome multiple"*.

Une collaboration avec tous les acteurs des soins de santé reste un important axe de défi. Pour répondre à ce besoin, l'introduction de coordinateurs de soins dans les centres d'expertise permet de simplifier et faciliter le parcours du patient. Ils représentent une véritable charnière entre celui-ci et toutes les parties prenantes médicales, paramédicales ou psychosociales en s'assurant de la bonne continuité et mise en place des soins. Le plan belge pour les maladies rares préconise la création de centres d'expertise, et l'implémentation d'une consultation de conseil génétique au sein de chacun de ces centres.

CONCLUSION

Les maladies rares représentent un défi de santé publique. Les pouvoirs publics se doivent de prendre en charge cette problématique. Face à l'ampleur du travail, l'Union européenne et la Belgique ont décidé d'établir un plan d'action pour les maladies rares et les médicaments orphelins. Le bien-être de quelques 660.000 à 880.000 personnes concernées de loin ou de près par une maladie rare en Belgique bénéficieront de cette réflexion, et de ces aménagements progressifs.

Le Plan belge pour les maladies belges est ambitieux. La mise en place des actions préconisées est un défi important, et devrait permettre d'améliorer la situation des patients atteints d'une maladie rare en Belgique.

RÉFÉRENCES

1. Ayme, S., [Rare diseases: a long ignored public health problem]. Rev Epidemiol Sante Publique. 2001. 49(4): p. 329-30.
2. PEDIATRICS vol 62 N°6 December 1978, pp. 1056-1060
3. Raine DN. The need for a national policy for the management of inherited metabolic disease. J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol). 1974;8:156-63.
4. Raine DN. Management of inherited metabolic disease. Br Med J. 1972 May 6;2(5809):329-36. Review.
5. EC Regulation 141/2000 on Orphan Medicinal Products
6. Hermans C, de Moerloose P, Dolan G. Clinical management of older persons with haemophilia. Crit Rev Oncol Hematol. 2014 Feb;89(2):197-206. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.005.
7. The voice of 12,000 Patients: Experience & Expectations of Patients suffering from a rare disease on Diagnosis & Care in Europe, Result by Country, Belgium, Eurordis. https://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/RARE_DISEASES_BELGIUM.pdf
8. http://www.maladiesraresinfo.org/assets/pdf/Observatoire_maladies_rares_2011_Maladies_Rares_Info_Services.pdf
9. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:166:0001:0123:fr:PDF>
10. <http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2014/FR/1-2014-548-FR-F1-1.Pdf>
11. <https://www.eurordis.org/fr>
12. https://ec.europa.eu/health/ern/networks_en
13. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF>
14. https://ec.europa.eu/health/home_fr
15. Hamilton J.G., Hutson S.P., Frohnmayer A.E., Han P.K., Peters J.A., Carr A.G. and Alter B.P. Genetic information seeking behaviors and knowledge among family members and patients with Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. J Genet Couns. 2015 24: 760-770. doi:10.1007/s10897-014-9807-3
16. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>
17. https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/plan_belge_maladies_rares.pdf
18. <https://www.absym-bvas.be/fr/lois/2014-20140819161502>
19. <http://www.muco.be/fr/mucoviscidose/centres>
20. https://www.telethon.be/COORDONNEES-DES-CENTRES-DE-REFERENCE_a30.html
21. <http://www.ahvh.be/fr/accueil/17-fr/nouvelles/355-centres-specialises-de-l-hemophilie>
22. http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/liste_centre_reeducation_conventionne_7890_fr.pdf
23. <http://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/maladies/renale/Pages/maladies-renales-intervention-traitement-enfants-adolescents-centres-specialises.aspx#.WzzayWe7qpp>
24. <https://www.absym-bvas.be/fr/lois/2014-20140819162009>
25. https://ec.europa.eu/health/ern/networks_en
26. www.institutdesmaladiesrares.be
27. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:fr:PDF>
28. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf
29. Rodwell C, Aymé S. Rare disease policies to improve care for patients in Europe . Biochim Biophys Acta. 2015; 1852(10 Pt B):2329-2335. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.02.008.
30. Aymé S, Rodwell C. The European Union Committee of Experts on Rare Diseases: three productive years at the service of the rare disease community. Orphanet J Rare Dis. 2014 Feb 28;9:30. doi: 10.1186/1750-1172-9-30.

INNOVATIONS 2018 EN NÉPHROLOGIE

Cet article fait le point à propos d'innovations en transplantation rénale, en particulier les carcinomes cutanés et l'incompatibilité ABO. Les patients greffés rénaux sont à risque de développer des carcinomes basocellulaires et/ou spinocellulaires en raison de l'immunosuppression induite par le traitement anti-rejet. Une approche multidisciplinaire de ces lésions s'avère bénéfique et nécessaire pour optimiser la prise en charge thérapeutique et améliorer le pronostic. La transplantation rénale ABO incompatible par rein de donneur vivant a été introduite en 1982 et reprise avec succès dans notre institution depuis 2018. Elle est possible grâce à une stratégie combinant un protocole de désensibilisation du receveur vis-à-vis de son donneur et un renforcement de l'immunosuppression. La survie des patients et des greffons est équivalente à celle observée en cas de transplantation ABO compatible.

Eric Goffin¹, Arnaud Devresse¹, Jean-François Baurain², Isabelle Tromme³, Michel Mourad⁴, Nada Kanaan¹

MOTS-CLÉS ► Transplantation rénale, compatibilité ABO, désensibilisation, carcinome basocellulaire, carcinome spinocellulaire, immunosuppression, sirolimus, tacrolimus, cyclosporine, immunothérapie

Innovations in Nephrology in 2018

This article reviews innovations in kidney transplantation, particularly in terms of cutaneous carcinomas and ABO incompatibility. Kidney transplant recipients are at risk of developing basal cell or squamous cell carcinomas due to immunosuppression induced by anti-rejection therapy. A multidisciplinary approach to these skin lesions is required to optimize the therapeutic management, thereby improving patient prognosis. Kidney transplantation from ABO-incompatible living donor patients was introduced in 1982 and successfully taken up in our institution last year. It is rendered possible due to a strategy combining desensitization of the recipient and reinforced immunosuppression. Survival of patients and grafts appears to be equivalent to that observed in ABO compatible transplant patients.

KEY WORDS

kidney transplantation, ABO compatibility, desensitization, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, immunosuppression, sirolimus, tacrolimus, cyclosporin, immunotherapy

SOMMAIRE

Carcinomes cutanés et transplantation rénale : intérêt d'une prise en charge pluridisciplinaire

Eric Goffin, Arnaud Devresse, Jean-François Baurain, Nada Kanaan, Isabelle Tromme

Transplantation rénale ABO incompatible par rein de donneur vivant

Michel Mourad, Nada Kanaan

AFFILIATIONS

UCLouvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 10- 1200 Bruxelles

- ¹ Services de Néphrologie,
- ² Oncologie médicale
- ³ Dermatologie
- ⁴ Service de Chirurgie et Transplantation Abdominale

CORRESPONDANCE

Pr. Eric Goffin
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Néphrologie
Avenue Hippocrate 10
1200 Bruxelles

Carcinomes cutanés et transplantation rénale : intérêt d'une prise en charge pluridisciplinaire

Eric Goffin, Arnaud Devresse, Jean-François Baurain, Nada Kanaan, Isabelle Tromme

Les carcinomes cutanés sont les tumeurs néoplasiques de la peau les plus fréquentes chez l'homme (environ 90% des néoplasies cutanées). Cette terminologie est surtout utilisée pour définir le carcinome basocellulaire et le carcinome spinocellulaire (aussi appelé épidermoïde) (1). Des différences significatives existent entre ces deux tumeurs en ce qui concerne leur étiopathogénie, leur présentation clinique et la prise en charge thérapeutique.

En Europe occidentale, l'incidence annuelle standardisée du carcinome basocellulaire est de l'ordre de 60 à 100 cas/100.000 habitants chez l'homme, et de 40 à 80 cas/100.000 chez la femme. L'incidence annuelle est plus basse pour le carcinome spinocellulaire : 25 à 45/100.000 et 5 à 25/100.000 pour l'homme et la femme, respectivement. Cette incidence est 10 x plus élevée en Australie (1). Plus de 1.000.000 de nouveaux cas de carcinomes cutanés/an sont diagnostiqués aux USA. En Belgique, 27.400 nouveaux cas de carcinomes cutanés (dont 21700 basocellulaires et 5400 spinocellulaires) avaient été diagnostiqués en 2012 (2).

Le risque de développer un carcinome cutané est directement lié à des facteurs génétiques, phénotypiques et environnementaux. En effet, les rayons UV solaires sont responsables de la plupart des carcinomes cutanés, principalement chez des sujets de peau claire, bronzant difficilement, et ayant subi une exposition prolongée, fréquente et répétée aux rayons émis par le soleil, surtout si aucune protection solaire n'est appliquée. Le carcinome basocellulaire résulte surtout d'une exposition aiguë aux UV dans l'enfance (tout comme le mélanome) tandis que le carcinome spinocellulaire est favorisé par une exposition cumulative excessive à ces rayons. Les zones d'exposition solaire (visage, tête, cou, thorax, mains et avant-bras) sont les zones les plus à risque. Sur le plan pathogénique, les radiations produites par les UV-B induisent des lésions sur l'ADN des cellules de l'épiderme, avec altération des mécanismes de réparation de l'ADN, transcription du gène TP53-tumor protein 53 production de ROS – Reactive Oxygen Species et altération de l'apoptose cellulaire.

En dépit de campagnes d'information ciblées sur les risques d'exposition inappropriée aux rayons solaires, l'incidence des deux types de carcinome cutané continue à croître annuellement de l'ordre de 3 à 8%, dans tous les registres occidentaux (cf. impact de l'exposition aux UV et de l'âge).

La radiothérapie, les radiographies multiples et les scopies font également partie des facteurs de risque bien documentés (surtout par le carcinome spinocellulaire). Autre impact de l'irradiation solaire, l'augmentation d'incidence observée est également associée au vieillissement de la population (80% des cas surviennent après 60 ans). Certains syndromes génétiques (syndrome

de Gorlin ou Xeroderma pigmentosum), ou l'exposition à des toxiques cancérigènes (comme le goudron, le charbon, la paraffine, certains pesticides, des solvants ou teintures, le tabac) sont également des situations prédisposantes.

Certains médicaments photosensibilisants (psoralènes, quinolones, amiodarone, tétracycline, hydrochlorothiazide ...) jouent également un rôle favorisant ; pour l'hydrochlorothiazide, il semble qu'une dose cumulative importante majore le risque, surtout pour les patients jeunes, les femmes et pour des lésions des membres inférieurs (3).

Enfin, l'exposition à un traitement immunosuppresseur au long cours est également un facteur de risque bien connu, multipliant par 10 l'incidence des carcinomes cutanés, la fréquence étant surtout augmentée pour le carcinome spinocellulaire.

Plus d'un greffé rénal sur deux va ainsi développer un cancer cutané en post-greffe. Plusieurs études ont montré que, après un premier carcinome spinocellulaire, de multiples nouvelles lésions vont survenir chez 60-80% des greffés endéans les 3 ans (4). Les patients transplantés rénaux partagent bien sûr les facteurs de risque traditionnels des patients immunocompétents (comme l'exposition aux rayons solaires) mais la charge immunosuppressive du traitement anti-rejet est largement incriminée (4,5). Ainsi, une réduction de l'immunosuppression est associée à un ralentissement de la fréquence d'apparition de nouvelles lésions néoplasiques (6).

DIAGNOSTIC CLINIQUE DE CARCINOMES CUTANÉS

Le carcinome basocellulaire se développe à partir des cellules basales de l'épiderme. Il peut prendre plusieurs formes (superficiel, nodulaire, infiltrant ou sclérodermoïde) ; chacun pouvant être pigmenté et/ou ulcéré. Ce type de tumeur a en général un pronostic favorable après prise en charge thérapeutique adéquate ; si le traitement est suboptimal, le risque de récurrence locale est non négligeable. Des envahissements loco-régionaux délabrants peuvent survenir lors de diagnostics tardifs rendant le traitement bien plus complexe que lors des formes débutantes. Le risque d'apparition ultérieure de nouvelles lésions est fréquent chez tous les patients.

Le carcinome spinocellulaire se développe à partir des kératinocytes de l'épiderme ; il se développe le plus souvent sur des lésions précancéreuses (kératose actinique, maladie de Bowen). Il peut également s'observer sous plusieurs formes : ulcération, nodule, ou plaque s'étendant de façon

progressive. Le pronostic est bon pour des lésions de petite taille, localisées. Cependant, un envahissement loco-régional ou des métastases, ganglionnaires ou tissulaires à distance, peuvent survenir.

PRISE EN CHARGE

L'excision chirurgicale est la thérapeutique de choix pour les 2 types de tumeur ; une résection large est préconisée après la biopsie initiale afin d'obtenir des marges saines de sécurité autour des bords visibles de la lésion. Ces marges dépendent du type histologique et de la localisation.

La radiothérapie peut être une alternative à la chirurgie pour le carcinome basocellulaire selon la localisation tumorale. La photothérapie dynamique est également efficace pour les formes superficielles et nodulaires de carcinome basocellulaire.

Enfin, un traitement médical par erivedge (Vismodegib), un inhibiteur de la voie Hedgehog peut être curatif pour les formes de carcinomes basocellulaires ne permettant pas une résection chirurgicale.

Un bilan d'extension avec une approche multidisciplinaire, doit être initié en cas d'adénopathie pour les carcinomes spinocellulaires. Les chimiothérapies actuelles sont associées à des taux faibles de rémission complète. Une étude récente vient de démontrer l'intérêt d'une immunothérapie par des anticorps anti-PD1 tels que le Cemiplimab chez des patients ayant développé des carcinomes spinocellulaires métastatiques (7). Chez le greffé rénal, plusieurs études de cas ont été récemment publiées montrant que l'immunothérapie pouvait être utilisée chez des patients avec un cancer spinocellulaire métastaté (8,9). De manière plus générale, une revue récente (10) de 29 transplantés rénaux souffrant de divers cancers solides métastasés (dont des cancers spinocellulaires) et traités par immunothérapie a rapporté un taux impressionnant de réponse complète et partielle de 45%, malheureusement associé à un taux de rejet aigu de 45%. Des études avec classe de molécules innovantes sont actuellement en cours chez des patients greffés afin de déterminer leur efficacité et apprécier le risque associé de développer un rejet aigu du greffon (11).

PRISE EN CHARGE DU GREFFÉ RÉNAL AVEC TUMEUR

Les mécanismes par lesquels le traitement anti-rejet favorise l'apparition de carcinomes cutanés restent mal élucidés. Une diminution de l'immunosurveillance tissulaire d'une part, et les propriétés pro-oncogènes des différents immunosuppresseurs d'autre part ont été évoquées. L'action directe des radiations UV pour induire une carcinogenèse cutanée a ainsi été démontrée chez l'animal exposé à un traitement immunosuppresseur (cyclosporine ou tacrolimus). Les tumeurs induites par les UV présentent

également un taux élevé de mutations et une expression accrue de néo-antigènes ; ces deux phénomènes étant exacerbés par les immunosuppresseurs.

Certaines infections virales chroniques, comme celles induites par le virus de la famille des Papilloma, ont également été incriminées comme étant pro-oncogènes (12).

Chez les patients greffés, plusieurs études ont rapporté un caractère agressif loco-régional, métastatique, et multi-récidivant des carcinomes spinocellulaires (13).

De façon intéressante, des études expérimentales chez l'animal avaient documenté un ralentissement de la progression des tumeurs cutanées UV-induites avec le remplacement de la cyclosporine ou du tacrolimus par du sirolimus, un inhibiteur de la voie de signalisation mTOR. Le sirolimus possède des propriétés antivirales, anti-prolifératives et anti-angiogéniques qui l'ont fait utiliser comme agent chimiothérapeutique, notamment dans le cancer rénal. Ces données préliminaires avaient justifié la réalisation d'une étude clinique à laquelle nous avons participé chez des patients greffés rénaux ayant un antécédent de carcinome spinocellulaire (étude TUMORAPA) : les patients, après minimisation de l'immunosuppression, étaient randomisés en deux bras avec substitution de l'inhibition des calcineurines (cyclosporine ou tacrolimus) par du sirolimus dans un bras et maintien de l'immunosuppression habituelle dans l'autre bras. La probabilité de rester indemne de nouveaux carcinomes spinocellulaires au cours des 24 mois de suivi a été significativement supérieure dans le groupe sirolimus (15 mois) par rapport au groupe contrôle (7 mois) chez des patients avec un antécédent d'un seul spinocellulaire. Cet effet n'était par contre pas retrouvé chez les patients avec antécédents de néoplasies multiples. Au cours du suivi, le taux d'apparition de nouvelles lésions était également significativement moindre dans le groupe sirolimus (5). Les données de l'extension de l'étude TUMORAPA viennent d'être publiées ; de façon intéressante, l'effet bénéfique de la conversion d'un traitement par inhibiteurs des calcineurines se prolonge à 5 ans (14). Les auteurs observent une réduction significative de nombre de patients avec apparition d'un nouveau carcinome épidermoïde et de nombre cumulatif de nouvelles lésions chez les patients sous sirolimus par rapport aux patients ayant conservé un traitement par inhibiteurs des calcineurines.

Les effets secondaires attribuables au sirolimus (pneumopathie allergique, œdème des membres inférieurs, protéinurie) avaient été observés principalement dans la période initiale de quelques mois après le switch, beaucoup moins par la suite. De plus, la fonction rénale est restée remarquablement stable après initiation de sirolimus.

CONCLUSIONS

L'apparition de tumeurs cutanées basocellulaires ou spinocellulaires est fréquente chez les patients greffés rénaux après quelques années de traitement immunosuppresseur, surtout chez ceux ayant des facteurs prédisposants (exposition excessive aux radiations solaires, peau claire, ...). Si le carcinome basocellulaire peut être guéri par la chirurgie d'exérèse, le potentiel agressif et délétère du carcinome spinocellulaire (extension loco-régionale ou métastatique) est bien reconnu chez les greffés. Dans ce contexte, le remplacement précoce, dès l'apparition d'une première tumeur, des inhibiteurs des calcineurines par du sirolimus réduit le risque de développer de nouvelles lésions néoplasiques, avec une bonne tolérance clinique, et sans risque de dégradation fonctionnelle rénale. En routine clinique, l'évérolimus peut être préféré au sirolimus, compte tenu d'une meilleure tolérance. Même si à l'instar du sirolimus, l'évérolimus n'a pas été utilisé dans les essais cliniques, il est fort probable qu'il soit associé au même bénéfice. Cette stratégie immunosuppressive doit être encouragée pour un greffé rénal chez qui un carcinome spinocellulaire vient d'être diagnostiqué.

RÉFÉRENCES

- Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet*. 2010 ; 375 : 673-685.
- Lam Hoai X, Trakatelli M, Ahbib S, Richert B. Prise en charge des cancers cutanés non-mélanome par le médecin généraliste. *Rev Med Brux*. 2016 ; 37 : 212-220.
- Pedersen SA, Johannesdottir Schmidt SA, Hölmich LR, Friis S, Pottgard A *et al*. Hydrochlorothiazide use and risk for Merkel cell carcinoma and malignant adnexal skin tumors: a nationwide case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80: 460-465.
- Wisgerhof HC, Edelbroek JR, de Fijter JW *et al*. Subsequent squamous- and basal-cell carcinomas in kidney-transplant recipients after the first skin cancer: cumulative incidence and risk factors. *Transplantation*. 2010; 89: 1231-1238.
- Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I *et al*. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *New Engl J Med*. 2012; 367: 329-339.
- Otley CC, Maragh SL. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: rationale and evidence of efficacy. *Dermatol Surg*. 2005; 31: 163-168.
- Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD *et al*. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *New Engl J Med*. 2018; 379: 341-351.
- Lipson EJ, Bagnasco SM, Moore J Jr, Jang S, Patel MJ, Zachary AA *et al*. Tumor regression and allograft rejection after administration of anti-PD-1. *N Engl J Med*. 2016; 374: 896-898.
- Miller DM, Faulkner-Jones BE, Stone JR, Drews RE. Complete pathologic response of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma and allograft rejection after treatment with combination immune checkpoint blockade. *JAAD Case Rep*. 2017; 3: 412-415.
- De Bruyn P, Van Gestel D, Ost P, Kruse V, Brochez L, Van Vlierberghe H *et al*. Immune checkpoint blockade for organ transplant patients with advanced cancer : how far can we go ? *Curr Opin Oncol*. 2019; 31: 54-64.
- Lesouhaitier M, Dudreuilh C, Tamain M, Kanaan N, Bailly E, Legoupil D *et al*. Checkpoint blockade after kidney transplantation. *Eur J Cancer*. 2018 ; 96 : 111-114.
- Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM *et al*. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol*. 2000; 61: 289-297.
- Lanz J, Bouwes Bavinck JN, Westhuis M, Quint KD, Harwood CA, Nasir S *et al*. Aggressive squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *JAMA Dermatol*. 2018; published online December 5, 2018.
- Dantal J, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I *et al*. Sirolimus after secondary prevention of skin cancer in kidney transplant recipients: 5-year results. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 2612-2620.

Transplantation rénale ABO incompatible par rein de donneur vivant

Michel Mourad, Nada Kanaan

La transplantation rénale en cas d'incompatibilité de groupe sanguin (ABOi) a été introduite avec succès en 1982 dans le but d'augmenter le nombre de greffons, vu la demande croissante. C'est aux Cliniques universitaires Saint-Luc, grâce aux travaux du Professeur Guy Alexandre et de son équipe, que les bases scientifiques de cette approche thérapeutique ont été décrites (1). Le succès de cette stratégie actuellement mondialement répandue dans les centres spécialisés, repose sur la stricte adhésion à un protocole de désensibilisation du receveur vis-à-vis de son donneur. Ceci permet de combattre l'impact des anticorps antiA et/ou antiB (isoagglutinines) dirigés contre le donneur. Outre cette désensibilisation contre les isoagglutinines, le renforcement de l'immunosuppression

et la déplétion de la réserve en lymphocytes B producteurs d'anticorps font partie de la prise en charge globale du patient (Tableau).

Durant la dernière décennie, les données démontrent que la survie des patients et des greffons est équivalente à celle observée en cas de transplantation ABO compatible (2). Cependant, un risque infectieux accru est observé (3) et nécessite un schéma de vaccination préalable et une surveillance post opératoire rapprochée.

L'expérience initiale dans notre institution s'étendait de 1982 à 1989 et concernait 39 patients dont la survie à vingt ans était de 41%. Durant cette période, l'immunosuppression et les modalités des échanges plasmatiques étaient différentes. En outre, le Rituximab n'existait pas et une

splénectomie chirurgicale était réalisée d'emblée chez tous les patients. Nous avons repris cette activité de transplantation ABOi en 2018 en intégrant les progrès récents. Trois patients ont déjà bénéficié de cette approche avec succès. Actuellement, sur base de notre expérience et de la littérature internationale, nous informons tous nos patients de la possibilité d'une transplantation par donneur vivant y compris en cas d'incompatibilité ABO.

TABEAU 1. En pratique aux Cliniques universitaires Saint-Luc

Période pré opératoire
- Administration de Rituximab (anticorps monoclonal qui vise la déplétion de la réserve des lymphocytes B producteurs d'anticorps. Effet similaire à une splénectomie) - Echanges plasmatiques pour diminuer le titre des isoagglutinines (1/8) en pré opératoire immédiat - Quadruple immunosuppression combinant une induction par le Basiliximab (anticorps monoclonal dirigé contre la chaîne α du récepteur à l'interleukine-2) et un traitement de fond à base de tacrolimus, acide mycophénolique et prednisolone)
Période post opératoire
- Surveillance du titre des isoagglutinines durant les deux premières semaines après la transplantation. En cas d'augmentation du titre, des séances d'échanges plasmatiques seront reprises

RÉFÉRENCES

1. Alexandre GPJ, Squifflet JP, De Bruyère M et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplantation Proceedings* 1987; 19: 4538-4542
2. Takahashi K, Saito K. ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Rev* 2013; 27: 1-8
3. Habicht A, Broker V, Blume C et al. Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients – a single center experience. *Nephrol Dial transplant* 2011; 26: 4124-4131

Pau fréquent : Insuffisance rénale* (principalement dans le contexte de dépression volémique). Affections des organes de reproduction et du sein. Les risques : Candidose vulvovaginale** ; Tels- quent ; Balaïme ou balneophtisie*** ; Invest- gations ; Fréquent : Dyslipémiel, Hématocrite augmen- té** ; Pou fréquent : Créatinémie augmen- té** ; Urémie augmentée** ; Kaliémie augmen- té** ; Prothrombine augmentée ; Actes médi- caux et chirurgicaux. Pou fréquent : Amputation des membres inférieurs (principalement l'orteil et du médio pied), en particulier chez les patients à haut risque de maladie cardiovasculaire. * Liés à une dépression volémique ; voir rubrique 4.4 du caracté- ristique du produit et la description de l'effet indésirable E ci-dessous. ** Voir rubrique 4.4 du Résumé des caractéristiques du produit et la description de l'ET ci-dessous. *** Voir la description de l'ET ci-dessous. • Les profits de données de sécurité des études post individuelles y compris les études menées chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée, les patients plus âgés (> 55 ans à < 80 ans), les patients ayant un risque (V ou élevé) ont généralement combiné les effets indésirables présentés dans ce tableau. • Seul inclut les termes sel, sécheresse buccale et polydipsie : Éruption cutanée inclut les termes éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculoeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustulaire et éruption vésiculaire. • Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. • Lié à une fracture osseuse ; voir la description de l'ET ci-dessous. • Polyurie ou polyurie incluent les termes polyurie, polyurie, mictions impérieuses, nycturie et augmentation du volume urinaire. • Candidose des termes balaïme, balneophtisie, balaïme à Candida et infection génitale fongique. Le pourcentage moyen d'amputation par rapport à la valeur initiale pour canagliflozine 100 mg et 300 mg respectivement de 3,4% et 5,2% versus 0,9% pour le cholestérol total ; 3,4% et 10,3% versus 4,0% pour le HDL-cholestérol ; 5,7% et 9,3% versus 1,3% pour le LDL-cholestérol ; 2,2% et 4,4% versus 0,7% pour le cholestérol non-HDL ; 2,4% et 0,0% versus 7,6% pour les triglycérides. La variation moyenne de l'hémoglobine par rapport à la valeur initiale était respectivement de 2,4% et 2,5% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparée à 0,5% pour le placebo. Le pourcentage moyen de variation de la créatinine par rapport à la valeur initiale était respectivement de 2,8% et 4,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg comparé à 1,5% pour le placebo. Le pourcentage moyen de variation de l'urémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 17,1% et 18,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg comparé à 0,5% pour le placebo. Le pourcentage moyen de variation de la kaliémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 0,5% et 1,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 0,6% pour le placebo. Le pourcentage moyen de variation de la phosphatémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 5,6% et 5,1% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 1,5% pour le placebo. Description de certains effets indésirables. Amputation des membres inférieurs. Chez les patients souffrant de diabète de type 2 et présentant une maladie cardiovasculaire établie ou au moins 2 facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, la canagliflozine a été associée à presque un doublement du risque d'amputation des membres inférieurs, tel qu'observé dans le programme clinique CANVAS, comprenant CANVAS et CANVAS-R, deux essais de grande ampleur, à long terme, randomisés, contrôlés contre placebo visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de la canagliflozine par rapport au placebo. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 57,2 et 1,2 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, les patients ont été exposés à un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à la canagliflozine par rapport au placebo ont été présentés par le risque d'amputation des membres inférieurs dans les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 57,2 et 1,2 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, les patients ont été exposés à un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à la canagliflozine par rapport au placebo ont été présentés par le risque d'amputation des membres inférieurs dans les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 57,2 et 1,2 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, les patients ont été exposés à un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à la canagliflozine par rapport au placebo ont été présentés par le risque d'amputation des membres inférieurs dans les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 57,2 et 1,2 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, les patients ont été exposés à un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à la canagliflozine par rapport au placebo ont été présentés par le risque d'amputation des membres inférieurs dans les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 57,2 et 1,2 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, les patients ont été exposés à un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à la canagliflozine par rapport au placebo ont été présentés par le risque d'amputation des membres inférieurs dans les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 57,2 et 1,2 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, les patients ont été exposés à un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à la canagliflozine par rapport au placebo ont été présentés par le risque d'amputation des membres inférieurs dans les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 57,2 et 1,2 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, les patients ont été exposés à un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à la canagliflozine par rapport au placebo ont été présentés par le risque d'amputation des membres inférieurs dans les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 57,2 et 1,2 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, les patients ont été exposés à un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à la canagliflozine par rapport au placebo ont été présentés par le risque d'amputation des membres inférieurs dans les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 57,2 et 1,2 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, les patients ont été exposés à un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à la canagliflozine par rapport au placebo ont été présentés par le risque d'amputation des membres inférieurs dans les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 57,2 et 1,2 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, les patients ont été exposés à un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à la canagliflozine par rapport au placebo ont été présentés par le risque d'amputation des membres inférieurs dans les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 57,2 et 1,2 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, les patients ont été exposés à un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à la canagliflozine par rapport au placebo ont été présentés par le risque d'amputation des membres inférieurs dans les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 57,2 et 1,2 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, les patients ont été exposés à un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à la canagliflozine par rapport au placebo ont été présentés par le risque d'amputation des membres inférieurs dans les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 57,2 et 1,2 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, les patients ont été exposés à un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à la canagliflozine par rapport au placebo ont été présentés par le risque d'amputation des membres inférieurs dans les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 57,2 et 1,2 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, les patients ont été exposés à un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à la canagliflozine par rapport au placebo ont été présentés par le risque d'amputation des membres inférieurs dans les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 57,2 et 1,2 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, les patients ont été exposés à un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à la canagliflozine par rapport au placebo ont été présentés par le risque d'amputation des membres inférieurs dans les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 57,2 et 1,2 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, les patients ont été exposés à un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à la canagliflozine par rapport au placebo ont été présentés par le risque d'amputation des membres inférieurs dans les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 57,2 et 1,2 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, les patients ont été exposés à un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à la canagliflozine par rapport au placebo ont été présentés par le risque d'amputation des membres inférieurs dans les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 57,2 et 1,2 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, les patients ont été exposés à un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à la canagliflozine par rapport au placebo ont été présentés par le risque d'amputation des membres inférieurs dans les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 57,2 et 1,2 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, les patients ont été exposés à un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à la canagliflozine par rapport au placebo ont été présentés par le risque d'amputation des membres inférieurs dans les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 57,2 et 1,2 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, les patients ont été exposés à un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à la canagliflozine par rapport au placebo ont été présentés par le risque d'amputation des membres inférieurs dans les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 57,2 et 1,2 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, les patients ont été exposés à un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à la canagliflozine par rapport au placebo ont été présentés par le risque d'amputation des membres inférieurs dans les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 57,2 et 1,2 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la

de 5,3, 6,1 et 4,2 événements pour 100 patients-an d'exposition pour cancérologie 100 mg, cancérologie 300 mg et le groupe contrôle. Des diminutions du DFG de -3,4 et -4,7 et -4,7 mmol/l/73 m² ont été observées respectivement dans les groupes cancérologie 100 mg et 300 mg comparativement au groupe contrôle (4,2 mmol/l/73 m²). Les patients du DFG ≥ 60 et ≥ 45 et ≥ 30 ml/min/1,73 m² pour la cancérologie 300 mg et le groupe contrôle. Les patients du DFG ≥ 60 ml/min/1,73 m² ayant une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la déposition volumique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypertension orthostatique, hypertension) avec des taux d'incidence respectivement de 5,1 et 3,1 événements pour 100 patients-an d'exposition pour cancérologie 100 mg, cancérologie 300 mg et placebo. Le taux d'incidence globale de potassium sérique élevé était supérieur chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée, avec des taux d'incidence respectivement, de 4,9, 6,1 et 4,4 événements pour 100 patients-an d'exposition pour cancérologie 100 mg, cancérologie 300 mg et placebo. En général, ces augmentations de la créatinine et/ou de la transférite ont été transitoires et n'ont pas nécessité de traitement spécifique. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée, les patients du DFG ≥ 30 ml/min/1,73 m² ont eu une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la déposition volumique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypertension orthostatique, hypertension) avec des taux d'incidence respectivement de 5,1 et 3,1 événements pour 100 patients-an d'exposition pour cancérologie 100 mg, cancérologie 300 mg et placebo. À la dernière valeur post-référence, les taux d'incidence de ces diminutions étaient de 3,3 pour les patients traités par cancérologie 100 mg, 2,7 pour cancérologie 300 mg et 3,7 événements pour 100 patients-an d'exposition pour le placebo. Quel que soit l'effet DFG de référence, chez les patients traités par cancérologie, le DFG moyen a commencé par chuter. Par la suite, le DFG s'est maintenu ou a progressivement augmenté durant la suite du traitement. Le DFG moyen est resté à la valeur de référence après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques peuvent jouer un rôle dans ces modifications de la fonction rénale. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est obligatoire. Les professionnels de santé doivent déclarer les effets indésirables suspects au moyen du formulaire « Déclaration des effets indésirables suspects » (F9000) à l'Agence nationale des médicaments et des produits de santé (www.afmps.be). Luxembourg : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Avenue Vleteren – Allice Maréchal, N°2122 Luxembourg. <http://www.afmps.be> ou medic@afmps.be. <http://www.ms.public.be/actes/la-pharmacie-medicament/index.html> **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **Information complémentaire :** Sur prescription médicale. **Nom(s) du médicament :** Invokana 100 mg, comprimés pellicules U013384001 (10 comprimés pellicules), U013384002 (30 comprimés pellicules), U013384003 (80 comprimés pellicules), U013384004 (10 comprimés pellicules), Invokana 300 mg, comprimés pellicules U013384005 (10 comprimés pellicules), U013384006 (30 comprimés pellicules), U013384007 (80 comprimés pellicules), U013384008 (10 comprimés pellicules), Invokana 100 mg, comprimés pellicules U013384009 (10 comprimés pellicules), U013384010 (30 comprimés pellicules), U013384011 (80 comprimés pellicules), U013384012 (10 comprimés pellicules), Invokana 300 mg, comprimés pellicules U013384013 (10 comprimés pellicules), U013384014 (30 comprimés pellicules), U013384015 (80 comprimés pellicules), U013384016 (10 comprimés pellicules), Invokana 100 mg, comprimés pellicules U013384017 (10 comprimés pellicules), U013384018 (30 comprimés pellicules), U013384019 (80 comprimés pellicules), U013384020 (10 comprimés pellicules), Invokana 300 mg, comprimés pellicules U013384021 (10 comprimés pellicules), U013384022 (30 comprimés pellicules), U013384023 (80 comprimés pellicules), U013384024 (10 comprimés pellicules), Invokana 100 mg, comprimés pellicules U013384025 (10 comprimés pellicules), U013384026 (30 comprimés pellicules), U013384027 (80 comprimés pellicules), U013384028 (10 comprimés pellicules), Invokana 300 mg, comprimés pellicules U013384029 (10 comprimés pellicules), U013384030 (30 comprimés pellicules), U013384031 (80 comprimés pellicules), U013384032 (10 comprimés pellicules), Invokana 100 mg, comprimés pellicules U013384033 (10 comprimés pellicules), U013384034 (30 comprimés pellicules), U013384035 (80 comprimés pellicules), U013384036 (10 comprimés pellicules), Invokana 300 mg, comprimés pellicules U013384037 (10 comprimés pellicules), U013384038 (30 comprimés pellicules), U013384039 (80 comprimés pellicules), U013384040 (10 comprimés pellicules), Invokana 100 mg, comprimés pellicules U013384041 (10 comprimés pellicules), U013384042 (30 comprimés pellicules), U013384043 (80 comprimés pellicules), U013384044 (10 comprimés pellicules), Invokana 300 mg, comprimés pellicules U013384045 (10 comprimés pellicules), U013384046 (30 comprimés pellicules), U013384047 (80 comprimés pellicules), U013384048 (10 comprimés pellicules), Invokana 100 mg, comprimés pellicules U013384049 (10 comprimés pellicules), U013384050 (30 comprimés pellicules), U013384051 (80 comprimés pellicules), U013384052 (10 comprimés pellicules), Invokana 300 mg, comprimés pellicules U013384053 (10 comprimés pellicules), U013384054 (30 comprimés pellicules), U013384055 (80 comprimés pellicules), U013384056 (10 comprimés pellicules), Invokana 100 mg, comprimés pellicules U013384057 (10 comprimés pellicules), U013384058 (30 comprimés pellicules), U013384059 (80 comprimés pellicules), U013384060 (10 comprimés pellicules), Invokana 300 mg, comprimés pellicules U013384061 (10 comprimés pellicules), U013384062 (30 comprimés pellicules), U013384063 (80 comprimés pellicules), U013384064 (10 comprimés pellicules), Invokana 100 mg, comprimés pellicules U013384065 (10 comprimés pellicules), U013384066 (30 comprimés pellicules), U013384067 (80 comprimés pellicules), U013384068 (10 comprimés pellicules), Invokana 300 mg, comprimés pellicules U013384069 (10 comprimés pellicules), U013384070 (30 comprimés pellicules), U013384071 (80 comprimés pellicules), U013384072 (10 comprimés pellicules), Invokana 100 mg, comprimés pellicules U013384073 (10 comprimés pellicules), U013384074 (30 comprimés pellicules), U013384075 (80 comprimés pellicules), U013384076 (10 comprimés pellicules), Invokana 300 mg, comprimés pellicules U013384077 (10 comprimés pellicules), U013384078 (30 comprimés pellicules), U013384079 (80 comprimés pellicules), U013384080 (10 comprimés pellicules), Invokana 100 mg, comprimés pellicules U013384081 (10 comprimés pellicules), U013384082 (30 comprimés pellicules), U013384083 (80 comprimés pellicules), U013384084 (10 comprimés pellicules), Invokana 300 mg, comprimés pellicules U013384085 (10 comprimés pellicules), U013384086 (30 comprimés pellicules), U013384087 (80 comprimés pellicules), U013384088 (10 comprimés pellicules), Invokana 100 mg, comprimés pellicules U013384089 (10 comprimés pellicules), U013384090 (30 comprimés pellicules), U013384091 (80 comprimés pellicules), U013384092 (10 comprimés pellicules), Invokana 300 mg, comprimés pellicules U013384093 (10 comprimés pellicules), U013384094 (30 comprimés pellicules), U013384095 (80 comprimés pellicules), U013384096 (10 comprimés pellicules), Invokana 100 mg, comprimés pellicules U013384097 (10 comprimés pellicules), U013384098 (30 comprimés pellicules), U013384099 (80 comprimés pellicules), U013384100 (10 comprimés pellicules), Invokana 300 mg, comprimés pellicules U013384101 (10 comprimés pellicules), U013384102 (30 comprimés pellicules), U013384103 (80 comprimés pellicules), U013384104 (10 comprimés pellicules), Invokana 100 mg, comprimés pellicules U013384105 (10 comprimés pellicules), U013384106 (30 comprimés pellicules), U013384107 (80 comprimés pellicules), U013384108 (10 comprimés pellicules), Invokana 300 mg, comprimés pellicules U013384109 (10 comprimés pellicules), U013384110 (30 comprimés pellicules), U013384111 (80 comprimés pellicules), U013384112 (10 comprimés pellicules), Invokana 100 mg, comprimés pellicules U013384113 (10 comprimés pellicules), U013384114 (30 comprimés pellicules), U013384115 (80 comprimés pellicules), U013384116 (10 comprimés pellicules), Invokana 300 mg, comprimés pellicules U013384117 (10 comprimés pellicules), U013384118 (30 comprimés pellicules), U013384119 (80 comprimés pellicules), U013384120 (10 comprimés pellicules), Invokana 100 mg, comprimés pellicules U013384121 (10 comprimés pellicules), U013384122 (30 comprimés pellicules), U013384123 (80 comprimés pellicules), U013384124 (10 comprimés pellicules), Invokana 300 mg, comprimés pellicules U013384125 (10 comprimés pellicules), U013384126 (30 comprimés pellicules), U013384127 (80 comprimés pellicules), U013384128 (10 comprimés pellicules), Invokana 100 mg, comprimés pellicules U013384129 (10 comprimés pellicules), U013384130 (30 comprimés pellicules), U013384131 (80 comprimés pellicules), U013384132 (10 comprimés pellicules), Invokana 300 mg, comprimés pellicules U013384133 (10 comprimés pellicules), U013384134 (30 comprimés pellicules), U01338

INNOVATIONS 2018 EN ONCO-HÉMATOLOGIE

L'immunothérapie par CAR-T (cells *chimeric antigen receptor T cells*), le séquençage de nouvelle génération (NGS pour next-generation sequencing) et le développement de thérapies ciblées constituent autant de domaines thérapeutiques et diagnostiques dominés par d'importants développements en 2018. Plusieurs études ont démontré le bénéfice des CAR-T cells dans les lymphomes B diffus à grandes cellules réfractaires ou en rechute. Le NGS s'impose comme une avancée majeure dans le diagnostic et la prise en charge des patients souffrant de néoplasie myéloïde et comme un outil pronostique important qui supplantera probablement dans le futur beaucoup d'autres facteurs classiques. Finalement, plusieurs thérapies ciblées revues dans cet article devraient révolutionner la prise en charge de la leucémie myéloblastique aigüe.

*Violaine Havelange¹, Xavier Poire¹, Jean-Philippe Defour², Stefan N Constantinescu³, Pascale Saussoy²,
Eric Van Den Neste¹, Sarah Bailly¹*

MOTS-CLÉS ► Lymphome B diffus en rechute, Immunothérapie, CAR-T cells, next-generation sequencing, thérapies ciblées, leucémie myéloblastique aigüe

Innovations in onco-hematology in 2018

In 2018, major developments have been achieved in the diagnostic and therapeutic fields of CAR-T cell immunotherapy, next-generation sequencing (NGS), and targeted therapies. Several studies have demonstrated the benefits of CAR-T cells in refractory or relapsing diffuse large B-cell lymphomas. NGS is a major breakthrough in the diagnosis and management of patients with myeloid neoplasia and represents an important prognostic tool that will probably replace many other conventional factors in the future. Finally, several targeted therapies reviewed in this article are about to revolutionize the management of acute myeloblastic leukemia.

KEY WORDS

relapsing diffuse B-cell lymphoma, immunotherapy, CAR-T cells, next-generation sequencing, targeted therapies, acute myeloblastic leukemia

SOMMAIRE

Lymphomes B diffus à grandes cellules réfractaires ou en rechute, arrivée des CAR-T cells en Belgique

Sarah Bailly, Xavier Poiré, Eric Van Den Neste

Le développement du séquençage à haut débit dans les néoplasies myéloïdes : une vraie mutation

Violaine Havelange, Pascale Saussoy, Jean-Philippe Defour, Stefan N. Constantinescu

Le développement de thérapies ciblées dans la leucémie myéloblastique aigüe

Violaine Havelange

AFFILIATIONS

- ¹ Service d'Hématologie adulte, cliniques universitaires Saint-Luc
- ² Laboratoire de biologie hématologique, cliniques universitaires Saint-Luc
- ³ Institut de Duve, Welbio, Université catholique de Louvain et Ludwig Cancer Research Bruxelles

CORRESPONDANCE

Pr. Violaine HAVELANGE, MD, PhD
Service d'Hématologie
Cliniques universitaires Saint-Luc
1200 Bruxelles
Belgique

Conflits d'intérêt : aucun

Lymphomes B diffus à grandes cellules réfractaires ou en rechute, arrivée des CAR-T cells en Belgique

**What's new in the European lymphoma landscape:
Relapsed or refractory diffuse large B-cells lymphoma, CAR-T cells therapy**

Sarah Bailly, Xavier Poiré, Eric Van Den Neste

Ces dernières années, l'immunothérapie par CAR-T cells a révolutionné les perspectives de traitements en onco-hématologie. Cette technique innovante consiste à utiliser l'immunité cellulaire par le biais de lymphocytes T modifiés appelés « *chimeric antigen receptor T cells* ». Les CAR-T cells sont des lymphocytes issus du patient, transfectés in vitro par un vecteur viral leur permettant d'exprimer un récepteur chimérique capable de reconnaître les cellules tumorales cibles. Après expansion, ils sont conditionnés et administrés au patient après un traitement lymphodépresseur adapté (figure 1).

Le lymphome B diffus à grande cellule en rechute reste à ce jour un challenge thérapeutique, de mauvais pronostic (1-3).

En termes de résultats, le recours à des CARs anti-CD19 a permis d'obtenir des taux de rémissions complètes avoisinant les 90% dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques B en rechute ou réfractaires (5). Près de la moitié des patients souffrant d'un lymphome B diffus

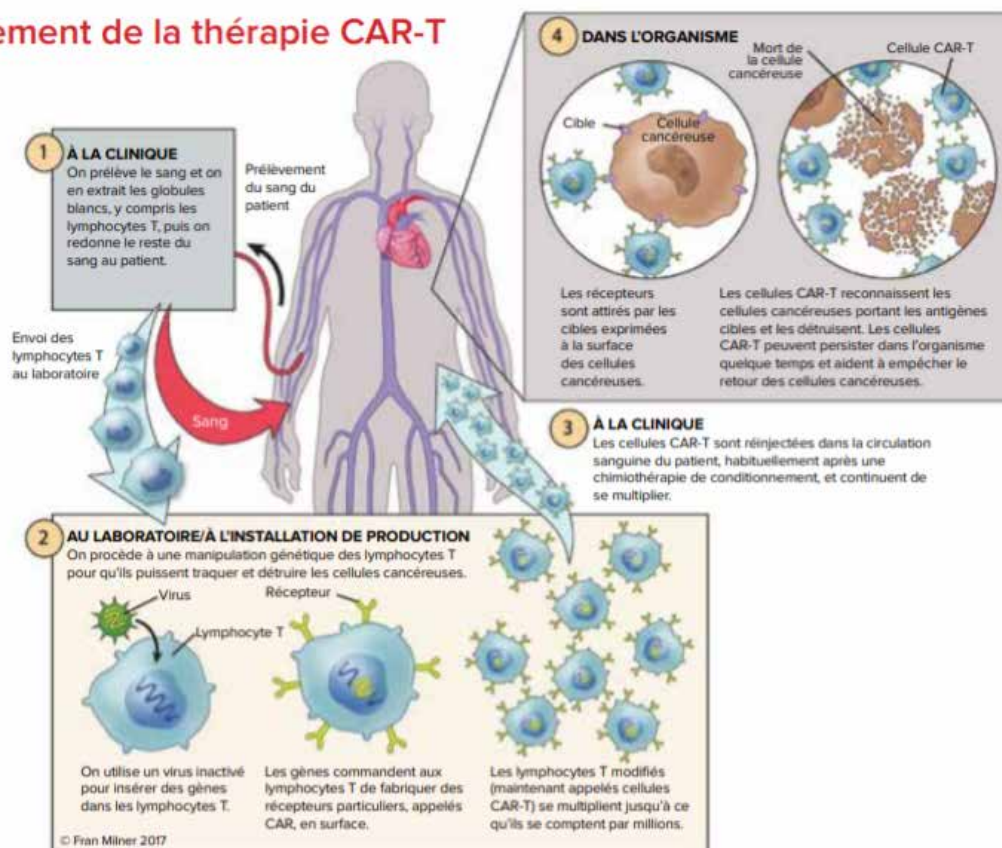
réfractaire obtient une rémission complète en réponse aux CAR-T cells dirigés contre le CD19 (6,7). Dans le domaine spécifique du lymphome, de multiples protocoles d'étude sont en cours, évaluant l'effet des CAR-T cells dans le DLBCL (phases 3), le lymphome folliculaire, la leucémie lymphoïde chronique, les lymphomes T et la maladie de Hodgkin. Ces traitements sont également à l'étude dans les leucémies myéloïdes aiguës, le myélome ou encore certains cancers solides.

En ce qui concerne le lymphome B diffus à grandes cellules, les deux principales études multicentriques de phase 2 ZUMA-1 et JULIET ont démontré l'efficacité des CAR-T cells ciblant le CD19.

Dans l'étude ZUMA-1 (7) utilisant l'axicabtagene ciloleucel (Yescarta®), on a observé parmi les 101 patients traités un taux de réponse globale de 82% (54% CR) et une survie globale de 52% à 18 mois. La durée médiane de réponse est de 11 mois.

FIGURE 1. Déroulement de la thérapie par CAR-T cells (4)

Déroulement de la thérapie CAR-T



L'étude multicentrique JULIET (6), réalisée avec le tisagenlecleucel (Kymriah®), a permis de démontrer un taux de réponse complète (RC) de 40%, avec 12% de réponse partielle chez 93 patients évaluable, traités pour un DLBL en rechute ou réfractaire. Le taux de survie sans progression à 6 mois est estimé à 65% (79% des patients en RC) avec obtention d'une survie sans progression de 65% 1 an après la réponse initiale.

Les principaux effets secondaires décrits étaient : 22% de syndromes de relargage cytokinique de grade 3-4 (CRS), 12% d'événements neurologiques de grade 3-4, 32% de cytopénies de grade 3-4 persistant plus de 28 jours, 20% d'infections sévères et 15% de neutropénies fébriles. Trois patients sont décédés d'une progression tumorale dans les 30 jours de l'infusion. Il n'y a pas eu de décès attribués au traitement, à un CRS ou à un œdème cérébral (6).

Sur base de ces deux études, l'axicabtagene ciloleucel et le tisagenlecleucel ont été approuvés par la FDA chez l'adulte souffrant d'un lymphome B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaire après minimum 2 lignes de traitement systémique. L'Europe a également récemment donné son approbation.

La gestion des effets secondaires tels que le syndrome de relargage cytokinique (CRS) résultant de l'activation des CAR-T cells ou encore la toxicité neurologique sévère observée dans près de 30% des cas reste un challenge majeur. L'utilisation du Tocilizumab, un anticorps monoclonal anti-IL6 permet notamment d'atténuer le CRS.

Malgré ces résultats très encourageants, il manque encore du recul quant à la durée de la réponse ou encore l'intérêt d'une consolidation par allogreffe. Certaines limitations aux CAR-T cells sont aujourd'hui bien décrites comme la problématique du délai de production après leucaphérèses, la perte des CAR-T cells ou encore l'apparition de clones mutants dépourvus du CD19. Pour l'avenir, le développement de CAR-T modifiés ou de CAR-T

allogéniques offrent des solutions prometteuses. Le coût reste par ailleurs non négligeable, s'élevant à près de 1 million d'euro par patient.

L'arrivée des essais cliniques ainsi que la création de laboratoires de production en Europe ouvrent des perspectives nouvelles pour nos patients. Les difficultés inhérentes au processus de fabrication des CAR-T cells, la formation des équipes soignantes, la gestion des toxicités et du coût d'un tel procédé seront certainement des défis majeurs dans le futur.

RÉFÉRENCES

1. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, *et al.* Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: An analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(2):216-221. doi:10.1038/bmt.2016.213
2. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, *et al.* Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(1):51-57. doi:10.1038/bmt.2015.213
3. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, *et al.* Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017;2017 Oct 1.
4. Des B, Parmi T. Thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) Points saillants Le système immunitaire naturel et l'immunothérapie Thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T). 2018:1-10.
5. Al. JHP *et.* Long-Term Follow-up of CD19 CAR therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *NEJM.* 2018;378:449-59. doi:10.1056/NEJMoa1709919
6. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, *et al.* Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;NEJMoa1804980. doi:10.1056/NEJMoa1804980
7. Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqui T, *et al.* Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. 2017;2531-2544. doi:10.1056/NEJMoa1707447

Le développement du séquençage à haut débit dans les néoplasies myéloïdes : une vraie mutation

The development of high-throughput sequencing in myeloid neoplasia: a real mutation

Violaine Havelange, Pascale Saussoy, Jean-Philippe Defour, Stefan N. Constantinescu

Au vu de la grande hétérogénéité phénotypique et génétique des néoplasies myéloïdes aiguës et chroniques, l'introduction du séquençage de nouvelle génération (NGS pour *next-generation sequencing*) dans la routine diagnostique des patients a révolutionné la prise en charge de ces pathologies (1). Ces techniques de séquençage à haut débit permettent de séquencer une grande quantité d'ADN en un temps record. On peut soit séquencer tout le génome soit une partie du génome du patient. Actuellement, la plupart des laboratoires séquencent un panel de gènes associés à une pathologie. Il existe

différentes méthodes de séquençage et le nombre de gènes séquencés est variable.

De nombreux laboratoires de biologie hématologique ont implémenté la technique de NGS dans le diagnostic des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA), de syndrome myélodysplasique (SMD) ou de syndrome myéloprolifératif (principalement les myélofibrose primitive MF). Ils utilisent un panel commercial qui permet de séquencer entre 50- 150 gènes d'intérêt impliqués dans différents mécanismes oncogéniques tels que les suppresseurs de tumeur, la machinerie de splicing, les

modificateurs épigénétiques, les cohésines, les facteurs de transcription, les voies de signalisation ou les modificateurs de la chromatine.

Le NGS chez les patients souffrant de **leucémie myéloblastique aigüe** a permis l'identification de mutations récurrentes chez la plupart des patients (2) dont certaines avec un impact pronostic relevant telles que les mutations de RUNX1 qui ont été associées à un pronostic défavorable (3). Le NGS a également permis de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques telles que IDH1 et IDH2 dont les inhibiteurs sont actuellement développés en clinique (4,5). Enfin, le NGS est un outil précieux pour le suivi de la maladie résiduelle chez les patients en rémission. Le groupe de Peter Valk a récemment démontré que la détection de la maladie résiduelle en NGS chez les patients souffrant de leucémie myéloblastique aigüe en rémission est corrélée au risque de rechute et à la survie (6). La caractérisation moléculaire de la rechute permet d'identifier des évolutions clonales suite à l'acquisition de nouvelles mutations et de proposer aux patients des thérapies ciblées en rattrapage.

Le NGS chez les patients souffrant de **syndrome myélodysplasique** a également permis de détecter des mutations récurrentes chez plus de 90% des patients et de préciser le pronostic de certains patients. La mutation de SF3B1 a été détectée chez 20% des patients avec un syndrome myélodysplasique et est associée à la présence de sidérobastes en anneau (8).

Le NGS chez les patients souffrant de **syndrome myéloprolifératif** a permis de confirmer la clonalité des syndromes myéloprolifératifs dits triples négatifs (n'ayant aucune des 3 mutations drivers connues, à savoir JAK2V617F, Calreticuline, MPL). Le NGS a surtout été développé dans la prise en charge de la myélofibrose. La présence de plus de deux mutations à haut risque moléculaire (ASXL1, SRSF2, EZH2 ou IDH1/2) a été associée à un très mauvais pronostic et à un risque de transformation en leucémie aigüe potentiellement rapide (9). Ces patients sont des candidats à l'allogreffe de cellules souches périphériques.

Il reste beaucoup de challenges à résoudre face à cette masse de résultats obtenus grâce au NGS.

Il faut tout d'abord pouvoir distinguer une mutation liée à la leucémie d'un polymorphisme ou d'une mutation 'passagère' présents dans la population normale.

Une autre difficulté est de différencier une mutation liée à la leucémie d'une hématopoïèse clonale (*CHIP Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential*). Les mutations des gènes DNMT3A, TET2 et ASXL1 sont fréquemment détectées dans la population normale surtout chez les personnes âgées et sont associées à une hématopoïèse clonale. Ces personnes ont un risque plus élevé de développer une néoplasie myéloïde et un risque accru également de pathologie cardiovasculaire possiblement expliqué par une inflammation au niveau vasculaire induite par des monocytes/macrophages clonaux. La persistance de ces mutations chez des patients souffrant de leucémie

myéloblastique aigüe en rémission n'a pas été associée au risque de rechute (6).

Une autre difficulté est de différencier une mutation liée à la leucémie d'une mutation germinale. Un frottis buccal ou une biopsie cutanée permettent d'en faire la distinction sauf en cas de contamination avec des cellules sanguines.

De nombreux challenges techniques persistent encore avec le NGS. Des erreurs de séquençage sont potentiellement dues à la préparation de l'échantillon, au séquençage lui-même ou à l'analyse bioinformatique des résultats.

En conclusion, le NGS est une avancée majeure dans le diagnostic et la prise en charge des patients souffrant de néoplasie myéloïde. Le NGS est un outil pronostique important qui supplantera probablement dans le futur beaucoup d'autres facteurs. Le NGS permet le suivi mutationnel de chaque patient sous traitement, avec la distinction des différents sous-clones lors des rechutes. Le NGS a permis et va permettre de développer des thérapies ciblées. Certaines mutations ont conduit au développement de nouveaux inhibiteurs, comme ceux de JAK2 qui sont utilisés dans les syndromes myéloprolifératifs (10).

Chaque patient a une maladie unique aux caractéristiques moléculaires propres et devra pouvoir bénéficier d'un traitement personnalisé. Nos cellules souches hématopoïétiques acquièrent 14 mutations par an. Chez un patient de 70 ans, on détectera par NGS jusqu'à 980 mutations dans le génome. L'acquisition des mutations « driver » pour une leucémie myéloblastique aigüe, un syndrome myélodysplasique ou un syndrome myéloprolifératif, va conduire à l'apparition de proliférations clonales et finalement au développement de la maladie. Les cellules couchées cancéreuses pourraient répondre d'une manière différente à des approches thérapeutiques en fonction des 980 mutations passagères, d'où l'axiome : il n'y a pas des maladies, il y a des patients (Figure 2).

L'interprétation des résultats de NGS reste délicate et à intégrer dans le contexte clinique. Une approche interdisciplinaire, impliquant les cliniciens et les biologistes moléculaires, lors de la prise en charge de nos patients est primordiale. La recherche a une place prépondérante dans les développements à venir du NGS (séquençage exonique et génomique dans un futur immédiat) et leur application thérapeutique.

Il n'y a pas des maladies ...

IL Y A DES PATIENTS

NGS : NEXT GENERATION SEQUENCING

IDH2, RUNX1, TP53, ASXL1, NPM1, FLT3-ITD, IDH1

l'hématologie moderne

'une cible pour tous'

Le Séquençage à haut débit permet actuellement d'identifier des mutations récurrentes dans les cellules leucémiques des patients au diagnostic. Chaque patient a un profil mutationnel différent. Certains patients peuvent déjà bénéficier de thérapies ciblées. Le développement de nouvelles thérapies ciblées dans le futur permettra d'améliorer la survie de nos patients traités pour une néoplasie myéloïde.

RÉFÉRENCES

1. Bacher U, Shumilov E, Flach J *et al.* Challenges in the introduction of next-generation sequencing (NGS) for diagnostics of myeloid malignancies into clinical routine use. *Blood Cancer J.* 2018 Nov 12;8(11):113.
2. Ley TJ, Miller C, Ding L, *et al.* Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *Cancer Genome Atlas Research Network . N Engl J Med.* 2013 May 30;368(22):2059-74.
3. Döhner H, Estey E, Grimwade D, *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017 Jan 26;129(4):424-447.
4. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, *et al.* Molecular remission and response patterns in patients with mutant-*IDH2* acute myeloid leukemia treated with enasidenib. *Blood.* 2018 Dec 3. pii: blood-2018-08-869008
5. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, *et al.* Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med.* 2018 Jun 21;378(25):2386-2398.
6. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, Kavelaars FG, Al Haini A, Zeilemaker A, *et al.* Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2018 Mar 29;378(13).
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016 May 19;127(20):2391-405.
8. Papaemmanuil E, Cazzola M, Boultonwood J, *et al.* Chronic Myeloid Disorders Working Group of the International Cancer Genome Consortium. Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts. *N Engl J Med.* 2011 Oct 13;365(15):1384-95.
9. Tefferi A, Guglielmelli P, Pardanani A, Vannucchi AM. Myelofibrosis Treatment Algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018 Jul 31;8(8):72.
10. Vainchenker W, Leroy E, Gilles L, Marty C, Plo I, Constantinescu SN. JAK inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms and other disorders. *F1000Res.* 2018 Jan 17;7:82.

Le développement de thérapies ciblées dans la leucémie myéloblastique aigüe

The development of targeted therapies in acute myeloblastic leukemia

Violaine Havelange

Le développement des techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS pour *next-generation sequencing*) dans la prise en charge des patients souffrant de leucémie myéloblastique aigüe (LMA) a permis de découvrir de nouvelles mutations impliquées dans la leucémogénèse mais a également permis d'initier des essais thérapeutiques avec de nouveaux traitements ciblés pour certains patients. Nous discuterons des inhibiteurs des mutations FLT3 et IDH1,2.

Le gène *FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3)* code pour un récepteur tyrosine kinase transmembranaire qui est exprimé normalement dans la cellule souche hématopoïétique ou dans les cellules progénitrices (1). Un ligand FLT3 se fixe sur le récepteur et active celui-ci; ce qui promeut la survie, la prolifération cellulaire et la différenciation de la cellule via l'activation de voies de signalisation. Des mutations du gène FLT3 sont détectées chez 30% des patients avec une LMA. Ces mutations entraînent une activation constitutive du récepteur et une prolifération et survie anormale de la cellule leucémique. La duplication interne en tandem (FLT3-ITD) est la plus fréquente des mutations de ce gène et confère aux patients un pronostic péjoratif soit un risque de rechute majoré et une survie raccourcie (2). L'implication pronostique de la mutation du domaine tyrosine kinase (FLT3-TKD) n'est pas élucidée.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase de FLT3 de 1^{ère} génération (tels que lestaurtinib, sunitinib, sorafenib, et midostaurine) sont des inhibiteurs de multiples kinases. Ils ont été utilisés en monothérapie chez des patients en rechute et ont montré une activité anti-leucémique de courte durée et beaucoup de toxicité en combinaison avec la chimiothérapie standard. La midostaurine a récemment été administrée en 1^{ère} ligne de traitement, en association avec la chimiothérapie standard chez des patients avec une LMA et une mutation de FLT3 (3). L'étude RATIFY a cependant mis en évidence une amélioration significative de la survie et une diminution significative du risque de rechute chez les patients ayant reçu de la midostaurine. L'adjonction de midostaurine semble bénéfique quel que soit le type de mutation de FLT3 et peut-être même chez les patients sans mutation de FLT3. La midostaurine est actuellement remboursée en Belgique depuis le 1^{er} octobre 2018.

Des inhibiteurs de FLT3 de seconde génération (tels que gilteritinib, crenolanib et quizartinib) avec davantage de spécificité semblent avoir une meilleure activité anti-leucémique. Le gilteritinib en monothérapie a été utilisé dans une étude de phase 1/2 chez 252 patients adultes réfractaires ou en rechute et a permis d'obtenir une

rémission complète ou partielle chez 40% des patients (4). Le quizartinib en monothérapie a également été testé chez 333 patients en rechute ou réfractaires et a permis d'obtenir une rémission chez 74-77% d'entre eux (5). Le quizartinib a montré un effet cytotoxique mais également de différenciation chez certains patients. Les effets secondaires de ces inhibiteurs de FLT3 étaient généralement supportables. Une toxicité digestive, hépatique et cardiaque a surtout été mise en évidence. Les difficultés principales sont la survenue de résistances dues à une persistance de FLT3 non muté, à une concentration inadéquate de l'inhibiteur dans le plasma ou à l'acquisition de mutations dans le domaine tyrosine kinase ou de mutations dans d'autres gènes impliqués dans d'autres voies de signalisation (6,7).

Le gène *IDH (isocitrate déshydrogénase)* code pour une enzyme impliquée dans divers processus cellulaires dont l'adaptation à l'hypoxie, la déméthylation des histones et les modifications de l'ADN. IDH2 est une enzyme localisée dans la mitochondrie et participe au cycle de Krebs. Une mutation d>IDH2 est détectée chez 12% des patients et une mutation d>IDH1 chez 6-10% des patients souffrant de LMA (8). Ces mutations sont responsables de la synthèse anormale de 2-hydroxyglutarate qui résulte en une hyperméthylation de l'ADN et des histones et en un blocage de la différenciation cellulaire.

L'enasidenib est un inhibiteur oral sélectif d>IDH2 muté. Une étude de phase I/II chez des patients avec une LMA en rechute ou réfractaire a mis en évidence un taux de réponse de 40% avec une durée médiane de réponse de 5.8 mois (9). Ces réponses étaient associées à une différenciation et maturation cellulaire. La survie médiane chez les patients en rémission était de 19.7 mois. Des effets secondaires de type hyperbilirubinémie ou syndrome de différenciation ont été observés. L'enasidenib semble bien toléré et induit des réponses hématologiques et moléculaires chez les patients en rechute (10). Des résistances suite à l'apparition de nouvelles mutations dans le gène IDH2 ont malheureusement récemment été démontrées chez deux patients en rechute après une rémission sous enasidenib (11).

L'ivosidenib est un inhibiteur oral d>IDH1 muté. Une étude de phase I a montré chez les patients avec une LMA en rechute ou réfractaires (n=179), un taux de réponse chez 40% d'entre eux avec une durée médiane de réponse de 8.2 mois. Une rémission moléculaire a été obtenue chez 21% des patients en rémission complète. Trois patients ont présenté une toxicité sévère à savoir un allongement

de l'intervalle QT, un syndrome de différenciation ou une toxicité hématologique (12).

Les études faites avec les inhibiteurs des mutations de FLT3 ou d'IDH montrent des résultats très prometteurs pour la prise en charge des patients souffrant de LMA. Ces 2 types d'inhibiteurs entraînent une différenciation du clone leucémique mais des réponses moléculaires (disparition du clone muté) chez peu de patients en monothérapie. Les études cliniques actuelles tentent de combiner ces thérapies ciblées avec un traitement anti-leucémique prouvé pour non seulement améliorer le taux de réponse mais également prolonger la réponse chez les patients porteurs de la mutation ciblée.

RÉFÉRENCES

1. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019 Jan 16.
2. Döhner H, Estey E, Grimwade D, *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017 Jan 26;129(4):424-447.
3. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, *et al.* Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):454-464.
4. Perl AE, Altman JK, Cortes J, Smith C, Litzow M, Baer MR, *et al.* Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18:1061-75.
5. Cortes J, Perl AE, Döhner H, Kantarjian H, Martinelli G, Kuvshinov T, *et al.* Quizartinib, an FLT3 inhibitor, as monotherapy in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:889-903.
6. Smith CC, Wang Q, Chin CS, *et al.* Validation of ITD mutations in FLT3 as a therapeutic target in human acute myeloid leukaemia. *Nature*. 2012 Apr 15;485(7397):260-3.
7. Zhang H, Savage S, Schultz AR, *et al.* Clinical resistance to crenolanib in acute myeloid leukemia due to diverse molecular mechanisms. *Nat Commun*. 2019 Jan 16;10(1):244
8. Medeiros BC, Fathi AT, DiNardo CD, *et al.* Isocitrate dehydrogenase mutations in myeloid malignancies. *Leukemia*. 2017;31(2):272-281.
9. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, *et al.* Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017 Aug 10;130(6):722-731.
10. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, *et al.* Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib. *Blood*. 2018 Dec 3. pii: blood-2018-08-869008
11. Intlekofer AM, Shih AH, Wang B, *et al.* Acquired resistance to IDH inhibition through trans or cis dimer-interface mutations. *Nature*. 2018 Jul;559(7712):125-129
12. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, *et al.* Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25):2386-2398.

INNOVATIONS 2018 EN ONCOLOGIE

Il n'y a pas eu de révolution en 2018 en oncologie. Par contre, nous avons la confirmation de l'importance de la place de l'immunothérapie dans le traitement des patients atteints de certains cancers. Les anticorps anti-PD1 deviennent un standard dans le traitement du cancer tête et cou, du rein, du poumon, de la vessie, des mélanomes et des carcinomes spino-cellulaires cutanés. Les données plus matures de survie avec les anticorps anti-PD1 nous font espérer que nous pourrions guérir certains patients métastatiques. Parmi les thérapies ciblées, les inhibiteurs PARP ont la plus grande efficacité en terme d'augmentation de la survie sans progression. Ces inhibiteurs bloquent un des deux mécanismes de réparation de l'ADN, et sont actifs chez toutes les patientes récidivant d'un cancer de l'ovaire ayant répondu à une chimiothérapie à base de sel de platine. Nous assistons aujourd'hui à une nouvelle amélioration du pronostic de vie de nos patients grâce à l'utilisation de ces médicaments à un stade plus précoce, en prévention de la récurrence après une chirurgie réalisée à visée curative chez des patients à haut risque de rechute. Tous ces traitements sont disponibles à l'Institut Roi Albert II ainsi que de nouveaux traitements encore à l'étude qui seront probablement les traitements standard de demain.

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

MOTS-CLÉS ► Immunothérapie, thérapies ciblées, anti-PD1, inhibiteurs de PARP

Improved patients' prognosis by using innovative treatments at earlier stages

There has been no revolution in the oncology field in 2018. We have, however, been able to further confirm the major benefits of immunotherapy for patients with metastatic cancers. Anti-PD1 antibodies have now become the standard of treatment for head and neck cancers, bladder cancers, melanoma, lung carcinomas, kidney cancers, and cutaneous spinocellular carcinomas. Based on mature survival data, we'll likely be able to cure numerous metastatic cancer patients. Amongst targeted therapies, PARP inhibitors will possibly be more effective in terms of increased progression-free survival. These inhibitors block one of the two DNA repair mechanisms and are active in ovarian cancer patients responding to platinum salt-based chemotherapy. At present, we are witnessing another prognosis improvement in our patients, as a consequence of using these agents at earlier stages and preventing relapse after curative surgery in patients at high-risk of relapse. At the King Albert II Cancer Institute, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels, these treatments are now available, as are other new treatments still being investigated, which may become the standard of care in the future.

KEY WORDS

Immunotherapy, targeted therapies, anti-PD1 antibodies, PARP inhibitors

SOMMAIRE

Amélioration du pronostic des patients grâce à l'utilisation de thérapeutiques innovantes dans des stades plus précoces

AFFILIATIONS

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

CORRESPONDANCE

Pr Jean-François Baurain
jf.baurain@uclouvain.be

Amélioration du pronostic des patients grâce à l'utilisation de thérapeutiques innovantes dans des stades plus précoces

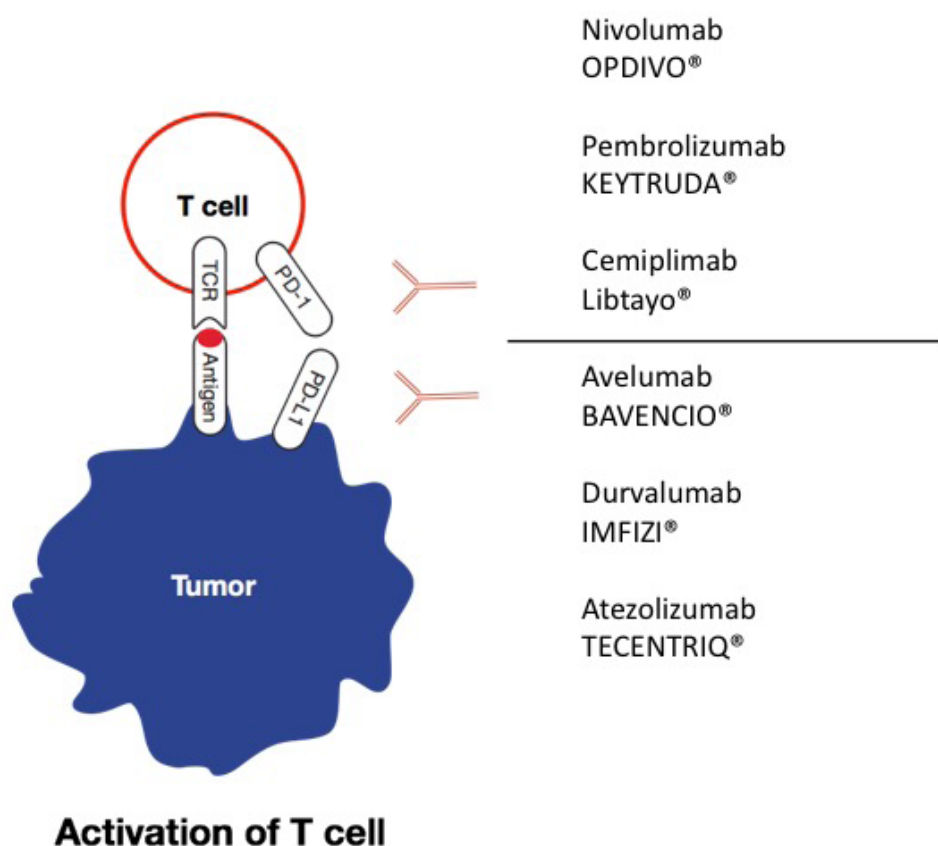
INTRODUCTION

L'immunothérapie par inhibition des points de contrôle immunitaire (PD-1/PD-L1) est devenu un traitement standard dans de nombreux cancers parfois même en première intention (Figure 1). Ce traitement améliore de façon très significative le pronostic de certains malades. Ils ont une toxicité bien spécifique de type auto-immune qui peut être grave voire fatale si elle n'est pas reconnue précocement et pris en charge correctement. L'éventail des thérapies ciblées ne cesse de grandir. Outre les inhibiteurs des tyrosines kinases bloquant la transduction intracellulaire du signal, d'autres concepts existent tels que les inhibiteurs du cycle cellulaire (CDK4/6) ou de la létalité synthétique (PARP). Tous ces médicaments amènent des bénéfices de survie pour nos patients tout en maintenant une excellente qualité de vie.

FOCUS SUR LE CANCER DU SEIN

Dans le cancer du sein hormonodépendant métastatique, les oncologues médicaux disposent à présent de plusieurs molécules appartenant à la classe thérapeutique des inhibiteurs de CDK4/6, qui bloquent le cycle cellulaire. Pour rappel, ces médicaments, lorsqu'ils sont administrés en combinaison avec une hormonothérapie, doublent environ la durée de survie sans progression par rapport à une hormonothérapie seule. Le palbociclib était déjà remboursé en Belgique depuis le 1^{er} décembre 2017. Son cousin, le ribociclib, est quant à lui remboursé depuis le 1^{er} août 2018, et l'abémaciclib a introduit un dossier de demande de remboursement. Du point de vue de la recherche clinique, plusieurs études tentent de déterminer quel sous-groupe de patientes n'a pas besoin de ces médicaments, relativement peu toxiques mais très coûteux.

FIGURE 1. Régulation de l'activité des lymphocytes par PD-1



Lorsque 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 PD-1 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.

D'autre part, des études cliniques de grande ampleur (plus de 4.000 patientes chacune) tentent de démontrer l'intérêt de ces traitements en situation adjuvante, afin de réduire le risque d'apparition ultérieure de métastases (études PALLAS pour le palbociclib, NATALEE pour le ribociclib et MonarchE pour l'abémaciclib).

Toujours dans le cancer du sein hormonodépendant métastatique, l'alpélisib, un inhibiteur de PI3K, a démontré une augmentation de la survie sans progression lorsqu'il était donné en combinaison avec le fulvestrant, en comparaison au fulvestrant seul, chez les patientes dont la tumeur est porteuse d'une mutation sur le gène PIK3CA. L'association fait passer la survie sans progression médiane de 5,7 à 11,0 mois par rapport à l'hormonothérapie seule (étude SOLAR-1, ESMO 2018). La recherche de mutations dans le gène PIK3CA deviendra donc bientôt indispensable dans ce sous-type tumoral.

Dans le cancer du sein précoce, non métastatique, un nouveau concept a le vent en poupe, celui du traitement d'intensification en cas de mauvaise réponse au traitement néoadjuvant. Ainsi, dans le cancer du sein HER2 positif, après une chimiothérapie néoadjuvante administrée en combinaison avec du trastuzumab, le traitement médicamenteux adjuvant après chirurgie comportait jusqu'à présent uniquement la poursuite du trastuzumab jusqu'à une durée totale d'un an, en combinaison éventuellement avec une hormonothérapie si la tumeur exprimait les récepteurs hormonaux. L'étude KATHERINE s'est intéressée aux patientes dont la tumeur n'avait pas complètement disparu grâce à la chimiothérapie néoadjuvante combinée au trastuzumab (1). Dans cette étude de phase 3, 1.486 patientes ont été randomisées soit dans le bras standard (poursuite du trastuzumab), soit dans le bras interventionnel (traitement par 14 cycles de trastuzumab emtansine, une chimiothérapie ciblant spécifiquement les cellules HER2 positives administrée toutes les 3 semaines). Le risque de récurrence de cancer du sein infiltrant ou de décès était 50% plus faible dans le groupe des patientes ayant reçu le trastuzumab emtansine, avec une estimation de la probabilité de ne pas avoir de cancer invasif à 3 ans de 88,3% dans le bras trastuzumab emtansine contre 77,0% dans le bras trastuzumab.

Enfin, avec beaucoup de retard par rapport à d'autres types tumoraux, l'immunothérapie a enfin fait une percée dans le cancer du sein, et en particulier dans le cancer du sein triple négatif. L'étude IMPASSION130 est une étude de phase 3 dans laquelle 451 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif en première ligne de traitement métastatique ont été randomisées (2). Toutes se sont vu proposer une chimiothérapie par taxanes (le nab-paclitaxel, qui a l'avantage de ne pas requérir de prémédication par corticoides, mais qui n'est pas une chimiothérapie administrée de façon standard dans le cancer du sein), en association pour la moitié d'entre elles avec de l'atézolizumab (un anticorps monoclonal dirigé contre le PD-L1), vs placebo. Les patientes ayant

bénéficié de l'atézolizumab avaient une survie sans progression de 7,2 mois, vs 5,5 mois pour les autres, soit un gain statistiquement significatif (HR 0,80, IC95% 0,69-0,92, p=0,002) mais somme toute assez modeste de moins de 2 mois. L'avantage en survie sans progression était un peu plus marqué dans le sous-groupe des patientes chez qui on retrouvait une expression de PD-L1 sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (7,5 vs 5,0 mois). La survie globale quant à elle était de 21,3 mois avec l'atézolizumab vs 17,6 mois avec le placebo, avec une différence nettement plus marquée si on ne considérait que les patientes dont les tumeurs étaient PD-L1 positives (25,0 mois vs 15,5 mois).

FOCUS SUR LES CANCERS DES VOIES AÉRODIGESTIVES SUPÉRIEURES

Le cancer épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures (cancer de la tête et du cou ou cancer ORL) représente la 7^{ème} cause de cancer et touche 600000 patients par an dans le monde. Il existe deux causes à ce cancer. L'abus d'alcool et de tabac reste la première étiologie en Belgique et provoque des cancers de la cavité orale, de l'hypopharynx, de l'oropharynx et du larynx. Le Papilloma virus humain (HPV) virus est responsable de 20 à 40% des cancers localisés au niveau de l'oropharynx. Les cancers induits par le virus HPV ont meilleur pronostic que les cancers dû à l'alcool et au tabac.

Lorsque le cancer des voies aérodigestives supérieures reste localiser à la sphère ORL (c'est-à-dire envahissement d'un des sites anatomiques sus-mentionnés avec ou sans adénopathies régionales), un traitement à visée curative incluant de la radio(chimio)thérapie et/ou de la chirurgie est préconisé. Le choix du traitement repose sur la localisation de la tumeur primitive, le stade de la maladie et aussi l'expertise du centre. Cependant, malgré ce traitement multimodal lourd, seulement la moitié des patients sera guéri. Lorsque la maladie rechute, elle est généralement incurable (médiane de survie 15 mois). Le traitement standard comprend une chimiothérapie à base de platine combiné à du cetuximab (anticorps monoclonal contre le récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR)) et lors de la progression un traitement d'immunothérapie ciblant PD-1.

En 2018, les progrès suivants ont été faits

1) CENTRES D'EXPERTISE

En Belgique, le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), le Registre du cancer et le Collège d'oncologie ont mené un travail de fond pour améliorer la qualité des soins aux patients atteints de cancer. La dernière étude en date porte sur les cancers de la tête et du cou. Un ensemble d'indicateurs de qualité et d'objectifs à atteindre a été défini avec l'aide d'experts de terrain, et les soins délivrés

dans les hôpitaux belges ont ensuite été évalués sur cette base. Le KCE a démontré que les chances de survie sont significativement plus élevées dans les hôpitaux qui traitent, par an, plus de 20 patients atteints de ce type de cancers. Le KCE recommande donc de centraliser le traitement de ces cancers dans les hôpitaux disposant de l'expertise nécessaire, comme cela vient d'être décidé pour la chirurgie des cancers de l'œsophage et du pancréas.

2) CANCER DE L'OROPHARYNX INDUIT PAR LE VIRUS HPV

Le cancer de l'oropharynx est souvent traité soit par radiothérapie (stade localisé) soit par une combinaison de radiochimiothérapie (stade localement avancé = tumeur supérieure à 4 cm ou présence d'adénopathie(s)). Le cancer de l'oropharynx causé par le virus HPV augmente en fréquence dans notre pays et est de bien meilleur pronostic que le celui induit par l'alcool et le tabac avec des taux de guérison pouvant atteindre 80%. Le traitement de radiochimiothérapie est toxique. Plusieurs équipes ont dès lors proposé d'essayer de réduire l'intensité du traitement du cancer de l'oropharynx HPV positif en remplaçant la chimiothérapie (cisplatine) par du cetuximab (anti-EGFR). Ceci dans le but de garder la même efficacité tout en diminuant la toxicité.

L'étude « De-ESCALaTe » a inclus 334 patients atteints du cancer de l'oropharynx HPV positif (3). Les patients étaient randomisés entre une radiochimiothérapie classique avec du cisplatine versus une la même radiothérapie combinée au cetuximab. Après deux ans de suivi, la toxicité s'est révélée être similaire entre les deux groupes. Cependant, le taux de survie à deux ans étaient supérieurs pour les patients traités par radiochimiothérapie : 97.5 versus 89.4%. Des résultats similaires ont été montrés par une équipe américaine (4). Le traitement standard pour les patients présentant un cancer de l'oropharynx HPV positif localement avancé reste donc une combinaison de radiothérapie et de chimiothérapie à base de cisplatine.

3) CANCER ORL EN RECHUTE

L'immunothérapie à base d'anticorps visant l'axe PD1/PD-L1 a révolutionné le traitement du cancer au cours de ces dernières années. L'activation de cette voie peut bloquer l'activité des lymphocytes T activés théoriquement capables d'éliminer les cellules tumorales. Nous savions déjà que le nivolumab ou le pembrolizumab, deux anticorps monoclonaux ciblant PD-1 exprimés à la surface des lymphocytes T activés, augmentaient la survie des patients atteints d'une tumeur ORL progressant après un traitement par un dérivé platine.

La surexpression de PD-L1 sur la tumeur permet de sélectionner une population de patients ayant une plus grande probabilité de répondre aux anticorps anti-PD1/PD-L1. Une étude a inclus des patients en rechute et les a

randomisés entre 3 traitements : cisplatine/5-Fluorouracil/cetuximab (= bras standard) versus Cisplatine/5-Fluorouracil/pembrolizumab versus pembrolizumab seul (5). Cette étude a montré que, pour les patients dont la tumeur surexprime PD-L1 de façon significative, le pembrolizumab en monothérapie était supérieur à la chimiothérapie (médiane de survie 14.9 mois vers 10.7 mois, $p=0.0007$). Dans la population totale incluant aussi les patients ayant une tumeur avec une faible ou une absence d'expression de PD-L1, la chimiothérapie/pembrolizumab s'est révélée plus efficace que la chimiothérapie/cetuximab (médiane de survie : 13 mois versus 10.7 mois, $p=0.0034$). Le pembrolizumab fait donc maintenant partie de notre arsenal thérapeutique pour traiter les patients en rechute.

FOCUS SUR LES CANCERS DES VOIES UROGÉNITALES

Cette année, les avancées principales ont été faites dans le cancer du rein (carcinome rénal ou hypernéphrome) en rechute métastatique. Classiquement, on divise les patients en rechute métastatique en 3 groupes pronostiques en se basant sur les facteurs péjoratifs suivant : indice de Karnofsky < 80, anémie, hypercalcémie, neutropénie, thrombocytose, et moins d'un an entre le diagnostic initial et l'apparition de métastases. Les patients n'ayant aucun de ces facteurs sont classés dans le groupe de « pronostic favorable » (médiane de survie > 48 mois) ; les patients avec un ou deux facteurs, dans le groupe de « pronostic intermédiaire » (médiane de survie: 30 mois) ; les patients avec trois facteurs ou plus, dans le groupe de « pronostic pauvre » (médiane de survie : 6 mois). Le traitement standard du carcinome rénal métastatique en première ligne était le sunitinib ou le pazopanib, deux molécules bloquant le facteur de croissance vasculaire (VEGF, inhibiteur de l'angiogenèse). En cas de progression sous un de ces traitements deux approches étaient possibles soit le cabozantinib, une molécule qui bloque également la voie du VEGF mais aussi MET, ou le nivolumab, un anticorps bloquant PD-1.

En première ligne métastatique, le nivolumab associé à l'ipilimumab (anticorps anti-CTLA4, immunothérapie) a été comparé au traitement standard le sunitinib (6). Plus de 1000 patients ont été randomisés. L'objectif primaire de l'étude était la survie globale, la survie sans progression de la maladie, le taux de réponse objectif dans le groupe de patients de pronostic pauvre ou intermédiaire. La combinaison nivolumab/ipilimumab a montré augmenter la survie pour les patients des groupes « intermédiaire ou pauvre » : médiane de survie non atteinte pour le bras immunothérapie versus 26 mois pour le bras sunitinib ($p<0.001$). Le taux de réponse objective et le temps sans progression de la maladie étaient aussi supérieurs dans le bras immunothérapie. Par contre, en ce qui concerne le groupe de pronostic favorable, le sunitinib semblait garder un avantage.

La combinaison d'immunothérapie et d'inhibiteur du VEGF est également étudiée en première ligne métastatique. La combinaison d'axitinib (inhibiteur du VEGF) avec l'avelumab (anticorps bloquant PD-L1) a été comparée au bras standard le sunitinib dans une étude qui a inclus 886 patients (7). L'objectif primaire de l'étude était le temps sans progression de la maladie (PFS) pour les patients dont la tumeur exprimait PD-L1. La combinaison anti-VEGF et anti-PD-L1 s'est révélée supérieure dans la population globale et dans le groupe de patients dont la tumeur surexprimait PD-L1 (Population globale : PFS médiane 13,8 mois versus 8,4 mois, $p = 0.0001$; population avec surexpression PD-L1 : 13,8 mois versus 7,2 mois, $p < 0.0001$). Les données de survie ne sont pas encore disponibles. D'autres associations de ce type sont en cours d'étude.

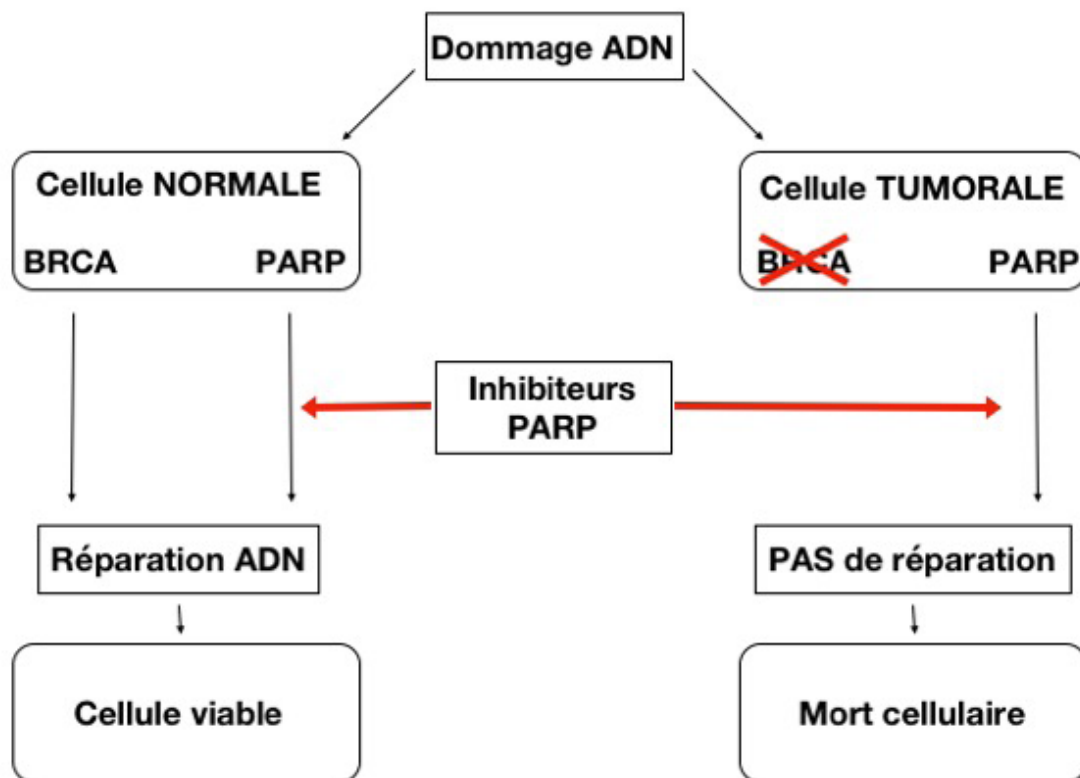
FOCUS SUR LES CANCERS DE L'OVAIRE

Les voies de réparation de l'ADN sont essentielles pour les cellules tumorales (Figure 2). 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 rucaparib.

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

FIGURE 2. Mécanisme de la létalité synthétique avec PARP et BRCA



Il existe deux mécanismes de réparation de l'ADN. L'un est médié par PARP c'est le BER (Base Excision Repair) et l'autre par BRCA c'est le HR (Homologous Recombination). Dans les cellules normales, les deux mécanismes peuvent réparer les dommages de l'ADN et même l'inhibition de PARP ne l'empêche pas. La cellule reste en vie. Par contre dans les cellules tumorales où il y a une inactivation de BRCA, un inhibiteur de PARP va stopper toute réparation de l'ADN, la cellule va donc mourir, c'est ce que l'on appelle la létalité synthétique.

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 (8). Dans cette étude, les patientes porteuses d'une mutation sur les gènes *BRCA1* ou *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 montre que le niraparib offre également un bénéfice de survie aux femmes non BRCA muté. Plus de 500 patientes ayant un cancer de l'ovaire récidivant et répondant aux sels de platine ont été randomisées entre le niraparib et un placebo, qu'elles soient porteuses ou non d'une mutation germinale de *BRCA1/2* (9). 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'était la première fois qu'un tel bénéfice était observé dans cette maladie. Ceci a maintenant été montré avec l'olaparib (SOLO2) et le rucaparib (ARIEL3) (10,11). Ces médicaments sont disponibles pour ces patientes.

Les inhibiteurs de PARP ont été testés comme traitement de maintenance chez les patientes après une chimiothérapie de première ligne et une chirurgie de cytoréduction maximale. Nous attendons les résultats de l'étude PRIMA dans laquelle le niraparib est proposé chez toutes les femmes mais à l'ESMO nous avons eu les résultats de l'étude SOLO-1 pour les femmes présentant une mutation germinale *BRCA1/2*. Les résultats sont impressionnants (12). Un total de 391 patientes ayant répondu à une chimiothérapie de première intention et ayant subi une chirurgie de cytoréduction maximale R0 ont été randomisées entre l'olaparib et le placebo. Toutes ces femmes avaient une mutation germinale de *BRCA1/2* sauf 2 qui avaient une mutation somatique. La survie sans progression était améliorée de 70% après un suivi médian de 41 mois. Mieux encore le risque de décès était amélioré de 70% avec une survie de 3 ans passant de 27% à 60% (HR 0,3 ; IC 0,21 to 0,41 ; $p<0,001$). Nous attendons avec une grande impatience de pouvoir utiliser l'olaparib chez ces patientes.

FOCUS SUR LE MÉLANOME

Le traitement standard de la maladie métastatique reste une immunothérapie à base d'anticorps anti PD-1, nivolumab ou pembrolizumab. Pour les patients exprimant une mutation de BRAF V600, une double thérapie ciblée, inhibiteurs BRAF et MEK peut être proposée. Ces médicaments fonctionnent également et tout aussi bien chez les patients atteints de métastases cérébrales asymptomatiques et ne nécessitant pas de corticoides. Le pronostic de survie des patients a augmenté ces dernières années de façon considérable en passant d'une médiane de 6 mois à 39 mois (étude KEYNOTE-006, ASCO 2018). Cependant, presque 60%

des patients atteints d'un mélanome métastatique ne répondent pas à une immunothérapie. Il semble que la réponse à l'immunothérapie et aux thérapies ciblées est d'autant meilleure que la charge tumorale soit plus faible et la maladie moins agressive. Dès lors, ces médicaments ont été testés chez des patients opérés mais à haut risque de rechute afin de prévenir une récurrence locale ou à distance, c'est ce que l'on appelle un traitement adjuvant.

Pour les patients atteints d'un envahissement ganglionnaire, soit un stade III, nous pouvons diminuer le risque de rechute et de décès grâce à un traitement adjuvant. En 2016, il avait été montré que l'ipilimumab, un anticorps anti CTLA-4 (un autre point de contrôle immunitaire), pouvait augmenter la survie à 5 ans de 11% des patients atteints d'un mélanome stade III traités par chirurgie mais à haut risque de rechute (65,4% vs 54,4% ; HR=0,72 ; $p=0,001$). En 2017 à l'ESMO, les résultats d'une autre étude en situation adjuvante ont été présentés (13). Neuf cent six patients ont été randomisés entre l'administration d'un anticorps anti PD-1, le nivolumab, ou d'un anticorps anti CTLA-4, l'ipilimumab. La survie sans rechute à 1 an est améliorée de 10% en faveur du nivolumab (71% vs 61% ; HR=0,65 ; $p<0,0001$) et au prix d'une toxicité beaucoup moins grande. Cette année, les résultats de l'étude EORTC comparant le pembrolizumab à un placebo a également été présenté (14). Après un suivi médian de 15 mois, il a été montré que le pembrolizumab diminuait de 43% le risque de récurrence ($p<0,001$) par rapport au placebo. Nous attendons encore les résultats de survie globale avec les anticorps anti-PD1 mais les résultats d'amélioration de la survie sans rechute sont tels que c'est devenu en 2018 un traitement standard remboursé pour tous les patients atteints d'un mélanome de stade 3 complètement réséqué. L'autre traitement adjuvant standard sera les inhibiteurs MEK associés aux inhibiteurs BRAF pour les patients présentant une mutation BRAF V600 (15). La survie sans rechute à 3 ans est augmentée de 19% (58% vs 39% ; HR=0,47 ; $p<0,001$) et la survie globale à 3 ans de presque 10% (86% vs 77%, HR=0,57 ; $p=0,0006$). Ces inhibiteurs sont disponibles.

RÉFÉRENCES

1. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, *et al*; KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 5 Epub ahead of print
2. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, *et al*; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2108-2121
3. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, *et al*; De-ESCALaTE HPV Trial Group. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019 ;393(10166):51-60.

4. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, *et al.* Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393(10166):40-50.
5. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, De Castro Jr G *et al.* First-line pembrolizumab for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): interim results from the phase 3 KEYNOTE-048 study. *Annals of Oncology*. Volume 29 Supplement 8 October 2018
6. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, *et al.*; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 5;378(14):1277-1290.
7. Motzer RJ, Penkov K, Haanen JBA G, Rini BI, Albiges L, Campbell MT, *et al.* A randomized, phase III study of avelumab + axitinib vs sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC) *Annals of Oncology*. Volume 29 Supplement 8 October 2018
8. 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):852-6
9. 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.
10. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, *et al.*; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1274-1284.
11. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, *et al.*; ARIEL3 investigators. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Oct 28;390 (10106):1949-1961.
12. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, *et al.*. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2495-2505.
13. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, *et al.*; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824-1835.
14. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, *et al.* Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1789-1801
15. Long GV, Hauschild A, Santinami M, *et al.* Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1813-1

INNOVATIONS 2018 EN PNEUMOLOGIE

La voie la plus avancée vers un traitement plus fondamental de la mucoviscidose est celle des modulateurs. En fonction du type de mutations de chaque patient, ils visent à remédier en partie au défaut de synthèse et/ou de fonction de la protéine CFTR. L'arrivée de correcteurs de deuxième génération marque un tournant. Des études de phase II de trithérapies les intégrant révèlent des bénéfices très spectaculaires en termes de fonction respiratoire. Ces bénéfices rejailliront sur la qualité de vie et le pronostic. Dans moins de cinq ans, la grande majorité des patients belges devraient pouvoir en bénéficier.

Olivier Lebecque¹, Teresinha Leal², Patrick Lebecque³

MOTS-CLÉS ► Mucoviscidose, modulateurs, CFTR, VX-445, VX-659

Cystic fibrosis: The era of CFTR modulators

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators are small molecules aimed at improving CFTR function by specifically targeting the different classes of CFTR mutations. Recent Phase II studies of triple therapy, including new generation correctors, have demonstrated spectacular improvements in forced expiratory volume in 1s (FEV1), likely to translate into improved quality of life and increased life expectancy. Within the next 5 years, a highly effective CFTR modulator therapy will probably be approved for most cystic fibrosis patients, including those carrying at least one copy of the F508del mutation (88% of Belgian patients). Patients with well-preserved lungs will benefit most from these treatments.

KEY WORDS

Cystic fibrosis, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), modulators, VX-445, VX-659

SOMMAIRE

Mucoviscidose : le tournant des modulateurs

AFFILIATIONS

- ¹ Université catholique de Louvain
CHU UCL Namur-Site Godinne
Département de Radiologie Avenue Dr G
Thérassé 1, 5530, Yvoir, Belgium
- ² Institut de recherche expérimentale et clinique,
Toxicologie et pharmacologie appliquée.
Cliniques universitaires Saint-Luc,
Université catholique de Louvain, 10 Avenue
Hippocrate 1200 Bruxelles, Belgique
- ³ Unité de Pneumologie pédiatrique &
Mucoviscidose,
Cliniques universitaires Saint-Luc,
Université catholique de Louvain, 10 Avenue
Hippocrate 1200 Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

Pr. Patrick Lebecque, MD, Ph D
Université catholique de Louvain - Cliniques
universitaires Saint-Luc - Unité de pneumologie
pédiatrique et Mucoviscidose
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Brussels, Belgium,
Tel.: +32 2 7641939, Fax: +32 2 7648906
E-mail address: Patrick.Lebecque@uclouvain.be

What is already known about the topic?

CFTR modulators are currently the privileged research path towards a more fundamental treatment of cystic fibrosis.

What does this article bring up for us?

Highly effective combinations of CFTR modulators, including new generation correctors, will probably become available within the next 5 years and benefit to most Belgian patients with cystic fibrosis.

Que savons-nous à ce propos ?

Les modulateurs de la protéine CFTR sont actuellement la voie privilégiée de recherche d'un nécessaire traitement plus fondamental de la mucoviscidose.

Que nous apporte cet article ?

Des associations de modulateurs intégrant un correcteur de seconde génération promettent un traitement spectaculairement efficace de l'atteinte respiratoire dont devraient pouvoir bénéficier d'ici moins de 5 ans la grande majorité des patients belges.

Mucoviscidose : le tournant des modulateurs

Olivier Lebecque, Teresinha Leal, Patrick Lebecque

INTRODUCTION

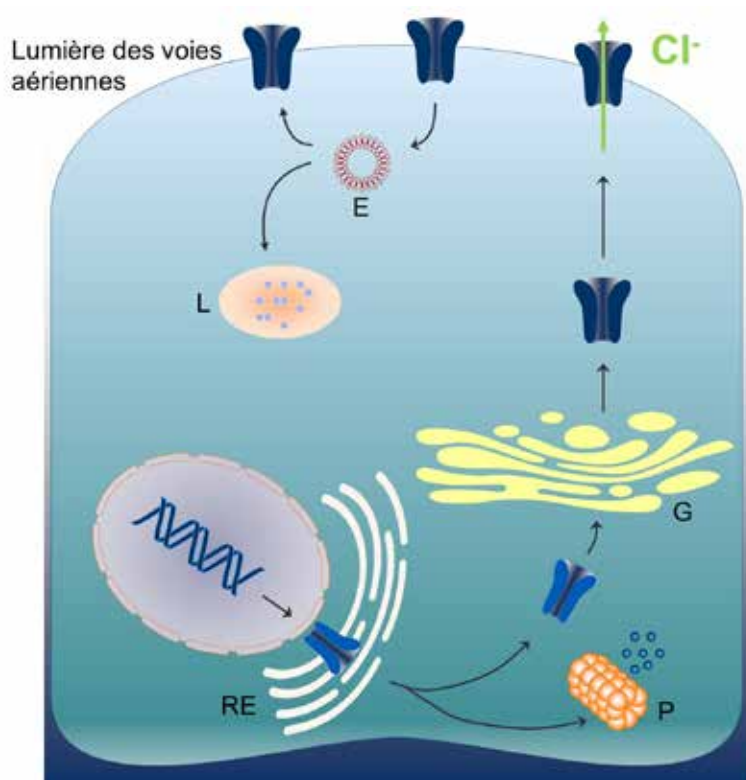
La mucoviscidose est la maladie héréditaire grave la plus fréquente parmi les populations d'origine caucasienne. Transmise sur le mode autosomique récessif, elle implique la présence d'une mutation du gène *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*) sur chacun des 2 chromosomes 7 de chaque patient. Le gène a été découvert en 1989 et il code pour la protéine du même nom. La maladie affecte en Belgique environ 35 nouveaux nés par an (1/3.000). Dans les pays riches, un traitement symptomatique basé sur une meilleure compréhension de la maladie, a permis depuis les années 1960 une amélioration régulière, de 6 ans par décennie, de l'espérance médiane de vie. Au Royaume-Uni, une modélisation de ces progrès continus avait permis de prévoir qu'un nourrisson né en 2.000, diagnostiqué tôt et pris en charge immédiatement dans un bon Centre spécialisé (principal facteur de pronostic) avait une espérance de vie de l'ordre de 50 ans. Cette prédiction a depuis lors été validée (1). La maladie est cependant tellement hétérogène, y compris pour des patients présentant un même génotype *CFTR*, que ce chiffre déjà dépassé n'a le plus souvent pas de sens pour un patient donné. Le traitement symptomatique actuel est vital, complexe et très lourd : il dévore presque deux heures par jour en moyenne, au très long cours aujourd'hui, ce qui n'a pas d'équivalent à cette échelle dans la médecine. Il est onéreux : en 2012, le coût moyen de la maladie par patient était estimé aux alentours de 45.000 €/an dans des pays comme la France, l'Allemagne ou le Royaume-Uni (2,3). Son efficacité est certaine mais limitée : chez des enfants australiens dépistés en période néonatale et pris en charge immédiatement dans des centres spécialisés, la présence de bronchiectasies est quand même documentée dans plus de la moitié des cas dès l'âge de 5 ans (4). L'atteinte pulmonaire conditionne presque toujours le pronostic et en découvrir un traitement plus « fondamental » est donc une nécessité. Un tel traitement ambitionne de contrecarrer le plus tôt possible les conséquences cellulaires de l'anomalie génétique, bien en amont de ce que tente de faire le traitement symptomatique. Idéalement, il s'agit d'un traitement « léger » et bien toléré, à proposer à vie, dès le diagnostic, à des patients aux poumons indemnes qui échapperaient alors aux contraintes de l'actuel traitement symptomatique. La recherche en ce sens est très intense. Les voies envisagées sont multiples (5,6) et se diversifient encore. Parmi les stratégies capables de concerner tous les patients, indépendamment de leur génotype *CFTR*, se profilent notamment de récentes et fascinantes techniques d'édition de gène (7). Cependant, c'est une approche

pharmacologique ciblée en fonction du type de mutations de chaque patient qui est actuellement la plus fructueuse. Il s'agit de développer de petites molécules capables de restaurer au niveau des cellules épithéliales de la paroi des voies aériennes une fonction de la protéine CFTR suffisante pour empêcher les anomalies de microenvironnement ionique menant à un mucus respiratoire anormal, qui va stagner, s'infecter et donner lieu à une inflammation dommageable. De telles molécules sont regroupées sous le terme de « modulateurs ». Dans la population générale, 3 à 4% des personnes sont porteuses d'une mutation du gène *CFTR*, dont les parents de chaque patient. Ce statut est décrit comme celui de « porteur sain » : la fonction de la protéine CFTR chez eux avoisine 50 % de la fonction normale, sans conséquence respiratoire habituelle. Il est suggéré que restaurer chez les patients une activité de protéine CFTR à hauteur de 25-30 % de la valeur normale suffirait à éviter la cascade d'événements respiratoires délétères (8). En 2010, la documentation de l'efficacité spectaculaire de l'ivacaftor (Kalydeco®) chez les rares patients porteurs de la mutation G551D semblait valider cette approche (9). Il apparaît aujourd'hui réalistement probable que d'ici moins de 5 ans, des associations aussi efficaces de molécules de ce genre (« modulateurs ») pourront être proposées à plus de 90 % des patients (10). Cette perspective constitue l'objet du présent article.

MUTATIONS DU GÈNE *CFTR* : 6 PRINCIPALES CLASSES

La **figure 1** schématise le trajet de la protéine CFTR dans une cellule épithéliale respiratoire normale. Après sa synthèse, la protéine CFTR n'atteint le pôle apical de la cellule, où elle joue notamment le rôle d'un canal pour l'ion chlorure, qu'à la suite d'un processus complexe de maturation intracellulaire impliquant le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. Ce processus est soumis à un contrôle de qualité très strict : près de la moitié de la protéine synthétisée est normalement précocement dégradée, principalement par le système protéolytique ubiquitine – protéasome. En outre, le temps de résidence de la protéine fonctionnelle insérée dans la membrane apicale est court. À partir d'endosomes, cette protéine sera réinternalisée pour être soit réinsérée à la membrane, soit dégradée dans des lysosomes. À ce jour, quelque 2.000 mutations putatives du gène *CFTR* ont été répertoriées. Sur base notamment de données cliniques de plus de 89.000 patients, le projet CFTR2 vise à préciser la portée des plus fréquentes d'entre elles (11). Actuellement, les 400

FIGURE 1. Cheminement normal de la protéine CFTR dans une cellule épithéliale respiratoire

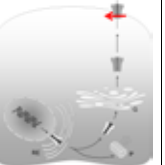
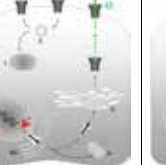


RE : réticulum endoplasmique
G : appareil de Golgi
P : protéasome
E : endosome
L : lysosome

mutations putatives les plus fréquentes ont été étudiées dans ce cadre (127 sont présentes sur moins de 10 allèles et seulement 78 sur au moins 50 allèles). Vingt mutations putatives (5%) ont été réfutées et reclassées comme des variants sans implications. En Belgique comme globalement au niveau mondial, la seule mutation très fréquente est la mutation F508del : 88% des patients sont chez nous porteurs d'au moins une copie de cette mutation et 48% sont homozygotes (12). Selon leurs conséquences sur la synthèse ou la qualité de la protéine CFTR, les mutations de ce gène sont catégorisées en six classes. Les classes I (absence de synthèse) et II (destruction prématurée et excessive d'une protéine bancale par les mécanismes intracellulaires de contrôle de qualité) ne permettent pas ou pratiquement pas sa présence au pôle apical des cellules. Dans la classe I, certaines mutations (classe Ia) ne permettent pas même de synthèse d'ARN messager. Elles sont parfois reprises sous les termes de Classe VII. Dans la classe III (trouble de régulation), la protéine anormale atteint sa localisation membranaire mais n'est pas fonctionnelle. Dans la classe IV (trouble de conductance), elle l'est partiellement. Dans la classe V (défaut quantitatif), la protéine est fonctionnelle mais sa quantité est trop faible. La classe VI inclut quelques rarissimes mutations donnant lieu à une protéine fonctionnelle mais avec un temps de

résidence dans la membrane réduit. Le tableau I récapitule ces caractéristiques et apporte pour chaque classe quelques exemples de mutations et un ordre de grandeur de la proportion de patients belges concernés (12,13). Les patients porteurs de deux mutations des classes I, II ou III présentent presque toujours une insuffisance pancréatique exocrine, parfois associée à un risque de cirrhose ou de diabète spécifique. Leur atteinte pulmonaire est « globalement » plus évolutive et leurs voies aériennes sont plus souvent chroniquement colonisées par *Pseudomonas aeruginosa* (14). Les termes de « formes sévères » sont parfois utilisés à leur sujet, par opposition aux « formes légères » que présenteraient les patients porteurs ayant au moins une mutation de classe IV ou V mais cette distinction a peu de sens à l'échelon individuel : le génotype CFTR prédit mal l'évolution respiratoire qui est également tributaire de facteurs d'environnement (dont la qualité des soins) et d'autres facteurs génétiques (gènes modificateurs). Conceptuellement pratique, cette catégorisation en six classes de mutations a plusieurs limites : i) elle est simpliste : une mutation donnée peut entraîner des conséquences qui relèvent de plusieurs classes (cf infra : exemple de la mutation F508del) ; ii) une même conséquence (dégradation accélérée pendant le processus de maturation) peut relever de mécanismes variés et deux

TABLEAU I. 6 classes de mutations du gène CFTR

Classe	Mutations à fonction minimale			Mutations à fonction résiduelle		
	I	II	III	IV	V	[VI]
Défaut	Synthèse	Maturation	Régulation	Conduction	Quantitatif	[Recyclage]
						
% de patients belges concernés	~ 15 % * (~ 2%)	~ 90 % * (~ 53%)	~ 4 % * (~ 0.2%)	~ 3 % * (~ 0, ¥)	~ 5 % * (~ 0, ¥)	
Exemple(s)	la) Pas d'ARN m : (variants de sites canoniques d'épissage, larges délétions, larges duplications) 1717-1G→A, 621+1G→T, 3659delC, dele 2,3 (21kb) lb) pas de protéine : (variant non-sens → codon stop) G542X, R553X, W1282X,	F508del N1303K, I507del	G551D G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D	R117H R334W, R347P	2789+5G→A 3849+10KbC→T, A455E	[N287Y, 4326delTC]

* Porteurs d'au moins une copie d'une mutation de cette classe (% de patients porteurs de 2 mutations de cette classe), ¥ : sans dépistage néonatal, la probabilité de diagnostiquer de tels patients est fort faible.

mutations de cette classe ne vont pas toujours répondre de la même manière à une même médication (exemple des mutations de classe II F508del et N1303K) iii) la plupart des mutations putatives sont très rares ou rarissimes et leurs conséquences exactes ne sont pas connues de manière précise.

LES MODULATEURS

Quatre types de modulateurs sont actuellement envisagés, isolément ou en associations.

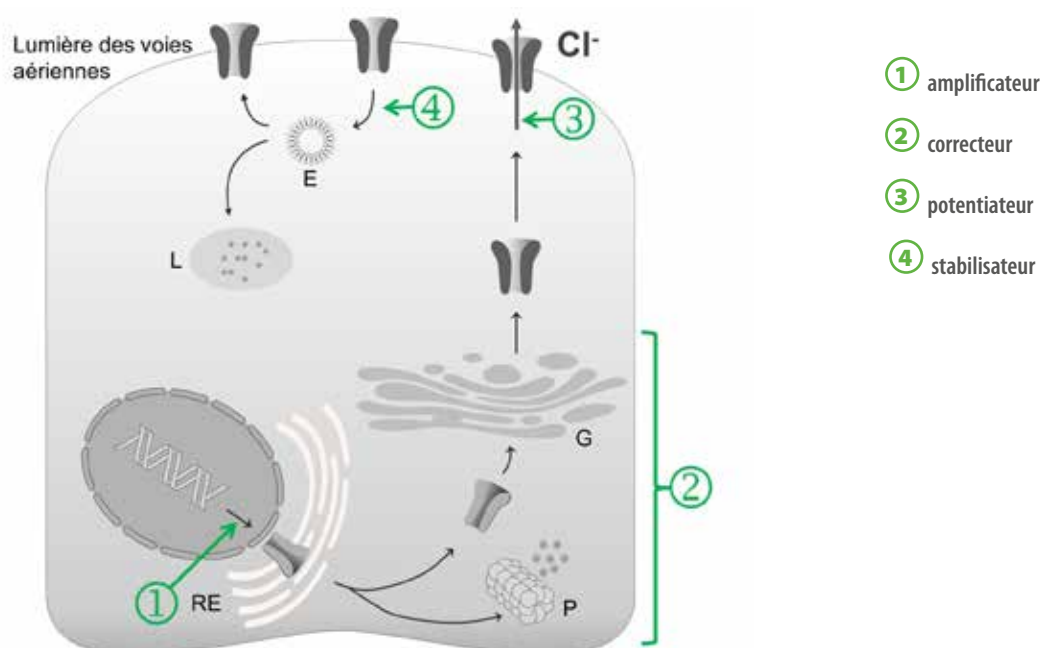
1. Les amplificateurs visent à augmenter la synthèse brute de protéine CFTR. Dans une toute récente étude randomisée, l'adjonction de PTI-428 chez des adultes homozygotes pour la mutation F508del sous Orkambi® améliore le VEMS de 5% en 4 semaines (15). Dans le cas de mutation de classe Ib, il faut concevoir des molécules capables de permettre la continuité de la synthèse de la protéine malgré la présence d'un signal d'arrêt prématuré (codon stop). L'Ataluren® ne s'en est finalement pas révélé capable (16). D'autres molécules retiennent l'attention (17). L'ELX-02 est en cours d'étude chez la souris (18). Les mutations de classe Ia sont considérées comme hors de portée des modulateurs.
2. Les correcteurs aident à limiter la dégradation excessive d'une protéine bancale avant même qu'elle atteigne la membrane cellulaire. Comme pour le groupe suivant, plusieurs firmes ont à l'étude des molécules de ce

genre. Les correcteurs de la firme Vertex sont les plus avancés (lumacaftor, tezacaftor, VX-455, VX-659).

3. Les potentiateurs sont capables d'améliorer la fonction d'une protéine CFTR ayant atteint sa position transmembranaire au pôle apical de la cellule épithéliale. L'ivacaftor (Kalydeco®) de la firme Vertex a été la molécule pionnière de ce type (9) et reste à ce jour la seule commercialisée. Son activité est spectaculaire mais on la sait perfectible. Chez les patients porteurs de la mutation G551D, l'ivacaftor entraîne en quelques semaines une augmentation moyenne du VEMS d'au moins 10% en valeur absolue et une réduction remarquable du taux de chlorure dans la sueur (- 50 mmol/L) qui se normalise dans la moitié des cas. A plus long terme sont documentés d'autres bénéfices comme un ralentissement de moitié de la vitesse de déclin du VEMS, la réduction de plus de 50% de la fréquence des exacerbations pulmonaires, une prise de poids (19,20). L'impact sur la progression des bronchectasies reste à préciser (21,22). Une étude clinique a étendu la portée des résultats cliniques du Kalydeco® aux patients porteurs de huit autres mutations de classe III (23).
4. Un stabilisateur aurait la capacité d'enrayer l'internalisation accélérée de la protéine CFTR transmembranaire et/ou d'en faciliter le recyclage.

La figure 2 illustre le niveau d'intervention de ces modulateurs. La recherche de ces molécules fait appel à des techniques de criblage à haut débit qui ont déjà permis de tester l'intérêt potentiel de plusieurs centaines

FIGURE 2. Niveau d'action des modulateurs de la protéine CFTR



de milliers de substances. En phase préclinique, diverses méthodes de laboratoire sont utilisées pour confirmer ou non l'intérêt des molécules repérées (études électrophysiologiques sur lignées épithéliales ...). D'autres sont en cours de développement, dont les organoïdes (mini-structures digestives ou respiratoires développées à partir de biopsies chez les patients). A noter que si la fonction principale de la protéine CFTR diffère dans l'épithélium respiratoire (efflux de chlorure) et dans l'épithélium de la portion tubulaire excrétrice des glandes sudoripares (réabsorption de chlorure), il existe globalement toutefois dans les études cliniques de modulateurs une certaine corrélation entre l'amélioration de la fonction respiratoire et la diminution du taux de chlorure dans la sueur. Cependant, cette relation est trop lâche pour être utile à une échelle individuelle : chez un patient donné, la variation du taux de chlorure dans la sueur ne permet pas de prédire la réponse en termes de VEMS (24,25).

« INDICATIONS » DES MODULATEURS ACTUELS AUX USA ET EN EUROPE EN DÉCEMBRE 2018

Aux USA et en Europe, trois médicaments de la firme américaine Vertex ont reçu l'agrément des instances de régulation (tableau 2). Les autorisations sont d'abord accordées aux USA et y sont élargies plus tôt à des tranches d'âge plus jeunes. Surtout, les indications agréées y sont plus étendues et l'agrément est rapidement suivi de la mise

sur le marché alors qu'en Europe elle ouvre simplement la porte à des négociations entre la firme et chaque pays.

En Europe, le Kalydeco® est remboursé dans plusieurs pays depuis plusieurs années mais l'Orkambi® peine à se frayer un chemin en raison d'un rapport coût/bénéfice médiocre ; le Symkevi® vient à peine d'être agréé. Le rapport coût/bénéfice est davantage pris en considération dans nos pays où la solidarité du système de soins est considérée comme une valeur (cf infra). Les indications potentielles des modulateurs sont plus restrictives en Europe. Agréer une médication très onéreuse sur base seulement d'études précliniques est d'ailleurs questionnable, de même que généraliser une indication pour des mutations classifiées dans le projet CFTR2 comme « à conséquences cliniques variables » telles D1152H et surtout R117H. L'exemple de la mutation R117H, considérée comme principalement une mutation de classe IV à pénétrance variable, est particulièrement parlant. Sa portée est modulée par un polymorphisme de l'intron 8 sur le même gène (variant poly-thymidine). Ce variant peut avoir la forme 5T, 7T ou 9 T. L'association sur le même allèle du variant 5T avec la mutation R117H résulte en un déficit plus marqué de fonction CFTR. Elle est fréquente dans les pays anglo-saxons mais rare en Belgique et en France. Des études françaises ont montré i) que R117H y était la seconde mutation du gène *CFTR* la plus fréquente dans la population générale ii) qu'elle n'y est associée au variant 5T que dans moins de 5 % des cas iii) que la très grande majorité des personnes porteuses du génotype F508del/R117H n'étaient pas diagnostiquées sans dépistage néonatal et que le risque

TABEAU 2. Modulateurs agréés en décembre 2018, aux USA (FDA) et en Europe (EMA)

	Date d'agrément dès l'âge de 12 ans		Indications agréées	
	USA	Europe	USA	Europe
Ivacaftor Kalydeco®	31/1/2012	24/5/2012	≥ 1an avec copie d'une parmi 9 mutations de classe III : G178R, G551D, G551S, G1244E, G1349D, S549N, S549R, S1251N, S1255P ≥ 1an avec copie de R117H ≥ 1an avec copie d'une parmi 27 mutations avec fonction résiduelle (classe IV ou V), répondant à l'ivacaftor sur base de données <i>in vitro</i> et/ou cliniques *	≥ 2 ans avec copie d'une parmi 9 mutations de classe III : G178R, G551D, G551S, G1244E, G1349D, S549N, S549R, S1251N, S1255P ≥ 18 ans avec copie de R117H
Lumacaftor & ivacaftor Orkambi®	2/7/2015	20/11/2015	≥ 2 ans : F508del/F508del	≥ 6 ans : F508del/F508del
Tezacaftor & ivacaftor Symdeko®	12/2/2018	1/11/2018 ¥	≥ 12 ans : F508del/F508del ≥ 12 ans avec copie d'une mutation parmi 27 répondant à l'ivacaftor sur base de données <i>in vitro</i> seulement et/ou clinique *	≥ 12 ans : F508del/F508del ≥ 12 ans avec copie d'une mutation parmi 14 répondant à l'ivacaftor sur base de données <i>in vitro</i> et clinique

* 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T, 711+3A→G A455E, A1067T, D110E, D110H, **D579G, D1152H**, D1270N, E56K, E193K, E831X, F1052V, F1074L, K1060T, **L206W, P67L, R74W, R117C, R1070W, R347H, R352Q, S945L, S977F** : dans cette liste, les mutations agréées sur base de données *in vitro* seulement apparaissent en italique, celles pour lesquelles la réponse *in vitro* est la plus marquée apparaissent en caractère gras.

** 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T, 711+3A→G A455E, D1152H, D579G, L206W P67L, R352Q, R1070W, R117C, S945L, S977F.

¥ en Europe, le nom du comprimé de tezacaftor/ivacaftor est Symkevi®.

qu'elles développent à 18 ans une atteinte pulmonaire importante était fort faible (<1%) (26). En conséquence de quoi, cette mutation a depuis lors été retirée du panel de celles recherchées dans le cadre du dépistage néonatal. Par ailleurs, les résultats de l'étude randomisée de l'ivacaftor chez 69 patients porteurs de cette mutation n'ont rien d'euphorique: une amélioration significative du VEMS de l'ordre de 5 % en valeur absolue n'est démontrée que pour le sous-groupe des adultes (n=49), plus malades (27).

Le *design* des études de phase II et III des modulateurs de la firme Vertex est très élaboré et complexe, avec souvent de multiples sous-groupes exposés à des doses différentes. Pour un génotype donné, ces études ne concernent pas nécessairement tous les âges ni tous les stades de sévérité de la maladie. Si l'on s'en tient aux études randomisées de phase III des trois médicaments agréés, soit le Kalydeco® (9, 23, 28, 29), l'Orkambi® (30-32) et le Symdeko® (33,34), il faut constater la quasi-absence de données chez les patients de plus de 12 ans avec un VEMS supérieur à 90% de la valeur prédite (% pr) ainsi, à tout âge, que l'absence de données concernant les patients les plus malades (VEMS < 40 % pr). Orkambi® et Symdeko® ciblent un marché beaucoup plus large que le Kalydeco®. Chez les patients homozygotes pour

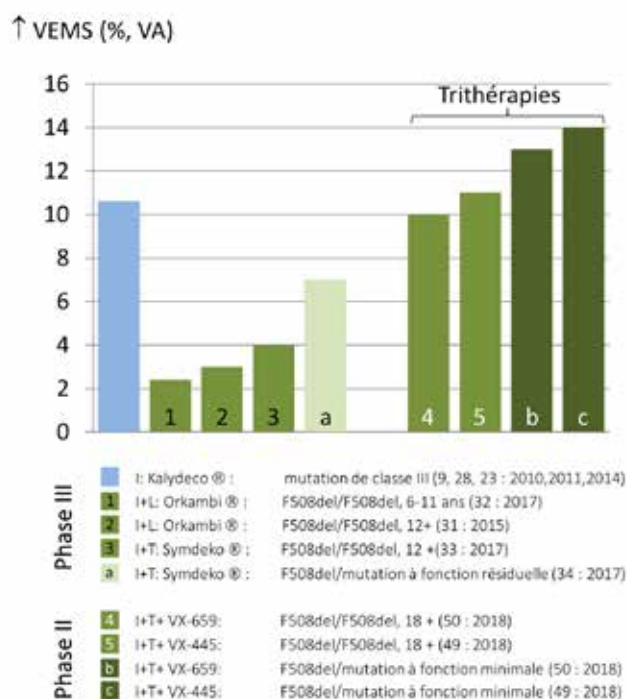
la mutation F508del, l'Orkambi® n'entraîne globalement, et à un coût exorbitant (cf infra), qu'une très modeste amélioration du VEMS, de l'ordre de 3%, comparable à celle démontrée dans les années 90 avec un fluidifiant comme la dornase alpha (Pulmozyme®) (35). Ceci n'exclut pas que certains patients en bénéficient plus clairement que d'autres. Une réduction de l'ordre d'un tiers de la fréquence des exacerbations est par ailleurs documentée, qui constitue un bénéfice réel en termes de qualité de vie mais aussi d'évolution de l'atteinte pulmonaire parce qu'un lien est bien établi entre la fréquence des exacerbations et la vitesse de déclin du VEMS (36,37) et qu'on estime qu'environ 20% des exacerbations respiratoires entraînent dans cette maladie une diminution non réversible du VEMS (38,39). Les biomarqueurs traduisent ce modeste bénéfice, avec en particulier une diminution de l'ordre de 10-20 mmol/L du taux de chlorure dans la sueur et une amélioration du transport de chlorure lors de la mesure du potentiel nasal statistiquement significative mais très discrète (- 1. 3 mV) (40). La tolérance de l'Orkambi® est moins bonne lorsque l'atteinte respiratoire est sévère (VEMS < 40% pr) (41-43). Les résultats de l'utilisation d'une médication dans la vie réelle sont toujours moins favorables que ceux des études

très encadrées et, en ce qui concerne l'Orkambi®, la plus large étude de ce genre publiée à ce jour (116 patients suivis pendant 11 mois à l'hôpital John's Hopkins de Baltimore) ne rapporte pas d'amélioration du VEMS sous ce traitement (43). Discrètement plus efficace mais surtout mieux toléré, le Symdeko® rend déjà l'Orkambi® obsolète chez ces patients. De toutes ces limitations, résulte actuellement une certaine confusion qu'illustre bien un essai de recommandations basées sur le niveau de preuves (système GRADE) concernant les indications actuelles des modulateurs par un panel nord-américain de soignants et de patients sans conflit d'intérêt avec l'industrie ni la fondation nord-américaine de la mucoviscidose (44). En dehors du Kalydeco® chez les patients porteurs d'une mutation de classe III, les propositions de ce comité restent limitées, embarrassées et sont souvent explicitement pondérées par la nécessité de prendre en compte le niveau de solvabilité du patient. Enfin, il faut relever que chez les patients porteurs à la fois d'une copie de la mutation F508del et de la mutation G551D (prototype des mutations de classe III), le Symdeko® est plus efficace encore que le Kalydeco®, entraînant une augmentation moyenne du VEMS de 15% plutôt que de 10% (45,46).

MODULATEURS DE NOUVELLE GÉNÉRATION

Des études *in vitro* suggèrent que des potentiators plus puissants que l'ivacaftor seront découverts (47) et l'idée se précise clairement que ce seront des combinaisons de modulateurs qui apporteront à la plupart des génotypes *CFTR* une première solution efficace (48). Vu sa fréquence, remédier partiellement au défaut consécutif à la présence de la mutation F508del est un enjeu majeur. Cette mutation est le prototype des mutations de classe II mais si on remédie à la dégradation prématurée de la protéine anormale qui en résulte, cette protéine n'est pas fonctionnelle au niveau de la membrane apicale (classe III) et son temps de résidence y est raccourci (classe VI). L'arrivée de correcteurs de nouvelle génération change la donne. Le tournant paraît bien être le résultat de deux études de phase II publiées cet automne (49,50). Deux de ces nouveaux correcteurs (VX-445 et VX-659) y sont associés en trithérapie à l'ivacaftor et au tezacaftor. Les résultats cliniques apparaissent spectaculaires non seulement chez les patients homozygotes pour la mutation F508del mais également chez les patients porteurs d'une part d'une copie de cette mutation F508del, d'autre part d'une mutation à fonction minimale (Classes I et II). Ce dernier point signifie qu'à terme tous les patients porteurs d'au moins une copie de la mutation F508del seront concernés et on peut anticiper que le bénéfice de ces trithérapies sera supérieur si la seconde mutation appartient aux classe IV et V, et plus encore s'il s'agit d'une mutation de classe III. La figure 3 résume le bénéfice fonctionnel respiratoire moyen obtenu dans des études randomisées de phase III avec les premiers modulateurs et celui démontré dans les deux

FIGURE 3. Amélioration moyenne du VEMS en valeur absolue (VA) sous modulateurs : les études-clés



Sous le graphique sont précisés les molécules testées, les génotypes ciblés, l'âge des patients étudiés, la ou les références et leur année de publication

études de phase II de trithérapies intégrant des correcteurs de nouvelle génération. Dans ces dernières, à l'issue de quatre semaines de traitement, le VEMS augmente en moyenne de 10 à 14% suivant les groupes. Et, comme avec le Kalydeco® chez les patients porteurs d'une mutation de classe III, cette amélioration fonctionnelle est globalement couplée à une importante réduction du taux de chlorure dans la sueur, de l'ordre de 40 mmol/L. Dans ces études, ces trithérapies n'ont été administrées qu'à un peu plus de 150 patients, tous adultes, et pour une durée limitée. Préalables à leur commercialisation si l'efficacité et la tolérance de ces associations se voient confirmées, six études de phase III concernant ces trithérapies sont déjà en cours. Les quatre études qui concernent des patients d'au moins 12 ans devraient être clôturées en 2019, les deux études concernant des enfants de 6 à 11 ans en janvier 2020 (51). Plusieurs limitations restent néanmoins à souligner/envisager :

- Si elle est confirmée, une efficacité de cet ordre peut être évaluée simplement et à un échelon individuel comme c'est déjà le cas pour le Kalydeco® mais pour des raisons de pharmacogénétique notamment, certains patients répondront moins que d'autres. On peut à ce propos

s'étonner que, s'agissant de médicaments aussi coûteuses, un monitoring thérapeutique ne soit pas disponible alors que les dosages sont possibles (52).

- En un premier temps, et jusqu'à ce qu'une « désescalade » - qui devrait concerner prioritairement la kinésithérapie respiratoire et les nébulisations - ait pu être étudiée, un tel traitement ne viendra que s'ajouter au traitement symptomatique.
- Ce qui est détruit est irrémédiable : les broncheectasies sévères ne sont pas réversibles et nécessiteront la poursuite d'un traitement symptomatique. Dans quelle mesure leur évolutivité distinctement menaçante dans la mucoviscidose peut être ralentie par ces traitements reste à déterminer. L'importance de la régularité du traitement symptomatique dans les quelques années à venir s'en trouve resoulignée. Même si l'expérience actuelle avec le Kalydeco® suggère que la prévalence de certaines complications de la maladie puisse décroître, elles ne disparaîtront pas, ni les lésions irréversibles d'autres organes que les poumons, comme une cirrhose constituée.
- Pratiquement rien n'est connu des grossesses sous modulateurs, dès lors actuellement contre-indiquées (53).
- Quelques génotypes ne sont pas aidés par la trithérapie décrite. Ainsi en va-t-il notamment des patients porteurs de deux mutations de classe I et probablement aussi de rares patients présentant à l'état homozygote certaines mutations de classe II.
- Étendre les indications aux plus jeunes enfants nécessite des études supplémentaires et donc un peu de temps. Aux USA, la FDA a agréé l'Orkambi® chez l'adulte et l'enfant dès l'âge de 12 ans en juillet 2015, dès 6 ans en septembre 2016, dès 2 ans en août 2018.
- Le coût de ces traitements s'annonce problématique.

À PROPOS DU PRIX DES MODULATEURS

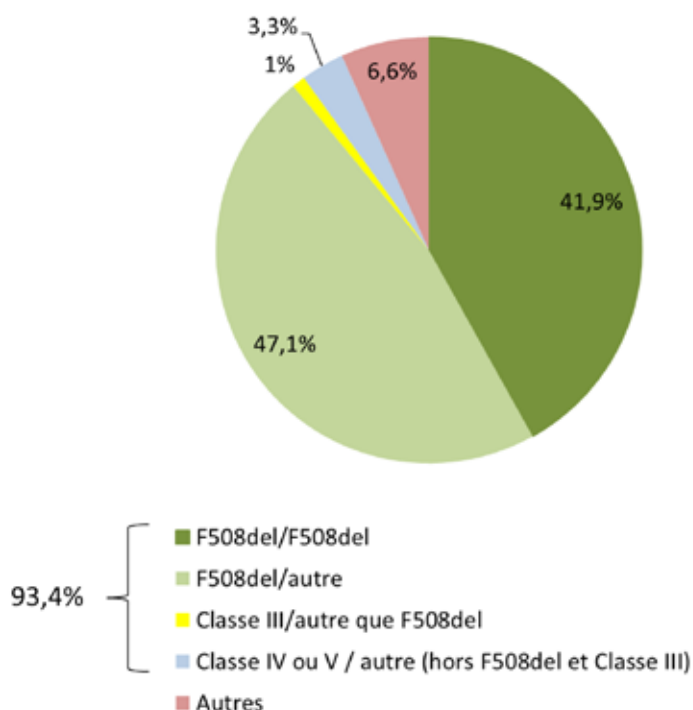
Le nombre des médicaments orphelins augmente rapidement. Ils ont en commun un prix opaque et fort élevé. Globalement, une absence de lien entre d'une part le prix exigé par des firmes souvent en position de monopole et d'autre part les coûts de production, la complexité de la molécule ou le bénéfice thérapeutique a été rapportée (54). Plusieurs auteurs ont souligné cette dérive, comme la nécessité d'une transparence des prix et de la mise en place de mécanismes de régulation (54 – 58). Le coût du Kalydeco® a fait scandale d'emblée, y compris aux USA (59 – 65). L'indice QALY est l'une des mesures utilisées dans l'analyse coût-efficacité d'une médication. Dans les pays médicalisés d'Europe occidentale, le coût annuel qu'une société est habituellement prête à consentir pour un gain d'une année de vie de bonne qualité est souvent estimé entre 20 et 40.000 € (25 à 50.000 \$) (66, 67). Il a été calculé que le Kalydeco® pouvait crédiblement ajouter

aux patients porteurs d'une mutation de classe III quinze années de vie de bonne qualité, à un coût cependant très élevé, supérieur à 200.000 \$ par année (68). Pour l'Orkambi® chez les patients homozygotes pour la mutation F508del, un gain de seulement 2,4 années de vie de bonne qualité est entrevu, au prix de plus d'1.000.000 \$/année (69,70). Les médicaments orphelins vendues par la firme Vertex comptent parmi les plus chères. Tout se passe comme si la firme testait les limites d'un marché très hétérogène : aux USA, les assurances privées acceptent actuellement les prix exigés par Vertex et certains patients qui n'ont pas accès à ces assurances bénéficient d'une aide de la Fondation nord-américaine de mucoviscidose, impliquée dans une saga financière avec la firme (71), mais de tels coûts constituent une menace pour les systèmes de santé solidaires des pays riches d'Europe de l'Ouest et sont tout à fait inaccessibles aux pays plus pauvres (Europe de l'Est, Maghreb, Amérique du Sud ...). Le prix des trithérapies entrevues reste à découvrir. Pour les infléchir, la mise en place de nouveaux mécanismes de régulation paraît bien nécessaire (58) et plus sûre que la concurrence qui se met lentement en place sur ce créneau ou l'extension du marché à la grande majorité des patients atteints de mucoviscidose.

MISE EN PERSPECTIVE POUR LE CENTRE DE RÉFÉRENCE DES CLINIQUES SAINT-LUC

Le Registre Belge de la mucoviscidose montre qu'en 2016, un patient sur 8 - soit 154 patients, pour la plupart (59%) homozygotes pour la mutation F508del (72) - a bénéficié d'une transplantation pulmonaire (12). Les modulateurs n'ont pas d'indication chez ces patients. Au cours des deux dernières années, 210 patients non transplantés ont été vus en consultation à St Luc. Une mutation putative du gène *CFTR* a pu être identifiée sur 419 de leurs 420 allèles. Si on définit arbitrairement un traitement modulateur spectaculairement efficace comme un traitement capable d'augmenter en moyenne le VEMS d'au moins 10 %, 196 patients (93.4%) dont 187 porteurs d'au moins une copie de la mutation F508del pourraient théoriquement bénéficier d'un tel traitement d'ici cinq ans ou moins, grâce à la trithérapie décrite plus haut (Figure 4). Aujourd'hui, deux tiers de ces 210 patients sont des adultes et deux tiers de ces adultes ont un VEMS supérieur à 70% de la valeur prédite. Quant aux enfants de 6 à 17 ans suivis à Saint-Luc, il y a maintenant 12 ans qu'à la dernière consultation de l'année leur VEMS moyen excède la valeur prédite selon Wang & Hankinson. La grande majorité de cette cohorte ne devrait donc jamais être candidate à une transplantation pulmonaire. Sans compter que de nouveaux modulateurs seront découverts, que l'adjonction d'un amplificateur est une perspective particulièrement prometteuse et que d'autres approches progresseront, dont le bénéfice ne dépend pas du génotype *CFTR*.

FIGURE 4. Proportions de patients non transplantés suivis à St Luc potentiellement concernés par des modulateurs très efficaces d'ici moins de 5 ans (n=210)



RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Des traitements plus fondamentaux et spectaculairement efficaces de l'atteinte pulmonaire qui conditionne presque toujours le pronostic de la mucoviscidose seront bientôt disponibles pour la grande majorité des patients. D'ici-là, l'importance de la régularité du traitement symptomatique actuel s'en trouve encore soulignée.

RÉFÉRENCES

1. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J*. 2007; 29(3): 522-526.
2. Angelis A, Kanavos P, López-Bastida J, Linertová R, Nicod E, Serrano-Aguilar. Research Network. Social and economic costs and health-related quality of life in non-institutionalised patients with cystic fibrosis in the United Kingdom. *BMC Health Serv Res*. 2015; 15: 428.
3. Chevreul K, Michel M, Brigham KB, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J *et al*. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with cystic fibrosis in Europe. *Eur J Health Econ*. 2016; 17 Suppl 1: 7-18.
4. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW *et al*. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr*. 2009; 155(5): 623-628.
5. Cystic Fibrosis Foundation. (<https://www.cff.org/Trials/Pipeline-pipeline>) (accessed 12/15/2018).
6. Cabrini G. Innovative Therapies for Cystic Fibrosis: The Road from Treatment to Cure. *Mol Diagn Ther*. 2018; doi: 10.1007/s40291-018-0372-6.
7. Harrison PT, Hoppe N, Martin U. Gene editing & stem cells. *J Cyst Fibros*. 2018; 17(1):10-16.
8. Zhang L, Button B, Gabriel SE, Burkett S, Yan Y, Skiadopoulos MH *et al*. CFTR delivery to 25% of surface epithelial cells restores normal rates of mucus transport to human cystic fibrosis airway epithelium. *PLoS Biol*. 2009; 7(7):e1000155.
9. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR *et al*. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med*. 2010; 363(21): 1991-2003.
10. Clancy JP. Rapid therapeutic advances in CFTR modulator science. *Pediatr Pulmonol*. 2018; 53(S3): S4-S11.
11. CFTR2. <https://www.cftr2.org/> (accessed 12/15/2018).
12. Annual Data Report Belgian Cystic Fibrosis Registry (BCFR) 2016, Brussels, Belgium
13. De Boeck K, Zolin A, Cuppens H, Olesen HV, Viviani L. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014; 13(4):403-409.
14. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest*. 2006; 130(5): 1441-1447.
15. Sawicki G, Pressler T, Schwarz C, Gilmartin G. Phase 2 initial results evaluating PTI-428, a novel CFTR amplifier, in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018; 17(S3):S1-2 (abstract).
16. Kerem E, Konstan MW, De Boeck K, Accurso FJ, Sermet-Gaudelus I, Wilschanski M *et al*. Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2014; 2(7): 539-547.
17. Mutyam V, Du M, Xue X, Keeling KM, White EL, Bostwick JR *et al*. Discovery of Clinically Approved Agents That Promote Suppression of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Nonsense Mutations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194(9): 1092-1103.
18. Rowe SM, Mutyam V, Alroy I, Huertas P. Translational read-through of CFTR nonsense mutations and inducement of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) function by ELX-02 treatment. *J Cystic Fibros*. 2018; 17(S3): s2 (abstract).
19. Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, Millar SJ, Wagener JS, Johnson CA *et al*. Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192(7): 836-842.

20. Bessonova L, Volkova N, Higgins M, Bengtsson L, Tian S, Simard C *et al.* Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. *Thorax*. 2018; 73(8): 731-740.
21. Sheikh SI, Long FR, McCoy KS, Johnson T, Ryan-Wenger NA, Hayes D Jr. Computed tomography correlates with improvement with ivacaftor in cystic fibrosis patients with G551D mutation. *J Cyst Fibros*. 2015; 14(1): 84-89.
22. Chassagnon G, Hubert D, Fajac I, Burgel PR, Revel MP; investigators. Long-term computed tomographic changes in cystic fibrosis patients treated with ivacaftor. *Eur Respir J*. 2016; 48(1):249-52.
23. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G *et al.* Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros*. 2014 ; 13(6): 674-680.
24. Durmowicz AG, Witzmann KA, Rosebraugh CJ, Chowdhury BA. Change in sweat chloride as a clinical end point in cystic fibrosis clinical trials: the ivacaftor experience. *Chest*. 2013; 143(1): 14-18.
25. Fidler MC, Beusmans J, Panorchan P, Van Goor F. Correlation of sweat chloride and percent predicted FEV(1) in cystic fibrosis patients treated with ivacaftor. *J Cyst Fibros*. 2017 ; 16(1): 41-44.
26. Thauvin-Robinet C, Munck A, Huet F, Génin E, Bellis G, Gautier E *et al.* The very low penetrance of cystic fibrosis for the R117H mutation: a reappraisal for genetic counselling and newborn screening. *J Med Genet*. 2009; 46(11): 752-758.
27. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA *et al.* Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(7): 524-533.
28. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P *et al.* A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011; 365(18): 1663-1672.
29. Davies J, Sheridan H, Bell N, Cunningham S, Davis SD, Elborn JS *et al.* Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013; 1(8): 630-638.
30. Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, McColley SA, Rowe SM, Rietschel E *et al.* A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014; 2(7): 527-538.
31. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M *et al.* Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015; 373(3): 220-231.
32. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S *et al.* Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(7): 557-567.
33. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C *et al.* Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017; 377(21): 2013-2023.
34. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E *et al.* Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2017; 377(21): 2024-2035.
35. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW *et al.* Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994; 331(10): 637-642.
36. de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A *et al.* Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011; 66(8):680-685.
37. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Redding GJ, Goss CH. Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV1 decline in both adults and children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011; 46(4):393-400.
38. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(5):627-632.
39. Heltshe SL, Goss CH, Thompson V, Sagel SD, Sanders DB, Marshall BC *et al.* Short-term and long-term response to pulmonary exacerbation treatment in cystic fibrosis. *Thorax*. 2016; 71(3):223-229.
40. Graeber SY, Dopfer C, Naehrlich L, Gyulumyan L, Scheuermann H, Hirtz S *et al.* Effects of Lumacaftor-Ivacaftor Therapy on Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function in Phe508del Homozygous Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197(11):1433-1442.
41. Popowicz N, Wood J, Tai A, Morey S, Mulrennan S. Immediate effects of lumacaftor/ivacaftor administration on lung function in patients with severe cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros*. 2017; 16(3):392-394.
42. Hubert D, Chiron R, Camara B, Grenet D, Prévotat A, Bassinet L *et al.* Real-life initiation of lumacaftor/ivacaftor combination in adults with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del CFTR mutation and severe lung disease. *J Cyst Fibros*. 2017; 16(3):388-391.
43. Jennings MT, Dezube R, Paranjape S, West NE, Hong G, Braun A *et al.* An Observational Study of Outcomes and Tolerances in Patients with Cystic Fibrosis Initiated on Lumacaftor/Ivacaftor. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14(11):1662-1666.
44. Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A *et al.* Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018; 15(3):271-280.
45. Donaldson SH, Pilewski JM, Griesse M, Cooke J, Viswanathan L, Tullis E *et al.* Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197(2):214-224.
46. Guimbellot J, Sharma J, Rowe SM. Toward inclusive therapy with CFTR modulators: Progress and challenges. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52(S48):S4-S14.
47. Gees M, Musch S, Van der Plas S, Wesse AS, Vandeveld A, Verdonck K *et al.* Identification and Characterization of Novel CFTR Potentiators. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 1221.
48. Carlile GW, Yang Q, Matthes E, Liao J, Radinovic S, Miyamoto C *et al.* A novel triple combination of pharmacological chaperones improves F508del-CFTR correction. *Sci Rep*. 2018; 8(1):11404.
49. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF *et al.* VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018; 379(17): 1612-1620.
50. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, Horsley A, Mall MA, McKone EF *et al.* VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018; 379(17): 1599-1611.
51. <https://clinicaltrials.gov/ct2/search> (accessed 12/15/2018)

52. Schneider EK, Reyes-Ortega F, Wilson J, Kotsimbos T, Keating D, Velkov T, Li J. Development of a LC-MS/MS method for the analysis of ivacaftor, its major metabolites and lumacaftor in plasma and sputum of cystic fibrosis patients treated with ORKAMBI or KALYDECO. *J Cyst Fibros*. 2017; 16 S1: S24 (abstract).
53. Heltshe SL, Godfrey EM, Josephy T, Aitken ML, Taylor-Cousar JL. Pregnancy among cystic fibrosis women in the era of CFTR modulators. *J Cyst Fibros*. 2017; 16(6): 687-694.
54. Roos JC, Hyry HI, Cox TM. Orphan drug pricing may warrant a competition law investigation. *BMJ*. 2010; 341: c6471.
55. Simoens S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 42.
56. Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simoens S. Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 74.
57. Picavet E, Morel T, Cassiman D, Simoens S. Shining a light in the black box of orphan drug pricing. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 62.
58. Luzzatto L, Hyry HI, Schieppati A, Costa E, Simoens S, Schaefer F *et al*. Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration. *Lancet*. 2018; 392(10149): 791-794.
59. Bush A, Simmonds NJ. Hot off the breath: 'I've a cost for' - the 64 million dollar question. *Thorax*. 2012; 67(5): 382-384.
60. <https://www.medpagetoday.com/upload/2013/5/17/CFletter.pdf> (accessed 12/15/2018)
61. Barrett PM, Alagely A, Topol EJ. Cystic fibrosis in an era of genomically guided therapy. *Hum Mol Genet*. 2012; 21(R1): R66-71.
62. O'Sullivan BP, Orenstein DM, Milla CE. Pricing for orphan drugs: will the market bear what society cannot? *JAMA*. 2013; 310(13): 1343-1344.
63. Cohen D, Raftery J. Paying twice: questions over high cost of cystic fibrosis drug developed with charitable funding. *BMJ*. 2014; 348: g1445.
64. Balfour-Lynn IM. Personalised medicine in cystic fibrosis is unaffordable. *Paediatr Respir Rev*. 2014; 15 Suppl 1: 2-5.
65. Ferkol T, Quinton P. Precision Medicine: At What Price? *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192(6): 658-659.
66. Owens DK. Interpretation of cost-effectiveness analyses. *J Gen Intern Med*. 1998; 13(10): 716-717. Review.
67. Simoens S. How to assess the value of medicines? *Front Pharmacol*. 2010; 1: 115.
68. Dilokthornsakul P, Hansen RN, Campbell JD. Forecasting US ivacaftor outcomes and cost in cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *Eur Respir J*. 2016; 47(6): 1697-1705.
69. Dilokthornsakul P, Patidar M, Campbell JD. Forecasting the Long-Term Clinical and Economic Outcomes of Lumacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients with Homozygous phe508del Mutation. *Value Health*. 2017; 20(10): 1329-1335.
70. Sharma D, Xing S, Hung YT, Caskey RN, Dowell ML, Touchette DR. Cost-effectiveness analysis of lumacaftor and ivacaftor combination for the treatment of patients with cystic fibrosis in the United States. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13(1): 172.
71. Orenstein DM, Abood RN. Cost(s) of caring for patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr*. 2018; 30(3): 393-398.
72. Thomas M, Wanyama S, Dupont L, Etienne I, Evrard P, Rondelet B *et al*. Demography and clinical outcomes in cystic fibrosis lung transplant recipients in Belgium. *J Cyst Fibros*. 2018; 17, S3: s47 (abstract).

La Commission d'Enseignement Continu Universitaire de l'Université Catholique de Louvain a le plaisir de vous annoncer le

CONGRES



MEDECINE GENERALE

SAVE THE DATE

J E U D I 23 M
V E N D R E D I 24 A
S A M E D I 25 I
2 0 1 9

JEUDI 23 MAI 2019

de 09H00 à 17H00

CARDIOVASCULAIRE

- ✓ HTA essentielle
- ✓ Anticoagulants oraux directs, comment choisir ? (Ch. Scavee)
- ✓ L'épreuve d'effort en cardiologie : pour qui, pourquoi, comment ? (A. Pasquet)

GASTROENTÉROLOGIE

- ✓ Indications et techniques nouvelles de polypectomie colorectale (H. Piessevaux)
- ✓ Quiz proctologie pratique (M-A. Denis & A. Kartheuser)

WALKING DINER

MAISONS DE REPOS ET DE SOINS (SESSION ÉTHIQUE) (D. Lamy)

- ✓ Maisons de repos et Maisons de repos et de soins, des soins de tout repos

ONCOHÉMATOLOGIE

- ✓ MGUS (J. Depaus)
- ✓ Effets secondaires des thérapies ciblées (A. De Cuyper)
- ✓ Immunothérapie : succès et perspectives (J-F. Baurain)



UCL Bruxelles, Auditoires Roi Baudouin
1200 Woluwe-Saint-Lambert

VENDREDI 24 MAI 2019

de 09H00 à 17H00

GYNÉCOLOGIE

- ✓ Endométriose : quand y penser ? (J-L. Squifflet)
- ✓ Nouveautés en contraception (P. Jadoul)
- ✓ Fécondation in vitro : ce que le généraliste doit savoir (Ch. Wyns)

LA MAIN (O. Barbier & X. Libouton)

- ✓ La main douloureuse
- ✓ Les doigts qui se rétractent
- ✓ La main qui picote

WALKING DINER

SOINS PALLIATIFS (SESSION ÉTHIQUE) (D. Lamy)

- ✓ Soins palliatifs en Maisons de repos et de soins

DERMATOLOGIE

- ✓ Diagnostic du mélanome par le médecin généraliste (I. Tromme)
- ✓ Miroir, mon beau miroir qui est le (la) plus beau (belle) ? : pathologies dermatologiques de la face (D. Tennstedt)

SAMEDI 25 MAI 2019

de 09H00 à 12H30

ACTUALITÉS DIAGNOSTIQUES

- ✓ Diagnostic des allergies en médecine générale (Ch. Pilette)
- ✓ Transaminases, comment les interpréter ? (P. Starkel)
- ✓ Anomalies des globules blancs (M. Lambert)

PSYCHIATRIE

- ✓ Dépression (E. Constant)
- ✓ Signes précoces de l'autisme (A. Wintgens)



UCLouvain



INNOVATIONS 2018 EN PSYCHIATRIE

La psychiatrie est une spécialité particulière au sein de la médecine qui intègre les effets de facteurs biologiques, psychologiques et sociaux qui participent à l'expression des maladies psychiatriques et aux difficultés de santé mentale. Les innovations dans les domaines de la biologie et particulièrement des neurosciences, de la psychologie expérimentale et des sciences sociales sont toutes susceptibles de participer aux progrès de la psychiatrie. La psychiatrie est par ailleurs occupée par la réforme des soins en santé mentale qui va profondément modifier les pratiques dans le sens d'un développement plus grand de la psychiatrie communautaire, d'une meilleure prise en charge des problématiques de santé mentale au niveau de la première ligne de soins, d'une attention particulière aux phénomènes de désocialisation et donc d'une aide à la réinsertion, du développement d'équipes mobiles d'intervention à domicile, d'une intensification des soins dans les services hospitaliers et d'une préoccupation pour le développement de structures d'hébergement de longue durée pour des personnes fragilisées. Le Service de Psychiatrie Adulte des cliniques Saint-Luc est pleinement occupé par cette réforme, mais est également engagée dans le projet de construction d'une structure hospitalière sur le site de Woluwé en collaboration avec l'Hôpital Sanatia, tout en évitant de désinvestir sa place au sein des cliniques universitaires où il continue à développer des initiatives de soins, en collaboration étroite avec les collègues somaticiens. Finalement, il est important que ces mutations ne se passent pas au prix d'un oubli des racines anthropologiques qui constituent une des forces indéniable de la psychiatrie.

Philippe de Timary, Alain Luts, Laurie Nizet, Antoine Maisin, Nausica Germeau, Camille Noël, Jean-Philippe Heymans, Wolfgang Schuller, Geneviève Cool, Gérald Deschietere

MOTS-CLÉS ► Psychiatrie, neurosciences, réforme des soins de santé mentale, psychologie expérimentale, sociologie, anthropologie

Innovations in 2018 in the psychiatry field ?

Psychiatry occupies a very specific position within the field of medicine, given that it integrates the biological, psychological, and sociological dimensions that all contribute to the expression of mental health disorders. The essential innovations that have taken place within the fields of biology and more particularly, neuroscience, experimental psychology, and social sciences, may all be instrumental in advancing the field of psychiatry. On the other hand, psychiatry appears to be quite preoccupied with the mental health treatment reform that will profoundly modify treatment attitudes, involving an increase in community mental healthcare services, as well as more efficient first-line care facilities for mental health problems. On account of this treatment reform, special attention will be given to limiting desocialization of patients, developing mobile care units that are able to visit isolated patients at home, while promoting care intensification within hospital care units, in addition to creating long-term housing facilities for the most fragile patients. The Department of Adult Psychiatry of the academic Saint-Luc Hospital is heavily involved in this reform, but also in the project of building a new psychiatric hospital in Woluwé, in direct collaboration with the Sanatia Hospital and with our colleagues from the infanto-juvenile psychiatry department. One major challenge inherent to this new project is to not abandon our role and place in the main academic hospital, where specific innovative initiatives are presently being implemented, and this in close collaboration with our colleagues from the somatic medical fields. To end with, we think it essential that all these changes do not make us forget psychiatry's anthropological roots that must remain its major strengths.

KEY WORDS

Psychiatry, neurosciences, mental health treatment reform, experimental psychology, sociology, anthropology

SOMMAIRE

La psychiatrie : nouveaux défis

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Psychiatrie Adulte, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Pr. Philippe de Timary
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Psychiatrie Adulte
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

La psychiatrie : nouveaux défis

Philippe de Timary, Alain Luts, Laurie Nizet, Antoine Maisin, Nausica Germeau, Camille Noël, Jean-Philippe Heymans, Wolfgang Schuller, Geneviève Cool, Gérald Deschietere

INTRODUCTION

La question des innovations et de la manière dont elles peuvent s'implémenter se pose de manière très particulière dans le domaine de la psychiatrie. Notre discipline occupe en effet une place singulière au sein de la médecine, intégrant par excellence les dimensions biologiques, psychologiques et sociales qui participent à l'expression des maladies. Elle est donc tenue de s'inspirer et d'intégrer pour évoluer des progrès des connaissances dans les domaines des sciences biologiques, psychologiques et sociales, qui se font actuellement à un rythme très rapide. Par ailleurs, le service de Psychiatrie Adulte des cliniques universitaires Saint-Luc vit actuellement une phase particulière de son histoire, en relation avec le projet de développement d'une structure hospitalière sur le site des cliniques, lié à une collaboration et un rapprochement entre le Service et la clinique Sanatia, située actuellement à Saint-Josse-ten-Noode. Ce projet de construction se fait également en collaboration avec le Service de Psychiatrie Infanto-Juvenile des cliniques, qui va également déménager. Cette dimension d'intégration « à travers les âges » est importante dans une discipline où la psychogénèse des troubles observés chez l'adulte est en relation avec l'histoire infantile et où par ailleurs les défauts de « transitions » de l'enfance ou de l'adolescence vers l'âge adulte ne sont pas sans lien avec l'émergence des maladies psychiatriques.

DES BESOINS IMPORTANTS EN TERME DE SANTÉ PUBLIQUE ET LA RÉFORME DES SOINS EN SANTÉ MENTALE.

La psychiatrie doit également tenir compte des attentes qui se posent à son égard du côté des systèmes de soins. D'un point de vue de santé publique, les problématiques de santé mentale représentent dans l'ensemble environ 25% du « *burden of disease* », et sont donc une préoccupation centrale du système de soins, même si de manière générale, la part des budgets de santé qui y est consacrés est plutôt comprise entre 5 et 10 %. Il existe donc un écart important entre les besoins et les moyens dans le domaine de la santé mentale, mais qui ne signifie pas que la psychiatrie doive être la seule à répondre à ces besoins. Une des manifestations de cet écart est la publication début 2018 d'un « *livre noir de la santé mentale* », cri d'alarme lancé par une série de médecins généralistes bruxellois, sous l'égide de la FAMGB, dans lesquels ils témoignent de le l'écart important qu'il existe entre les besoins auxquels ils sont confrontés pour des problématiques de santé mentale,

qui représentent environ 50% de leurs consultations et un manque de ressources et de soutien, en particulier du côté de la psychiatrie, pour pouvoir y répondre adéquatement. Ce cri d'alarme local, entre tout à fait en résonance avec le point de vue défendu dans les sphères de l'OMS et de la World Psychiatric Association, où des groupes de réflexion autour de l'avenir de la santé mentale planchent sur les défis qui se posent à la psychiatrie au 21^{ème} siècle, le premier d'entre eux étant de venir soutenir les médecins de première ligne dans les questions que pose la santé mentale. C'est le point de vue qu'a défendu Norman Sartorius au 1^{er} congrès européen de psychiatrie sociale qui s'est tenu en Juin 2018 à Genève dans lequel il soutenait que la psychiatrie en elle-même ne pouvait répondre à l'entièreté des besoins de santé mentale et qu'un des rôles futurs de la psychiatrie serait celui d'un soutien à la médecine de première ligne, ou à d'autres disciplines hors de la médecine, pour répondre à l'ampleur des défis des demandes de prévention et de soins en santé mentale. La manière dont ces disciplines pourraient interagir pour répondre à ce défi reste encore à définir. Cette question est un des éléments de la réforme de la santé mentale entreprise depuis quelques années par le ministère de la Santé et qui porte le nom de réforme « 107 ». Cette dernière pose plusieurs objectifs :

- 1- Des activités en matière de **prévention et de promotion des soins** en santé mentale, détection précoce, dépistage et pose d'un diagnostic, qui sous entends un accueil à la demande accessible, l'organisation d'une réponse de proximité, la pose d'un diagnostic dans le but d'apporter une réponse rapide à ces besoins. C'est précisément le point qui a été soulevé par les généralistes bruxellois.
- 2- Des **équipes ambulatoires de traitement intensif**, répondant aux problématiques de santé mentale, qu'elles soient aiguës (crises aiguës) ou chroniques (pathologies psychiatriques chroniques) offrant par ce biais des alternatives aux hospitalisations et particulièrement aux hospitalisations sous contraintes. Cette réforme est actuellement en cours et, peu à peu sur le territoire belge, s'installent ce type d'unités, où les moyens qui étaient jusqu'à présent dédiés aux hospitalisations sont progressivement redirigés vers le financement d'équipes mobiles, de crise ou chronique. Aux cliniques Saint-Luc, une unité mobile de s'est mise en place, en collaboration avec l'hôpital Titeca et qui couvre une partie Est du territoire bruxellois. Des pourparlers existent sur Bruxelles, avec différentes institutions psychiatriques, universitaires ou non et avec le ministère, pour constituer un réseau plus large, qui

couvre l'entièreté du territoire bruxellois et permette de répondre aux demandes de soins à domicile, pour des patients qui sont réticents ou incapables de se déplacer dans les lieux de soins. Par ailleurs nos équipes mènent des recherches pour évaluer si effectivement les interventions des équipes mobiles constituent des alternatives crédibles aux hospitalisations et plus particulièrement aux hospitalisations impliquant des soins contraints.

- 3- **L'intensification des soins résidentiels.** Le but est d'augmenter l'intensité des soins prodigués aux patients lors de leurs séjours hospitaliers dans le but d'améliorer la qualité des prises en charge. Ceci vient en écho avec le constat d'études internationales comparatives qui décrivent pour la Belgique une durée moyenne d'hospitalisation plus longue que celle observée dans d'autres pays européens, mais par contre une intensité des soins moindre. Cet état de fait est lié à des questions historiques d'installation de structures psychiatriques d'accueil de longue durée sur le territoire belge, avec de grosses différences régionales, et mérite certainement une réflexion de fond pour l'amélioration de la qualité des soins. Ceci est d'ailleurs, aux cliniques Saint-Luc au cœur de notre réflexion sur l'élaboration d'un projet de soins psychiatrique, dans le cadre de la construction de notre Institut de Psychiatrie Intégré (IPI) où nous souhaiterions en particulier mener des recherches sur ce qui est nécessaire et efficace pour répondre aux besoins des patients que nous accueillons dans le cadre des séjours hospitaliers en psychiatrie.
- 4- **Le développement de structures de réhabilitation des patients.** Cette dimension doit également se développer, avec nuance, pour répondre aux besoins des patients qui dans le contexte de difficultés de santé mentale, se retrouve à la marge du monde du travail ou dans un isolement social important, sans pour autant vouloir forcer au retour à l'emploi de patients présentant des difficultés trop importantes. Pour répondre à cette attente, nous menons une réflexion dans le contexte du projet de construction de l'IPI pour que les séjours hospitaliers, qui répondent aux situations de décompensation psychiatrique des patients ne soient pas associés à trop de désocialisation et en particulier à des pertes d'emploi et réfléchissons aussi à des structures d'accompagnement des patients souffrant de burn-out, pour prévenir chez eux la désocialisation.
- 5- La dernière dimension concerne le développement de **structures de soins adaptées** pour des patients présentant une problématique psychiatrique chronique stabilisée, mais conservant cependant des capacités limitées d'insertion sociale. La réduction du nombre de lits hospitaliers actuellement à l'œuvre dans le domaine de la psychiatrie donne lieu à l'émergence d'une population en manque de structures d'accueil adaptées, telles que des habitations protégées, des communautés thérapeutiques ou des maisons de

repos et de soins et en parallèle au développement d'habitations « pirates », qui hébergent parfois ces patients dans des conditions où le respect de la personne humaine n'est pas pris en compte.

AU-DELÀ DE LA RÉFORME, RÉPONDRE AUX DÉFIS DE LA MÉDECINE ACTUELLE ET INTÉGRER LES PROGRÈS SCIENTIFIQUES DES SCIENCES BIOLOGIQUES, PSYCHOLOGIQUES ET SOCIALES, SANS PERDRE LE SOCLE ANTHROPOLOGIQUE PROPRE À LA DISCIPLINE

Cette réforme est importante dans son ensemble et nous pose de grands défis, mais elle ne peut résumer à elle seule l'ensemble des questions et des changements qui se posent à la Psychiatrie et en particulier à notre Service. Le contexte de la construction de l'Institut de Psychiatrie nous pose d'ailleurs un sérieux défi : la psychiatrie que nous pratiquons était orientée jusqu'à présent sur les réseaux ambulatoires et sur l'Hôpital Général Universitaire auquel nous appartenions. Si nous pouvons nous réjouir de la création d'un lieu propre à la psychiatrie au sein de l'IPI, le risque qui se pose est que cela ne nous mette trop à l'écart du reste de la médecine : c'est un risque pour notre discipline mais aussi pour l'hôpital lui-même qui continue à avoir besoin des soins psychiatriques et du regard particulier que nous pouvons apporter. Si notre spécialité occupe une place singulière au sein de la Médecine, il est important que cette singularité reste au sein de la Médecine. Il existe chez nous une longue tradition de collaboration entre le Service de Psychiatrie et différents services somatiques au sein de l'Hôpital. La psychiatrie de liaison collabore de longue date avec l'ensemble des services somatiques pour répondre aux besoins d'accompagnement de patients développant une problématique de santé mentale ou de détresse lors de leurs séjours ou pour soutenir les équipes lorsque des patients présentant au départ une problématique psychiatrique sont hospitalisés pour des décompensations somatiques. Elle collabore en particulier de manière étroite avec le service des soins intensifs autour des patients ayant fait une tentative de suicide et de leurs familles. Elle soutient aussi les équipes à la recherche de solutions pour faire face aux situations de confusion et d'agitation aux étages. Elle a aussi tissé des liens avec les services de diabétologie, d'oncologie, d'épileptologie, de neuropsychologie, de néphrologie, de génétique, pour répondre à leurs besoins spécifiques, de même qu'avec le service de dermatologie face aux patients présentant des lésions autoinfligées. La psychiatrie s'est également associée à la gastroentérologie pour proposer des initiatives de soins particulières et originales pour l'accompagnement des patients alcooliques, dans les processus de sevrage et réhabilitation, mais aussi dans l'accompagnement des projets de greffes. Cette collaboration avec les services

somatiques, médicaux ou chirurgicaux nous semble essentielle et s'est d'ailleurs poursuivie en 2018 à travers deux initiatives : le développement d'une approche neuro-chirurgicale de traitement des troubles obsessionnels compulsifs graves par implantation d'électrodes et *Deep Brain Stimulation* ; le développement d'une recherche sur les origines psychologiques éventuelles des hypertension sévères, résistantes aux traitements pharmacologiques classiques, qui nous a permis de montrer l'importance de facteurs émotionnels, de personnalité et traumatique dans le développement de ces cas sévères et qui ouvre la possibilité d'interventions combinées, médico-psychologiques. Nous avons par ailleurs prévu en 2019 de lancer un projet d'accompagnement psychologique des patients hémophiles à qui est proposé une thérapie génique de l'hémophilie, mais qui s'interrogent sur les répercussions de ce type d'intervention sur une identité d'hémophile à laquelle ils peuvent être attachés. Ceci vient traduire l'importance du maintien d'interactions étroites entre la psychiatrie, la psychologie et les autres départements médicaux, dans l'esprit d'une philosophie générale de la médecine où le patient est conçu comme une personne chez qui la maladie a des racines à la fois biologiques, psychologiques et sociales.

Les progrès de la psychologie expérimentale et des neurosciences cognitives, émotionnelles et sociales, qui nous donnent des indications de plus en plus précises sur la manière dont ces dimensions sont traitées sur le plan cérébral, nous offrent et vont nous offrir dans les

temps qui viennent de plus en plus d'explications sur la nature des processus en cause dans le développement des maladies psychiatriques, mais comme nous venons de le voir aussi dans le développement d'affections jusqu'à présent considérées comme essentiellement somatiques et aussi pour offrir un soutien lors du développement de nouveaux dispositifs de soins par les nouvelles approches de la médecine.

Par ailleurs, sans bien sûr se prétendre les garants uniques des valeurs humaines au sein de la médecine, la psychiatrie s'appuie sur une tradition anthropologique solide pour aider à réfléchir à ces enjeux et aider à répondre aux situations difficiles, dans un esprit d'échange avec nos collègues des autres spécialités. Cette tradition anthropologique doit rester un socle de réflexion, un point de repère qui permette de proposer le cadre dans lequel nous pouvons accueillir les avancées de la médecine et des neurosciences. Ces propositions se développent par ailleurs en collaboration directe avec l'unité de psychologie, qui se réorganise de manière plus autonome au sein des cliniques, mais qui reste animée d'un esprit de collaboration étroite avec le Service de Psychiatrie Adulte et les autres unités de soins, au bénéfice de nos patients.



DR. GABRIELLE
CREMER
CONSULTING

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL TRANSLATION

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

MEDICAL WRITING

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

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE
POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

INFO@CREMERCONSULTING.COM

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

 **CREMERCONSULTINGSARL**



salus sanguinis

FONDATION D'UTILITÉ PUBLIQUE

Nous avons le plaisir de vous inviter à la conférence interactive

« Comprendre et vaincre le cancer du sang chez l'adulte et l'enfant en 2019 »

par les Professeurs
B. Brichard, S. Constantinescu, C. Hermans et M.C. Vekemans

le mardi 2 avril 2019 à 19h30

dans le hall des Auditorios Centraux
La conférence sera suivie d'une réception à laquelle vous êtes cordialement conviés

www.salussanguinis.be

La production anarchique et incontrôlée d'une ou plusieurs cellules sanguines est à l'origine des cancers du sang tant chez l'adulte que chez l'enfant.

En dehors des diverses formes de leucémie bien connues, les lymphomes, le myélome, les syndromes myéloprolifératifs représentent autant de maladies du sang auxquelles les hématologues sont quotidiennement confrontés.

Les développements récents de la génétique et de la biologie moléculaire permettent de mieux cerner les raisons pour lesquelles des enfants et des adultes de tout âge développent ce type de maladie.

Même si les chimiothérapies classiques efficaces mais aussi toxiques demeurent indispensables, de nouvelles thérapies ciblées ont vu le jour et s'avèrent prometteuses et mieux tolérées.

Plus que jamais, la prise en charge dans des centres d'expertise multidisciplinaires accrédités collaborant étroitement au niveau national et international est indispensable pour relever avec succès les défis du cancer du sang.

Pour celles et ceux qui ont connu ou vécu l'expérience d'un cancer du sang ou qui souhaitent en savoir plus, cette conférence sera l'occasion de partager dans un langage accessible et didactique les connaissances récentes utiles pour mieux comprendre les raisons des cancers du sang, les innovations thérapeutiques ainsi que les défis de leur prise en charge.

Nous vous saurions gré de nous faire part de votre participation par mail : info@salussanguinis.be

N° de compte BE40 0015 1373 0163
Tout don sera le bienvenu
Exonération à partir de 40 €

Adresse du jour : Hall des Auditorios Centraux | Avenue Mounier, 51 (Passerelle) | 1200 Bruxelles | Parking Mounier

INNOVATIONS 2018 EN RHUMATOLOGIE

Les développements thérapeutiques se multiplient en rhumatologie, en particulier dans le domaine des rhumatismes inflammatoires et systémiques.

Bernard R. Lauwerys

MOTS-CLÉS ► Polyarthrite rhumatoïde, arthrites juvéniles, lupus érythémateux disséminé, médecine précise

Diagnostic and therapeutic innovations in rheumatology in 2018

Novel therapeutic developments are increasing in the field of rheumatology, particularly with respect to inflammatory and systemic rheumatism.

KEY WORDS

Rheumatoid arthritis, juvenile arthritis, systemic lupus erythematosus, precision medicine

CORRESPONDANCE

Pr. Bernard R. Lauwerys
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Rhumatologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique
Pôle de pathologies rhumatismales systémiques
et inflammatoire, Institut de Recherches
Expérimentales et Cliniques, Université catholique
de Louvain, Bruxelles, Belgique

Innovations diagnostiques et thérapeutiques en rhumatologie

NOUVEAUTÉS THÉRAPEUTIQUES ET BIOSIMILAIRES

Les développements thérapeutiques se multiplient en rhumatologie, en particulier dans le domaine des rhumatismes inflammatoires et systémiques. Pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, ne répondant pas à un traitement par au moins deux cDMARDs (*conventional Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*) tels que le méthotrexate, leflunomide, salazopyrine), plusieurs catégories d'agents biologiques (bDMARDs, pour biological DMARDs) étaient déjà disponibles : agents bloquant le TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol), agent bloquant le récepteur de l'interleukine(II)-6 (tocilizumab), anticorps anti-CD20 (rituximab), agent bloquant la co-stimulation des lymphocytes T (CTLA4-Ig). Au cours des derniers mois sont venus se rajouter à cet arsenal déjà impressionnant un autre anticorps anti-IL6R (sarilumab) ainsi qu'une nouvelles classe d'agents thérapeutiques, les inhibiteurs de JAK-kinases (tofacitinib, baricitinib), rentrant dans la catégorie des tsDMARDs (pour targeted synthetic DMARDs), catégorie qui va encore s'étoffer dans les prochains mois. Les inhibiteurs de JAK-kinases sont administrés oralement

et ont un profil de réponse et de tolérance similaires à celui des bDMARDs, si ce n'est une fréquence supérieure (3%, contre 1% pour les bDMARDs) de zones.

Les patients atteints d'arthrite psoriasique polyarticulaire font également l'objet d'un traitement séquentiel par cDMARDs (méthotrexate, leflunomide, salazopyrine), tsDMARDs (apremilast) et bDMARDs incluant les agents bloquant le TNF et un agent bloquant l'IL-23 (ustekinumab). Depuis peu, les patients peuvent également bénéficier d'un traitement par un anticorps bloquant l'IL-17 (secukinumab, également utilisé en dermatologie pour le traitement des psoriasis cutanés réfractaires) après échec des cDMARDs ou d'un agent bloquant le TNF. Le secukinumab est également remboursé chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, après échec des anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou d'un agent bloquant le TNF.

C'est également depuis 2018 que le canakinumab, un anticorps monoclonal anti-IL1 β , est remboursé chez les patients atteints de formes systémiques d'arthrites juvéniles idiopathiques (maladie de Still, à départ pédiatrique) ainsi que chez les patients atteints de formes sévères et réfractaires de maladies auto-inflammatoires (fièvre méditerranéenne familiale, syndrome hyper-IgD, Muckle-Wells). Bien qu'il s'agisse d'un médicament

particulièrement onéreux, l'accès à un traitement bloquant l'IL-1 était un développement particulièrement attendu pour ces jeunes patients accablés par les manifestations de leur maladie.

Le remboursement des agents biologiques constitue une dépense significative pour la sécurité sociale, et on ne peut que se réjouir de l'introduction progressive sur le marché belge des médicaments biosimilaires. Ces molécules, rigoureusement identiques aux bDMARDs originaux, disposent d'un profil d'efficacité, de tolérance et de rétention (80% à un an) similaires aux bDMARDs originaux, tant en initiation de traitement qu'en switch, ce qui n'a rien d'étonnant dans la mesure où il s'agit de molécules qui leur sont strictement identiques.

MÉDECINE PERSONNALISÉE

Disposer de multiples traitements permettant d'induire la rémission de maladies rhumatismales sévères est une bénédiction pour les patients et leurs médecins, mais crée également des nouveaux challenges. Dans la polyarthrite rhumatoïde, induire la rémission de la maladie précocement prédit une évolution plus favorable au long cours. Dans ce contexte, l'induction de la rémission précoce est le focus actuel de plusieurs études en cours dans notre pays (en particulier la cohorte observationnelle Cap48, coordonnée au sein de notre service). Mais devant un arsenal aussi étendu de médicaments avec des modes d'action aussi variés, comment prendre une décision adéquate face à des situations individuelles hétérogènes en termes de sévérité de la maladie et d'impact fonctionnel ? Développer des algorithmes de médecine personnalisée, et tester leur efficacité supérieure à la stratégie actuelle par essais et par erreurs motive une importante partie des investigations actuelle dans notre spécialité.

C'est dans ce domaine de recherche, visant à optimiser la qualité des soins délivrés à nos patients que le Service de Rhumatologie des Cliniques Saint-Luc continue à investir, tant dans le domaine des rhumatismes inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique) que des rhumatismes systémiques (lupus érythémateux disséminé) (1-5). Notons au passage les importants développements réalisés dans notre service dans le domaine des biopsies synoviales, réalisées de manière ambulatoire et minimalement invasive à l'aiguille, par voie mini-arthroscopique ou écho-guidée (Figure 1). Ce matériel est utilisé à des fins de recherche, dans le but d'identifier des marqueurs précoces de sévérité de la maladie, et de réponse au traitement. Suite à nos travaux, des applications diagnostiques de routine (RheumaKit) ont déjà été commercialisées, dans le but de réaliser un diagnostic précoce de polyarthrite rhumatoïde chez des patients atteints d'arthrite indifférenciée. Cette dynamique nous donne un aperçu de ce que sera dans quelques années notre pratique médicale, basée sur l'intégration dans une prise de décision individuelle de données provenant des

articulations chez les uns, du rein et des urines chez les autres, ou d'autres sites en fonction de l'organe ciblé par la maladie.

FIGURE 1. biopsie synoviale échoguidée du poignet. La procédure est réalisée en ambulatoire sous anesthésie locale.



RÉFÉRENCES

1. Houssiau FA, Lauwerys BR. Current management of lupus nephritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013; 27: 319-28.
2. Pamfil C, Makowska Z, De Groof A, Tilman G, Babaei S, Galant C, et al. Intrarenal activation of adaptive immune effectors is associated with tubular damage and impaired renal function in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 1783-1789.
3. Orr C, Vieira-Sousa E, Boyle DL, Buch MH, Buckley CD, Cañete JD, et al. Synovial tissue research: a state-of-the-art review. *Nat Rev Rheumatol.* 2017; 13: 463-475.
4. Triaille C, Lauwerys BR. Synovial tissue: turning the page to precision medicine in arthritis. *Frontiers in Medicine* 2019, In press.
5. <https://eularsynovitis.wordpress.com/synovial-biopsies/> Présentations données lors du premier cours européen sur les biopsies synoviales, organisé à Bruxelles en septembre 2018.



Louvain Médical est la revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain (UCL)

DIRECTIVES AUX AUTEURS

Louvain Médical est la revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain (UCL) (publiée sur papier et disponible en ligne - 10 numéros par an).

Louvain Médical publie divers types d'article évalués pour leur qualité et originalité, principalement des articles de revue, des rapports de cas, des directives pratiques, des éditoriaux et des commentaires, ainsi que des articles de recherche originaux ayant une pertinence clinique.

Chaque manuscrit soumis subit une évaluation rigoureuse par les pairs impliquant des experts locaux ou nationaux.

L'objectif principal de la revue est de contribuer activement à la formation médicale continue des professionnels de la santé, y compris les étudiants de premier et de troisième cycle, les médecins généralistes et les spécialistes de toutes les disciplines.

SOUSSION DES ARTICLES

Tous les manuscrits doivent être envoyés par email à la rédaction (isabelle.istasse@uclouvain.be) accompagnés d'une lettre d'introduction décrivant le type d'article soumis (revue de la littérature, directives pratiques, articles de recherche originaux,) ainsi que son thème. Elle sera signée par l'auteur responsable (ou auteur principal).

PROCESSUS D'ÉVALUATION (PEER-REVIEW) ET ACCEPTATION DES ARTICLES

Chaque article soumis est évalué par le rédacteur en chef, secondé par le responsable éditorial, en termes de qualité générale, de pertinence, de portée, d'absence de biais et de respect des règles d'éthique et de confidentialité. Les manuscrits qui ne remplissent pas ces critères sont rejetés à ce stade. Chaque manuscrit est ensuite transmis pour révision à deux ou trois experts dans le domaine. L'évaluation prend habituellement jusqu'à 3 ou 4 semaines. Les commentaires des examinateurs sont centralisés par le responsable éditorial et réévalués par le rédacteur en chef. La décision finale est ensuite communiquée aux auteurs (rejet, révision majeure ou mineure). Les auteurs ont ensuite 4 à 6 semaines pour soumettre une version révisée avec une description détaillée des modifications apportées et des réponses aux commentaires et suggestions des évaluateurs. Cette version révisée est réévaluée par le rédacteur en chef, qui l'accepte avec ou sans modifications supplémentaires. La version acceptée du manuscrit fait l'objet d'une révision en français, si nécessaire, et la version anglaise du résumé est éditée par des anglophones. Une fois les articles acceptés, seules les modifications mineures de fond (amélioration de la compréhension) et de forme (typographie) seront possibles.

ARTICLES

La longueur des articles ne doit pas dépasser 25 000 caractères (tout compris). Les figures, tableaux, graphiques et photographies qui facilitent la lecture ainsi que des références nationales et internationales récentes sont vivement recommandés.

Les auteurs garantissent que leur manuscrit est original et n'est pas soumis pour publication dans un autre journal. Les auteurs acceptent que l'article soit publié dans la Revue Louvain Médical ainsi que sur son site Internet.

Le texte sera dactylographié sans mise en page particulière, en interligne 1.5 et paginé.

Il comprendra

- Un résumé circonstancié de 200-250 mots maximum 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. Une version anglaise conforme à la version française doit être fournie.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre de manière courte et télégraphique (petit encadré) à deux questions en français et en anglais : 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?

DIRECTIVES AUX AUTEURS

- Un encart de « Recommandations pratiques » de 3,4 lignes, en fin de texte.
- 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.

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

- Coordonnées des auteurs

Mentionner les prénoms et noms (en toutes lettres), adresses professionnelles (service, institution) pour chacun des auteurs.

Pour l'auteur de correspondance, indiquer l'adresse complète (avec numéro de téléphone et adresse électronique)

- Cas cliniques

Les cas cliniques ne seront acceptés que si l'article présente une synthèse récente et pratique d'une problématique d'intérêt général, illustrée par une vignette clinique concise. L'abstract résume le contenu général de l'article et ses messages pertinents sans détailler la vignette clinique.

Les abréviations doivent être écrites dans leur entier lors de sa première apparition dans le texte (sauf s'il s'agit d'une unité de mesure internationale).

LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Les références bibliographiques sont au nombre de 15 maximum pour un case report et 20 pour un article original. Elles seront numérotées selon leur ordre d'apparition dans le texte.

Les références bibliographiques seront citées selon le modèle du New England Journal of Medicine, issu de la systématique de la NLM (U.S. Library of Medicine).

On ne mentionnera 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.

DROITS D'AUTEUR

L'auteur s'engage à indiquer et référencer ses sources.

L'auteur s'engage à s'appuyer sur des sources scientifiquement reconnues.

Une autorisation de copyright doit être demandée et fournie avec l'article pour toutes figures, tableaux ou images déjà publiés dans un autre journal ou site internet.

PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

La vie privée des patients doit impérativement être respectée. Le consentement éclairé des patients doit être obtenu pour la publication de toute image et/ou situation clinique susceptibles de permettre leur identification; les patients doivent également être informés de la publication de l'article sur internet.

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.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les conflits d'intérêts doivent être signalés en fin de texte.

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



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

Louvain Médical
Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
B-1200 Bruxelles
Belgique

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Les manuscrits doivent être transmis
par email à la rédaction :

isabelle.istasse@uclouvain.be



Louvain Médical is the monthly medical Journal of the Faculty of Medicine and Dentistry of The University catholique de Louvain (UCL).

GUIDELINES FOR AUTHORS

Louvain Médical is the monthly medical Journal (published in paper form and online in 10 editions per year) of the Faculty of Medicine and Dentistry of The University catholique de Louvain (UCL).

Louvain Médical publishes a range of different types of articles, each selected for their high quality and originality, primarily reviews, case reports, practical guidelines, editorials, and commentaries, as well as original research judged to be of clinical relevance.

Each manuscript submitted undergoes rigorous peer review by local and national experts.

The review's principal goal is to actively contribute to the continuing medical education and training of healthcare professionals, including undergraduate and doctorate medical students (first and third cycles), general practitioners, and specialists of all fields.

ARTICLE SUBMISSION

All manuscripts must be submitted by email to the editing team (isabelle.istasse@uclouvain.be), accompanied by a cover letter describing the type of article (literature review practical guidelines, original research article, and so on) and its subject matter, signed by the corresponding author (or lead author).

PEER-REVIEW PROCESS AND ACCEPTANCE OF ARTICLES

Each submitted article is assessed by the Editor-in-Chief, with the aid of the head editor, in terms of general quality, relevance, scope, potential bias, and adherence to ethical and confidentiality standards. Any manuscript that does not fulfil these requirements will be rejected at this stage. Each successful manuscript will then be forwarded for revision by two to three experts in the field. This evaluation usually takes three to four weeks. The reviewers' comments are gathered together by the head editor and reassessed by the Editor-in-Chief. The final decision of either rejection or major or minor revisions required is then communicated to the authors. They then have four to six weeks to submit a revised version along with a detailed description of the changes made and responses to the reviewers' comments and suggestions. This revised version is reassessed by the Editor-in-Chief, who judges whether any further changes are required and accepts the manuscript. The accepted version then sometimes undergoes a French-language revision, when necessary, and the English-language abstract is edited by native English linguists. Once an article is accepted, only minor changes to the content (such as improving coherence) and style (such as layout) can be made.

ARTICLES

The length of articles cannot exceed 25,000 characters (including spaces). Authors are highly recommended to include figures, tables, charts, and photographs to aid reader comprehension, as well as recent national and international references.

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

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

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 will include

- 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: What is already known about the topic? (Que savons-nous à ce propos ?) and What does this article bring up for us? (Que nous apporte cet article ?)

GUIDELINES FOR AUTHORS

- 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 legends are to be reproduced on separate pages.
- Photos are to be saved in JPG, GIF or TIFF format in 300 dpi resolution.
NB: images taken from the internet will not be of good quality.

- Author contact details

Authors should include both first and last names (in full) as well as their professional contact details (department and institution).

For the corresponding author, the full address should be included (with telephone number and email address).

- Clinical case reports

Clinical case reports will only be accepted for publication if they provide an up-to-date and practical summary of a clinical problem of general interest introduced and illustrated by a concise clinical vignette. The abstract should summarize the general content of the manuscript and its relevant messages without detailing the clinical vignette.

All abbreviated terms should be written out in full the first time they appear in the text (except for international measurement units).

REFERENCES

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

Bibliography references should be cited following the model of the New England Journal of Medicine, the standard set by the NLM (U.S. Library of Medicine).

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.

COPYRIGHT

The author is responsible for indicating and citing all sources.

The author is responsible for using scientifically-recognized sources.

Copyright authorization must be requested and presented along with the article for all figures, tables or images that have already been published in another journal or online

PROTECTING PATIENT PRIVACY

The private life of patients must be respected at all costs. Informed consent must be obtained from all patients to publish any image or clinical description that could indicate a patient's identity. All patients must also be informed of the article's publication online.

For research articles, the authors must declare that they have adhered to the principles governing patient wellbeing laid down in the Helsinki Declaration, the Belgian Act of 22 August 2002 on patients' rights, and the Belgian law of 7 May 2004 relating to experiments on human subjects.

CONFLICTS OF INTEREST

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

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



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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be addressed to Professor C. Hermans
Editor-in-chief
of Louvain Médical

Louvain Médical
Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
B-1200 Brussels
Belgium

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Manuscripts must be submitted by email to the editing team :

isabelle.istasse@uclouvain.be

insulin degludec / liraglutide
[rDNA origin] injection

Xultophy® 1 fois par jour²

Taking progress a step further

Avec bénéfices prouvés par rapport
à la thérapie basale-bolus^{1*}:

- Réduction comparable de l'HbA_{1c}⁺ de 1,5 %, obtenue avec 44 unités d'insuline en moins et avec 1 seule injection par jour contre jusqu'à 5 injections par jour pour la thérapie basale-bolus^{1*}
- Perte de poids avec une différence favorable de 3,6 kg¹⁵
- Diminution significative de 89 % du taux global d'épisodes d'hypoglycémie^{1**}

chez les patients diabétiques de type 2
non contrôlés sous insuline basale²

Une intensification simple combinant insuline dégludec et liraglutide dans 1 seul stylo² Pour plus d'informations concernant Xultophy®: www.xultophy.be

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir ci-dessous pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

Xultophy® 100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable. **Composition** : 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec (ADNr) et 3,6 mg de liraglutide (ADNr). Un stylo prérempli contient 3 ml, équivalent à 300 unités d'insuline dégludec et 10,8 mg de liraglutide. Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide. **Forme pharmaceutique** : solution injectable. Solution isotonique, incolore et limpide. **Indications** : Xultophy est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé pour améliorer le contrôle glycémique en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en association avec d'autres médicaments par voie orale destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : Xultophy est administré une fois par jour en injection sous-cutanée. Xultophy peut être administré à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour. La dose de Xultophy doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique par l'ajustement de la dose en fonction de la glycémie à jeun. Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante. Il est conseillé aux patients qui oublient une dose de la prendre dès qu'ils s'en rendent compte, puis de reprendre leur schéma posologique habituel en une fois par jour. Un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté. Ceci vaut également lorsque l'administration ne peut avoir lieu au même moment chaque jour. L'administration de Xultophy s'effectue par doses unitaires. Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide. Le stylo prérempli peut délivrer de 1 à 50 doses unitaires en une injection par paliers d'une dose unitaire. La dose quotidienne maximale de Xultophy est de 50 doses unitaires (50 unités d'insuline dégludec et 1,8 mg de liraglutide). Le compteur de dose sur le stylo affiche le nombre de doses unitaires. En ajout aux antidiabétiques oraux : La dose initiale recommandée de Xultophy est de 10 doses unitaires (10 unités d'insuline dégludec et 0,36 mg de liraglutide). Xultophy peut être ajouté à un traitement par sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant devra être envisagée. En remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 : Avant de commencer Xultophy, le traitement par agonistes des récepteurs du GLP-1 devra être arrêté. Lors du remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1, la dose initiale recommandée de Xultophy est de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide). La dose initiale recommandée ne devra pas être dépassée. En cas d'un remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 à longue durée d'action (par exemple administré une fois par semaine), la durée d'action prolongée devra être prise en considération. Le traitement par Xultophy devra être initié au moment où la dose suivante de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 à longue durée d'action aurait dû être administrée. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. En remplacement de l'insuline basale : Avant de commencer Xultophy, le traitement par insuline basale devra être arrêté. Lors du remplacement de l'insuline basale, la dose initiale recommandée de Xultophy est de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide). La dose initiale recommandée ne devra pas être dépassée. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. Populations particulières : **Patients âgés (≥ 65 ans)** : Xultophy peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle. **Insuffisance rénale** : L'utilisation de Xultophy chez des patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère nécessite d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle. Xultophy ne peut pas être recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. **Insuffisance hépatique** : Xultophy peut être utilisé chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La surveillance glycémique doit être intensifiée et la dose doit être ajustée de façon individuelle. En raison de la présence de liraglutide, Xultophy n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Population pédiatrique** : Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Xultophy dans la population pédiatrique. **Mode d'administration** : Xultophy doit être administré par voie sous-cutanée uniquement. Xultophy ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Xultophy est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, le haut du bras ou l'abdomen. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie. Xultophy ne doit pas être prélevé de la cartouche du stylo prérempli dans une seringue. Les patients doivent être informés qu'ils doivent toujours utiliser une aiguille neuve. La réutilisation des aiguilles du stylo à insuline augmente le risque d'obstruction des aiguilles pouvant conduire à un sous ou à un surdosage. En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice. **Contre-indications** : hypersensibilité à l'une des deux substances actives, aux deux substances actives ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Le programme de développement clinique de Xultophy a inclus approximativement 1 900 patients traités par Xultophy. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement avec Xultophy étaient l'hypoglycémie et les effets indésirables gastro-intestinaux. **Liste des effets indésirables rapportés lors d'études contrôlées de phase 3** : **Très fréquent** : hypoglycémie. **Fréquent** : diminution de l'appétit, nausées, diarrées, vomissements, constipation, dyspepsie, gastrite, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien, distension abdominale, réactions au site d'injection, lipase augmentée, amylase augmentée. **Peu fréquent** : urticaire, hypersensibilité, déshydratation, éruptions, flatulences, lithiase biliaire, cholécystite, rash, prurit, lipodystrophie acquise, fréquence cardiaque augmentée. **Fréquence indéterminée** : réaction anaphylactique, pancréatite (y compris pancréatite nécrosante), oedèmes périphériques. **Description de certains effets indésirables** : **Hypoglycémie** : L'hypoglycémie peut survenir lorsque la dose de Xultophy est trop élevée par rapport aux besoins. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froidure cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, céphalées, nausées et palpitations. **Réactions allergiques** : Des réactions allergiques (se manifestant par des signes et symptômes tels qu'un urticaire (0,3 % des patients traités avec Xultophy), un rash (0,7 %), un prurit (0,5 %) et/ou un gonflement du visage (0,2 %)) ont été rapportées avec Xultophy. Quelques cas de réactions anaphylactiques associées à d'autres symptômes, tels qu'une hypotension, des palpitations, une dyspnée et des oedèmes, ont été rapportés lors de la commercialisation du liraglutide. Les réactions anaphylactiques peuvent potentiellement menacer le pronostic vital. **Effets indésirables gastro-intestinaux** : Les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent survenir plus fréquemment en début de traitement avec Xultophy et s'atténuent généralement en quelques jours ou quelques semaines avec la poursuite du traitement. Des nausées ont été rapportées chez 7,8 % des patients et étaient transitoires chez la plupart d'entre eux. La proportion de patients rapportant, par semaine, des nausées à n'importe quel moment durant le traitement a été inférieure à 4 %. Des diarrées et des vomissements ont été rapportés chez respectivement 7,5 % et 3,9 % des patients. Les nausées et les diarrées étaient fréquentes avec Xultophy et très fréquentes avec le liraglutide. De plus, une constipation, une dyspepsie, une gastrite, des douleurs abdominales, un reflux gastro-œsophagien, une distension abdominale, une éructation, des flatulences et une diminution de l'appétit ont été rapportées jusqu'à 3,6 % des patients traités avec Xultophy. **Réactions au site d'injection** : Des réactions au site d'injection (notamment hématome au site d'injection, douleur, hémorragie, érythème, nodule, gonflement, décoloration, prurit, chaleur et masse au site d'injection) ont été rapportées jusqu'à 2,6 % des patients traités avec Xultophy. Ces réactions étaient habituellement légères et transitoires et disparaissaient généralement lors de la poursuite du traitement. **Lipodystrophie** : La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipotrophie) peut survenir au niveau du site d'injection. Une rotation continue des sites d'injection au sein d'une même région peut aider à diminuer le risque de développer ces réactions. **Fréquence cardiaque augmentée** : Une augmentation de la fréquence cardiaque par rapport au début de l'essai, en moyenne de 2 à 3 battements par minute, a été observée dans les essais cliniques avec Xultophy. Dans l'essai LEADER, il n'a pas été observé d'impact clinique à long terme de l'augmentation de la fréquence cardiaque sur le risque d'événements cardiovasculaires avec le liraglutide (un composant de Xultophy). **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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé : www.afmps.be. **Mode de délivrance** : prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : EU/1/14/947/003. **Date de mise à jour du texte** : 06/2018.

Xultophy® est une marque déposée appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark

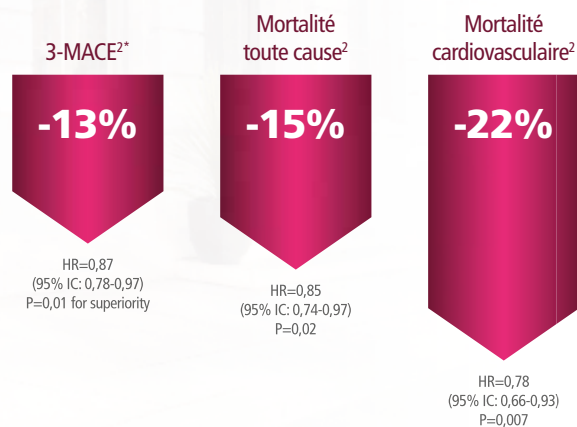
* Insuline glargine 100 unités/ml + insuline aspartate jusqu'à quatre fois par jour[†]. † Différence estimée entre les traitements à la fin de l'étude : -0,02%. La non-infériorité était considérée comme confirmée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % (IC à 95 %) pour la différence moyenne estimée entre les traitements de la variation de l'HbA_{1c} par rapport à la référence était <0,3%. ‡ Dose d'IdigLira à la fin de l'étude : 40 doses unitaires (40 unités d'insuline dégludec + 1,44 mg de liraglutide) ; insuline basale-bolus : 84 unités (52 unités d'insuline basale et 32 unités d'insuline bolus) (P<0,0001)[†]. § Différence estimée entre les traitements de -3,6 kg (p<0,0001) à la fin de l'étude pour la variation de poids corporel par rapport au poids de départ[†]. ** Taux estimé de ratio à la fin de l'étude 0,11 (IC à 95 % : 0,08-0,17 ; p<0,0001). Le taux global d'épisodes d'hypoglycémie était définie comme des épisodes hypoglycémiques sévères (nécessitant l'assistance d'une autre personne) ou confirmés par la glycémie (< 56 mg/dl) avec des symptômes correspondant à l'hypoglycémie[†].

Références : 1. Billings UK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide (IdigLira) vs. basal-bolus therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: The DUAL VII Randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018;41(5):1009-1016. 2. Xultophy® résumé des caractéristiques du produit, juin 2018.



VICTOZA® - prévention cardiovasculaire prouvée^{1,2}

Chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque CV, diminution significative de :



Vous pouvez faire la différence pour vos patients diabétiques de type 2

Victoza® 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli. **Composition** : 1 ml de solution contient 6 mg de liraglutide (peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1) ADNr). Un stylo prérempli contient 18 mg de liraglutide dans 3 ml. **Forme pharmaceutique** : Solution injectable. Solution isotonique, incolore ou presque incolore et limpide ; pH=8,15. **Indications** : Victoza est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication ; en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : Afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale, le liraglutide sera initié à la dose de 0,6 mg par jour. Après au moins une semaine de traitement, la dose devra être augmentée à 1,2 mg. En fonction de la réponse clinique, après au moins une semaine de traitement, certains patients pourront être amenés à bénéficier d'une augmentation de la dose de 1,2 mg à 1,8 mg afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. Une dose quotidienne supérieure à 1,8 mg n'est pas recommandée. Victoza peut être ajouté à un traitement existant par metformine ou à un traitement par metformine et thiazolidinedione. Le traitement par metformine et thiazolidinedione peut alors être poursuivi à la même dose. Victoza peut être ajouté à un traitement existant par sulfamide hypoglycémiant, à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline. Lorsque Victoza est ajouté à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une autosurveillance glycémique n'est pas nécessaire pour ajuster la dose de Victoza. Toutefois, lorsque Victoza est associé initialement à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline, une autosurveillance glycémique pourra s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline. **Populations particulières** : **Patients âgés (> 65 ans)** : aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Il n'y a pas d'expérience clinique de ce traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. Victoza n'est donc pas recommandé chez ces patients. **Insuffisance hépatique** : aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Victoza n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Population pédiatrique** : la sécurité et l'efficacité de Victoza chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Victoza ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Victoza doit être administré une fois par jour, quel que soit le moment de la journée, indépendamment des repas. Victoza peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection et le moment de l'injection peuvent être modifiés sans ajustement de la dose. Toutefois, il est préférable d'effectuer les injections de Victoza à peu près au même moment de la journée, après avoir choisi l'heure la plus adaptée. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Dans 5 essais cliniques de phase 3a de grande envergure et menés sur le long terme, plus de 2 500 patients ont été traités, soit par Victoza seul, soit par Victoza en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant (avec ou sans metformine) ou à la metformine associée à la rosiglitazone. Les réactions indésirables les plus fréquemment observées pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales : les nausées et les diarrhées étaient très fréquentes, alors que les vomissements, la constipation, les douleurs abdominales et la dyspepsie étaient fréquentes. Ces réactions indésirables gastro-intestinales peuvent survenir plus fréquemment en début de traitement. Ces réactions s'atténuent généralement en quelques jours ou quelques semaines avec la poursuite du traitement. Les céphalées et les rhinopharyngites étaient fréquentes également. De plus, les hypoglycémies étaient fréquentes, voire très fréquentes lorsque le liraglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant. Les cas d'hypoglycémie sévère ont principalement été observés en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant. **Liste des réactions indésirables** : Les réactions indésirables rapportées lors des essais de phase 3a contrôlés à long terme, de l'essai LEADER (un essai cardiovasculaire à long terme) et les réactions indésirables rapportées spontanément (après commercialisation) sont répertoriées ci-dessous. La fréquence de tous les événements a été calculée sur la base de leur incidence lors des essais cliniques de phase 3a. **Très fréquent** : nausées, diarrhées. **Fréquent** : rhinopharyngite, bronchite, hypoglycémie, anorexie, diminution de l'appétit, céphalées, vertiges, augmentation de la fréquence cardiaque, vomissements, dyspepsie, douleur abdominale haute, constipation, gastrite, flatulences, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, gêne abdominale, mal de dents, rash, fatigue, réactions au site d'injection, lipase augmentée*, amylase augmentée* [* issu des essais cliniques contrôlés de phases 3b et 4, uniquement lorsque ces taux ont été mesurés]. **Peu fréquent** : déshydratation, lithiase biliaire, cholangite, urticaire, prurit, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, malaise. **Rare** : réactions anaphylactiques, obstruction intestinale. **Très rare** : pancréatite (y compris pancréatite nécrosante). Lors d'un essai clinique réalisé avec le liraglutide en monothérapie, le taux d'hypoglycémies observées avec le liraglutide était inférieur à celui rapporté pour les patients traités par le comparateur actif (glimépiride). Les réactions indésirables les plus fréquemment observées étaient les affections gastro-intestinales, les infections et les infestations. **Hypoglycémie** : La plupart des épisodes d'hypoglycémie confirmée observés au cours des essais cliniques étaient mineurs. Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été observé durant l'essai réalisé avec le liraglutide utilisé en monothérapie. Les hypoglycémies sévères peuvent survenir peu fréquemment avec le liraglutide et ont principalement été observées lorsque le liraglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (0,02 événement/patient-année). Quelques rares épisodes d'hypoglycémie (0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du liraglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiant. Le risque d'hypoglycémie est faible lorsque le liraglutide est utilisé en association à l'insuline basale (1,0 événement/patient-année). Au cours de l'essai LEADER, les épisodes d'hypoglycémie sévère ont été rapportés à un taux plus faible avec le liraglutide par rapport au placebo (1,0 vs 1,5 événements pour 100 patients-années ; taux estimé de ratio à 0,69 [0,51 à 0,93]). Pour les patients traités par insuline prémélangée à l'inclusion et pendant au moins les 26 semaines suivantes, le taux d'hypoglycémie sévère pour le liraglutide et le placebo était de 2,2 événements pour 100 patients-années. **Réactions indésirables gastro-intestinales** : Lorsque le liraglutide était associé à la metformine, 20,7 % des patients ont rapporté au moins un épisode nauséux et 12,6 % des patients au moins un épisode diarrhéique. Lorsque le liraglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant, 9,1 % des patients ont rapporté au moins un épisode nauséux et 7,9 % des patients au moins un épisode diarrhéique. La plupart de ces épisodes étaient d'intensité légère à modérée et dose-dépendants. Chez la plupart des patients ayant initialement présenté des nausées, la fréquence et l'intensité de celles-ci ont diminué avec la poursuite du traitement. Les patients > 70 ans peuvent être davantage sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par le liraglutide. Les patients présentant une insuffisance rénale légère et modérée peuvent être plus sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par le liraglutide. **Lithiase biliaire et cholangite** : Peu de cas de lithiase biliaire (0,4 %) et de cholangite (0,1 %) ont été rapportés au cours des essais cliniques de phase 3a, contrôlés, à long terme réalisés avec le liraglutide. Dans l'essai LEADER, la fréquence de lithiase biliaire et de cholangite était respectivement de 1,5 % et de 1,1 % pour le liraglutide et de 1,1 % et 0,7 % pour le placebo. **Sorties d'essai** : Dans les essais contrôlés à long terme (26 semaines ou plus), l'incidence des sorties d'essai dues aux effets indésirables était de 7,8 % chez les patients traités par le liraglutide et de 3,4 % chez les patients traités par le comparateur. Chez les patients traités par le liraglutide, les réactions indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'essai étaient les nausées (2,8 % des patients) et les vomissements (1,5 %). **Réactions au site d'injection** : Lors des essais cliniques contrôlés à long terme (26 semaines ou plus), environ 2 % des patients traités par Victoza ont rapporté une réaction au site d'injection. Ces réactions étaient généralement de faible intensité. **Pancréatite** : Peu de cas de pancréatite aiguë (< 0,2 %) ont été rapportés lors des essais cliniques de phase 3, contrôlés, à long terme réalisés avec Victoza. Des pancréatites ont également été rapportées après la commercialisation du médicament. Au cours de l'essai LEADER, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était respectivement de 0,4 % pour le liraglutide et 0,5 % pour le placebo. **Réactions allergiques** : Des réactions allergiques, notamment urticaire, rash et prurit, ont été rapportées lors de la commercialisation de Victoza. Quelques cas de réactions anaphylactiques associées à d'autres symptômes tels qu'une hypotension, des palpitations, une dyspnée et des œdèmes ont été rapportés lors de la commercialisation de Victoza. Quelques cas (0,05 %) d'angioedème ont été rapportés au cours des essais cliniques à long terme menés avec Victoza. **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 le système national de déclaration (voir ci-dessous). **Mode de délivrance** : prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Danemark. **Numéro d'AMM** : EU/1/09/529/002 (2 stylos préremplis). **Date de mise à jour du texte** : 07/2017.

Victoza® est une marque déposée appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark

Système national de déclaration des effets indésirables Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be. Luxembourg : Direction de la Santé - www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html.

Références : 1. SPC Victoza® Jul 2017. 2. Marso et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375:311-322. GLP-1 RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HR : Hazard ratio; IC : interval of confidence; CV : cardiovasculaire. * Critère d'évaluation principal: 3-MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) including: cardiovascular death, non fatal myocardial infarction, non fatal stroke.