

FÉVRIER 2016

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



INNOVATIONS DE L'ANNÉE 2015

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique **Effets indésirables** pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés, Jardiance 25 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg : chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Jardiance 25 mg : chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Jardiance 10 mg : Comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, à bords biseautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 9,1 mm). Jardiance 25 mg : Comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Jardiance est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes : En monothérapie. Lorsque 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. En association. En association à d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris 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 4.4, 4.5 et 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour les données disponibles sur les différentes associations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie. **Monothérapie et association** La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé) ≥ 60 ml/min/1,73 m² et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous). Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubriques **Effets indésirables**). **Populations particulières** **Patients insuffisants rénaux** En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr (clairance estimée de la créatinine) ≥ 60 ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe chute chroniquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou la ClCr en dessous de 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGe est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min (voir rubrique **Effets indésirables**). L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients. **Patients insuffisants hépatiques** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée ; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population. **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir la rubrique **Effets indésirables**). Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne doit pas prendre une dose double le même jour. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Liste des excipients** dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de sécurité** Un total de 13 076 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine. 2 856 patients ont reçu l'empagliflozine à 10 mg et 3 738 patients ont reçu l'empagliflozine à 25 mg pendant au moins 24 semaines ; et parmi eux respectivement 601 et 881 patients pendant au moins 76 semaines, l'empagliflozine étant administrée soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. Dans 5 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 2 971 patients ont été inclus ; 995 d'entre eux ont pris un placebo, et 1 976 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1). Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ou très rare ($< 1/10000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études contrôlées versus placebo

	Prix public*
30 x 10 mg	49,54 €
30 x 25 mg	49,54 €
100 x 10 mg	146,7€
100 x 25 mg	146,7€

Un **NOUVEL** inhibiteur du SGLT2 pour le traitement du diabète de type 2

Jardiance®
(empagliflozine)

élimine le glucose de manière
indépendante de l'insuline*

- ✓ Diminution de l'HbA_{1c}
- ✓ Perte de poids*¹
- ✓ Diminution de la tension artérielle*¹
- ✓ 1x par jour en dose orale¹

100% remboursé en BI- et TRItérapie ainsi
qu'en combinaison avec insuline + 1 autre
antidiabétique oral⁶

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations		- Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales* - Infection des voies urinaires*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline)*		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit (généralisé)	
Affections vasculaires			Hypovolémie*
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentation des mictions*	Dysurie

*Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires. **Description de certains effets indésirables** **Hypoglycémie** La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études. **Hypoglycémie mineure** La fréquence des patients ayant eu une hypoglycémie mineure a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine et en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), ou associée à un traitement par insuline, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 27,1 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 36,1 %, empagliflozine 25 mg : 34,8 %, placebo 35,3 %). **Hypoglycémie majeure (hypoglycémie nécessitant une assistance)** Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant et en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %). **Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales** Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,1 %, empagliflozine 25 mg : 3,7 %) comparativement au placebo (0,9 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. **Augmentation des mictions** Une augmentation des mictions (comprenant les termes prédéfinis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,4 %, empagliflozine 25 mg : 3,2 %) comparativement au placebo (1,0 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (< 1 %). **Infection des voies urinaires** La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,6 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (9,3 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. **Hypovolémie** La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédéfinis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,3 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,4 %) comparativement au placebo (2,1 %). 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. - Site internet : www.afmps.be/ / e-mail : adversedrugreactions@afg-afmps.be. - Luxembourg : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments. - Site internet : <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH - Binger Str. 173 - D-55216 Ingelheim am Rhein - Allemagne **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/930/014 (Jardiance 10 mg – 30 comprimés) - EU/1/14/930/018 (Jardiance 10 mg – 100 comprimés) - EU/1/14/930/005 (Jardiance 25 mg – 30 comprimés) - EU/1/14/930/009 (Jardiance 25 mg – 100 comprimés) **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 12/2014 **REPRÉSENTANT LOCAL** Boehringer Ingelheim - Avenue Ariane 16 - 1200 Bruxelles. Editeur responsable: SCS



COMITÉ D'HONNEUR

J. MELIN

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

D. VANPEE

► Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, C. LIETAER, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

M. BUYSSCHAERT

► Président par intérim de l'AMA-UCL

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

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

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

► C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT,
O.S. DESCAMPS, J.P. FELIX, I. ISTASSE,
J.M. MALOTEUX, A. PASQUET,
D. VANTHUYNE

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

D. VANTHUYNE ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

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

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

Il vous donne accès à la revue et au site Internet (login et mot de passe)

• Etudiants, jeunes promus, Macs : 55€ TVAC

• Médecins : 110€ TVAC

COORDINATION DE L'ÉDITION

ISABELLE ISTASSE

► Louvain Médical asbl,
avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles

Tél. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80

E-mail : isabelle.istasse@uclouvain.be

ING - IBAN : BE91 3100 3940 0476

BIC : BBRUBEBB

ISSN : 0024-6956

TVA BE 0445.001.455

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

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

www.louvainmedical.be

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

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

ÉDITEUR RESPONSABLE

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

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

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

www.louvainmedical.be



Sommaire

Février 2016

Innovations de l'année 2015

CARDIOLOGIE

Ch. Beauloye, A. Persu, A.-C. Pouleur, A. Pasquet..... 1

HÉMATOLOGIE

C. Hermans, C. Lambert, L. Knoops, M.-C. Vekemans, X. Poire,
V. Havelange, L. Michaux, E. Van Den Neste..... 5

ONCOLOGIE

J.-Fr. Baurain, F. Cornélis, F. Duhoux, Y. Humblet, F. Mazzeo, M. van den Eynde,
J.-P. Machiels..... 21

DIABETOLOGIE

M. Buysschaert..... 25

RHUMATOLOGIE

L. Meric de Bellefon, M.S. Stoeniou, Ch. Galant, A. Avramovska, S. Nieuwland
Husson, A. Nzeusseu Toukap, B. Lauwerys, F.A. Houssiau, P. Durez 29

PNEUMOLOGIE

T. Pieters, P. Collard, C. Dahlqvist, J.P. d'Odemont, A. Froidure, S. Gohy,
G. Liistro, E. Marchand, G.B. Mwenge, C. Pilette, G. Reyckler, O. Vandenplas 45

PNEUMOLOGIE PÉDIATRIQUE

O. Lebecque, V. Godding, P. Lebecque 61

Sommaire

Février 2016

Innovations de l'année 2015

CHIRURGIE COLORECTALE

R. Bachmann, D. Léonard, N. Abbès Orabi, Ch. Remue, A. Kartheuser 65

DERMATOLOGIE

M. Baeck, V. Dekeuleneer, A.-C. Deswysen, P.-D. Ghislain, B. Leroy,
L. de Montjoye, I. Tromme 75

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

N. Irida, D. Putineanu, K. Tribak, X. Libouton, O. Barbier, M. Van Cauter, J.-E. Dubuc,
E. Thienpont, J.-C. Yombi, Th. Schubert, L. Kaminski, M. Mousny, P.-L. Docquier,
X. Banse, Ch. Delloye, O. Cornu 81

MÉDECINE PHYSIQUE

S. Salazar Gajardo, T. Lejeune, S. Fizaine, I. de Biourge, G. Caty 87

GYNÉCOLOGIE

M. Luyckx, J. Squifflet, J.F. Baurain, D. Bourgonjon, A. Gerday, P. Laurent, C. Pirard,
C. Watremez, F. Roelandt, C. Rousseau, M. Berlière, Ch. Wyns, 89

PSYCHIATRIE INFANTO-JUVÉNILE

E. de Becker, N. Chatelle, P. Kinoo, E. Mousset, A. Wintgens 97



LUC@RNE
VOIR SAINT-LUC À TRAVERS SA LUC@RNE

Lettre d'information à destination des médecins généralistes et spécialistes, la Luc@rne est une fenêtre sur l'actualité des Cliniques universitaires Saint-Luc. Innovations, projets de recherche et événements scientifiques y sont relatés à travers des articles rédigés en collaboration avec des spécialistes de Saint-Luc. La Luc@rne comprend également les comptes rendus des réunions avec des représentants des médecins généralistes, des vidéos et les nouveaux médecins engagés à Saint-Luc.

Pour recevoir la Luc@rne, envoyer un mail à communication-externe-saintluc@uclouvain.be

13e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie

Samedi 19 mars 2016
Auditoire Roi Baudouin B
Avenue Mounier à 1200 Bruxelles



8h30: Accueil

9h00: Introduction
Pr D. Maiter (CUSL)

Grande Conférence de Diabétologie

Modérateur: Dr V. Preumont

9h10: Le traitement de l'hypertension artérielle chez le patient diabétique
Pr J.-M. Halimi (CHU - Tours)

Session de Diabétologie et Nutrition

Modérateur: Pr B. Vandeleene

9h45: Guidelines dans le traitement des dyslipidémies: un choix raisonné?
Pr O. Descamps (Hôpital de Jolimont)

10h10: Les marqueurs de l'équilibre glycémique: quel rapport coût-bénéfices?
Pr M.P. Hermans (CUSL)

10h35: Pause café & visite de l'exhibition

Modérateur: Dr A. Loumaye

11h00: Les sucres dans l'alimentation: Impact métabolique pour notre santé
Pr J.-P. Thissen (CUSL)

11h25: Des bactéries pour traiter le diabète?
Pr P. Cani (CUSL)

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

Modérateur: Pr M.P. Hermans

11h50: Inhibiteurs-PCSK9: de Machecoul à la Big Pharma!
Pr M. Krempf (CHU - Nantes)

12h30: Lunch & visite de l'exhibition

Grande Conférence d'Endocrinologie

Modérateur: Pr D. Maiter

14h00: Que faire devant un taux de parathormone élevé?
Pr J.-C. Souberbielle (Hôpital Necker - Paris)

Session de Pathologie Thyroïdienne

Modérateur: Dr C. Burlacu

Mise à jour de la prise en charge du nodule thyroïdien :

14h35: L'approche clinique
Pr Ch. Daumerie (CUSL)

15h00: L'approche de l'échographie et la classification TIRADS
Pr E. Coche & Dr D. Millon (CUSL)

15h30: L'apport de la cytologie
Dr A. Camboni (CUSL)

15h50: Table ronde

16h00: Clôture

Inscription pour le 10 mars 2016 : 40,00 € - livre des conférences & lunch inclus
Gratuit pour les MACCS et paramédicaux

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

Accréditations : **Matin (Diabétologie): Ethique & économie (rubrique 6): accordée pour 3 CP**
Après-midi (Endocrinologie & thyroïde): réunion nationale (rubrique 3): demandée



TRIPLIXAM[®]

DIMINUTION DU
PRIX DEPUIS LE
1^{ER} DÉCEMBRE
2015

COVERAM[®]

COVERSYL[®]

COVERSYL PLUS[®]

Preterax[®]



Innovations de l'année 2015

CARDIOLOGIE

Ch. Beauloye, A. Persu, A.-C. Pouleur, A. Pasquet

Louvain Med 2016; 135 (2): 1-4

L'année « cardiologique » 2015 a vu la publication de nouvelles recommandations par la Société européenne de Cardiologie. Nous reprenons ici les points essentiels des recommandations concernant la prévention de l'endocardite bactérienne et la prise en charge des syndromes coronariens de type non STEMI.

Comme chaque année, de nombreuses études pharmacologiques ont été publiées. Parmi celles-ci, nous avons épinglé l'étude « Sprint » qui fera date dans la prise en charge de l'hypertension. De nouvelles classes thérapeutiques s'annoncent également dans le domaine de l'insuffisance cardiaque comme en témoignent les études Paradigm et Socrates.

HÉMATOLOGIE

C. Hermans, C. Lambert, L. Knoops, M.-C. Vekemans, X. Poire,
V. Havelange, L. Michaux, E. Van Den Neste

Louvain Med 2016; 135 (2): 5-20

Dans la foulée des dernières années, l'année 2015 aura été pour les maladies du sang riche en développements et en innovations. Dans le domaine de l'anticoagulation, soulignons notamment la validation d'un antidote du Pradaxa® qui s'avère prometteur, la démonstration que le Facteur XI pourrait constituer une cible de choix des anticoagulants de demain et qu'une substitution par héparine de bas poids moléculaire n'est plus d'emblée requise chez tout patient en fibrillation sous anti-vitamine K devant bénéficier d'un geste invasif. Quant à l'hémophilie, l'effervescence scientifique concerne les nouveaux concentrés de Facteurs VIII et FIX à demi-vie prolongée et les thérapies alternatives court-circuitant le Facteur VIII telles qu'un anticorps bispécifique capable de mimer le rôle du Facteur VIII de la coagulation. Pour les maladies hématologies malignes, de nombreuses thérapies devraient à court terme révolutionner le traitement des leucémies et des lymphomes. Il s'agit d'innovations dans l'immunothérapie avec la validation de nouveaux anticorps, d'inhibiteurs spécifiques, et surtout des cellules T porteuses d'un récepteur chimérique. Alors que les bases moléculaires des syndromes myélodysplasiques sont de mieux en mieux comprises, le myélome multiple connaît une explosion de nouvelles molécules et aussi une nouvelle stadification de la maladie.

ONCOLOGIE

J.-Fr. Baurain, F. Cornélis, F. Duhoux, Y. Humblet, F. Mazzeo, M. van den Eynde, J.-P. Machiels

Louvain Med 2016; 135 (2): 21-24

Le traitement du cancer est pluridisciplinaire et les avancées en oncologie médicale sont nombreuses. En 2015, nous retiendrons que le traitement du cancer métastatique de la prostate a changé avec l'introduction d'une chimiothérapie, le Docetaxel, concomitamment avec l'initiation de la castration. Ceci permet d'augmenter de 10 mois la survie médiane globale chez ces patients. Cette année voit aussi le remboursement d'un nouveau type de thérapie ciblée, l'Olaparib, dans le cadre du traitement du cancer de l'ovaire dit platine-sensible. Il s'agit d'un inhibiteur de PARP, une protéine essentielle dans un des deux mécanismes de réparation de l'ADN. L'Olaparib augmente de façon significative la survie sans rechute des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire BRCA muté. BRCA est la pièce maîtresse de l'autre mécanisme de réparation de l'ADN. Finalement, la plus grande révolution oncologique en 2015, c'est l'arrivée en clinique des anticorps anti-PD1 et PD-L1. Plusieurs études, principalement dans le mélanome ont montré que cette forme d'immunothérapie est particulièrement efficace. Elle permet probablement de guérir certains patients. L'administration de ces anticorps est associée à une toxicité bien spécifique, une toxicité auto-immune qui peut être redoutable voire fatale si elle n'est pas reconnue et prise en charge rapidement. Tous ces traitements sont disponibles à l'Institut Roi Albert II.

DIABETOLOGIE

M. Buysschaert

Louvain Med 2016; 135 (2): 25-28

L'année diabétologique 2015 a été riche en publications de grand intérêt clinique et/ou thérapeutique. Le but de cet article est de passer en revue quelques messages clés issus de ces études qui contribuent directement à une meilleure prise en charge des patients diabétiques.

La « finalité » des recommandations internationales (ADA, EASD) en termes d'objectifs de démarche clinique dans le diabète de type 2 est à l'avant plan des concepts nouveaux. Les principales innovations thérapeutiques, en particulier dans le champ des DPP-4 inhibiteurs et des SGLT-2 inhibiteurs sont également abordées. Enfin, sont aussi mises en relief l'importance des troubles cognitifs chez le diabétique âgé et, dans un autre cadre, l'association à un diabète de type 1 « jeune » de troubles psychiatriques liés à la maladie *princeps*.

RHUMATOLOGIE

La biopsie synoviale, un outil essentiel pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ?

L. Meric de Bellefon, M.S. Stoenoiu, Ch. Galant, A. Avramovska, S. Nieuwland Husson,
A. Nzeusseu Toukap, B. Lauwerys, F.A. Houssiau, P. Durez

Louvain Med 2016; 135 (2): 29-35

La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a connu ces dernières années une évolution remarquable avec l'avènement de thérapeutiques ciblées très efficaces. Ces traitements ont pu être développés grâce à une connaissance plus précise de la physiopathologie de la polyarthrite en 2016. Dans les années futures, l'analyse de l'inflammation du tissu synovial sur le plan histologique et moléculaire permettra aux cliniciens de mieux définir le traitement de la PR.

Les spondyloarthrites : nouveautés physiopathogéniques et perspectives thérapeutiques !

A. Nzeusseu Toukap

Louvain Med 2016; 135 (2): 35-42

- La spondyloarthrite est une affection inflammatoire chronique, d'origine immunitaire, caractérisée par une atteinte du squelette (axiale et/ou périphérique), associée la plupart du temps aux manifestations extra-articulaires (cutanée, digestive, oculaire).
- Ce rhumatisme, très hétérogène, peut causer des dégâts structurels et un handicap fonctionnel, entraînant une importante réduction de la qualité de vie.
- Une meilleure compréhension de sa physiopathogénie a permis, grâce à la recherche translationnelle, de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, avec un changement substantiel dans la prise en charge de cette affection.

PNEUMOLOGIE

T. Pieters, P. Collard, C. Dahlqvist, J.P. d'Odemont, A. Froidure, S. Gohy,
G. Liistro, E. Marchand, G.B. Mwenge, C. Pilette, G. Reychler, O. Vandenplas.

Louvain Med 2016; 135 (2): 45-58

L'année 2015 en pneumologie fut une nouvelle fois riche en nouveautés. Nous vous en proposons ici une liste non exhaustive par secteur d'activités. Elles concernent tant les aspects physiopathologiques notamment dans le syndrome des apnées du sommeil, que diagnostiques ou curatifs. Pour les premiers, citons les nouvelles valeurs de référence en spirométrie, l'apport des cryobiopsies dans les pathologies interstitielles diffuses, l'évaluation des bronchectasies de l'adulte, ... Pour les seconds, nous avons retenus pour vous les progrès thérapeutiques médicamenteux ou non dans l'asthme, la fibrose pulmonaire idiopathique, l'emphysème, le cancer bronchique, ...

PNEUMOLOGIE PÉDIATRIQUE

O. Lebecque, V. Godding, P. Lebecque

Louvain Med 2016; 135 (2): 61-64

En février 2016, l'Ivacaftor (Kalydeco®) sera disponible et remboursé en Belgique, chez des patients âgés d'au moins 6 ans, présentant au moins une copie de certaines mutations de classe III (3% des patients belges). Chez ces patients, cette médication orale très coûteuse (248.000 €/an) restaure partiellement l'activité de la protéine CFTR et entraîne dans la plupart des cas des bénéfices cliniques substantiels, en termes notamment de fonction respiratoire et de nutrition. Parallèlement, le taux de chlorure dans la sueur baisse en moyenne presque de moitié. Le clinicien doit avoir en mémoire la possibilité de multiples interactions médicamenteuses.

CHIRURGIE COLORECTALE

R. Bachmann, D. Léonard, N. Abbas Orabi, Ch. Remue, A. Kartheuser

Louvain Med 2016; 135 (2): 65-73

Cette année aura été marquée par le début de la chirurgie colorectale assistée par robot au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc.

La chirurgie assistée par robot est une technique chirurgicale nouvelle qui a été mise au point pour pallier les limitations techniques de la chirurgie laparoscopique. En effet, contrairement aux instruments rectilignes et rigides de la laparoscopie classique, les bras du robot ainsi que ses instruments permettent des mouvements imitant parfaitement ceux du poignet et de la main du chirurgien. Associées à une vision 3D du champ opératoire, à un grossissement de 10 fois et à un filtrage du tremblement physiologique, ces caractéristiques, et d'autres encore, sont la clé d'une chirurgie mini-invasive extrêmement précise et sûre.

DERMATOLOGIE

M. Baeck, V. Dekeuleneer, A.-C. Deswysen, P.-D. Ghislain, B. Leroy, L. de Montjoye, I. Tromme,

Louvain Med 2016; 135 (2): 75-79

2015 a été une année importante en dermatologie, principalement dans le domaine thérapeutique. De nouveaux traitements sont disponibles dans l'urticaire chronique, le psoriasis et les angiofibromes du visage dans le cadre de la sclérose tubéreuse de Bourneville. En dermato-oncologie, le traitement du carcinome basocellulaire non opérable et celui du mélanome métastatique ont connu des avancées significatives. Enfin, la méthylisothiazolinone reste un allergène majeur responsable d'épidémies d'allergie de contact et pour lequel il est urgent d'instaurer une limitation de son usage au niveau européen.

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

N. Irda, D. Putineanu, K. Tribak, X. Libouton, O. Barbier, M. Van Cauter, J.-E. Dubuc, E. Thienpont, J.-C. Yombi, Th. Schubert, L. Kaminski, M. Mousny, P.-L. Docquier, X. Banse, Ch. Delloye, O. Cornu

Louvain Med 2016; 135 (2): 81-85

La chirurgie orthopédique bénéficie depuis plusieurs années de l'apport des technologies pour assurer le remplacement des articulations et permettre de restaurer la fonction articulaire et son autonomie au patient. De nouvelles prothèses voient régulièrement le jour et permettent d'apporter des solutions aux problèmes posés par les remplacements existants ou d'entrevoir le remplacement de nouvelles articulations. C'est le cas pour la cheville et le poignet.

La mise en place d'une arthroplastie expose malheureusement toujours à un risque faible mais certain d'infection. Face à un patient dont l'arthroplastie n'évolue pas de manière satisfaisante, identifier la cause est essentiel. Le contrôle de l'infection d'un implant nécessite habituellement le retrait de celui-ci avec des conséquences potentiellement lourdes pour le patient. Pouvoir affirmer le diagnostic avec davantage de certitude est dès lors essentiel. C'est l'apport attendu d'un nouveau test diagnostique sur le liquide articulaire : le dosage de l'alpha-défensine.

La précision de l'acte chirurgical est essentielle, mais tout particulièrement en chirurgie tumorale, où l'exérèse de la tumeur en marge saine permet en grande partie de prévenir la récurrence. L'utilisation d'un imageur 3D peropératoire permet de réaliser des actes chirurgicaux d'une grande précision, particulièrement sur les tissus mous, où les repères sont plus difficiles à appréhender.

MÉDECINE PHYSIQUE

S. Salazar Gajardo, T. Lejeune, S. Fizaine, I. de Biourge, G. Caty

Louvain Med 2016; 135 (2): 87-88

En Médecine Physique et Réadaptation, l'année 2015 fut entre autres marquée par la poursuite de l'implémentation de l'« Exercise Medicine » en Belgique et par l'apport, dans la littérature scientifique, de précisions et de preuves supplémentaires quant à l'intérêt de l'exercice physique supervisé et encadré dans la prévention et la prise en charge thérapeutique des maladies chroniques. Les récentes RCT confirment notamment la nécessité d'intégrer la pratique d'exercices physiques dans la prise en charge des patients cancéreux.

GYNÉCOLOGIE

M. Luyckx, J. Squifflet, J.F. Baurain, D. Bourgonjon, A. Gerday, P. Laurent,
C. Pirard, C. Watremez, F. Roelandt, C. Rousseau, M. Berlière, Ch. Wyns,

Louvain Med 2016; 135 (2): 89-95

La gynécologie-andrologie vous présente quelques innovations marquantes développées en 2015. Les nouveautés de la spécialité concernent tant la progression thérapeutique avec l'application de la technique du ganglion sentinelle en chirurgie oncologique pelvienne, que l'aspect qualité de vie des patients durant les soins, en particulier au travers de l'utilisation de l'hypnose lors des traitements des pathologies mammaires bénignes et malignes ou en procréation médicalement assistée.

PSYCHIATRIE INFANTO-JUVÉNILE

E. de Becker, N. Chatelle, P. Kinoo, E. Mousset, A. Wintgens

Louvain Med 2016; 135 (2): 97-103

En 2015, le Service de Psychiatrie Infanto-Juvénile s'est préparé à répondre aux lignes directrices de la réforme qui concerne la santé mentale, initiée par les autorités fédérales et régionales (mise en place de réseau, d'équipe mobile de crise,...). En interne, épinglons trois initiatives intéressantes. L'équipe SOS-enfants ouvre un espace de « réparation » de la relation parent-enfant lorsque celle-ci a été marquée par des épisodes de maltraitance objectivée et ayant nécessité le placement de l'enfant. Par ailleurs, l'équipe du Kapp propose une stratégie thérapeutique pour répondre à un refus de traitement médicamenteux de la part de parents, là où les observations rendent cette prescription nécessaire aux yeux des professionnels. Enfin, l'équipe du CRA a d'une part développé un outil permettant d'accompagner les parents et l'enfant dans la suite du diagnostic d'autisme et d'autre part a mis sur pied un groupe d'entraînement aux habiletés sociales.

LE LOUVAIN MÉDICAL, TÉMOIN DES INNOVATIONS 2015



Innovations, progrès, nouveautés et développements de l'année 2015 sont à l'honneur de ce numéro de février 2016 du Louvain Médical. Première initiative de ce type, la rédaction a pu compter sur la collaboration fructueuse et efficace de multiples auteurs issus d'un large nombre de disciplines, tant médicales que chirurgicales.

En toute liberté et avec talent, ces auteurs vous offrent dans leur domaine d'expertise une synthèse objective et critique des innovations de l'année 2015, qu'il s'agisse de nouveaux médicaments, d'approches diagnostiques ou thérapeutiques innovantes, tantôt publiées dans la littérature internationale tantôt récemment validées ou développées au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc ou dans le Réseau Santé Louvain.

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

Je tiens surtout à remercier chaleureusement tous les services et équipes et leurs leaders qui se sont mobilisés avec énergie et enthousiasme pour nous fournir des contributions originales et variées.

Succès par son contenu, cette édition l'est aussi par sa mise en forme. Toute l'équipe éditoriale, assistante de rédaction, infographiste, traducteur, se sont mobilisés comme rarement pour orchestrer et homogénéiser en un temps record la mise en forme d'un premier numéro de ce type. Que toute cette équipe soudée soit à travers cet éditorial remerciée pour son efficacité, sa persévérance, son souci de perfection qui ont permis la mise en page et la finalisation de ce numéro de grande qualité.

Au-delà de ce numéro pionnier de février 2016, tout semble désormais en place pour que cette initiative se répète et se perpétue au cours des prochaines années. Reste à compter sur la collaboration des auteurs et des disciplines, surtout celles qui n'ont pu contribuer à l'édition de cette année. Nul doute qu'ils seront sollicités dès la fin 2016 pour la future édition.

À travers cette édition, l'ensemble de l'équipe éditoriale espère que les lecteurs apprécieront le dynamisme de la revue et y apporteront leur soutien, via leur abonnement, la consultation du site web renouvelé et surtout la soumission de contributions originales.

Professeur Cédric Hermans
Rédacteur en Chef
Cliniques universitaires Saint-Luc
Haemostasis and Thrombosis Unit
Haemophilia Clinic
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Brussel
cedric.hermans@uclouvain.be



LIPITOR 10 mg x 28 comprimés	€ 9,96	TOTALIP 10 mg x 30 comprimés	€ 10,34
LIPITOR 10 mg x 84 comprimés	€ 19,48	TOTALIP 10 mg x 100 comprimés	€ 14,74
LIPITOR 20 mg x 28 comprimés	€ 11,53	TOTALIP 20 mg x 30 comprimés	€ 12,94
LIPITOR 20 mg x 84 comprimés	€ 33,14	TOTALIP 20 mg x 100 comprimés	€ 28,25
LIPITOR 40 mg x 84 comprimés	€ 35,40	TOTALIP 40 mg x 100 comprimés	€ 28,14
LIPITOR 80 mg x 98 comprimés	€ 27,03	TOTALIP 80 mg x 100 comprimés	€ 40,87

LIPITOR® - TOTALIP®

1^{er} REFLEXE car: Chapitre I – remboursés en B – SANS formalités



Pour des informations sur la sécurité de notre produit, veuillez consulter la notice ci-jointe

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Lipitor 10 mg comprimés pelliculés - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés - Totalip 10 mg comprimés pelliculés - Totalip 20 mg comprimés pelliculés - Totalip 40 mg comprimés pelliculés - Totalip 80 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydraté). Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 10 mg contient 27,25 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 20 mg contient 54,50 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 40 mg contient 109,00 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 80 mg contient 218,00 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 5,6 mm avec la mention « 10 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 7,1 mm avec la mention « 20 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 9,5 mm avec la mention « 40 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 11,9 mm avec la mention « 80 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. **DONNÉES CLINIQUES :** Indications thérapeutiques : Hypercholestérolémie : Lipitor/Totalip est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. Lipitor/Totalip est également indiqué pour diminuer les taux de total-C et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. Prévention des maladies cardiovasculaires : Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à risque élevé de survenue d'un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risques. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : Avant de commencer un traitement par Lipitor/Totalip, le patient doit suivre un régime alimentaire hypercholestérolémié standard, ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par Lipitor/Totalip. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-C, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient. La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra être effectuée en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour. **Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte) :** Une dose de 10 mg d'atorvastatine en une seule prise est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après deux semaines de traitement, l'effet maximum étant généralement atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé. **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote :** Le traitement par Lipitor/Totalip doit débuter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40 mg d'atorvastatine une fois par jour. **Hypercholestérolémie familiale homozygote :** Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1). Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires :** Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cible du (LDL-) cholestérol fixés par les recommandations en vigueur. **Patients atteints d'insuffisance rénale :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4). **Patients atteints d'insuffisance hépatique :** Lipitor/Totalip doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Lipitor/Totalip est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3). **Patients âgés :** Chez les patients âgés de plus de 70 ans traités aux doses recommandées, l'efficacité et la sécurité d'emploi sont similaires à celles observées dans la population générale. **Population pédiatrique :** **Hypercholestérolémie :** L'utilisation pédiatrique doit uniquement être mise en œuvre par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès. Pour les patients âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour, et peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour. Cette augmentation de dose doit être effectuée en fonction de la réponse et de la tolérance des patients pédiatriques au traitement. Les données de sécurité des patients pédiatriques traités avec une dose supérieure à 20 mg, soit environ 0,5 mg/kg, sont limitées. L'expérience est limitée chez les enfants âgés de 6 à 10 ans (voir rubrique 5.1). L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. D'autres formes pharmaceutiques/doses peuvent être plus appropriées pour cette population. Mode d'administration : Lipitor/Totalip est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quel que soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas. **Contre-indications :** Lipitor/Totalip est contre-indiqué chez les patients : - Présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale. - Chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables (voir rubrique 4.6). **Effets indésirables :** Les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par Lipitor; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo. Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issus d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit. Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); très rare ($< 1/10000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Infections et infestations : Fréquent : nasopharyngite. Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Rare : thrombocytopénie. Affections du système immunitaire : Fréquent : réactions allergiques. Très rare : anaphylaxie. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : hyperglycémie. Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie. Affections psychiatriques : Peu fréquent : cauchemars, insomnie. Affections du système nerveux : Fréquent : céphalées. Peu fréquent : vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie. Rare : neuropathie périphérique. Affections oculaires : Peu fréquent : vision floue. Rare : troubles visuels. Affections de l'oreille et du labyrinthe : Peu fréquent : acouphènes. Très rare : perte d'audition. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis. Affections gastro-intestinales : Fréquent : constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée. Peu fréquent : vomissements, douleur abdominale haute et basse, éructation, pancréatite. Affections hépatobiliaires : Peu fréquent : hépatite. Rare : cholestase. Très rare : insuffisance hépatique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquent : urticaire, éruption cutanée, prurit, alopecie. Rare : oedème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Fréquent : myalgie, arthralgie, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale. Peu fréquent : douleur cervicale, fatigue musculaire. Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture. Fréquence indéterminée : myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir la rubrique 4.4). Affections des organes de reproduction et du sein : Très rare : gynécomastie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur thoracique, oedème périphérique, fatigue, pyrexie. Investigations : Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase. Peu fréquent : leucocyturie. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant Lipitor/Totalip. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par Lipitor/Totalip. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous Lipitor/Totalip, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par Lipitor/Totalip (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique :** La base de données clinique de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 249 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 14 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 228 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. Affections du système nerveux : Fréquent : céphalées. Affections gastro-intestinales : Fréquent : douleur abdominale. Investigations : Fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine. Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez l'enfant sont attendus identiques à ceux chez l'adulte. L'expérience concernant la sécurité à long terme dans la population pédiatrique est actuellement limitée. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : - Troubles sexuels. - Dépression. - Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4). - Diabète sucré : la fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (diabète à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglycérides élevés, antécédents d'hypertension). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Lipitor 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE184073 - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE184073 - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE184064 - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE184073 - Totalip 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401091 - Totalip 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401107 - Totalip 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401116 - Totalip 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401125 - Totalip 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401143 - Totalip 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401152 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : Lipitor 10 mg, Lipitor 20 mg et Lipitor 40 mg : 23 juin 1997 - Lipitor 80 mg : 11 mars 2002 - Date de renouvellement de l'autorisation : 30 mars 2013 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 06/2015. Sous prescription médicale.

INNOVATIONS EN CARDIOLOGIE

QUE RETENIR DE 2015 ?

L'année « cardiologique » 2015 a vu la publication de nouvelles recommandations par la Société européenne de Cardiologie. Nous reprenons ici les points essentiels des recommandations concernant la prévention de l'endocardite bactérienne et la prise en charge des syndromes coronariens de type non STEMI.

Comme chaque année, de nombreuses études pharmacologiques ont été publiées. Parmi celles-ci, nous avons épinglé l'étude « Sprint » qui fera date dans la prise en charge de l'hypertension. De nouvelles classes thérapeutiques s'annoncent également dans le domaine de l'insuffisance cardiaque comme en témoignent les études Paradigm et Socrates.

Ch. Beauloye, A. Persu, A.-C. Pouleur, A. Pasquet

Mots-clés

Endocardite- Non STEMI- Hypertension- insuffisance cardiaque

What are the lessons learned from 2015 in cardiology?

In 2015, the European Society of Cardiology published new guidelines. This article sought to review the guidelines' key points as regards bacterial endocarditis and management of non-STEMI acute coronary syndrome. Like each year, numerous pharmacological studies were published. Among these, the Sprint Study certainly represents a milestone in the treatment of hypertension. Moreover, new therapeutic agents are emerging in the field of heart failure, as evidenced by the Paradigm and Socrates studies.

Key words

Endocarditis- non-STEMI- hypertension- heart failure

SOMMAIRE

NOUVELLES RECOMMANDATIONS
EUROPÉENNES CONCERNANT LA PRÉVENTION
DE L'ENDOCARDITE

LES RECOMMANDATIONS CONCERNANT
LA PRISE EN CHARGE DES SYNDROMES
CORONARIENS AIGUS DE TYPE NON STEMI
(SANS ÉLÉVATION DU SEGMENT ST) (NSTEMI)

HYPERTENSION ARTÉRIELLE: L'ÉTUDE
SPRINT VA-T-ELLE BOULEVERSER
LES NORMES ACTUELLES ?

DU NEUF DANS LE TRAITEMENT DE
L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ?

*Professeur Christophe Beauloye MD, PhD, Professeur
Alexandre Persu MD, PhD, Professeur Anne-Catherine
Pouleur MD, PhD, Professeur Agnès Pasquet MD, PhD*

AFFILIATIONS

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

CORRESPONDANCE

Professeur Agnès Pasquet
agnes.pasquet@uclouvain.be

NOUVELLES RECOMMANDATIONS EUROPÉENNES CONCERNANT LA PRÉVENTION DE L'ENDOCARDITE

Durant de nombreuses années, la prophylaxie de l'endocardite bactérienne a été appliquée pour toutes les atteintes valvulaires et toutes les procédures. Les recommandations actuelles confirment la restriction des indications de prophylaxie déjà proposée dans les recommandations de 2009.

La prophylaxie de l'endocardite bactérienne est actuellement indiquée uniquement chez les patients à haut risque (voir ci-dessous) chez qui est pratiquée une procédure considérée comme un haut risque c'est-à-dire : des soins dentaires avec une intervention au niveau des gencives, de la région périapicale de la dent, ou une perforation de la muqueuse orale.

Sont considérés comme patients à risque élevé d'endocardite :

- > les patients avec une prothèse valvulaire (biologique ou mécanique), du matériel prothétique utilisé pour une réparation valvulaire (par exemple : les anneaux de plastie mitrale). Ceci inclus les valves implantées par cathétérisme (aussi appelées valves percutanées) et les homogreffes ;
- > les patients ayant déjà présenté une endocardite ;
- > les patients avec une cardiopathie congénitale cyanogène non corrigée et ceux qui ont des shunts palliatifs, des conduits ou autres prothèses. Après une réparation chirurgicale ou endovasculaire (par exemple, une fermeture percutanée d'une communication interauriculaire), une prophylaxie antibiotique est recommandée uniquement pour les 6 premiers mois qui suivent l'intervention.

Ne sont donc plus considérées comme des indications d'antibioprophylaxie :

- > toutes les autres pathologies valvulaires (notamment les insuffisances mitrales, aortiques, les sténoses valvulaires de quelque sévérité qu'elles soient) ;
- > toutes les autres pathologies congénitales (par exemple une communication interauriculaire fermée depuis plus de 6 mois) ;

- > lors de soins dentaires : la réalisation de radiographie, le traitement de caries superficielles, l'injection d'un anesthésique local, la mise en place ou l'ajustement de prothèse ou de matériel d'orthodontie, les soins de lésions au niveau des lèvres, le retrait de suture ;
- > les examens suivants : bronchoscopie, laryngoscopie et autres interventions sur les voies respiratoires, l'intubation nasale ou endotrachéale, la gastroscopie, colonoscopie, cystoscopie, accouchement par voie naturelle ou césarienne, l'échographie transoesophagienne, de même les soins ou interventions au niveau de la peau et des tissus mous.

Les recommandations insistent particulièrement sur les mesures de prévention, entre autre une visite annuelle chez le dentiste et sur les précautions d'asepsie lors d'interventions. Une prévention de l'endocardite n'est pas recommandée lors de la réalisation de tatouage ou de piercing actuellement mais ceux-ci sont découragés chez les patients à haut risque et doivent être réalisés avec la plus stricte asepsie.

Elles insistent également sur le diagnostic, c'est-à-dire envisager le diagnostic d'endocardite chez tous les patients à risque qui présentent une fièvre non expliquée et prélever des hémocultures avant d'initier tout traitement antibiotique. Les critères diagnostiques sont revus, et si l'échocardiographie reste l'examen clé dans le diagnostic, le PET scan peut être utile dans certains cas pour mettre en évidence l'infection.

L'endocardite reste une pathologie grave et mortelle qui nécessitera un traitement chirurgical dans plus de la moitié des cas. C'est pourquoi, elle doit être prise en charge dans des centres spécialisés avec des possibilités de chirurgie cardiaque. Cette pathologie est d'autant plus grave qu'elle survient chez un patient immunocompromis (diabète, insuffisance rénale) et/ou porteur de matériel implanté (valve, pace maker...)

LES RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS DE TYPE NON STEMI (SANS ÉLEVATION DU SEGMENT ST) (NSTEMI)

La troponine ultrasensible (Hs-cTn) joue toujours un rôle essentiel dans le diagnostic des syndromes coronariens aigus (ACS) chez les patients se présentant en salle d'urgence avec une douleur thoracique. À côté du schéma classique reposant sur des dosages faits avec un intervalle de 3 heures, les nouvelles recommandations proposent un schéma alternatif avec des dosages de troponine espacés d'une heure. Deux dosages successifs de troponine (Hs-

cTn) négatifs à une heure d'intervalle permettent d'exclure le diagnostic d'infarctus de type NSTEMI. Néanmoins, les recommandations insistent sur le fait que quel que soit l'algorithme utilisé pour les dosages de Hs-cTn, ces résultats doivent être analysés en tenant compte de l'ECG et du jugement clinique.

Les traitements antithrombotiques dans le cadre du NSTEMI ont aussi été revus et notamment le concept de

double thérapie antiplaquettaire (*Dual antiplatelet therapy* DAPT). La prise de Prasugrel avant une coronarographie en l'absence d'angioplastie planifiée est clairement contre indiquée. Par contre, le ticagrelor est recommandé chez les patients à risque modéré ou élevé quelle que soit la stratégie thérapeutique proposée (traitement médical ou angioplastie).

La durée optimale de la double anticoagulation (Aspirine + Clopidogrel ou équivalent) post NSTEMI reste fixée à 1 an mais il existe une tendance à restreindre la durée du traitement chez les patients à haut risque de saignement ou à la prolonger chez des patients à haut risque ischémique. Ainsi, chez des patients à très haut risque de saignement, la durée de la double antiagrégation après la mise en place d'un stent pharmacoactif pourra être réduite à 3 mois.

Ces recommandations proposent aussi des lignes de conduites pour l'utilisation combinée de la double

antiagrégation plaquettaire et des anticoagulants. La durée d'une triple thérapie (aspirine + clopidogrel + anticoagulation) sera réduite de 1 à 6 mois en fonction du risque de saignement du patient. Pour les "anticoagulants" injectable, le Fondaparinux®, est celui qui présente le meilleur compromis efficacité/sécurité

Les recommandations insistent également sur la prise en charge par angioplastie des patients avec un NSTEMI. Le timing de l'angioplastie est avant tout dicté par le profil de risque du patient. Si une angioplastie immédiate (< 2h après le début des symptômes) est proposée chez les patients à très haut risque (instabilité hémodynamique, ischémie sévère...), celle-ci pourra être proposée dans les 24 heures pour les patients à haut risque (élévation de la troponine, modification variable du segment ST...). Pour l'angioplastie, l'approche par voie radiale est préférée à l'approche par voie fémorale du moins dans les centres ayant cette expertise.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE: L'ÉTUDE SPRINT VA-T-ELLE BOULEVERSER LES NORMES ACTUELLES ?

Les recommandations actuelles concernant le traitement de l'hypertension ciblent des chiffres de tension artérielle systolique de 140 mmHg pour la tension artérielle systolique que ce soit pour des patients à faible risque ou à risque plus élevé (diabétique, insuffisance rénale) ou des valeurs de 140-150 mmHg pour la tension artérielle systolique chez les patients de plus de 80 ans. La question est de savoir jusqu'où il faut abaisser la tension artérielle pour diminuer le risque cardiovasculaire d'un hypertendu.

SPRINT est la plus grande étude conduite sur l'hypertension avec plus de 9300 patients inclus. Elle reprend des patients américains de plus de 50 ans, hypertendus avec un risque cardiovasculaire élevé mais en excluant les diabétiques et les insuffisants rénaux. Les patients sont répartis en 2 groupes: un premier groupe vise une tension artérielle sous le niveau considéré à « risque élevé », soit 140/90 mmHg ; le

second groupe vise une tension artérielle de 120/80 mmHg considérée comme « normale ».

Prévue initialement pour 6 ans, elle fut arrêtée après 3 ans de suivi en raison de résultats plus favorables dans le groupe traité de façon intensive (120/80 mmHg). Dans ce groupe, le nombre de patients présentant soit un infarctus, un syndrome coronarien aigu, un AVC, un épisode d'insuffisance cardiaque, ou un décès est significativement moindre que dans le groupe « classique ».

L'analyse de ces résultats pourrait donc nous amener à revoir notre cible thérapeutique dans le traitement de l'hypertension artérielle mais actuellement il est sans doute encore trop tôt pour s'éloigner des recommandations actuelles. De plus, il est difficile d'extrapoler ces résultats aux patients à très haut risque comme les patients diabétiques.

DU NEUF DANS LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ?

Même si l'avènement des bêta bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des inhibiteurs de l'aldostérone a grandement amélioré le pronostic de l'insuffisance cardiaque, celle-ci reste grevée d'une importante mortalité et morbidité. C'est pour cette raison que de nouvelles voies thérapeutiques sont actuellement explorées.

L'année 2015 a vu la publication de l'Étude Socrates sur l'utilisation du Vericiguat un stimulant de la guanylate cyclase (SGc) chez des patients ayant présenté un épisode d'aggravation de leur insuffisance cardiaque. Dans les conditions physiologiques, le SGc est un facteur de

régulation de l'énergie du myocarde, de la performance cardiaque et de la fonction endothéliale. La perte de fonction de cette voie métabolique entraîne une dysfonction des circulations coronaire, systémique et surrénale. Dans l'insuffisance cardiaque chez les patients avec une altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche, la diminution de cette voie métabolique s'accompagne d'un pronostic défavorable.

L'arrivée récente de forme orale de SGc a permis de tester l'hypothèse qu'une stimulation de cette voie métabolique à l'aide du Vericiguat (SGc) permettrait un bénéfice chez

des patients en insuffisance cardiaque avec une altération de la fonction ventriculaire gauche. L'étude Socrates avait pour but de voir la tolérance clinique de la molécule et son effet sur la diminution du BNP (un marqueur d'insuffisance cardiaque) chez des patients avec une détérioration de l'insuffisance cardiaque et une altération de fonction ventriculaire gauche.

Trois cents cinquante et un patients ont été enrôlés dans cet essai clinique avec 4 dosages différents de Vericiguat (SGc) pour une durée de 12 semaines. Les résultats montrent une excellente tolérance de la molécule quel que soit le dosage. Par contre, il n'y a aucun effet sur la diminution du BNP. De même une analyse secondaire du risque d'hospitalisation, d'événements cardiaques montre une légère diminution dans le groupe traité par rapport au groupe non traité. Même si ces premiers résultats apparaissent quelque peu décevants, cette voie va continuer à être explorée et faire l'objet d'essais randomisés.

Présentée quelques mois plus tôt, l'étude Paradigm a soulevé un véritable enthousiasme chez les cardiologues. Cette étude présente une nouvelle molécule « Entresto » (LCZ) qui montre à la fois des capacités d'inhibitions du système rénine angiotensine comme un inhibiteur de l'enzyme de conversion mais aussi la possibilité d'inhiber la Neprilysine impliquée dans la dégradation des peptides natriurétiques. La population étudiée reflétait par ses caractéristiques des patients en insuffisance cardiaque légère à modérée (classe NYHA II (80 %), fraction d'éjection abaissée (40 %, puis 35 % ou moins) et recevant un traitement contemporain de l'insuffisance cardiaque. Huit mille trois cent quatre-vingt-dix-neuf patients ont été

inclus et suivis en moyenne pendant 27 mois et randomisés en 2 groupes : un groupe traité par LCZ (double inhibition) et un groupe traité par enalapril (inhibition enzyme de conversion).

L'administration de LCZ s'est accompagnée d'une réduction du critère composite principal (mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque) de 20 % versus l'Enalapril chez des patients ayant une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection altérée et sous traitement médical optimal.

Si ces résultats se confirment, ils pourraient changer dramatiquement la façon dont nous envisagions le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Nous voici au terme de cette brève revue, comme tout choix, il est subjectif et ne veut cependant pas ignorer d'autres avancées comme les pace maker sans sonde, les progrès dans les sondes utilisées en électrophysiologie, etc.

Références

1. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2015.
2. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2015.
3. SPRINT Research Group*. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control, *N Engl J Med* 201.
4. Mihai Gheorghiade *et al.*; for the Reduced Socrates investigators, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial, *JAMA*. 2015;314(21):2251-2262.
5. Mc Murray *et al.*, on behalf of the Paradigm investigators, *N Engl J Med* 2014;371:993-1004._

INNOVATIONS EN HÉMATOLOGIE

QUE RETENIR DE 2015 ?

Dans la foulée des dernières années, l'année 2015 aura été pour les maladies du sang riche en développements et en innovations. Dans le domaine de l'anticoagulation, soulignons notamment la validation d'un antidote du Pradaxa® qui s'avère prometteur, la démonstration que le Facteur XI pourrait constituer une cible de choix des anticoagulants de demain et qu'une substitution par héparine de bas poids moléculaire n'est plus d'emblée requise chez tout patient en fibrillation sous anti-vitamine K devant bénéficier d'un geste invasif. Quant à l'hémophilie, l'effervescence scientifique concerne les nouveaux concentrés de Facteurs VIII et FIX à demi-vie prolongée et les thérapies alternatives court-circuitant le Facteur VIII telles qu'un anticorps bispécifique capable de mimer le rôle du Facteur VIII de la coagulation. Pour les maladies hématologiques malignes, de nombreuses thérapies devraient à court terme révolutionner le traitement des leucémies et des lymphomes. Il s'agit d'innovations dans l'immunothérapie avec la validation de nouveaux anticorps, d'inhibiteurs spécifiques, et surtout des cellules T porteuses d'un récepteur chimérique. Alors que les bases moléculaires des syndromes myélodysplasiques sont de mieux en mieux comprises, le myélome multiple connaît une explosion de nouvelles molécules et aussi une nouvelle stadification de la maladie.

C. Hermans, C. Lambert, L. Knoops, M.-C. Vekemans, X. Poire, V. Havelange, L. Michaux, E. Van Den Neste

Mots-clés

Thrombose, hémophilie, antidote, cancer hématologique, thérapie ciblée

Innovations in hematology: memorable achievements in 2015

In keeping with previous years, 2015 was rich in developments and innovations in the field of blood diseases. As regards blood coagulation, the development of an antidote to Pradaxa® represents a major advance. Furthermore, recent studies demonstrated that FXI could be a target of choice for new anticoagulants and that bridging with low-molecular-weight heparin is no longer required in all patients with atrial fibrillation on vitamin K antagonist therapy prior to invasive procedures. Innovations in hemophilia are dominated by the development of new FVIII and FIX concentrates with prolonged half-lives, in addition to the validation of a bispecific antibody mimicking the function of FVIII within the coagulation cascade. With respect to hematological malignancies, several new therapies are expected to revolutionize the treatment of leukemia and lymphomas in the near future, including potent specific inhibitors and immunotherapies, especially chimeric receptor-expressing T cells. The molecular basis of myelodysplastic syndromes are now better understood. Plenty of new molecules have been developed for the treatment of multiple myeloma, in addition to new staging strategies displaying major therapeutic implications.

Key words

Thrombosis, hemophilia, antidote, hematological malignancy, targeted therapy

SOMMAIRE

COAGULATION SANGUINE

Professeur Cédric Hermans et Docteur Catherine Lambert

L'IMMUNOTHÉRAPIE, UN NOUVEL ESPOIR DANS LE TRAITEMENT DES LEUCÉMIES LYMPHOBLASTIQUES AIGÜES RÉSISTANTES À LA CHIMIOTHÉRAPIE CONVENTIONNELLE

Professeur Violaine Havelange

ALLOGREFFE MÉDULLAIRE : CTRL+ALT+DELETE

Docteur Xavier Poire

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC): AURONS-NOUS ENCORE BESOIN DE LA CHIMIOTHÉRAPIE?

Professeur Eric Van Den Neste

NOUVEAUTÉS DANS LA PRISE EN CHARGE DU MYÉLOME MULTIPLE

Professeurs Marie-Christiane Vekemans et Lucienne Michaux

LES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES : QUOI DE NEUF ?

Professeur Marie-Christiane Vekemans

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Service d'Hématologie, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

Professeur Cedric Hermans
cedric.hermans@uclouvain.be

COAGULATION SANGUINE

C. Hermans, C. Lambert

Le facteur XI, cible des anticoagulants de demain

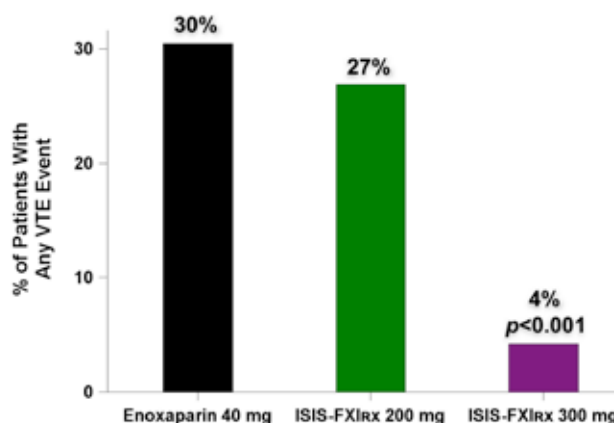
Alors que les facteurs Xa et IIa (thrombine) sont spécifiquement inhibés par les nouveaux anticoagulants oraux (Pradaxa®, Xarelto®, Eliquis®), le facteur XI (FXI) pourrait bien constituer une autre cible pertinente. Des données expérimentales récentes indiquent que la réduction du taux de FXI diminue le risque thrombo-embolique sans provoquer de saignements.

Une étude publiée en 2015 dans le NEJM a évalué le rôle d'un oligonucléotide antisens de deuxième génération qui réduit spécifiquement les niveaux circulants de FXI [1]. Dans cette étude, 300 patients opérés d'une prothèse totale de genou PTG primaire unilatérale, ont été randomisés entre un groupe recevant une dose de FXI - ASO 200 mg, un groupe recevant la dose de 300 mg et un groupe recevant 40 mg d'énoxaparine une fois par jour. Le critère principal d'efficacité était un critère composite associant l'incidence de thrombose veineuse profonde (TVP) détectée par phlébographie bilatérale obligatoire, la thrombose veineuse symptomatique, l'embolie pulmonaire (EP) fatale ou les décès inexpliqués pour lesquels une EP ne pouvait pas être exclue. Le critère principal de sécurité était l'apparition de saignements majeurs ou de saignements cliniquement pertinents.

En période péri-opératoire, la moyenne (moyenne $\pm$ écart type) du taux de FXI était de $0,38 \pm 0,01$ unités/ml dans le groupe FXI - ASO 200 mg, de $0,20 \pm 0,01$ unités/ml dans le groupe FXI - ASO 300 mg et de $0,93 \pm 0,02$ unités/ml dans le groupe énoxaparine. Une TVP est survenue chez 36 des 134 patients (27%) qui ont reçu la dose de 200 mg de FXI - ASO et chez 3 des 71 patients (4%) qui ont reçu la dose de 300 mg de FXI - ASO, par rapport à 21 des 69 patients (30%) qui ont reçu de l'énoxaparine (Figure 1). Le schéma 200 mg était non inférieur, et le schéma posologique de 300 mg était supérieur à l'énoxaparine ($P < 0,001$). Un saignement est survenu respectivement chez 3 %, 3 % et 8 % des patients dans les trois groupes étudiés.

Cette étude montre que le FXI joue un rôle dans l'apparition des événements thrombo-emboliques veineux en postopératoire. La réduction de son niveau chez les patients bénéficiant d'une PTG primaire unilatérale semble être une méthode efficace en termes de prévention avec une bonne tolérance en termes de risque hémorragique. Le FXI-ASO n'a d'impact que sur la voie intrinsèque d'activation de la coagulation (FXII) comme en témoignent l'allongement du TCA et l'absence d'effet sur le temps de prothrombine. Il est intéressant de constater la supériorité de ce traitement administré à la dose de 300 mg par rapport au traitement classique par énoxaparine sans augmentation du risque hémorragique.

Figure 1. Critère d'efficacité primaire : réduction de l'incidence de TVP/EPs parmi les patients traités par ISIS-FXIr par rapport aux patients traités par HBPM (Clexane 40 mg)



Le fait que la diminution du taux de FXI réduit le risque thrombo-embolique veineux remet en question le fait que le facteur tissulaire serait le facteur principalement incriminé dans la survenue d'événements thrombo-emboliques en cas d'intervention chirurgicale. Les résultats de cette étude sont encourageants en termes de tolérance mais doivent être confirmés sur un nombre plus important de patients. La comparaison avec les anticoagulants oraux directs est également attendue. Cette étude a surtout comme mérite de mettre en évidence qu'au-delà des FXa et FIIa, des facteurs de la voie intrinsèque représentent une cible attirante pour de nouveaux anticoagulants [2-4]. La difficulté sera probablement de développer des molécules ciblant le FXI ou d'autres intervenants de la voie intrinsèque ou de la phase de contact actives par voie orale.

Le Praxbind®, tout premier agent neutralisant des nouveaux anticoagulants oraux

Si les nouveaux anticoagulants oraux sont de plus en plus prescrits, l'absence d'antidote spécifique constitue un sujet de préoccupation non seulement pour le corps médical mais aussi pour les patients inquiets de ne pouvoir bénéficier d'un agent de neutralisation en cas de complication hémorragique ou lors d'un geste invasif.

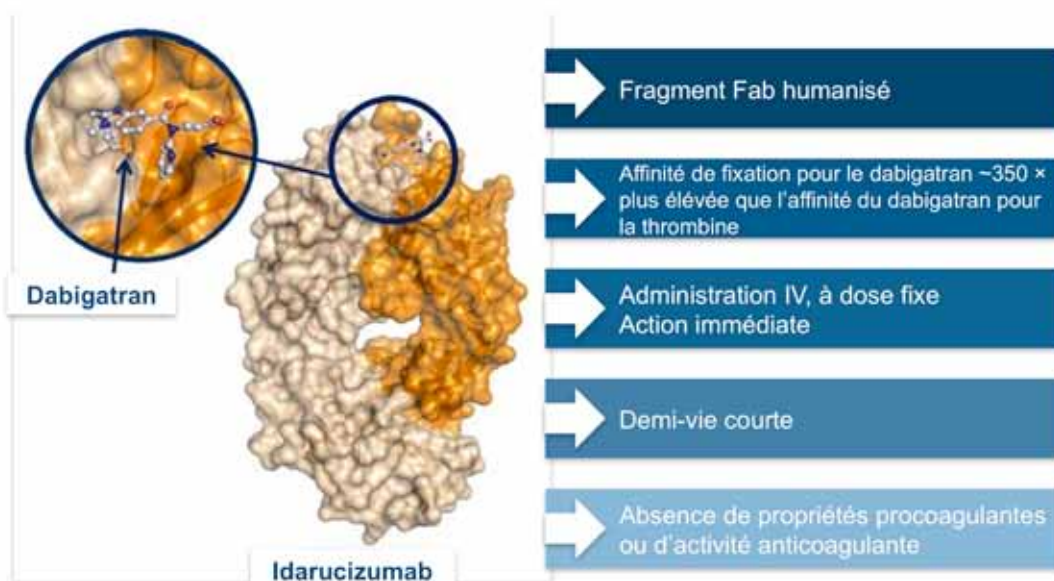
L'idarucizumab ou Praxbind® devrait satisfaire cette attente, du moins pour les patients sous Pradaxa®. L'idarucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal développé par Boehringer Ingelheim pour «antidoter» spécifiquement son propre anticoagulant. L'étude REVERSE-AD (Reversible Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran) est une étude de cohorte, menée prospectivement et en ouvert

dans environ 400 services d'urgences, répartis dans 38 pays [5]. L'objectif de cette logistique considérable est d'inclure 300 patients, ce qui montre que l'accueil aux urgences de patients sous anticoagulant oral et dont la prise en charge exige un antidote immédiat, est une situation plutôt rare. L'étude est en cours. Les résultats présentés en juillet 2015 correspondent à une analyse intermédiaire, préspecifiée, des 90 premiers patients (recrutés de juin 2014 à février 2015). L'âge moyen était de 76,5 ans, la clairance médiane de créatinine de 58 ml/min. Plus de 90% de ces patients recevaient du Dabigatran pour une fibrillation auriculaire (FA), en prévention des AVC. Le temps médian depuis la dernière prise d'anticoagulant était de 15,4 heures. Pour 51 d'entre eux, ces patients ont été pris en charge pour hémorragie sévère (groupe A). L'état des 39 autres patients exigeait une intervention chirurgicale dans les 8 heures (groupe B). La dose d'idarucizumab était de 5 g, administrée en deux injections IV de 2,5 g, dans un intervalle de temps ne dépassant pas 15 minutes. Le critère primaire de l'étude était le pourcentage de réversion de l'effet du Dabigatran. A l'inclusion dans l'étude 68 patients présentaient une augmentation du temps de thrombine, et 81 une augmentation du temps d'écarine. Tous les patients ont reçu de l'idarucizumab, mais seuls les patients présentant initialement des temps de coagulation augmentés ont été inclus dans l'analyse. Dans ces conditions, le taux de réversion de l'effet du Dabigatran est de 100%, aussi bien dans le groupe A que dans le groupe B. La réversion de l'anticoagulation était évidente après la première dose de 2,5 g, c'est-à-dire en quelques minutes. Sur les 39 patients du groupe B, 36 ont finalement été opérés, parmi lesquels 33 avaient une hémostase normale

lors de l'intervention, selon le chirurgien. Globalement, 18 décès ont été constatés parmi les patients, suivis durant un mois. Les décès constatés jusqu'à 96 heures après le traitement étaient liés dans 2 cas à un choc septique, dans 3 cas à une hémorragie intracrânienne, dans un cas à une défaillance multi-organique, dans un cas à un collapsus hémodynamique, dans un cas à une détresse respiratoire, et dans un cas à un arrêt cardiaque. Les décès ultérieurs sont liés aux comorbidités précisent les auteurs dans le NEJM. Sont également rapportés une TVP et une embolie pulmonaire survenues chez un patient 48 heures après le traitement. Des événements thromboemboliques ont été constatés chez 4 autres patients, entre 7 et 26 jours après traitement. Aucun signal de sécurité n'a été relevé, y compris chez les quelques patients qui ont été traités par Idarucizumab sur la base de considération cliniques alors qu'ils présentaient en fait des paramètres normaux de coagulation, soulignent les auteurs.

Au-delà des résultats prometteurs de cette étude, il est important d'insister sur les propriétés originales et uniques du Praxbind® qui neutralise immédiatement, spécifiquement et totalement le Dabigatran dans la circulation. En outre le Praxbind® agit de façon prolongée, à dose fixe, est un agent synthétique (ce qui évite l'exposition aux dérivés sanguins), n'induit pas d'hypercoagulabilité et permet la réintroduction d'un traitement par un autre anticoagulant que le Pradaxa® dans le décours immédiat de son administration et 24 heures après son administration chez les patients retraités par Pradaxa® (Figure 2). Ce mécanisme d'action n'a donc rien de commun avec celui de la vitamine K et des concentrés du complexe prothrombinique (PCC – Cofact® / concentré des facteurs

Figure 2. Mode d'action et principales caractéristiques de l'Idarucizumab (Praxbind®)



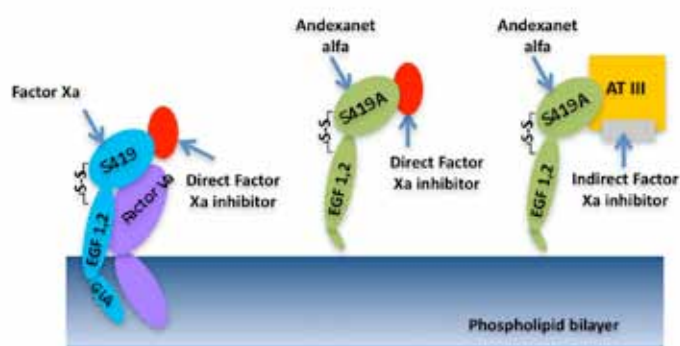
d'urgence. En novembre 2015, La Commission européenne a octroyé une autorisation de mise sur le marché européen au Praxbind®.

Quel antidote pour les anticoagulants oraux anti-Xa ?

Aors que la Commission européenne a accordé une autorisation de mise sur le marché au Praxbind®, les deux inhibiteurs du facteur Xa, le Rivaroxaban et l'Apixaban, n'ont pas encore d'antidote.

Selon les résultats publiés également dans le NEJM l'andexanet alpha développé par Portola Pharmaceuticals annulerait efficacement l'action de ces deux anticoagulants oraux directs, qu'il soit administré en une dose ou en une dose suivie d'une perfusion [6]. L'andexanet alpha agit en se fixant sur les inhibiteurs du facteur Xa, afin de réduire leur concentration plasmatique (Figure 3). Une réversion efficace est obtenue endéans 2 à 5 minutes. Dans le cadre de cette étude, 145 volontaires de 50 à 75 ans, en bonne santé, ont reçu 5 mg d'Apixaban deux fois par jour (65 volontaires), ou 20 mg de Rivaroxaban (80 volontaires) une fois par jour. Ces volontaires ont été aléatoirement répartis entre un groupe recevant de l'andexanet alpha (48 volontaires sous Apixaban et 53 sous Rivaroxaban) et un groupe placebo (17 volontaires sous Apixaban et 27 sous Rivaroxaban). Dans le groupe Apixaban, l'activité anti Xa était réduite en 2 à 5 minutes chez 94 % des volontaires ayant reçu l'agent de réversion, contre 21 % de ceux qui ont reçu le placebo. Dans le groupe Rivaroxaban, la différence était également significative : 92 % contre 19 %. Le taux de réversion était de 80 % en moyenne chez les volontaires qui ont reçu le traitement. La production de thrombine était également rapidement rétablie. Après administration d'un bolus d'andexanet alpha, le blocage de l'activité de l'anticoagulant persistait pendant deux heures. Si l'agent de réversion était administré sous la forme d'un bolus suivi d'une perfusion de 2 heures, la réversion de l'action persistait 1 à 2 heures après la fin de la perfusion. Les auteurs précisent qu'ils n'ont pas relevé d'effet secondaire grave.

Figure 3. Mode d'action de l'Andexanet Alpha, antidote des inhibiteurs du FXa

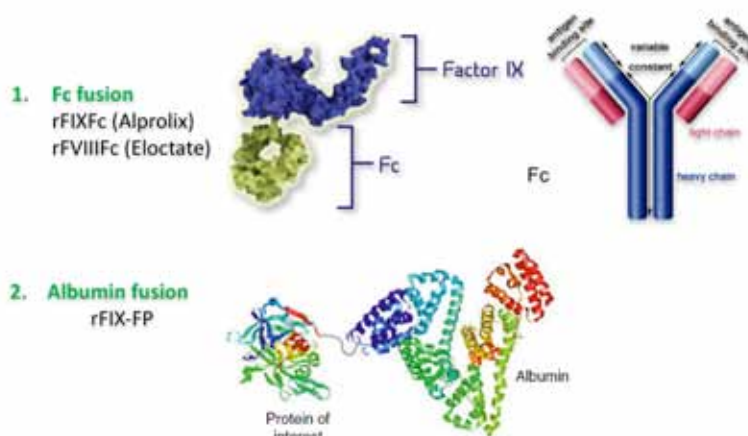


Aucun participant n'a produit notamment d'anticorps antifacteur Xa 43 jours après l'injection de l'agent de réversion. Ils expliquent cependant que leur étude ne permet pas de conclure en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité de l'andexanet alpha dans un contexte d'urgence, comme lors d'une hémorragie, une différence fondamentale avec le Praxbind®.

Elocta® : 1er FVIII à durée de vie prolongée approuvé en Europe, un avant-goût de multiples développements majeurs pour les patients hémophiles

Un des grands défis actuels du traitement de l'hémophilie est de tenter de réduire la fréquence des injections intraveineuses de FVIII et FIX en dotant ces facteurs d'une demi-vie prolongée. Les stratégies sont multiples (pégylation, protéines de fusion, autres modifications) et les molécules en cours de développement très nombreuses (Figure 4).

Figure 4. Technologies de fusion utilisées pour prolonger la demi-vie des facteurs VIII et IX de la coagulation: fusion avec l'albumine (FIX) ou le fragment Fc des Immunoglobulines (FVIII et FIX)



ELOCTA® (rFVIIIc) développé par Sobi/Biogen est le premier traitement à durée de vie prolongée approuvé en Europe pour l'hémophilie A [7-10]. Il s'agit d'une protéine de fusion qui lie le FVIII au fragment Fc des Immunoglobulines, ce qui permet de prolonger sa demi-vie (environ 1,5 fois supérieure au FVIII recombinant conventionnel). Dans une étude portant sur 165 patients adultes souffrant d'hémophilie A, les patients ayant reçu Elocta® préventivement selon un schéma adapté ont présenté environ 3 épisodes de saignement par an, contre 37 épisodes par an pour les patients n'ayant reçu aucun traitement préventif. De plus, en cas de saignements, le traitement par Elocta® a été évalué comme «excellent» ou «bon» dans plus de 78 % des cas, avec une résolution de

87 % des épisodes de saignement en une seule injection. Dans une étude portant sur 69 enfants, Elocta® a démontré une efficacité similaire: en moyenne, 2 épisodes de saignement sont survenus par an, et une résolution de 81 % des épisodes de saignement a été obtenue en une seule injection. Un autre produit développé par Sobi/Biogen, traitant l'hémophilie B et homologué aux Etats-Unis et Canada sous le nom ALPROLIX®, est actuellement à l'étude par la Commission Européenne.

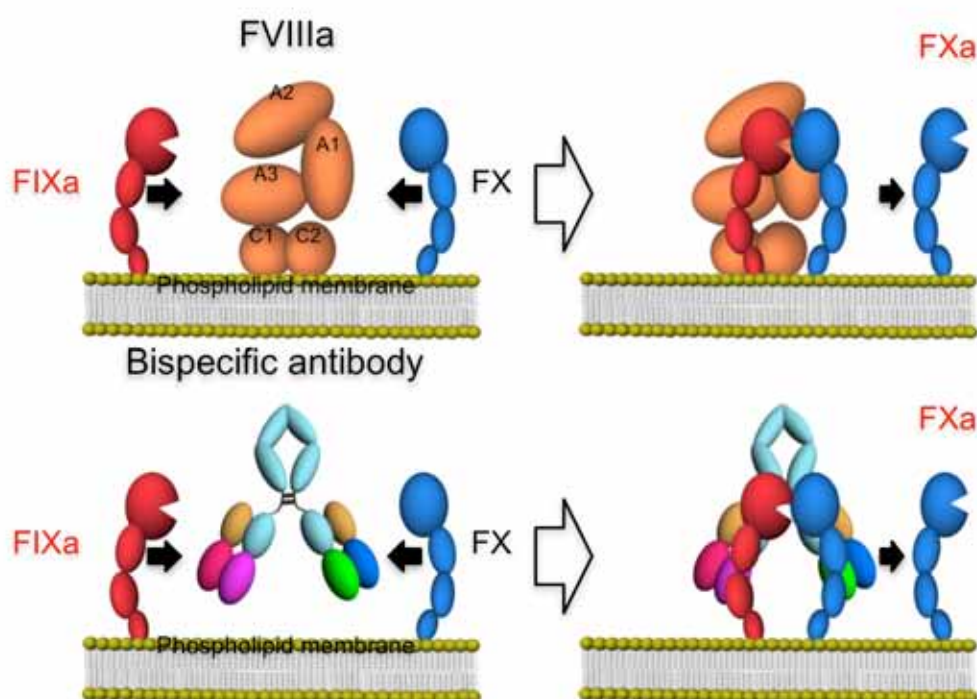
Parmi les autres développements, NUWIQ® développé par Octapharma, approuvé par la FDA, est un concentré de FVIII recombinant à domaine B tronqué. Il s'agit d'un FVIII recombinant produit sur cellules hôtes d'origine humaine et dont l'immunogénicité pourrait être moindre par rapports aux autres concentrés produits par des cellules animales [11-14].

Le produit doté d'une durée de vie prolongée Adynovate® développé par Baxalta vient d'être approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) pour le marché américain. Il s'agit d'une technique de pégylation pour prolonger la demi-vie du facteur VIII, à partir du produit ADVATE® déjà commercialisé. L'étude montre une augmentation de la demi-vie de 1,4 à 1,5 par rapport à ADVATE®, ce qui permettrait de réduire les injections à 2 par semaine au lieu des 3-4 habituelles.

Le statut de percée thérapeutique a été attribué par la FDA au médicament expérimental ACE910 destiné aux hémophiles A avec inhibiteurs [15-18]. L'étude de phase I a démontré que l'ACE910, administré à titre préventif par injection sous-cutanée hebdomadaire à des personnes atteintes d'hémophilie A, a entraîné des résultats prometteurs. L'ACE10 est un anticorps bispécifique qui reconnaît et associe les facteurs IX et X de la coagulation et se substitue au FVIII absent chez les hémophiles et qui assume cette fonction de co-facteur (Figure 5). Une étude de phase III sur l'ACE910 chez des patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs du FVIII a été initiée fin 2015 et, dans le courant 2016, une étude de phase III chez des patients sans inhibiteur sera débutée.

Parmi les autres développements, l'ALN-AT3 est un agent thérapeutique expérimental fondé sur l'ARN inhibiteur administré par voie sous-cutanée pour le traitement de l'hémophilie et d'autres troubles hémorragiques rares [19]. Il vise à corriger les défauts de coagulation par neutralisation de l'antithrombine, le plus puissant anticoagulant endogène. L'antithrombine « freine » la production de thrombine, une protéine essentielle à la formation du caillot sanguin. ALN-AT3 est évalué dans le cadre d'une étude de phase 1 chez les patients atteints d'hémophilie modérée à sévère. Un essai clinique pivot de phase 3 est prévu mi 2016.

Figure 5. Illustration du mode d'action de l'anticorps bispécifique mimant l'action du FVIII de la coagulation



Est-il encore justifié de remplacer les AVK par une HBPM lors d'un geste invasif chez les patients en FA ? La réponse 2015 apportée par l'étude Bridge

Faut-il interrompre le traitement anticoagulant oral par AVK et le relayer par une HBPM lors de gestes invasifs ? Cette question fréquemment posée a motivé l'étude BRIDGE publiée en 2015. L'essai BRIDGE (Bridging Anticoagulation in Patients who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery) a recruté 1884 patients (centres canadiens et américains) randomisés en double aveugle entre substitution par HBPM (daltéparine 100 UI/kg 2 fois/jour, débuté 3 jours avant l'intervention et poursuivi 5 à 10 jours après) ou placebo d'HBPM avec arrêt de la warfarine 5 jours avant l'intervention [20].

Il s'agissait de patients en fibrillation auriculaire chronique sous warfarine qui était indiquée en raison d'un score CHADS₂ > 1. Ont été exclus de l'étude les patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique ou ayant présenté une embolie systémique ou un accident ischémique transitoire (AIT) < 12 semaines, notion d'hémorragies majeures < 6 semaines, clearance créatinine < 30 mL/min, taux de plaquettes < 100.000/mm³ et les sujets planifiés pour une chirurgie cardiaque ou une neurochirurgie. Les hypothèses retenues étaient une non-infériorité de l'absence de substitution sur le risque embolique avec une supériorité sur le risque hémorragique. Les patients ont été suivis jusqu'à 30 jours après l'intervention et le critère de jugement associait accident thromboembolique artériel (accident vasculaire cérébral, embolie systémique, AIT) et hémorragies majeures.

Sur les 1884 patients inclus dans l'étude (score CHADS₂ moyen 2.3), 950 n'ont pas reçu de substitution et 934 ont reçu une HBPM en relais, avec des taux respectifs d'accidents emboliques de 0.4 % versus 0.3 % permettant de conclure à la non-infériorité ($p = 0.01$) d'une stratégie d'arrêt de la warfarine sans relais. De plus, cette stratégie thérapeutique de non-relais réduisait le risque d'hémorragies graves avec

des taux respectifs de 1.3 % vs. 3.2 % pour le relais HBPM ($p = 0.005$ pour la supériorité).

Ces résultats remettent en cause le dogme de la substitution des AVK avant tout geste invasif ou chirurgical: après arrêt de l'AVK, l'absence de relais HBPM n'augmente pas le risque embolique et réduit considérablement le risque hémorragique. Aucune différence entre les deux groupes sur le risque d'infarctus du myocarde, de thrombose veineuse et de décès n'a été objectivée. Il ne faut cependant pas généraliser car les patients à haut risque embolique (porteurs de valves mécaniques, score CHADS₂ plus élevé) ou de chirurgie à haut risque hémorragique (cardiaque ou cérébrale) ont été exclus de l'étude. Les résultats sont restreints à l'utilisation d'AVK et en particulier la warfarine très utilisée outre-atlantique et ne sont pas forcément transposables à tous les AVK (dont les demi-vies sont différentes de la warfarine) et encore moins aux nouveaux anticoagulants oraux qui n'ont pas été testés dans ces circonstances.

Cette étude a eu cependant le mérite de démontrer qu'en cas de risque embolique faible et en l'absence d'une chirurgie à haut risque hémorragique, le relais systématique des AVK par HBPM n'est pas utile et représente un sur-risque hémorragique, et cela doit changer nos habitudes thérapeutiques et probablement modifier à terme les recommandations des sociétés savantes. Une évaluation avec les nouveaux anticoagulants oraux devient plus que nécessaire compte tenu de la prescription croissante, et à juste titre, de ces nouvelles molécules chez les patients en fibrillation auriculaire chronique. Pour ces molécules un arrêt d'un à deux jours sans aucune substitution par HBPM semble être la meilleure stratégie. C'est en post-procédure que la prudence s'impose en évitant de réinstaurer trop rapidement le nouvel anticoagulant oral dont le délai d'action est bien plus bref au profit d'une HBPM pendant quelques jours chez les patients à risque thrombotique important.

L'IMMUNOTHÉRAPIE, UN NOUVEL ESPOIR DANS LE TRAITEMENT DES LEUCÉMIES LYMPHOBLASTIQUES AIGÜES RÉSISTANTES À LA CHIMIOTHÉRAPIE CONVENTIONNELLE

V. Havelange

La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) est une prolifération incontrôlée d'une cellule immature qui survient dans la moelle osseuse suite à un événement génétique. La cellule immature s'arrête dans sa maturation et se multiplie pour envahir la moelle osseuse, puis le sang et d'autres organes. Le terme 'aiguë' signifie que la leucémie va progresser rapidement et, sans traitement, le patient ne survivra que quelques mois. Le terme 'lymphoblastique' signifie qu'elle se développe à partir d'une cellule immature

de la lignée lymphoïde, un sous-type de globules blancs. La LLA touche surtout l'enfant et l'adulte jeune (âge médian de 39 ans).

Avec la polychimiothérapie intensive grevée de beaucoup d'effets secondaires, le taux de guérison des patients adultes traités pour une LLA reste très médiocre, comprise entre 40 et 50%. Les rechutes représentent un défi thérapeutique et sont responsables de ce mauvais pronostic. Il est urgent de développer de nouveaux mécanismes de traitement pour

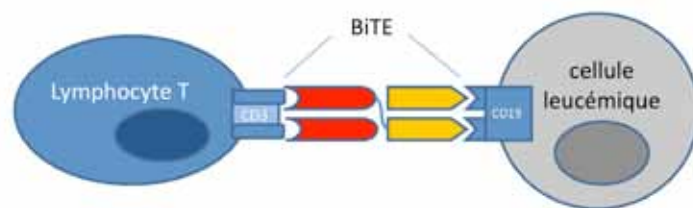
ces patients. Plusieurs sous-types de LLA sont caractérisés par des anomalies génétiques qui peuvent être ciblées par des inhibiteurs spécifiques. Mais dans la majorité des cas, on ne connaît pas encore l'évènement génétique déclenchant.

L'immunothérapie ciblée fait actuellement partie des traitements curatifs de beaucoup de cancers. Elle permet d'éliminer la cellule tumorale par l'activation de l'immunité du patient. Une nouvelle approche avec des mécanismes immunologiques fascinants a été développée dans le traitement de la LLA. Les résultats préliminaires des premières études chez des patients en rechute sont très prometteurs même si des cohortes plus larges et un suivi à plus long terme sont indispensables pour évaluer ces nouveaux traitements.

Le Blinatumomab est le 1er anticorps bi-spécifique (appelé en anglais, bispecific T-cell engager (BiTE)) développé dans le traitement de la LLA. Il permet de rediriger les lymphocytes T du système immunitaire du patient vers la cellule cancéreuse exprimant une molécule à sa surface le CD19 (Figure 6). Le Blinatumomab contient le domaine variable de l'anticorps anti-CD19 et un anticorps anti-CD3 qui sont joints par un lien non-immunogénique. Une fois liés au CD19 situé à la surface de la cellule leucémique, les lymphocytes T cytotoxiques sont activés et induisent la mort de la cellule leucémique. Le médicament est administré en perfusion continue pendant 4 semaines par une pompe portable avec laquelle le patient rentre au domicile et peut avoir une vie relativement normale. Fin décembre 2015, les résultats à long terme d'une première série de 36 patients avec une LLA en rechute traités par Blinatumomab ont été publiés [21]. Une rémission

complète a été obtenue chez 69% d'entre eux après 2 cycles de traitement. Un tiers des patients sont toujours en vie 30 mois après le début du traitement [21]. Une seconde étude a montré qu'un traitement par Blinatumomab seul a permis d'obtenir une rémission chez 43% des patients souffrant d'une LLA en rechute [22]. Enfin, les service d'hématologie des Cliniques Saint-Luc a participé à l'étude BLAST qui avait pour but de traiter des patients avec une LLA en rechute dont la chimiothérapie n'avait pas permis d'éliminer toute la maladie résiduelle. Nous avons traité 5 patients avec ce traitement novateur. Après 1 cycle de traitement, 78% des patients avaient atteint une rémission complète [23]. L'élimination de la maladie résiduelle améliore la survie et diminue le risque de rechute de ces patients à plus long terme [23]. Le Blinatumomab a cependant des effets secondaires, essentiellement des réactions immunologiques lors de l'infusion et une toxicité neurologique qui sont généralement contrôlés par des interruptions transitoires du traitement ou de la cortisone.

Figure 6. Schéma représentant le mode d'action du Blinatumomab.



ALLOGREFFE MÉDULLAIRE : CTRL+ALT+DELETE

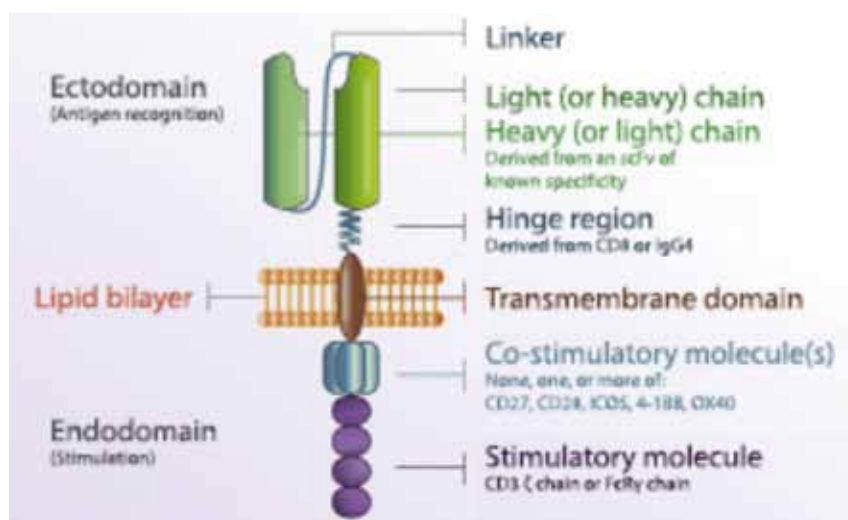
X. Poire

Il y a plus de 40 ans, les premières greffes médullaires rencontraient leurs premiers succès dans les hémopathies malignes. Nous ne soupçonnions pas que nous étions face au début de la thérapie cellulaire. La greffe médullaire n'avait alors qu'un rôle substitutif, permettant de pallier à une moelle défectueuse. Ce n'est que dans les années 80 que les cellules T contenues dans le greffon ont dévoilé leur rôle majeur dans le succès thérapeutique des greffes médullaires. En effet, les patients souffrant d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique expérimentent moins de rechute, et l'infusion de lymphocytes du donneur est capable d'induire une seconde rémission. Certes, nous manquons totalement de spécificité. L'allogreffe médullaire revient à donner un bouillon de cellules T réactives dans lequel nous pouvons espérer une réaction immunitaire contre les cellules tumorales. Ce manque de spécificité se solde par une toxicité non négligeable avec la maladie du greffon contre l'hôte en chef de file. C'est donc avec raison

que ces dernières décennies la recherche s'est focalisée à essayer de générer une réponse immunitaire spécifique au cancer.

Parmi les différentes recherches dans le domaine de la thérapie cellulaire anti-cancéreuse, un engouement particulier est venu ces dernières années des « CAR T Cells » pour « Chimeric Antigen Receptor » [24-28]. Ce récepteur chimérique antigénique est composé d'un domaine extracellulaire de reconnaissance de l'antigène, généralement composé d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère, d'une zone charnière, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine intracellulaire de transduction du signal (Figure 7). Ce dernier peut être couplé à des molécules de co-stimulation dans les CAR de seconde et de troisième génération, afin d'amplifier le signal de stimulation et donc l'efficacité. Tout le processus commence par la collecte de cellules mononucléées périphériques chez un patient donné. Ces cellules sont cultivées afin

Figure 7. Le récepteur chimérique antigénique (CAR) est composé d'un domaine extracellulaire de reconnaissance de l'antigène, généralement constitué d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère, d'une zone charnière, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine intracellulaire de transduction du signal



d'augmenter leur teneur en cellules T. La séquence ADN du CAR est délivrée aux cellules T, le plus souvent par un vecteur viral, tel un lentivirus, qui permet d'intégrer de manière stable des séquences d'ADN assez importantes au sein du génome des cellules T. Ces séquences d'ADN permettent l'expression de ce récepteur chimérique à la surface des cellules T qui seront dès lors capables de reconnaître leur cible. Une première limitation des « CAR T cells » est qu'elles ne peuvent cibler que des antigènes extracellulaires et non intracellulaires comme c'est le cas dans certaines tumeurs. Une fois le gène intégré dans les cellules T, suivi de l'expression du récepteur chimérique à la surface de ces cellules, vient la phase d'expansion cellulaire in vitro. Cela permet une expansion des cellules T de 100 à 1000 fois en une période allant de 10 jours à 6 semaines. Une fois le processus terminé, le produit est prêt à être infusé au patient. Afin de permettre leur persistance et éviter les mécanismes d'inhibition in vivo, il est nécessaire de soumettre le patient avant infusion à une lymphodéplétion c'est-à-dire à une diminution des lymphocytes circulants, ce qui est fait généralement par chimiothérapie (fludarabine, cyclophosphamide) ou une petite dose de radiothérapie. Dans ces conditions, certains groupes ont ainsi pu décrire la persistance des « CAR T cells » pendant parfois plusieurs années après leur infusion.

Les premiers succès ont été obtenus contre les pathologies lymphoïdes B malignes (cfr infra). Les « CAR T Cells » anti-CD19 induisent des réponses spectaculaires dans les leucémies lymphoblastiques aiguës ainsi que les leucémies lymphoïdes chroniques pour la plupart réfractaires à plusieurs lignes thérapeutiques. Des taux de rémission complète de 70 à 90% ont ainsi été obtenus avec des durées de réponse parfois prolongées. Il s'en suit une aplasie des cellules B qui est facilement gérable par perfusions régulières d'immunoglobulines. Comme effets secondaires, il est à

souligner le risque très fréquent de développer un syndrome de relargage cytokinique ou « cytokine release syndrome » avec fièvre, myalgies, arthralgies, syndrome de fuite capillaire, hypoxémie et hypotension dont certains peuvent être fatals. Une autre complication moins bien comprise s'attaque au système nerveux central avec confusion, dysphasie, aphasie et même convulsion. Heureusement, cette dernière complication reste elle, limitée. Enfin, des rechutes CD19 négatives ont été décrites soulignant la pression de sélection que peut exercer de telles thérapies cellulaires. Ces observations poussent à envisager à l'avenir le développement de thérapies cellulaires multi-ciblées.

Forts de ces résultats, plusieurs groupes développent des « CAR T Cells » contre d'autres pathologies néoplasiques. Dans le cas des leucémies myéloïdes aiguës, la cible est souvent partagée entre les cellules leucémiques et les cellules souches hématopoïétiques. La complication en est donc une myéloablation parfois irréversible qu'on peut détourner en couplant la thérapie cellulaire avec une allogreffe médullaire de sauvetage, ou en réduisant la persistance des « CAR T Cells » pour en limiter la toxicité. Pour les lymphomes T, le problème est que les « CAR T Cells » ainsi développées peuvent s'entretenir, ce qui pose le problème de leur persistance in vitro et in vivo. Contre les tumeurs solides, le développement des « CAR T Cells » est souvent limité par la nature de la cible qui est souvent partagée sur les cellules normales ce qui peut induire des toxicités parfois sévères.

Nous sommes donc à l'aube d'une nouvelle ère où nous pouvons entrevoir de manipuler le système immunitaire pour le diriger contre le cancer. Les « CAR T Cells » ne sont qu'un exemple et nous n'avons pas abordé dans ces quelques lignes l'expression de récepteurs T spécifiques ou l'utilisation de cellules NK ou autres sources cellulaires à pouvoir immunitaire. Est-ce que l'approche non spécifique de l'allogreffe médullaire en serait à ces derniers instants ? Pas pour de suite en tout cas car il nous reste encore de très

nombreuses barrières immunologiques à combattre. Cette thérapie cellulaire reste encore assez peu répandue, surtout en Europe, mais nous espérons voir son expansion arriver à une pratique courante dans les décennies à venir. Combattre

le cancer intelligemment en serait la clef, mais la complexité biologique et humaine nous réserve encore de nombreuses surprises.

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC): AURONS-NOUS ENCORE BESOIN DE LA CHIMIOTHÉRAPIE?

E. Van Den Neste

Rôle des voies de signalisation dans la LLC

La cellule malade dans la LLC est un lymphocyte B mature c'est-à-dire une cellule qui exprime le récepteur aux antigènes (complexe BCR). Le travail des deux dernières décennies a montré que ces lymphocytes restent sensibles à la stimulation antigénique qui joue même un rôle important dans le maintien de la population tumorale. En effet, on a découvert que les lymphocytes de cette maladie sont chroniquement stimulés par des antigènes présentés dans des centres prolifératifs au niveau ganglionnaire. La LLC n'est pas donc pas seulement une maladie d'accumulation avec résistance à l'apoptose mais aussi une maladie de prolifération résultant d'une stimulation régulière des cellules tumorales.

Une nouvelle classe d'agents « intelligents »

Cette découverte a mené à la synthèse de petits inhibiteurs capable de cibler les voies de signalisation (transduction du signal) activées par la liaison aux antigènes qui *in fine* se traduit par des signaux de survie et de prolifération cellulaire. Ces molécules inhibent des kinases impliquées dans la transduction après stimulation du BCR : l'ibrutinib inhibe la BTK (tyrosine kinase de Bruton) et l'idelalisib inhibe la PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase). Une autre classe d'inhibiteurs est actuellement disponible: elle cible le mécanisme impliqué dans la résistance à l'apoptose qui rend les cellules de cette maladie quasi immortelles, il s'agit du venetoclax qui cible bcl-2, une protéine puissamment anti-apoptotique surexprimée dans les cellules de LLC. Avec ces médicaments, on cible donc plus spécifiquement des mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la LLC (inhibition de l'apoptose et prolifération) par des voies indépendantes des mécanismes d'action classiques de la chimiothérapie. La plupart des agents de chimiothérapie classiques sont génotoxiques et agissent par induction de lésions dans l'ADN, perçues comme irréparables par la cellule qui active la machinerie apoptotique. Le problème de cette stratégie est double : la chimiothérapie n'est aucunement spécifique de la cellule tumorale et les cellules tumorales sont capables de développer des mécanismes de chimiorésistance. Le plus classique, le plus problématique aussi, est le mécanisme qui mène à la délétion ou la mutation de *TP53*, le gène codant pour la protéine p53 qui veille à l'intégrité de notre génome. Sans p53, il y a

chimiorésistance (les cellules accumulent les lésions dans l'ADN sans déclencher l'apoptose) et le pronostic à court terme est très réservé.

Des premiers résultats cliniques...

Les premiers résultats cliniques sont maintenant disponibles et ces données sont extrêmement encourageantes. Cette nouvelle classe d'inhibiteurs est active chez des patients multitraités, en particulier avec de la chimiothérapie et qui ont développé des mécanismes de résistance classiques à la chimiothérapie (pour l'ibrutinib, *cfr* réf [29] et pour l'idelalisib, réf [30]). Le groupe de patients avec anomalie de *TP53*, notoirement défavorable, répond à ces nouveaux médicaments quasi aussi bien que ceux qui n'ont pas cette aberration. Ces résultats confirment que le ciblage du BCR et de BCL2 par les petites molécules est efficace en clinique. Ces études montrent aussi que les toxicités induites par ces inhibiteurs sont relativement limitées, bien que certaines d'entre elles doivent être bien connues des cliniciens pour une prise en charge rapide et adéquate. En première ligne de traitement les premiers résultats sont extrêmement encourageants [31]. De plus, l'association de ces nouveaux inhibiteurs est possible avec la chimiothérapie car leurs toxicités ne sont pas croisées pour la plupart [32].

Et l'avenir ?

Ces nouvelles molécules vont-elles suppléer la chimiothérapie ou simplement la remplacer ? Il est prématuré de répondre à cette question car le recul n'est pas suffisant. La chimiothérapie va-t-elle rester la référence, au moins dans certains sous-groupes de patients ? Les données récentes montrent dans certains sous-groupes une survie médiane post-chimiothérapie non atteinte [33], similaire à une population matchée pour l'âge. Les résultats de plusieurs essais randomisés de phase III qui comparent les nouvelles molécules à la chimiothérapie classique sont donc vivement attendus. Et il y a d'autres questions en suspens : quelles sont les anomalies moléculaires qui induisent une résistance aux nouveaux médicaments, comment traiter les patients qui rechutent après ces médicaments, quelles sont leurs toxicités à long terme ? Et une question qu'il ne faut pas oublier : quel sera le coût des nouvelles molécules pour la société ; supportable ?

NOUVEAUTÉS DANS LA PRISE EN CHARGE DU MYÉLOME MULTIPLE

M.-C Vekemans, L. Michaux

Le myélome multiple (MM) est une des hémopathies qui a bénéficié de développements majeurs tant d'un point de vue biologique que thérapeutique au cours des 15 dernières années. En biologie, on est passé de la morphologie et de l'électrophorèse des protéines à la génomique, alors qu'en thérapeutique, on a évolué d'un traitement comportant uniquement un cytostatique, le melphalan, à une combinaison d'agents innovants.

Nous avons appris que la pathogénie du MM repose sur 2 éléments : d'une part, la génétique intrinsèque du clone tumoral et d'autre part, les interactions entre les plasmocytes tumoraux et leur microenvironnement. virtuellement tous les MM sont porteurs d'anomalies géniques. La cytogénétique est d'ailleurs un des facteurs pronostiques les plus significatifs: en particulier, la délétion de *TP53* et la translocation t(4;14) sont défavorables. Nous savons aussi que 2/3 des patients sont porteurs d'au moins une mutation parmi 11 gènes fréquemment mutés (parmi lesquels *BRAF*, *TRAF3*, *TP53*, *NRAS*, *KRAS*), gènes qui jouent un rôle critique dans l'évolution de la maladie et la résistance au traitement. Le microenvironnement joue un rôle capital dans la progression tumorale et l'acquisition de résistances, mais aussi dans la surveillance immune, ce qui ouvre la voie à l'immunothérapie et la possibilité d'intervention via le blocage de 'checkpoints' du système immunitaire.

Une autre voie d'intérêt est de comprendre les éléments qui transforme une condition pré-maligne, la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance) en MM. Les anomalies géniques et épigénétiques survenant dans le MM évoluent au cours du temps sous l'influence de facteurs extérieurs, mais elles sont déjà détectables dans les dyscrasies plasmocytaires pré-malignes comme le MGUS et le MM asymptomatique (SMM, smoldering multiple myeloma), suggérant que les mutations géniques sont sans doute nécessaires mais non suffisantes pour engendrer une transformation maligne. En clinique, cette distinction a son importance car les patients atteints de SMM représentent une population hétérogène en terme de risque de progression. Le sous-groupe qualifié de 'haut risque', caractérisé par la présence d'un composé monoclonal $\geq 3g/dl$ avec une infiltration médullaire par $\geq 10\%$ de plasmocytes et la présence de $>95\%$ de plasmocytes médullaires phénotypiquement anormaux en cytométrie en flux, a de fait un temps médian de progression en MM symptomatique de moins de 2 ans. Une étude espagnole a mis en évidence que ce sous-groupe bénéficiait d'une intervention thérapeutique précoce. Ceci a amené l'International Myeloma Working Group à élargir les critères diagnostiques de MM en incluant un taux de plasmocytes médullaires monoclonaux $\geq 60\%$, un ratio pathologique des chaînes légères libres ≥ 100 et la présence de plus d'une lésion osseuse identifiée en RMN.

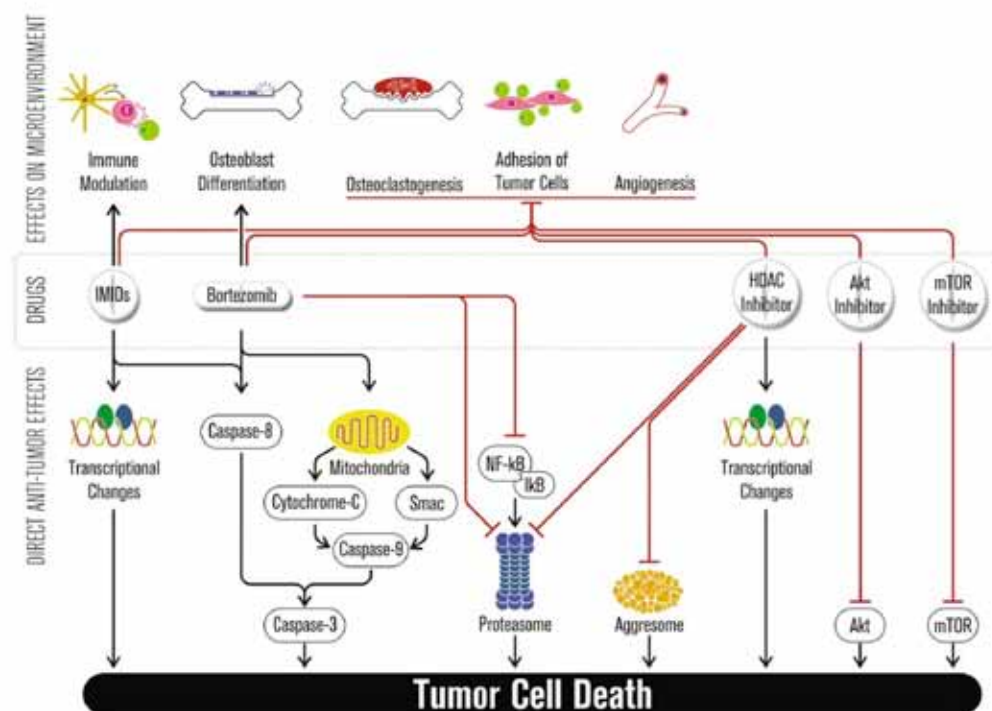
Les progrès dans la prise en charge des patients atteints de MM nécessitent aussi de meilleurs outils pour établir le pronostic et évaluer la réponse au traitement entrepris. Les critères de réponse actuels sont malheureusement basés sur des techniques peu sensibles comme la morphologie et l'immunofixation. Dans l'avenir, la recherche de la maladie résiduelle (MRD) imposera de recourir à des méthodes biologiques plus sensibles comme la cytométrie multiparamétrique, la PCR et le séquençage de nouvelle génération (NGS, next generation sequencing), ou d'autres techniques d'imagerie comme le PET-scan. Ces techniques prédisent une survie nettement moins favorable en cas de maladie résiduelle après traitement et seront à l'avenir intégrées aux nouveaux critères de réponse.

Si la survie des patients atteints de MM a dramatiquement évolué au cours des 2 dernières décades, c'est sans doute grâce aux traitements intensifs suivis d'autogreffe de cellules souches chez les sujets jeunes, mais aussi à l'introduction des nouveaux agents comme les inhibiteurs du protéasomes (bortezomib) et les agents immunomodulateurs (thalidomide et lénalidomide) tant chez les patients candidats à la transplantation que chez ceux qui ne le sont pas (Figure 8) [34].

Chez les patients éligibles pour l'autogreffe, le standard de traitement inclut 4 à 6 cycles d'induction à base de bortezomib, suivi d'autogreffe et d'un traitement de consolidation et/ou de maintenance. Le traitement d'induction (VTD –bortezomib, thalidomide, dexaméthasone-, VRD –bortezomib, lénalidomide, dexaméthasone- ou VCD –bortezomib, cyclophosphamide, dexaméthasone-) permet d'obtenir un taux de réponse globale $\geq 80\%$ et un taux de réponse complète de 30%. La seule étude prospective comparant des schémas utilisant 3 agents a été réalisée par l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) ; la combinaison VTD s'est révélée supérieure au VCD en terme de taux de réponse [35]. La place de l'autogreffe a aussi été remise en question à l'ère des nouvelles drogues ; une étude de l'IFM a permis d'établir que cette procédure reste le standard de traitement de première ligne à l'heure actuelle [36]. Le traitement de consolidation et de maintenance, en particulier avec lénalidomide, prolonge la survie sans progression, mais les modalités d'administration et la durée doivent encore être déterminées. L'allogreffe de cellules souches reste une thérapeutique considérée comme expérimentale en raison de sa toxicité (mortalité de l'ordre de 15%) et du risque de rechute.

Chez les patients âgés, le standard de traitement inclut les schémas VMP (bortezomib, melphalan, prednisone), MPT (melphalan, prednisone, thalidomide) ou Rd (lénalidomide-dexaméthasone). Le schéma Rd, lorsqu'il est administré jusqu'à progression, s'est révélé supérieur à MPT en terme

Figure 8. Options thérapeutiques dans le Myélome Multiple. Les immunomodulateurs, les inhibiteurs du protéasome et les agents de nouvelle génération ont un effet anti-tumoral direct sur les plasmocytes mais interfèrent aussi avec le microenvironnement (dérégulation des molécules d'adhésion, réduction de la production d'ostéoclastes et facilitation de la formation osseuse, inhibition de l'angiogénèse et stimulation des cellules effectrices de l'immunité) (d'après van de Dong, Blood 2012)



de survie sans progression et de survie globale [37]. Le rôle d'un traitement de maintenance chez le sujet âgé est aussi en cours d'investigation.

Même si la survie des patients atteints de MM a quasi doublé au décours des 10 dernières années, la plupart des patients rechutent. Il est alors d'usage de proposer les agents non utilisés en première ligne. De nouvelles perspectives s'ouvrent avec l'arrivée des inhibiteurs du protéasome (carfilzomib, ixazomib, marizomib) et des agents immunomodulateurs (pomaliDOMide) de seconde et troisième générations. Associé au lénalidomide et à la dexaméthasone, le carfilzomib permet d'obtenir des durées médianes de survie sans progression de près de 2 ans, soit 9 mois plus qu'avec Rd seul, et ce même chez les patients

porteurs d'anomalies cytogénétiques défavorables [38]. Des résultats similaires sont observés avec Ixazomib, le premier inhibiteur du protéasome oral [39]. D'autres molécules utilisant des mécanismes d'action jusqu'ici non exploités comme les anticorps monoclonaux (elotuzumab, anti-CS1, et daratumomab, anti-CD38), les inhibiteurs des histones déacétylases (vorinostat et panobinostat), les poisons du fuseau (flanesib) et l'immunothérapie (vaccins, thérapie NK, CARs –chimeric antigen receptors-) sont en cours d'investigations.

Malgré l'explosion des traitements, le myélome reste une maladie chronique dont la finalité de la prise en charge consistera à trouver un équilibre entre efficacité et toxicité, en tenant compte des coûts, avec l'espoir ultime de guérison.

LES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES : QUOI DE NEUF ?

M.-C. Vekemans

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) représentent un ensemble hétérogène d'hémopathies myéloïdes clonales caractérisées par l'existence de cytopénies liées à une hématopoïèse inefficace et un risque accru en progression en leucémie aiguë. Les avancées thérapeutiques restent

malheureusement limitées à l'heure actuelle alors que les nouvelles méthodes de séquençage du génome ont largement permis de mieux comprendre la pathogénèse de ces maladies.

Options thérapeutiques

Il n'y a à ce jour que 3 molécules approuvées par la FDA pour le traitement des SMD, l'azacytidine (AZA), la décitabine (DEC) et le lénalidomide (LEN). En monothérapie, ils n'ont montré que des résultats limités, et toutes les études cliniques récentes faisant appel à de nouveaux schémas ou à des traitements ciblés ne se sont pas montrés révolutionnaires.

Dans les SMD de bas risque, le but principal est de limiter les effets délétères des cytopénies, de l'anémie en particulier. L'anémie est secondaire à une érythropoïèse inefficace, un processus lié à une inhibition de la maturation des précurseurs érythroïdes secondaire à l'activation de la voie de signalisation Smad 2/3. Un des espoirs est de pouvoir disposer dans un avenir proche du Luspatercept. Il s'agit d'une protéine de fusion comprenant un récepteur activine modifié type IIB et le domaine Fc d'une IgG1, qui inhibe la voie de signalisation Smad 2/3, permettant dès lors la correction de l'érythropoïèse inefficace (Figure 9). Dans une étude préliminaire de phase 2 destinée à des patients dépendant des transfusions, le Luspatercept administré à la dose de 1-1.25 mg/kg toutes les 3 semaines a permis d'augmenter de manière significative le taux d'hémoglobine et de diminuer les besoins transfusionnels, et ce de manière durable, même chez les patients

réfractaires à l'érythropoïétine (EPO) [40]. Ces résultats supportent l'initiation prochaine d'une étude de phase 3.

Dans les SMD de haut risque, l'AZA reste le traitement de choix. Cependant, la plupart des patients rechutent ou évoluent dans les 2 ans, leur pronostic de survie

Figure 9. Luspatercept, une protéine de fusion qui agit comme une "trappe" pour ligand, inactivant la voie métabolique Smad 2/3, favorisant les dernières étapes de la différenciation érythroïde et corrigeant ainsi l'érythropoïèse inefficace.

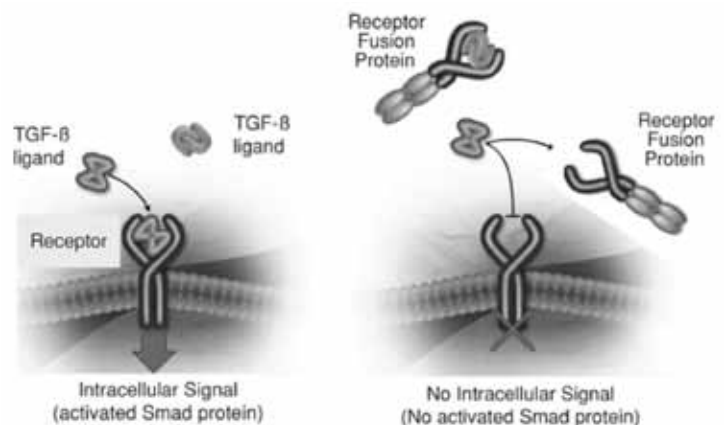
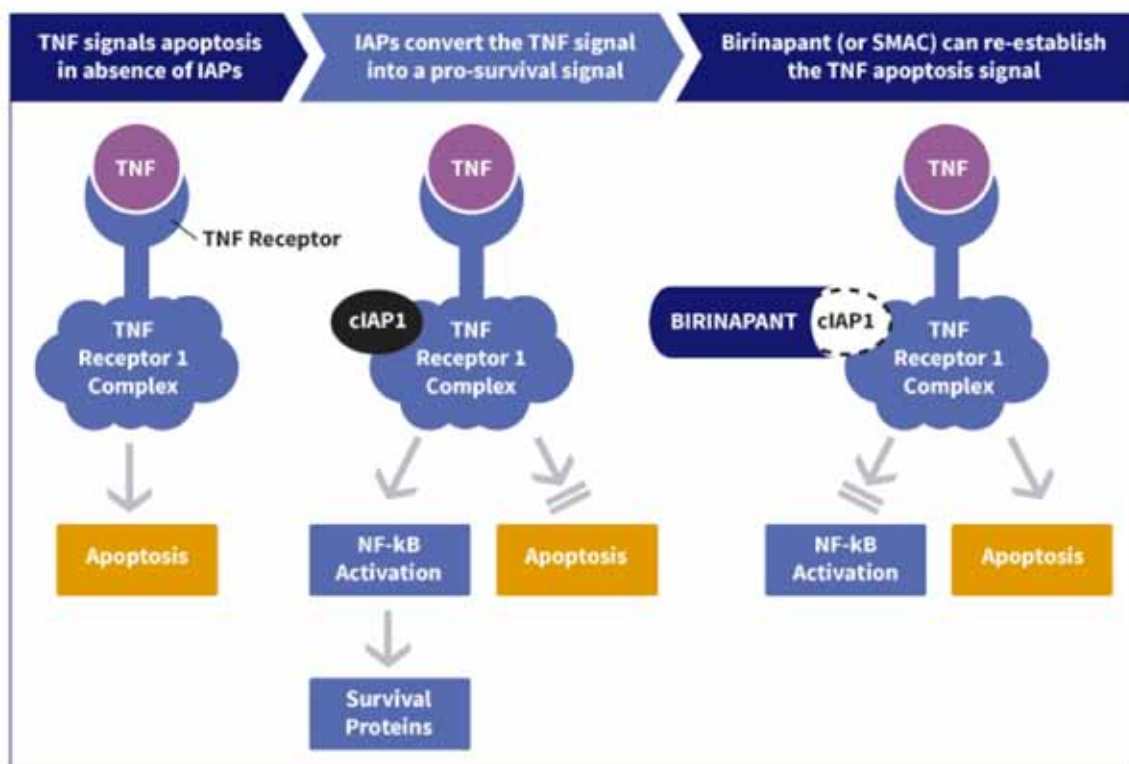


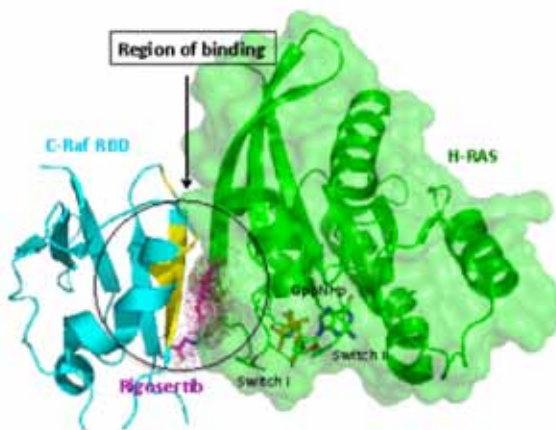
Figure 10. Birinapant, un antagoniste d'une classe de molécules appelées 'inhibiteurs de l'apoptose', qui induit une activation des caspases et une inhibition de NF-Kb, favorisant ainsi l'apoptose.



n'excédant alors pas plus de 4 à 6 mois. Les tentatives de combiner l'AZA avec d'autres agents, qu'il s'agisse d'agents immunomodulateurs (LEN) ou d'inhibiteurs des histones déacétylases (HDACi) (panobinostat, vorinostat, pacrinostat) se sont révélées non concluantes, ne permettant pas d'améliorer les résultats obtenus avec l'AZA seul, et ce au prix d'une toxicité accrue. Deux molécules méritent cependant l'attention. La première est le Birinopant, un antagoniste d'une famille de protéines

appelées 'inhibiteurs de l'apoptose', qui permet d'activer la voie des caspases, d'inhiber NF-Kb et de ce fait, favorise l'apoptose (Figure 10). Dans une étude préliminaire de phase 1 portant sur des patients AZA naïfs ou réfractaires, cette molécule combinée à AZA permet d'observer une diminution de plus de 50% de la blastose médullaire chez 45% d'entre eux, avec une réduction de la blastose en dessous de 5% dans certains cas [41]. La seconde est le Rigosertib, une petite molécule qui inhibe les voies métaboliques PI3-kinase et polo-like-kinase en se liant au domaine Ras de RAF (Figure 11). Associée à AZA, elle induit un taux de réponse globale de l'ordre de 77%, avec 65% de réponse complète médullaire, à la fois dans les SMD de novo ou en échec après AZA, avec un profil de toxicité identique à celui de l'AZA administré en monothérapie [42].

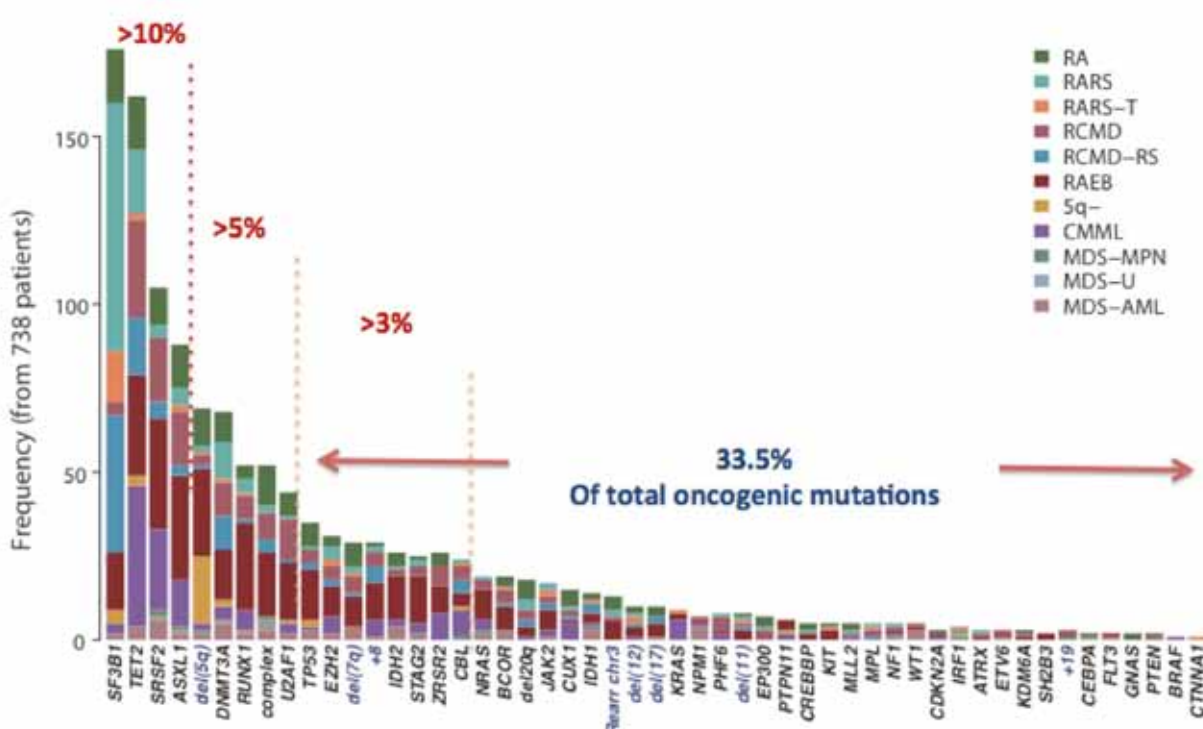
Figure 11. Rigosertib, une petite molécule qui cible le domaine Ras de RAF, bloquant les voies de transduction du signal Ras-RAF et inhibant les voies PI3-Kinase et polo-like Kinase.



Biologie moléculaire

Les techniques de séquençage développées récemment ont largement contribué à notre connaissance actuelle de la biologie moléculaire des SMD. Nous savons qu'il y a plus de 200 gènes mutés, que la plupart des mutations sont rares (<5%), que la majorité des patients sont porteurs d'au moins une mutation (en moyenne 3). Parmi les gènes les plus fréquemment mutés, on retrouve *TET2*, *SF3B1* et *ASXL1* chez >20% des patients, *SRSF2*, *DNMT3A* et *RUNX1* chez >10% d'entre eux (Figure 12) [43;44]. L'acquisition de mutations survient par étapes, les mutations affectant l'épissage de l'ARN et la méthylation de l'ADN survenant

Figure 12. Architecture génomique des SMD. Fréquence des mutations identifiées dans une cohorte de 738 patients (d'après Papaemmanuil, Blood 2013).

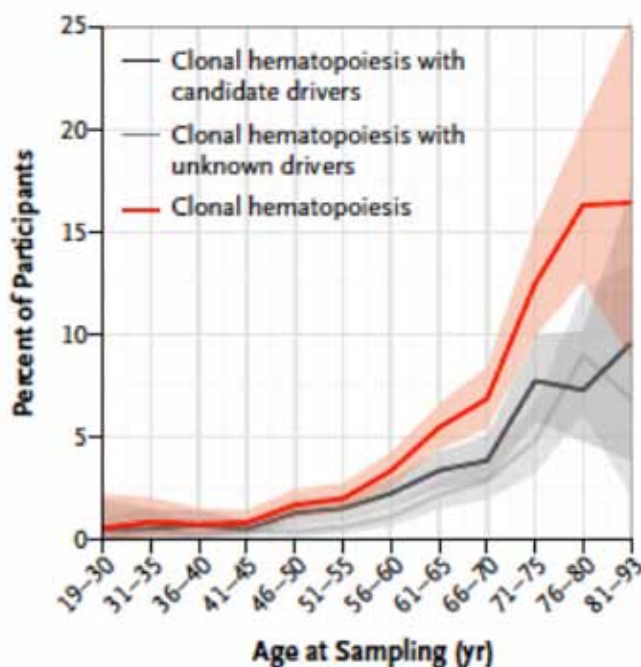


en premier lieu. Les mutations ont également un impact pronostique important, indépendamment des scores pronostiques habituellement utilisés (IPSS et IPSS-R), auxquels elles seront sans doute intégrées dans un avenir proche (score IPSS-Rm) [45].

Les mutations de *SF3B1* définissent une entité clinique distincte, caractérisée par la présence de sidéroblastes en anneau, une faible blastose médullaire et un pronostic plus favorable associé à une incidence relativement faible de progression en leucémie aiguë [46].

Le séquençage de l'ADN extrait du sang périphérique de plus de 10000 individus a également permis de mettre en évidence l'existence d'une hématopoïèse clonale avec présence de mutations somatiques chez plus de 10% des personnes de plus de 65 ans, alors qu'elle est rare en dessous de 50 ans. Certains gènes comme *DNMT3A*, *ASXL1* et *TET2*, mutés dans certaines hémopathies malignes, sont également mutés chez des individus apparemment sains, une situation associée à un risque élevé de développer un cancer hématologique (Figure 13) [47].

Figure 13. Hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé. Analyse des mutations somatiques de 17182 individus sains identifiant une incidence faible en dessous de 40 ans, et une augmentation significative avec l'âge. La présence de mutations est associée à un risque accru de cancers hématologiques (selon Jaiswal, NEJM 2014).



Nouvelles classification OMS des SMD

Une révision de la classification actuelle datant de 2008 est attendue en 2016 [48]. Cette nouvelle «classification incorporera les découvertes faites récemment dans le domaine des SMD, en tenant compte de la signification pronostique des mutations, en révisant les critères diagnostiques des entités avec sidéroblastes en anneau en se basant sur la présence de mutations de *SF3B1*, en élargissant les critères diagnostiques des entités « SMD 5q » (en acceptant en plus de la délétion q la présence d'une seconde anomalie cytogénétique à l'exception de la monosomie 7), en créant la nouvelle entité des «néoplasmes myéloïdes avec prédisposition génétique» (présence des mutations *RUNX1*, *GATA2*,...), en reclassifiant la plupart des cas d'érythro-leucémies. La nouvelle classification abandonnera aussi les termes « d'anémie ou cytopénie réfractaire » au profit du terme « myélodysplasie ».

Cette nouvelle classification maintiendra un seuil de 10% pour définir une lignée cellulaire comme étant dysplasique, recommandera de poursuivre le comptage des blastes sur étalement médullaire et s'appuiera sur une définition plus détaillée de la dysplasie. La cytogénétique gardera toute son importance puisqu'un caryotype anormal sous-tend une clonalité et que certaines anomalies sont retenues comme diagnostiques dans certaines situations où la morphologie ne permet pas d'affirmer le diagnostic de SMD. Par contre, la détection de mutations ne sera pas considérée comme preuve de clonalité puisque ces dernières peuvent aussi survenir chez des individus sains. La cytométrie en flux sera recommandée mais non requise dans le bilan d'un SMD.

Conclusion

Il n'y a aucune nouvelle drogue approuvée pour traitement des SMD depuis 10 ans. Cependant, la meilleure connaissance de la biologie moléculaire de ces pathologies nous permet d'espérer, au-delà de l'aide au diagnostic et à la stratification du risque, d'avoir accès à des thérapies ciblées dans un avenir relativement proche.

Références

- 1 Buller HR, Bethune C, Bhanot S, Gailani D, Monia BP, Raskob GE, et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2015;372:232-240.
- 2 Gailani D. Future prospects for contact factors as therapeutic targets. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014:52-59.
- 3 Key NS. Epidemiologic and clinical data linking factors XI and XII to thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014:66-70.
- 4 van Montfort ML, Meijers JC. Recent insights into the role of the contact pathway in thrombo-inflammatory disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014:60-65.
- 5 Pollack CV, Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-520.
- 6 Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413-2424.
- 7 Shapiro A. Development of long-acting recombinant FVIII and FIX Fc fusion proteins for the management of hemophilia. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13:1287-1297.
- 8 Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, Oldenberg J, Srivastava A, Quon DV, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *J Thromb Haemost* 2014;12:1788-1800.
- 9 Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 2014;123:317-325.
- 10 Powell JS, Josephson NC, Quon D, Ragni MV, Cheng G, Li E, et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood* 2012;119:3031-3037.
- 11 Tiede A, Oldenburg J, Lissitchkov T, Knaub S, Bichler J, Manco-Johnson MJ. Prophylaxis vs. on-demand treatment with Nuwiq (Human-cl rhFVIII) in adults with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2015.
- 12 Klukowska A, Szczepanski T, Vdovin V, Knaub S, Jansen M, Liesner R. Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (Human-cl rhFVIII, Nuwiq) in children with severe haemophilia A: efficacy, safety and pharmacokinetics. *Haemophilia* 2015.
- 13 Winge S, Yderland L, Kannicht C, Hermans P, Adema S, Schmidt T, et al. Development, upscaling and validation of the purification process for human-cl rhFVIII (Nuwiq(R)), a new generation recombinant factor VIII produced in a human cell-line. *Protein Expr Purif* 2015;115:165-175.
- 14 Lissitchkov T, Hampton K, von DM, Hay C, Rangarajan S, Tuddenham E, et al. Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (human-cl rhFVIII; Nuwiq) in adults with severe haemophilia A: efficacy and safety. *Haemophilia* 2015.
- 15 Monahan PE. Emerging genetic and pharmacologic therapies for controlling hemostasis: beyond recombinant clotting factors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:33-40.
- 16 Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, Fukazawa N, Kawanishi T, Kobayashi S, et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood* 2015.
- 17 Shima M. New hemophilia treatment employing a bispecific antibody to factors IXa and X. *Rinsho Ketsueki* 2015;56:623-631.
- 18 Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T, et al. Anti-factor IXa/X bispecific antibody (ACE910): hemostatic potency against ongoing bleeds in a hemophilia A model and the possibility of routine supplementation. *J Thromb Haemost* 2014;12:206-213.
- 19 Sehgal A, Barros S, Ivanciu L, Cooley B, Qin J, Racie T, et al. An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia. *Nat Med* 2015;21:492-497.
- 20 Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-833.
- 21 Zugmaier G, Gokbuget N, Klinger M, Viardot A, Stelljes M, Neumann S, et al. Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment. *Blood* 2015;126:2578-2584.
- 22 Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:57-66.
- 23 Gökbuget N. DHBMeal: Long-Term Outcomes after Blinatumomab Treatment: Follow-up of a Phase 2 Study in Patients (Pts) with Minimal Residual Disease (MRD) Positive B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) ; 2015.
- 24 Gill S, Maus MV, Porter DL. Chimeric antigen receptor T cell therapy: 25 years in the making. *Blood Rev* 2015.
- 25 Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011;365:725-733.
- 26 Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2013;368:1509-1518.
- 27 Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:1507-1517.
- 28 Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2015;385:517-528.
- 29 Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-223.
- 30 Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997-1007.
- 31 Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:2425-2437.
- 32 Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015.
- 33 Rossi D, Terzi-di-Bergamo L, De PL, Cerri M, Ghilardi G, Chiarenza A, et al. Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2015;126:1921-1924.

- 34 van de Donk NW, Lokhorst HM, Anderson KC, Richardson PG. How I treat plasma cell leukemia. *Blood* 2012;120:2376-2389.
- 35 Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. Bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) prior to autologous stem cell transplantation for patients with de novo multiple myeloma. Results of the prospective IFM 2013-04 trial. *Blood* 2015; 126(23): 393.
- 36 Attal M, Lauwers Cances V, Hulin C, et al. Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM/DFCI 2009 trial). *Blood* 2015; 126(23): 391.
- 37 Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:906-917.
- 38 Avet-Loiseau H, Fonseca A, Siegel D, et al.: Efficacy and safety of carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone vs lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma based on cytogenetic risk status: subgroup analysis from the phase 3 study Aspire (NCT01080391). *Blood* 2015; 126 (23): 730.
- 39 Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Ixazomib, an investigational oral proteasome inhibitor (PI) in combination with lenalidomide and dexamethasone (Ird) significantly extends progression-free survival for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): the phase III Tourmaline-MM1 study (NCT01564537). *Blood* 2015; 126 (23): 727.
- 40 Giagounidis A, Platzbecker U, Germing U, et al. Luspatercept treatment leads to long term increases in hemoglobin and reductions in transfusion burden in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS): preliminary results from the Phase 2 PACE-MDS extension study. *Blood* 2015, 126 (23): 92.
- 41 Borthakur G, Foran JM, Wang ES, et al. A Phase 1b study of Birinapant in combination with 5-Azacytidine in patients with myelodysplastic syndrome who are naive, refractory or have relapsed to 5-Azacytidine. *Blood* 2015; 126 (23): 93.
- 42 Navada SC, Silvermann LR, Hearn KP, et al. A phase 2 study of the combination of oral rigosertib and azacytidine in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2015, 126 (23): 910.
- 43 Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van LP, Y et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013;122:3616-3627.
- 44 Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014;28:241-247.
- 45 Bejar R, Papaemmanuil E, Haferlach T, et al. Somatic mutations in MDS patients are associated with clinical features and predict prognosis independent of the IPSS-R: analysis of combined datasets from the International Working Group for Prognosis in MDS-Molecular Committee. *Blood* 2015; 126 (23): 907.
- 46 Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, Ambaglio I, Jadersten M, Jansson M, et al. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. *Blood* 2015;126:233-241.
- 47 Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014;371:2488-2498.
- 48 Arber DA, Hasserjian RP. Reclassifying myelodysplastic syndromes: what's where in the new WHO and why. *Blood* 2015; 126 (23): 77362A.

INNOVATIONS EN ONCOLOGIE

QUE RETENIR DE 2015 ?

Le traitement du cancer est pluridisciplinaire et les avancées en oncologie médicale sont nombreuses. En 2015, nous retiendrons que le traitement du cancer métastatique de la prostate a changé avec l'introduction d'une chimiothérapie, le Docetaxel, concomitamment avec l'initiation de la castration. Ceci permet d'augmenter de 10 mois la survie médiane globale chez ces patients. Cette année voit aussi le remboursement d'un nouveau type de thérapie ciblée, l'Olaparib, dans le cadre du traitement du cancer de l'ovaire dit platine-sensible. Il s'agit d'un inhibiteur de PARP, une protéine essentielle dans un des deux mécanismes de réparation de l'ADN. L'Olaparib augmente de façon significative la survie sans rechute des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire BRCA muté. BRCA est la pièce maîtresse de l'autre mécanisme de réparation de l'ADN. Finalement, la plus grande révolution oncologique en 2015, c'est l'arrivée en clinique des anticorps anti-PD1 et PD-L1. Plusieurs études, principalement dans le mélanome ont montré que cette forme d'immunothérapie est particulièrement efficace. Elle permet probablement de guérir certains patients. L'administration de ces anticorps est associée à une toxicité bien spécifique, une toxicité auto-immune qui peut être redoutable voire fatale si elle n'est pas reconnue et prise en charge rapidement. Tous ces traitements sont disponibles à l'Institut Roi Albert II.

J.-Fr. Baurain, F. Cornélis, F. Duhoux, Y. Humblet, F. Mazzeo, M. van den Eynde, J.-P. Machiels

Mots-clés

Cancer, avancées majeures, traitement, chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie, multidisciplinarité

The year 2015: The oncological revolution goes on

Cancer management has become multidisciplinary, and major advances have been achieved in medical oncology field over the last years. The year 2015 was marked by a change in the treatment strategies for metastatic prostate cancer, with docetaxel-based chemotherapy being now initiated concurrently with castration. This allows for a 10-month increase in median overall survival in these patients, thereby representing a major breakthrough. Last year, a new kind of targeted agent, olaparib, was also granted reimbursement for the treatment of platinum-sensitive ovarian cancer. This inhibitor of PARP, a major protein involved in DNA repair, was shown to significantly increase recurrence-free survival in BRCA-mutated ovarian cancer patients. BRCA is a key protein involved in the second DNA repair mechanism. Lastly, the most impressive oncological advance achieved last year pertained to the introduction in daily practice of the anti-PD1 or PD-L1 antibodies. Several studies, conducted mostly in melanoma patients, have shown this immunotherapy to be highly effective, with possible cancer cure for some patients. Administering these antibodies is, however, associated with very specific toxicity features, namely autoimmune toxicity that may be severe or even fatal if not recognized and treated early. All these treatments are available at the King Albert II Cancer Institute.

Key words

Cancer, major advances, treatment, chemotherapy, targeted agent, immunotherapy, multidisciplinary

SOMMAIRE

L'ANNEE 2015 : LA POURSUITE DE LA RÉVOLUTION EN ONCOLOGIE

Professeur Jean-François Baurain, Docteur Frank Cornélis, Professeur François Duhoux, Professeur Yves Humblet, Docteur Filomena Mazzeo, Docteur Marc van den Eynde, Professeur Jean-Pascal Machiels

AFFILIATIONS

Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Oncologie Médicale, Institut Roi Albert II, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

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

L'ANNEE 2015 : LA POURSUITE DE LA RÉVOLUTION EN ONCOLOGIE

J.-Fr. Baurain, F. Cornélis, F. Duhoux, Y. Humblet, F. Mazzeo, M. van den Eynde, J.-P. Machiels

Introduction

Le traitement des patients atteints d'un cancer est devenu un combat multidisciplinaire. L'oncologue médical est responsable de l'administration des traitements systémiques anti-tumoraux. L'arsenal thérapeutique de ce spécialiste ne cesse de croître et le pronostic de certains cancers ou sous-type de cancers a dramatiquement changé ces dernières années. Ces armes peuvent être classées en trois grandes catégories différentes : la **chimiothérapie** qui s'attaquent à toutes les cellules se divisant, il s'agit du bombardier B52 de l'oncologue ; les **thérapies ciblées** qui comme leurs noms l'indiquent ciblent des protéines essentielles dans le métabolisme des cancers, c'est l'avion furtif de l'oncologue ; et enfin l'**immunothérapie** qui va activer les propres défenses immunitaires du patient contre son cancer, c'est le sniper de l'oncologue. Cette année encore, il y a eu des avancées majeures dans ces trois thérapies.

1- Le docetaxel : une chimiothérapie augmentant la survie des patients atteints d'un cancer de la prostate

Dès 2004, la chimiothérapie à base de Docetaxel a fait la preuve de son efficacité pour le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique réfractaire à la castration (1). Dans cette étude randomisée de phase III, la médiane de survie globale de ces patients était augmentée de 3 mois (19,2 vs 16,3 mois). Cependant, une autre question était de savoir si cette chimiothérapie pouvait être utile avant l'apparition de la résistance à la castration. Deux études, publiées en 2015, ont abordé la question de la chimiothérapie administrée en première ligne (associée d'emblée à la castration) pour le traitement du cancer de la prostate métastatique (2,3).

Une étude randomisée de phase 3 (**CHAARTED**) incluant 790 patients a comparé la castration à l'association castration-Docetaxel 75 mg/m² administré toutes les trois semaines. Soixante-cinq pour cent des patients présentaient un volume tumoral élevé (présence de métastases viscérales ou de ≥4 métastases osseuses dont ≥1 métastase en dehors du rachis et du bassin) et 6 cures de Docetaxel étaient administrées au total. Une amélioration significative de la survie a été observée (57,6 mois versus 44 mois, P<0,001). Ce bénéfice de survie était présent dans tous les sous-groupes analysés. Dans le groupe castration-Docetaxel, 8% des patients ont présenté une neutropénie compliquée de fièvre ou d'infection de grade 3 ou 4 (2).

Une autre large étude randomisée (**STAMPEDE**), multi-bras et multi-stades, a testé l'addition du Docetaxel (75 mg/m² toutes les 3 semaines, 6 cures), de l'acide zoledronique ou de leur combinaison à l'initiation de la castration versus

la castration seule (design 1:1:1:2) en première ligne de traitement chez des patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à haut risque, localement avancé, métastatique ou en rechute. Au total, 2962 patients ont été inclus, dont 1817 patients (61%) présentaient une maladie métastatique. Aucun bénéfice de survie n'a été observé avec l'addition de l'acide zoledronique. Par contre, l'addition du Docetaxel a apporté une amélioration significative de la survie (71 mois de survie médiane pour la castration seule, 81 mois pour l'addition de Docetaxel P=0,006) en particulier dans le groupe majoritaire des patients métastatiques. Cet avantage de survie a été obtenu au prix d'une toxicité majorée (effets secondaires de grade 3 à 5 rapportés chez 52 % des patients ayant reçu du Docetaxel, dont 15% de patients avec neutropénie fébrile) (3).

Sur base de ces données récentes, une chimiothérapie comportant 6 cures de Docetaxel 75 mg/m² administrées toutes les trois semaines est envisagée chez les patients présentant un cancer de la prostate métastatique dès l'initiation de la castration, en particulier en cas de volume tumoral élevé tel que défini dans l'étude CHAARTED (2). Bien sûr la décision de proposer une chimiothérapie est prise au cas par cas en concertation pluridisciplinaire. Elle doit tenir compte de la toxicité majorée de ce traitement (risque de neutropénie fébrile en particulier) en comparaison avec la castration seule, notamment chez les patients plus âgés. Le cas échéant, une évaluation oncogériatrique et l'administration d'un facteur de croissance hématopoïétique de type G-CSF seront prévus.

Par contre, à ce jour il n'existe pas de données suffisantes en termes de survie globale pour proposer une telle chimiothérapie chez des patients non-métastatiques (chimiothérapie adjuvante) fussent-ils à haut risque de récurrence. Des études sont en cours à ce propos.

2- Les inhibiteurs de PARP : une nouvelle thérapie ciblée

À côté de cela, une nouvelle cible thérapeutique a pu être identifiée. Les voies de réparation de l'ADN sont essentielles pour les cellules tumorales. Certaines patientes ont des mutations dans un des gènes (BRCA1 ou 2) qui codent pour des protéines impliquées dans la réparation de l'ADN. L'inhibition de la seconde voie de réparation de l'ADN par l'Olaparib permet d'augmenter significativement la survie sans progression des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. Depuis le 1er décembre, l'Olaparib est disponible et remboursé en Belgique.

Les gènes *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 et seraient donc particulièrement indiqués chez ces patients (4).

Une étude de phase 2 randomisée en double aveugle a étudié la maintenance par olaparib, un inhibiteur de PARP administré par voie orale, chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire séreux de haut grade ayant déjà reçu au moins 2 lignes de traitement par platine et restant en réponse partielle ou complète après le dernier traitement par platine (5). Dans cette étude, les patientes porteuses d'une mutation sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2* et ayant été traitées par olaparib avaient une survie sans progression de 11,2 mois, vs. 4,3 mois pour les patientes qui avaient reçu le placebo. L'olaparib est remboursé en Belgique depuis le 1^{er} décembre 2015.

De nombreuses études avec inhibiteurs de PARP sont actuellement en cours pour le traitement du cancer du sein et de l'ovaire chez les patientes porteuses de mutations sur les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Certaines molécules sont testées seules (c'est le cas de l'olaparib et du niraparib) alors que d'autres, telles que le veliparib, sont testées en combinaison avec la chimiothérapie.

3- L'Immunothérapie : de la guérison du mélanome à un traitement pour tous les cancers

Il n'était de plus grande utopie en médecine que celle de stimuler les défenses naturelles d'un patient afin qu'il vainque son cancer. L'année a vu la consécration de l'immunothérapie comme une arme essentielle dans le traitement de nombreux cancers. Nous savons que toutes les tumeurs sont antigéniques et immunogéniques. Cependant, les lymphocytes anti-tumoraux ne parviennent pas à tuer la tumeur. L'analyse des mécanismes de résistance au système immunitaire a permis d'identifier deux mécanismes Clefs : l'inhibition des lymphocytes T via l'interaction CTLA-4 et B7 ainsi que celle de PD1 et PD-L1. Des anticorps bloquant ces interactions ont été développés et testés chez des patients atteints de différents cancers.

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

négatif empêchant ces lymphocytes d'être activés trop longtemps, ce qui serait susceptible d'entraîner à la longue des dommages tissulaires ou des réactions auto-immunes. L'inhibition de CTLA-4 par l'Ipilimumab restaure et prolonge l'activation des lymphocytes T. En clinique, cet anticorps administré par perfusion à intervalles réguliers induit des réponses cliniques chez 10 à 20 % des malades atteints de mélanome métastatique (6,7). Ceci inclut des patients très avancés. Certaines réponses sont tardives. Des réponses complètes de longue durée ont été observées (8). Dix-huit pourcent des patients sont encore en vie après 5 ans. C'est le premier traitement du mélanome métastatique qui augmente de 4 mois la survie des patients tant en première qu'en deuxième ligne de traitement. L'Ipilimumab est associé à des effets secondaires parfois sévères, qui sont auto-immuns, tels que des colites ulcéreuses, des hépatites et des insuffisances endocriniennes. Il est important de les connaître et de les reconnaître pour pouvoir les traiter précocement et, dès lors, éviter de menacer le pronostic vital du patient traité.

Depuis 2011, l'Ipilimumab est le traitement standard dans le traitement des patients avec un mélanome métastatique sauf en Belgique. Ceci a été corrigé finalement en juin 2015 alors que ce n'est plus le meilleur traitement à proposer au patient. Peut-être aura-t-il une place dans le traitement adjuvant du mélanome mais son profil de toxicité n'est pas en sa faveur par rapport aux anticorps anti-PD1.

Le Pembrolizumab (Keytruda®, MSD) et le Nivolumab (Opdivo®, BMS) sont deux anticorps monoclonaux bloquant l'interaction entre le PD-1 et PD-L1. PD-1 est exprimé sur les lymphocytes T activés au niveau du site tumoral. L'activation des lymphocytes induit la sécrétion d'interféron qui va conduire à l'expression de PD-L1 sur les tumeurs. L'interaction de PD-1 et PD-L1 va conduire à l'inactivation des lymphocytes. Ces deux anticorps (Pembro et Nivo) vont donc réactiver les lymphocytes anti-tumoraux. Leur développement clinique a été fulgurant. Leur toxicité est nettement moins importante que l'Ipilimumab avec principalement des dysthyroïdies. Leur efficacité clinique est supérieure à l'Ipilimumab avec un taux de réponse entre 30 et 40% (9,10). Ces réponses sont plus rapides et déjà visibles à la 8^{ème} semaine. Ces réponses sont plus durables avec une durée médiane impressionnante de 24 mois. La survie globale de ces patients à 1, 2 et 3 ans est de 63%, 48% et 41% respectivement. Ces résultats en termes de réponse sont presque comparables à ce qui est observée avec les thérapies ciblées (11,12). Nous ne savons pas encore si nous observerons un plateau sur la courbe de survie comme avec l'Ipilimumab. Nous pensons que la proportion de patients potentiellement guéris de leur mélanome sera encore plus importante avec ces deux anticorps.

Ce qui a été observé dans le mélanome est également retrouvé dans d'autres tumeurs. Près de 80% des patients atteints d'un lymphome d'Hodgkin vont présenter une réponse avec les anticorps anti-PD1. La survie des patients atteints d'un cancer du poumon ou du rein est augmentée

s'ils reçoivent du Nivolumab. Des signes d'activités ont également été observés dans le carcinome de Merkel, dans les cancers de la tête et du cou, dans les cancers de la vessie. Bref, ce n'est que le début de ce Tsunami. Le traitement du cancer change et va changer radicalement dans les deux prochaines années. Car l'avenir de l'immunothérapie sera aussi dans la combinaison de ces différents anticorps et d'autres médicaments déverrouillant et/ou stimulant le système immunitaire tels que les inhibiteurs IDO, les vaccins et tant d'autres (13,14).

RÉFÉRENCES

1. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1502-12.
2. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):737-46.
3. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AW, Parker CC, Russell JM, Attard G, de Bono J, Cross W, Jones RJ, Thalmann G, Amos C, Matheson D, Millman R, Alzouebi M, Beesley S, Birtle AJ, Brock S, Cathomas R, Chakraborti P, Chowdhury S, Cook A, Elliott T, Gale J, Gibbs S, Graham JD, Hetherington J, Hughes R, Laing R, McKinna F, McLaren DB, O'Sullivan JM, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Robinson AJ, Srihari N, Srinivasan R, Staffurth J, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Wagstaff J, Parmar MK; STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Dec 21.
4. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, Mortimer P, Swaisland H, Lau A, O'Connor MJ, Ashworth A, Carmichael J, Kaye SB, Schellens JH, de Bono JS. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009 Jul 9;361(2):123-34.
5. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Barrett JC, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jul;15(8):852-61.
6. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urban WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):711-23.
7. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, McDermott J, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH Jr, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011; 364(26):2517-26.
8. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, Patt D, Chen TT, Berman DM, Wolchok JD. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):1889-94.
9. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2521-32.
10. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warchoła E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalcioiu C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):320-30.
11. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, Drucis K, Grange F, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, Lichinitser M, Levchenko E, Wolter P, Hauschild A, Long GV, Nathan P, Ribas A, Flaherty K, Sun P, Legos JJ, McDowell DO, Mookerjee B, Schadendorf D, Robert C. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1389-98.
12. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ, Chiarion-Sileni V, Lebbe C, Mandalà M, Millward M, Arance A, Bondarenko I, Haanen JB, Hansson J, Utikal J, Ferraresi V, Kovalenko N, Mohr P, Probsthai V, Schadendorf D, Nathan P, Robert C, Ribas A, DeMarini DJ, Irani JG, Casey M, Ouellet D, Martin AM, Le N, Patel K, Flaherty K. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1877-88.
13. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, Linette GP, Meyer N, Giguere JK, Agarwala SS, Shaheen M, Ernstoff MS, Minor D, Salama AK, Taylor M, Ott PA, Rollin LM, Horak C, Gagnier P, Wolchok JD, Hodi FS. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2006-17.
14. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, Delman KA, Spitler LE, Puzanov I, Agarwala SS, Milhem M, Cranmer L, Curti B, Lewis K, Ross M, Guthrie T, Linette GP, Daniels GA, Harrington K, Middleton MR, Miller WH Jr, Zager JS, Ye Y, Yao B, Li A, Doleman S, VanderWalde A, Gansert J, Coffin RS. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 1;33(25):2780-8.

INNOVATIONS EN DIABÉTOLOGIE

QUE RETENIR DE 2015 ?

L'année diabétologique 2015 a été riche en publications de grand intérêt clinique et/ou thérapeutique. Le but de cet article est de passer en revue quelques messages clés issus de ces études qui contribuent directement à une meilleure prise en charge des patients diabétiques.

La « finalité » des recommandations internationales (ADA, EASD) en termes d'objectifs de démarche clinique dans le diabète de type 2 est à l'avant plan des concepts nouveaux. Les principales innovations thérapeutiques, en particulier dans le champ des DPP-4 inhibiteurs et des SGLT-2 inhibiteurs sont également abordées. Enfin, sont aussi mises en relief l'importance des troubles cognitifs chez le diabétique âgé et, dans un autre cadre, l'association à un diabète de type 1 « jeune » de troubles psychiatriques liés à la maladie *princeps*.

M. Buysschaert

Mots-clés

Innovation, thérapeutique, gliptines, gliflozines, HbA_{1c}, prédiabète, comorbidité

News in diabetology: 2015 was a great vintage year

Numerous papers of clinical and therapeutic interest were published in 2015 in the field of diabetology. This article sought to review key messages emerging from these studies, which contribute to an improved management of diabetic subjects. We focused on the "finality" of international guidelines (ADA, EASD) relating to Type 2 diabetes. Therapeutic innovations with DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors are also discussed, along with cognitive disorders in older diabetic patients.

Finally, the association between pediatric Type 1 diabetes and psychiatric disorders is addressed.

Key words

Innovation, therapy, gliptins, gliflozins, HbA_{1c}, prediabetes, comorbidity

What is already known about the topic?

There is still a gap between the therapeutic objectives in diabetes and practical reality.

What does this article bring up for us?

The aim of this article was to highlight the key messages published in the field of diabetes in 2015.

SOMMAIRE

ACTUALITÉS EN DIABÉTOLOGIE : L'ANNÉE 2015 EST UN « GRAND CRU »

Professeur (Ém.) Martin Buysschaert
martin.buysschaert@uclouvain.be

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique

Que savons-nous à propos ?

Il existe encore une fracture entre les objectifs de traitement dans le diabète et la réalité de terrain

Que nous apporte cet article ?

Le but de l'article est de mettre en évidence quelques messages importants publiés en 2015 dans le champ du diabète.

ACTUALITÉS EN DIABÉTOLOGIE : L'ANNÉE 2015 EST UN « GRAND CRU »

M. Buysschaert

L'année diabétologique 2015 a été dense ! Plusieurs publications d'excellence, dans des revues médicales prestigieuses, ont en effet rapporté des résultats dont la portée clinique, en termes de progrès au service du patient, est évidente - et immédiate.

Le but de cet article est de cibler quelques messages innovants essentiels qui ont contribué, *in fine*, à cette meilleure prise en charge, en particulier des diabétiques de type 2.

Janvier 2015 est chaque année, pour l'ADA (*American Diabetes Association*) et l'EASD (*European Association for the Study of Diabetes*), le temps de l'actualisation des recommandations thérapeutiques (1). Il ressort aujourd'hui de leur lecture que « l'individualisation » des objectifs glycémiques et du traitement – leur personnalisation – sont devenues une approche clinique obligatoire, quasi dogmatique : en d'autres termes, l'objectif de maîtrise glycémique, décliné en hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) n'est plus « universel ». Il est (très) différent chez un « jeune » diabétique de type 2, sans aucune comorbidité où l'exigence d'une valeur d'HbA_{1c} ≤ 7 % reste entière et chez un « moins jeune » sujet atteint de complications, en particulier cardiovasculaires, et menacé par le risque d'une hypoglycémie sévère et de ses conséquences. Dans ce dernier cas, un taux de l'ordre de 8.0 % ou même davantage chez des individus très fragiles reste licite (1). Quant à l'algorithme thérapeutique proposé par ces sociétés savantes, il intègre pour la première fois la classe des inhibiteurs SGLT-2 (pour Sodium Glucose Cotransporter -2) dès la bithérapie, aux côtés des sulfamides hypoglycémiant, des glitazones, des « incrétinomimétiques » et de l'insuline basale, en ajout à la metformine. Cette décision nous semble rationnelle et pertinente. Adouber les SGLT-2 inhibiteurs (canagliflozine [Invokana®] ; empagliflozine [Jardiance®]) repose en effet sur un dossier très riche qui démontre un effet bénéfique pluriel de ces médicaments glucorétiques (dont l'action est indépendante de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline) : ils amènent en effet une réduction de l'HbA_{1c} vs. placebo de l'ordre de 0.8 %, couplée à une perte pondérale et une diminution de la pression artérielle. Versus des comparateurs actifs (sulfamides ; DPP-4 inhibiteurs), quelques études mettent en évidence une supériorité de ces SGLT-2 inhibiteurs sur le plan glycémique et clinique (poids ; TA). Ces avantages l'emportent largement sur des effets secondaires potentiels comme les infections génitales ou urinaires (5-15 %) ou des symptômes liés à la diurèse osmotique et/ou d'hypovolémie (1-5 %) (2,3). Ces

médicaments trouvent donc leur place à part entière à côté d'autres dont l'efficacité a été confirmée, en particulier pour les analogues du GLP-1 (4).

Dans un autre cadre, une preuve établie de sécurité cardiovasculaire est aujourd'hui obligatoire pour les nouveaux médicaments hypoglycémiant. Le leitmotiv est récurrent. Là aussi, l'année 2015 nous a apporté un ensemble d'informations essentielles. Tous les cliniciens se rappellent les conclusions de deux études récentes SAVOR-TIMI et EXAMINE construites dans cet « esprit cardiovasculaire » (5,6). Les deux essais, menés chez des patients diabétiques de type 2, à haut risque cardiovasculaire (SAVOR-TIMI avec la saxagliptine [Onglyza®]), ou aux antécédents récents d'un événement coronaire (EXAMINE avec l'alogliptine) [Vipidia®]), ont rapporté après 2-3 ans un risque cardiovasculaire comparable sous DPP-4 inhibiteurs et placebo, en ajout au traitement hypoglycémiant habituel. Le constat était donc très rassurant. Ceci étant, les auteurs avaient observé, en particulier dans SAVOR, une augmentation significative du risque d'hospitalisation pour décompensation cardiaque (3.5 vs. 2.8 %, p=0.04). Sans explication. Hasard statistique ? L'étude TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptine*), publiée dans le New England J Med en juin 2015 apporte, heureusement, un démenti cinglant à l'observation précédente : le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était en effet strictement identique sous sitagliptine (Januvia®) et placebo (Hazard Ratio [HR] : 1.0 [95 % CI : 0.83-1.20]) (7). TECOS, par ailleurs, confortait les données de SAVOR et d'EXAMINE en termes d'événements cardiovasculaires (décès cardiovasculaire ; infarctus ou accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal) avec un HR à 0.98 [0.88-1.09] (p<0.001 pour la non-infériorité vs. placebo). La cause cardiovasculaire est donc entendue pour les gliptines !

Très récemment, l'étude EMPA-REG OUTCOME a apporté, elle aussi, une pierre très importante à l'édifice (8,9). Elle montre, avec brio pour l'empagliflozine, un SGLT-2 inhibiteur, non seulement une non-infériorité cardiovasculaire par rapport au placebo chez des patients à haut risque cardiovasculaire (qui bénéficient déjà à l'inclusion d'un excellent contrôle des facteurs de risque) mais une supériorité – une plus-value – statistique. Sous empagliflozine vs. le placebo (en ajout au traitement hypoglycémiant habituel), le risque d'événements cardiovasculaires définis par un objectif composite incluant décès cardiovasculaire, infarctus ou AVC non fatal, est en effet réduit de 16 %. Les risques de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation pour

décompensation cardiaque sont réduits de 38 et de 35 %, respectivement, sous empagliflozine. Cet essai, présenté à l'EASD à Stockholm en septembre 2015 est, sans doute, un jalon dans l'histoire moderne de la diabétologie.

Il y a donc aujourd'hui enfin des avancées dans ce combat mené pour réduire les complications cardiovasculaires du patient diabétique de type 2. Cette assertion est encore renforcée par les résultats de l'étude VADT publiés dans le *New England J Med* par Hayward *et al.* : une différence d'HbA_{1c} de 1.5% (6.9 % dans le groupe intensif vs. 8.4 % dans le groupe conventionnel) pendant 5.6 ans réduit, dix ans après l'initiation de l'étude, de 17 % les événements cardiovasculaires (objectif composite) dans une cohorte de diabétiques de type 2 âgés à haut risque cardiovasculaire (10).

Plusieurs travaux publiés en 2015 balisent également les objectifs glycémiques et le traitement des personnes diabétiques âgées. Comme déjà indirectement mentionné, les recommandations internationales (ADA ; EASD) mettent en effet en relief l'importance chez eux d'une approche « sur mesure », évitant chez eux à la fois l'hyperglycémie sévère et les hypoglycémies – événements encore trop fréquents (11). L'hyperglycémie chronique et les hypoglycémies graves et récurrentes font en effet, à côté des facteurs de risque habituels associés au diabète, le lit de troubles cognitifs, y compris de la démence, du diabétique âgé, comme nous l'avons revu en 2015 (12).

Dans un autre cadre, cette prise en charge globale du patient diabétique, au-delà du défi glycémique, s'applique également aux patients diabétiques de type 1. Plusieurs articles en 2015 ont en effet insisté sur la comorbidité amenée, chez les jeunes diabétiques de type 1 par les troubles psychiatriques, directement liés à la maladie. C'est le cas d'une étude suédoise qui, dans une cohorte de 17 000 enfants et adolescents diabétiques de type 1, met en évidence un doublement du risque de pathologie psychiatrique par rapport à une population contrôle. Ce risque est encore majoré au cours des premiers mois après le diagnostic du diabète. Le constat est important en termes de prise en charge « inaugurale » de ces patients (13). Ces résultats sont en phase avec les données de Galler *et al.* qui, dans une étude menée en Allemagne et en Autriche, « sur le terrain », mettent en évidence chez les diabétiques de type 1 une consommation significativement plus importante d'antipsychotiques typiques et atypiques (vs. les sujets contrôles), avec une palette de conséquences délétères sur le poids, la dyslipidémie et l'HbA_{1c} (14).

Ces quelques messages – il en est d'autres – sont clairs et doivent orienter notre pratique diabétologique sur le terrain. Il ne faudrait cependant pas gommer le fait qu'un diagnostic de diabète (de type 2) est *a priori* précédé d'une

période de « prédiabète ». Comme nous l'avons revu de manière exhaustive, identifier – et traiter – le prédiabète limite, dans un grand nombre de cas, l'évolution vers le diabète « vrai » (15) et évite les événements cardiovasculaires qui peuvent déjà, à ce stade, hypothéquer le pronostic. Dans cette perspective, le dépistage – c'est notre mission à tous – est essentiel.

Bref, l'année 2015, en amont et en aval du diabète, a été riche d'informations, d'innovations et d'implications pratiques et thérapeutiques.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

L'année 2015 a amené une palette de nouveautés, y compris thérapeutiques, qui contribuent directement à une meilleure prise en charge du patient diabétique.

RÉFÉRENCES

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012 Jun;35(6):1364-79.
2. Buysschaert M. Place de la canagliflozine (Invokana®), un nouvel inhibiteur SGLT2 dans le traitement du diabète de type 2. *Louvain Med* 2014 ; 133 (10) : 686-691.
3. Buysschaert M. L'empagliflozine (Jardiance®), un nouvel inhibiteur SGLT-2 dans le traitement du diabète de type 2. Pourquoi ? Comment ? Avec quels résultats ? *Louvain Med* 2015 ; 134 (7) : 339-346.
4. Buysschaert M, D'Hooge D, Preumont V; for the ROOTS Study Group. ROOTS, a multicenter study in Belgium to evaluate the effectiveness and safety of liraglutide (Victoza®) in type 2 diabetic patients. Submitted
5. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, *et al.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369 (14): 1317-26.
6. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, *et al.* Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369 (14): 1327-35.
7. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, *et al.*; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015 Jul 16;373(3):232-42.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, *et al.*; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17. Online
9. Buysschaert M. L'empagliflozine (Jardiance®), un nouvel hypoglycémiant dans le traitement du diabète de type 2, diminue aussi le risque cardiovasculaire : analyse d'une étude *princeps*. *Louvain Med* 2015; 134 (8): 403-408.

10. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al; VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015 Jun 4;372(23):2197-206.
11. Bordier L, Buysschaert M, Bauduceau B, Doucet J, Verny C, Lassmann Vague V, Le Floch JP; SFD/SFGG Intergroup. Predicting factors of hypoglycaemia in elderly type 2 diabetes patients: Contributions of the GERODIAB study. *Diabetes Metab* 2015 Sep;41(4):301-3.
12. Buysschaert M, Bordier L, Bauduceau B, Le Floch JP, Verny C, Doucet J et l'intergroupe de Diabéto-Gériatrie SFD/SFGG. La dysfonction cognitive chez le diabétique âgé et ses causes : que nous apprend en plus la littérature récente ? *Médecine des maladies Métaboliques* 2015 ; 9 (1) : 47-52.
13. Butwicka A, Frisén L, Almqvist C, Zethelius B, Lichtenstein P. Risks of psychiatric disorders and suicide attempts in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2015 Mar;38(3):453-9.
14. Galler A, Bollow E, Meusers M, Bartus B, Näke A, Haberland H, Schober E, Holl RW; German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) Competence Network Diabetes Mellitus. Comparison of glycemic and metabolic control in youth with type 1 diabetes with and without antipsychotic medication: analysis from the nationwide German/Austrian Diabetes Survey (DPV). *Diabetes Care* 2015 Jun;38(6):1051-7.
15. Buysschaert M, Medina JL, Bergman M, Shah A, Lonier J. Prediabetes and associated disorders. *Endocrine* 2015; 48: 371-393.

INNOVATIONS EN RHUMATOLOGIE

QUE RETENIR DE 2015 ?

SOMMAIRE

LA BIOPSIE SYNOVIALE, UN OUTIL ESSENTIEL POUR LE TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ?

Docteur Laurent Meric de Bellefon¹, Docteur Maria S. Stoenoiu¹, Professeur Christine Galant², Madame Aleksandra Avramovska¹, Madame Séverine Nieuwland Husson¹, Docteur Adrien Nzeusseu¹ Toukap, Professeur Bernard Lauwerys¹, Professeur Frédéric A. Houssiau¹, Professeur Patrick Durez¹

Résumé

La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a connu ces dernières années une évolution remarquable avec l'avènement de thérapies ciblées très efficaces. Ces traitements ont pu être développés grâce à une connaissance plus précise de la physiopathologie de la polyarthrite en 2016. Dans les années futures, l'analyse de l'inflammation du tissu synovial sur le plan histologique et moléculaire permettra aux cliniciens de mieux définir le traitement de la PR.

Synovial biopsy: an essential tool for guiding rheumatoid arthritis treatment?

Over the last years, the management of rheumatoid arthritis (RA) has been largely improved owing to the introduction of biologicals. These agents have been developed based on a better understanding of the disease pathophysiology. In the next years, the histopathological and molecular features of the synovial tissue will likely help clinicians better define RA treatment strategies.

LES SPONDYLOARTHRISES: NOUVEAUTÉS PHYSIOPATHOLOGIQUES ET PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES !

Docteur Adrien Nzeusseu Toukap¹

Résumé

- La spondyloarthrite est une affection inflammatoire chronique, d'origine immunitaire, caractérisée par une atteinte du squelette (axiale et/ou périphérique), associée la plupart du temps aux manifestations extra-articulaires (cutanée, digestive, oculaire).
- Ce rhumatisme, très hétérogène, peut causer des dégâts structuraux et un handicap fonctionnel, entraînant une importante réduction de la qualité de vie.
- Une meilleure compréhension de sa physiopathologie a permis, grâce à la recherche translationnelle, de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, avec un changement substantiel dans la prise en charge de cette affection.

Spondyloarthritis: New insights in the pathophysiology and therapeutics perspectives!

- Spondyloarthritis (Spa) is a chronic immune-mediated inflammatory disease characterized by skeletal involvement (axial, an peripheral or both), at times associated with extra-articular manifestations (skin, gut, or eye)
- This heterogenic rheumatic disease may cause structural and functional impairments, in addition to a decrease in patients' quality of life.
- A better understanding of the disease's pathophysiology has led to new encouraging therapeutics strategies for managing this disease.

AFFILIATIONS

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

1 Service de Rhumatologie

2 Service d'anatomopathologie

CORRESPONDANCE

Professeur Frédéric Houssiau
frederic.houssiau@uclouvain.be

LA BIOPSIE SYNOVIALE, UN OUTIL ESSENTIEL POUR LE TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ?

L. Meric de Bellefon, M.S. Stoeniou, Ch. Galant, A. Avramovska, S. Nieuwland Husson, A. Nzeusseu Toukap, B. Lauwerys, F.A. Houssiau, P. Durez

Mots-clés

Polyarthrite rhumatoïde, biopsie synoviale, traitement

Key words

Rheumatoid arthritis, synovial biopsy, treatment

Les progrès de la rhumatologie ces 15 dernières années ont été spectaculaires dans la classification des arthrites inflammatoires, dans la compréhension des mécanismes physiopathogéniques mais surtout dans l'avènement des traitements biologiques ciblés. La PR reste l'affection de référence car elle reste l'arthrite inflammatoire la plus fréquente avec des conséquences parfois sévères sur le plan du handicap fonctionnel, de la morbidité et de la mortalité.

Beaucoup d'efforts ont été faits pour le diagnostic précoce de la maladie et sa prise en charge thérapeutique rapide. Pour cela, les nouveaux critères de classification et les outils diagnostiques tels que la recherche des anticorps anti-peptides citrullinés, l'évaluation clinique rigoureuse et l'imagerie médicale incluant échographie et imagerie par résonance magnétique (IRM), ont un apport considérable. Cependant, en dépit de ces avancées notamment pour la PR, il existe encore de nombreux défis pour les rhumatologues :

- pourquoi 30 à 40% des patients ne répondent pas aux traitements actuels ? (1)
- pourquoi le diagnostic reste parfois difficile malgré les nouveaux critères internationaux ACR/EULAR 2010 (2-3).

Ceci est probablement dû au fait que la PR est une maladie hétérogène et complexe.

L'avènement de l'échographie et de l'IRM articulaires a confirmé l'importance de la synoviale articulaire dans la physiopathologie de la PR (4).

Cette synovite est depuis de nombreuses années, étudiée grâce aux biopsies synoviales réalisées par mini-arthroscopie ou arthroscopie à l'aiguille.

Des arthrites des articulations de la main – poignets, articulations métacarpo-phalangiennes – sont trouvés dans environ 50% des rhumatismes inflammatoires débutants. Les prélèvements synoviaux au niveau de ces petites articulations, ont été longtemps limités par des problèmes techniques ; en effet les miniarthroscopies peuvent être réalisées à ce niveau mais sont invasives et limitées par des problèmes techniques.

Une nouvelle technique de biopsies synoviales est apparue depuis une dizaine d'années : les biopsies échoguidées à l'aiguille. Elles permettent, de façon moins invasive, de biopsier toutes les articulations notamment les plus petites

comme celles de la main ce qui représente un avantage indéniable dans l'étude des rhumatismes inflammatoires débutants.

L'intérêt des biopsies synoviales dans le diagnostic

L'indication principale est l'exclusion d'une arthrite septique en l'absence de pathogènes révélés, notamment lors de l'analyse du liquide synovial. Une autre indication possible est, en absence d'éléments cliniques et para-cliniques discriminants, de différencier les rhumatismes inflammatoires des affections dégénératives telles que l'arthrose ou des pathologies métaboliques telles que la goutte et la chondrocalcinose. Enfin pour différencier les différentes arthrites inflammatoires, le rhumatologue utilise des critères de classification. Il se trouve parfois confronté à un diagnostic différentiel difficile ou à une forme que l'on qualifie d'arthrite indifférenciée.

Que nous a appris l'étude de la synoviale articulaire ?

L'inflammation synoviale ou synovite est caractérisée par une hypervascularisation, un infiltrat inflammatoire et prolifération avec épaississement de la membrane synoviale. Cela aboutit à une destruction osseuse et cartilagineuse (5-6).

1) Présence de riches infiltrats inflammatoires au sein de la synoviale

Dans la synoviale de patients souffrant de PR, de nombreuses modifications de la synoviale peuvent être observées :

- un épaississement de la couche intinale par une infiltration de cellules CD68+ et des synoviocytes montrant des caractéristiques d'hyperprolifération et de moindre apoptose.
- une néovascularisation de la couche sous-intinale avec infiltration par lymphocytes CD4+ et CD20+ ainsi que par des cellules CD68+
- une altération des molécules d'adhésion (alphaV intégrines)

Des comparaisons avec des synoviales de patients souffrant de spondyloarthrites démontrent la grande diversité des populations cellulaires présentes dans ce tissu (selon le patient et selon la maladie) mais de fortes infiltrations en macrophages et plasmocytes sont corrélées avec le diagnostic de PR. La néovascularisation est plus importante dans la synoviale de patients souffrant de spondyloarthrites (7).

L'hétérogénéité de l'inflammation synoviale a également été confirmée par Pitzalis et coll. avec l'identification de 3 grands types de lésions histologiques dans la PR (8).

2) Une découverte de biomarqueurs synoviaux

* Facteurs diagnostiques : comme rapporté plus haut, l'analyse histologique des biopsies synoviales essaie de retrouver certaines caractéristiques : hyperplasie des synoviocytes, nécrose fibrinoïde en surface sous forme de dépôts en surface des synoviocytes, infiltrat inflammatoire du chorion (lympho-plasmocytaire, diffus ou localisé, périvasculaire, etc.), franges de congestion et de prolifération vasculaires.

* Facteurs pronostiques :

- > La présence de macrophages (CD68+) ainsi que l'expression d'IL6 ou de TNF-alpha ont été corrélées avec l'activité de la maladie, et ce, quelle que soit la durée de la PR (9)
- > Le marquage en immunohistochimie pour le CD68+ des macrophages a été identifié comme biomarqueur acceptable de la réponse thérapeutique dans plusieurs études cliniques (10).
- > La diminution du nombre de lymphocytes B CD20+ est corrélée à la réponse au rituximab (11).
- > L'utilisation de ces biomarqueurs pourrait permettre à terme de diminuer le nombre de patients à inclure dans les études pour valider certaines molécules (12-13).
- > L'étude de la transcriptomique c'est-à-dire l'expression des gènes dans la synoviale de personnes souffrant de rhumatismes inflammatoires, est également intense avec des corrélations faites avec les réponses ou non à certains traitements, des diagnostics moléculaires et la sévérité de ces affections (14).

Cette analyse de l'expression des gènes au sein de la synoviale est discriminante pour les patients souffrant d'arthrose, de PR, d'arthrite psoriasique ou de lupus. Cette approche permet dès lors de poser un meilleur diagnostic et d'initier plus rapidement une thérapeutique adaptée.

Techniques pour les prélèvements synoviaux

Depuis plus de 20 ans maintenant, des biopsies synoviales sont effectuées en rhumatologie soit à l'aiguille soit par arthroscopie.

1) Les biopsies synoviales à l'aveugle

Les aiguilles de Parker-Pearson de 14G permettent de faire des biopsies synoviales de façon sûre sans incision cutanée. Après anesthésie locale par de la lidocaïne 1 %, le trocart peut être introduit pour faire des biopsies. C'est une technique simple, peu chère, avec peu d'effets secondaires et facile techniquement et dont les biopsies sont de bonne qualité.

Mais elle présente certaines limitations :

- aucune visualisation de la zone biopsie, biopsie dite « à l'aveugle »
- accès difficile des petites articulations moyennant des adaptations techniques de l'aiguille.

2) L'arthroscopie ou miniarthroscopie

Elle est actuellement la technique de référence pour les prélèvements synoviaux. Elle permet des prélèvements de qualité avec une très bonne sécurité et peu ou pas de complications. Les articulations les plus facilement accessibles sont les genoux et les chevilles. Ses inconvénients sont principalement

- le caractère invasif
- la nécessité d'une infrastructure
- les petites articulations comme le poignet ou l'articulation métacarpophalangienne du 1^{er} rayon peuvent être atteintes mais au prix de matériel adapté.

3) Techniques de biopsies synoviales échoguidées

Historique

La première publication sur des biopsies synoviales échoguidées date de 1997 et provient de l'université d'Utrecht. Sept patients souffrant d'une arthrite indifférenciée ont bénéficié de biopsies synoviales échoguidées au niveau du poignet en utilisant une aiguille à biopsie de type TRU-CUT 18G. Chez les 7 patients, l'examen histologique a confirmé que le prélèvement contenait bien du tissu synovial.

Apport de l'échographie

L'utilisation de l'échographie a permis d'augmenter le rendement des biopsies synoviales en permettant de visualiser les zones à biopsier et éventuellement de renoncer à la biopsie en l'absence d'épaississement synovial. L'identification des articulations-cibles se fait par un bilan échographique complet pré-biopsie (15) en recherchant la présence de synovite, de liquide synovial et d'hypervascularisation en mode Doppler puissance selon les définitions de l'OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis in Clinical Trials).

Techniques

Actuellement, il existe deux techniques de prélèvement synovial sous anesthésie locale, guidé en temps réel par l'échographie. Les procédures se déroulent dans des conditions stériles avec port de masque, bonnet, gants et blouse stériles. La zone d'intérêt est lavée avec de la

chlorhexidine 2-4 % et isolée par des champs stériles. La sonde d'échographie est placée dans un manchon stérile. Après un repérage échographique destinée à évaluer l'importance et la localisation de la synovite, en utilisant des sondes linéaires à haute fréquence pour le poignet et les articulations métacarpo-phalangiennes, une anesthésie locale est réalisée sous contrôle échographique direct. Le mode Doppler couleur ou Doppler puissance permet de visualiser les structures vasculaires afin de les éviter. L'échoguidage est une technique sûre car elle permet de visualiser les éléments du paquet vasculo-nerveux ou les tendons à éviter et de détecter la survenue d'un hématome au cours de l'examen.

○ *Biopsies avec introducteur et pince-forceps*

Un introducteur est placé dans l'articulation sous contrôle échographique. Une pince « forceps » peut être introduite par celui-ci pour prélever les fragments synoviaux également sous contrôle échographique (16).

○ *Biopsies avec aiguille à guillotine avec un mécanisme déclencheur semi-automatique sans nécessité*

d'utiliser un introducteur (Images 1 et 2). Pour chaque prélèvement, l'aiguille à biopsie de 14 G ou 16 G est introduite sous contrôle échographique direct jusqu'à la zone d'épaississement synovial à biopsier. Les différences et similitudes entre ces deux techniques sont reprises dans la revue de Lazarou et al. (17)

Validité des résultats

Les techniques d'analyse de la synoviale ont fait l'objet d'un consensus de standardisation par un groupe de travail de l'OMERACT. Le nombre de prélèvements synoviaux ainsi que les techniques d'analyse sont détaillés.

- Au niveau du genou – articulation la plus souvent étudiée par la miniarthroscopie –, il convient d'éviter un biais d'échantillonnage compte tenu de l'hétérogénéité morphologique de l'inflammation synoviale. Un nombre de 6 à 8 sites de biopsies est nécessaire. En outre, ce nombre doit être maintenu pour chaque technique d'analyse (immunohistochimie, PCR, etc.) (18). Pour les

Image 1. Anesthésie locale de l'articulation radio-carpienne droite sous contrôle échographique.



Image 2. Biopsie synoviale au niveau radiocarpien droit grâce à l'aiguille à guillotine sous contrôle échographique.



biopsies synoviales réalisées sous contrôle échographique au niveau de grosses articulations telles que le genou, l'analyse de 3 prélèvements avec une surface cumulée de 2.5 mm² a été validée comme suffisante pour donner une idée de l'inflammation de toute l'articulation.

- Au niveau des petites articulations, le nombre médian de biopsies était de 5 prélèvements par articulation en utilisant la technique de biopsie avec introducteur et pince-forceps (16). Dans l'étude de Kelly *et al*, 8 à 12 biopsies devraient théoriquement être prélevées pour avoir un résultat valide, en utilisant technique de biopsie avec aiguille à guillotine (19).

Sécurité

- > Une revue des 7 études publiées regroupant 250 patients chez qui des biopsies synoviales ont été réalisées sous contrôle échographique, ne rapporte que très peu d'effets indésirables : 18 cas d'arthralgies modérées, 3 épisodes lipothymiques et une infection cutanée sur 93 biopsies synoviales (17). Les résultats du suivi à long terme n'ont pas encore été publiés.
- > Dans notre expérience aux Cliniques Universitaires Saint-Luc, aucun effet secondaire n'a été rapporté à court terme sur les 44 biopsies synoviales réalisées pendant 1 an. Concernant l'évolution de la chondrolyse, des érosions et de la synovite au niveau de l'articulation biopsiée, il est particulièrement nécessaire de disposer d'un suivi standardisé suffisamment long. Comme on pouvait s'y attendre, une analyse préliminaire a montré une tendance à la diminution de l'épaississement synovial (échelle de gris) et une diminution de la surface synoviale présentant un signal positif en mode Doppler puissance deux semaines après la biopsie.

Tolérabilité

- > Les biopsies synoviales échoguidées sont très bien tolérées par les patients. Dans l'étude de Kelly *et al*, sur les 93 patients inclus, seuls 20% ont rapporté des douleurs modérées bien contrôlées par la prise de Paracétamol. En outre, 95% des patients ont accepté une seconde biopsie (15).
- > Dans notre centre, nous n'avons observé aucune modification statistiquement significative de l'évaluation de la douleur, de la raideur et de la tuméfaction articulaire rapportés par le patient avant et 2 semaines après la biopsie.

Analyses

- > Les analyses réalisées sur le tissu synovial permettent d'orienter le diagnostic et la prise en charge ultérieure des patients. Elles constituent également une source d'informations précieuses pour la recherche translationnelle.
- > Dans notre centre, les analyses immunohistochimiques pour détecter la présence des macrophages (CD68) de

lymphocytes T (CD3), de lymphocytes B (CD20) et des néo-vaisseaux (WT1) sont réalisées systématiquement. En outre, des analyses bactériologiques et la recherche d'ADN bactérien par PCR sont demandées en cas de suspicion d'arthrite infectieuse. De même, en cas de suspicion d'arthrite microcristalline, des techniques de fixation spéciales du tissu synovial peuvent être réalisées pour mettre en évidence des cristaux.

- > Une extraction d'ARN est également réalisée à partir des prélèvements synoviaux recueillis dans un milieu approprié (RNA later) directement après la biopsie. Les premiers résultats ont démontré une bonne qualité et quantité d'ARN extrait, ce qui permettra de réaliser des analyses transcriptomiques ultérieures à des fins de recherche.

En résumé, l'échographie permet de guider en temps réel la réalisation de biopsies synoviales. Il s'agit d'une procédure simple et rapide mais la courbe d'apprentissage peut être longue. Une bonne connaissance de l'échographie articulaire et des techniques d'infiltration sous contrôle échographique est indispensable, et le risque d'échec n'est pas nul et survient surtout lorsque l'épaississement synovial est discret.

L'intérêt des biopsies synoviales dans la PR débutante

Comme décrits plus haut, la PR débutante est une affection très hétérogène car les patients diffèrent par la présence ou non d'auto-anticorps (facteur rhumatoïde et anticorps anti-peptides citrullinés), par le nombre d'articulations atteintes, par l'atteinte ou non de grosses articulations en plus d'une atteinte des mains et des pieds, par la présence ou non de paramètres inflammatoires (CRP, VS) et surtout par la présence ou non d'érosion ou de chondrolyse articulaire. La présence de ces facteurs pronostiques peuvent favoriser une évolution plus défavorable de la PR mais à ce jour, aucune classification ne permet de différencier les PR débutantes sévères des formes modérées ou bénignes.

La prise en charge précoce et la réponse thérapeutique de la PR sont essentielles car elles permettent d'influencer à long terme le pronostic clinique, fonctionnel et radiologique.

Pendant la phase de diagnostic et d'évaluation repose le traitement est symptomatique avec anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou par glucocorticoïdes à faibles doses (moins de 10 mg de prednisolone par jour).

Une fois le diagnostic établi, le patient bénéficiera d'un traitement de fond dont le premier choix sera la prise hebdomadaire de Methotrexate. La dose initiale peut être d'emblée de 15 mg par semaine associé à 5 mg d'acide folique le lendemain et la dose peut être majorée à 20 mg par semaine après un mois. En cas d'échec après 3 à 6 mois d'évaluation, le méthotrexate pourra être associé ou remplacé par d'autres traitements de fond tels que la sulfasalazine, l'hydroxychloroquine ou le leflunomide.

Tous ces traitements sont empiriques et aucun clinicien ne peut prédire un bénéfice ou un échec clinique. Il

existe donc un intérêt majeur d'identifier des marqueurs synoviaux précoces capables de mieux définir le pronostic et la réponse initiale au traitement, notamment au Methotrexate.

C'est ainsi que les biopsies synoviales sont proposées aux patients souffrant de rhumatismes inflammatoires débutant dans le cadre du projet de recherche inter-universitaire CAP48 dont l'objectif principal est d'induire une rémission précoce.

L'intérêt des biopsies synoviales dans la PR sévère et réfractaire

L'introduction d'inhibiteurs spécifiques du système immunitaire (TNFalpha, IL-6, lymphocytes) pour le traitement de la PR représente un enrichissement essentiel de l'arsenal thérapeutique contre cette maladie systémique chronique inflammatoire. De nombreux travaux fondamentaux et cliniques ont démontrés l'intérêt de bloquer ces cibles afin de permettre une amélioration très significative des paramètres histologiques, biologiques, cliniques et radiologiques. Cinq agents bloquant le TNFalpha sont actuellement disponibles et commercialisés en Belgique pour le traitement de la PR et pour d'autres maladies systémiques inflammatoires telles que les spondylarthropathies: l'Etanercept (Enbrel), l'Adalimumab (Humira), l'Infliximab (Remicade), le Certolizumab (Cimzia) et le Golimumab (Simponi).

Les autres biothérapies sont l'Abatacept (Orencia), un agent thérapeutique permettant de bloquer le signal costimulateur du lymphocyte T, le Tocilizumab (Roactemra), un anticorps dirigé contre le récepteur de l'IL-6 et le Rituximab (Mabthera), un anticorps déplaçant dirigé contre le lymphocyte B CD20+.

Finalement, de nouveaux agents inhibiteurs des Jak kinases, capables de réguler la production des cytokines proinflammatoires sont en cours d'investigation ou en voie d'être commercialisés. D'autres pistes de régulation de la PR ont été envisagées ou sont en développement (anti-IL1b, anti-IL17, anti-GM-CSF...).

L'admission au remboursement est défini par des critères restrictifs accordés à des patients réfractaires à 15 mg par semaine de methotrexate ayant déjà échoué à une autre thérapeutique de fond et présentant une maladie active et évolutive sur le plan inflammatoire.

Le rhumatologue ne dispose pas à ce jour d'outils prédictifs de réponse pour choisir un traitement biologique. Ainsi, chez le patient avec une PR réfractaire, la réalisation d'une biopsie synoviale permettrait d'expliquer l'absence de réponse au traitement et de mieux définir les voies d'activation immunitaire par des études histologiques et transcriptomique. In fine, la détermination des marqueurs de réponse est essentielle sur le plan pharmacoéconomique car elle permettrait d'épargner des choix inefficaces et onéreux ; en effet un traitement d'une année revient à près de 15000 euros.

Conclusion

L'intérêt de l'analyse synoviale chez un patient souffrant de PR ou d'un rhumatisme inflammatoire est très prometteur avec l'intérêt d'un diagnostic plus précis, des indications sur la sévérité et la mise en évidence de biomarqueurs de réponse ou non réponse aux traitements.

Les techniques permettant d'obtenir ces biopsies évoluent et les biopsies synoviales échoguidées à l'aiguille sont aisées et bien tolérées.

Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt pour cet article.

RÉFÉRENCES

1. van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 433-40.
2. Britsemmer K, Ursum J, Gerritsen M, van Tuyl L, van Schaardenburg D. Validation of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1468-70.
3. Hair MJ, Lehmann KA, van de Sande MG, Maijer KI, Gerlag DM, Tak PP. The clinical picture of rheumatoid arthritis according to the 2010 ACR/EULAR criteria: Is this still the same disease? *Arthritis Rheum* 2012; 64: 389-93.
4. Tak PP. Analysis of synovial biopsy samples: opportunities and challenges. *Ann Rheum Dis* 2000 Dec;59(12):929-30.
5. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011 Dec 8;365(23):2205-19.
6. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003 Jan;48(1):64-71.
7. Baeten D, Demetter P, Cuvelier C, Van den Bosch F, Kruithof E, Van Damme N, et al. Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Ann Rheum Dis* 2000;59:945-53.
8. Pitzalis C1, Kelly S, Humby F. New learnings on the pathophysiology of RA from synovial biopsies. *Curr Opin Rheumatol* 2013 May;25(3):334-44.
9. Tak PP, Smeets TJ, Daha MR, et al. Analysis of the synovial cell infiltrate in early rheumatoid synovial tissue in relation to local disease activity. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 217 - 25.
10. JJ, Gerlag DM, Zwinderman AH, Smeets TJ, Kraan MC, Baeten D, McInnes IB, et al. Synovial tissue macrophages: a sensitive biomarker for response to treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005, 64:834-838.
11. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, Zwinderman AH, Gerlag DM, Tak PP. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul;67(7):917-25.
12. van de Sande MG, Gerlag DM, Lodde BM, et al. Evaluating anti-rheumatic treatments using synovial biopsy: a recommendation for standardisation to be used in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011;70:423-427. doi:10.1136/ard.2010.13955.

13. Baeten D, Houbiers J, Kruithof E, Vandooren B, Van den Bosch F, Boots AM, *et al.* Synovial inflammation does not change in the absence of effective treatment: implications for the use of synovial histopathology as biomarker in early phase clinical trials in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:990-997.
14. Lauwerys BR, Hernández-Lobato D, Gramme P, Ducreux J, Dessy A, Focant I, *et al.* Heterogeneity of Synovial Molecular Patterns in Patients with Arthritis. *PLoS ONE* 2015; 10(4): e0122104.
15. Kelly S, Humby F, Filer A, *et al.* Ultrasound-guided synovial biopsy: a safe, well-tolerated and reliable technique for obtaining high-quality synovial tissue from both large and small joints in early arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(3): 611-617
16. Koski JM, Helle M. Ultrasound guided synovial biopsy using portal and forceps. *Ann Rheum Dis* 2005;64: 926-9.
17. Lazarou I, D'Agostino MA, Naredo E, Humby F, Filer A, Kelly SG. Ultrasound-guided synovial biopsy: a systematic review according to the OMERACT filter and recommendations for minimal reporting standards in clinical studies. *Rheumatology* 2015; 54(10):1867-75.
18. Smith MD, Baeten D, Ulfgren AK, McInnes IB, Fitzgerald O, Bresnihan B, *et al.*; OMERACT synovial special interests group: Standardisation of synovial tissue infiltrate analysis: how far have we come? How much further do we need to go? *Ann Rheum Dis* 2006; 65:93-100.
19. Scirè CA, Epis O, Codullo V, Humby F, Morbini P, Manzo A, *et al.* Immunohistological assessment of the synovial tissue in small joints in rheumatoid arthritis: validation of a minimally invasive ultrasound-guided synovial biopsy procedure. *Arthritis Res Ther* 2007;9(5):R101
20. Parker RH, Pearson CM. A simplified synovial biopsy needle. *Arthritis Rheum* 1963; 6: 172-176.

LES SPONDYLOARTHRIES : NOUVEAUTÉS PHYSIOPATHOGÉNIQUES ET PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES !

A. Nzeusseu Toukap

Mots-clés

Spondyloarthrite, physiopathogénie, enthésite, thérapeutique, anti-TNFα, IL-23R, IL-17

Key words

Spondyloarthritis, pathophysiology, enthesitis, therapeutic, TNFα blockade agents, IL-23R, IL-17

What is already known about the topic?

1. For patients suffering from spondyloarthritis (SpA), physical therapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and anti-tumor necrosis factor alpha (TNFα-blockers) have been to date the sole therapeutic arsenal, in addition to disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) to induce remission in peripheral forms.
2. In spite of the anti-TNFα drugs' efficacy in axial and peripheral SpA forms, disease activity persists in numerous patients, resulting in disease progression towards ankylosis.

What does this article bring up for us?

1. SpA pathogenesis has been shown to be strongly related to the IL-23 / IL-17 axis, while involving the entheses (meaning the bone insertion of tendons and ligaments).
2. New therapeutic targets presently exist, offering greater hope to patients to achieve remission, due to their more significant reduction in disease activity and functional deficits. This should eventually limit the occurrence of ankylosis.

Que savons-nous à propos ?

1. Dans les SpA, la kinésithérapie, les AINS et les anti-TNFα (associés dans les formes périphériques aux DMARDs – inducteurs de rémission non biologiques) constituaient jusqu'à présent l'arsenal thérapeutique.
2. Malgré l'efficacité des anti-TNFα dans les formes axiales et périphériques de la SpA, bon nombre de patients gardent une activité de leur maladie, et une évolution vers l'ankylose.

Que nous apporte cet article ?

1. La pathogénèse de la SpA est fortement liée à l'axe IL-23 / IL-17, et se situe dans l'enthèse (qui représente l'insertion osseuse des tendons et ligaments).
2. De nouvelles cibles thérapeutiques existent, et offrent un plus grand espoir de rémission aux patients, avec probablement une réduction plus importante de l'activité de la maladie et du déficit fonctionnel. Ce qui à terme limitera l'ankylose.

Concept de spondyloarthrite : définition, prévalence, comorbidités

Commençons par distinguer 2 termes:

Spondylarthrite : arthrite de la colonne.

SpondylOarthrite : atteinte de la colonne (spondylite) **ET** atteinte périphérique, à savoir des membres (arthrite).

Le "o" connectif a valeur de "et", tout comme dans bronchoalveolaire il s'agit des bronches ET des alvéoles.

Les spondyloarthrites (SpA) regroupent un groupe de pathologies inflammatoires, à médiation immunitaire, qui partagent des caractéristiques génétiques, cliniques, et pathogéniques semblables. La figure 1 reprend l'ensemble des affections concernées.

On estime que la prévalence se situe entre 0.5 et 1.5 % de la population, que ce soit en Europe ou aux Etats-Unis. Le poids de la génétique est important, avec un facteur de risque génétique de 80 à 90 % dans la spondylarthrite ankylosante (SA). La concordance entre les jumeaux (risque de développer la maladie par un des jumeaux quand l'autre est malade) est de 15 % pour les dizygotes, et va de 50 à 75% pour les monozygotes. On estime que 5 à 6 % de la population caucasienne HLA-B27 risque de faire une SA. (Ref 1, 2, 3).

Le rhumatisme psoriasique est relativement fréquent. C'est une problématique complexe qui a parfois de lourdes conséquences chez les patients. Au quotidien, il a un impact sur la qualité de vie, au vu de l'impotence fonctionnelle, en plus du stress, de l'anxiété, et de la dépression nerveuse engendrée chez ces patients. Bien entendu, le risque d'usage abusif de tabac, alcool, ou drogues est grand chez ces personnes. Sa perception par l'entourage n'est pas toujours facile, Etant parfois considéré à tort comme une « maladie contagieuse », surtout en cas d'atteinte cutanée.

Ces rhumatismes sont associés à une co-morbidité accrue. Les principales co-morbidités sont : l'ostéoporose (13%), les problèmes gastro-entérologiques (11 %), l'atteinte cardio-vasculaire, l'obésité, le diabète, l'infection, et les néoplasies, comme le montre l'étude ASAS – COMOSPA, portant sur 3984 patients SpA, menée dans 22 pays et 4 continents. (Ref 2, 4).

Les facteurs de risques associés (HTA dans 34%, tabagisme dans 29%, hypercholestérolémie dans 27% des cas) sont également à prendre en considération. Il y a bien entendu un impact de la co-morbidité sur le choix thérapeutique.

Physiopathologie générale

L'enthésite est un élément important dans la pathogénèse de la SpA, et contribue à l'atteinte axiale et périphérique, même si la synovite existe parfois (figure 2) (Ref 5). C'est surtout le complexe enthésio-synovial qui est le siège des hostilités (figure 3) (Ref 6). Le stress mécanique sur un terrain génétiquement prédisposé, entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α), l'interleukine -23 (IL-23), l'interleukine -17 (IL-17). De plus, la production de l'interleukine 22 (IL-22), et du Bone Morphogenic Protein 7(BMP7) occasionne une ostéoprolifération importante. Ce qui entraîne l'ankylose, bien connue et caractéristique de la Spondylarthrite ankylosante (SA).

Il existe une association entre la SpA et les gènes de l'Human Leucocyte Antigen B27 (HLA-B27), de l'Endoplasmic Reticulum AminoPeptidase 1 (ERAP1), et surtout du récepteur de l'Interleukine-23 (IL-23R) (Tableau 1, Ref 3). La présence de ces gènes augmente le risque de développer la maladie, comme le prouve des modèles animaux, notamment les rats transgéniques B-27.

Figure 1. Concept de Spondyloarthrite.

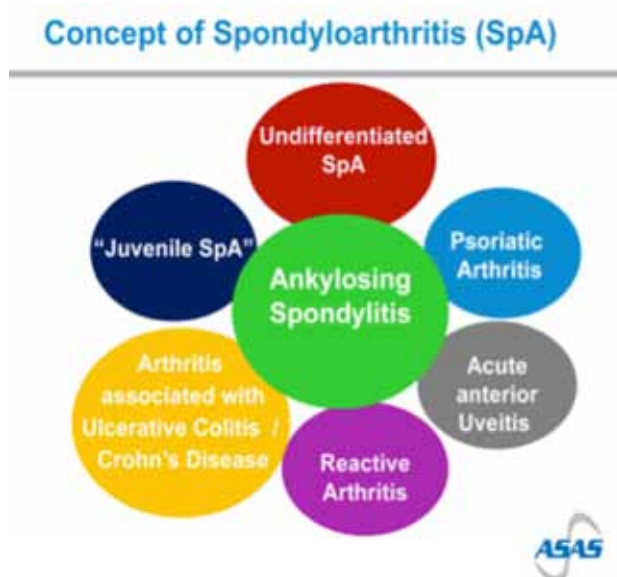


Figure 2. Facteurs associés au développement de l'enthésite

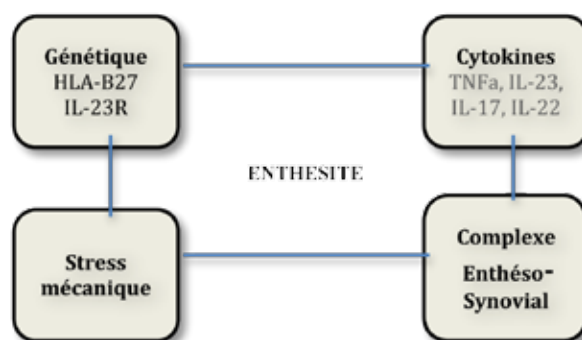


Figure 3. La réponse au stress mécanique dans l'enthèse n'est pas confinée au point d'attache, mais s'étend aux tissus adjacents, à savoir le fascia, le complexe enthésio-synovial, et l'os (les régions dans le cercle rouge).

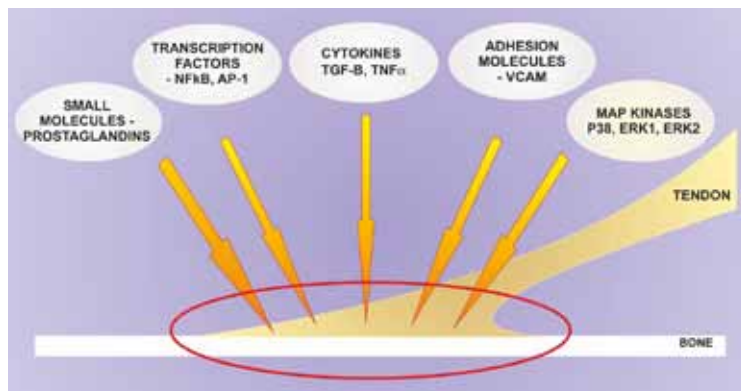


Tableau 1. Vue d'ensemble du locus, du gène, et de la fonction des facteurs de risque génétique probable et défini dans la spondylarthrite ankylosante (SA).

Le gène de l'IL-23R est impliqué dans la SA, le rhumatisme psoriasique, et les maladies inflammatoires du tube digestif

Gene	Function	Associated with			
		Ankylosing spondylitis	Psoriasis*	Inflammatory bowel disease*	
6p21.3	HLA-B	Antigen presentation	Yes	..	..
5q15	ERAP1	Aminopeptidase	Yes	Probable	..
1p31.2	IL23R	Cytokine receptor	Yes	Yes	Yes
2p15	..	..	Yes	..	..
21q22	..	..	Yes	..	..
12p13.2	TNFRSF1A	Cytokine receptor	Probable	..	Yes
16q22	TRADD	Signalling	Probable	..	..
9q32	TNFSF15	Inflammatory cytokine	Probable	..	Yes
2q14	IL1A	Inflammatory cytokine	Probable	..	..
2q12	IL1R2	Cytokine receptor	Probable	..	..
9q34	CARD9	Innate immune defence	Probable	..	..
4q21.3	ANTXR2	Vascular morphogenesis	Probable	..	..

*Some factors are also associated with psoriasis or inflammatory bowel disease.

Table: Overview of the locus, gene, and function of definite and probable genetic risk factors for ankylosing spondylitis

Les enthèses (autant que l'articulation, la peau, l'uvée, ou la racine de l'aorte entre autre) contiennent une population cellulaire résidente exprimant l'IL23R. Ce sont des cellules (IL-23R+RORγt+CD3+CD4-CD8-) TH17, qui sont des Lymphocytes T helpers-17.

L'expérience de Sherlock JP et al (Ref 7) publiée dans Nature Medicine en 2012, montre qu'après une nuit de culture d'enthèses provenant de tendon achilléen de souris, en présence d'IL-23, les cellules TH17 sus-mentionnées sont activées, et surexpriment l'IL-17A, l'IL-17F, l'IL-22, et Bmp7. Ce qui entraîne une inflammation tant axiale que périphérique. Cependant, l'équipe de Sherlock ne nous dit pas pourquoi est-ce qu'on produit de l'IL-23.

L'IL-23 peut être produite en réponse à une stimulation bactérienne d'origine digestive, comme l'ont prouvé Benham et al (Ref 8).

L'IL-12 et l'IL-23, par interaction avec leurs récepteurs respectifs, entraînent une activation des voies de signalisation en aval, avec synthèse de l'interféron gamma et développement de TH1 pour l'IL-12, alors que pour l'IL-23, on a une production d'IL-17A, IL-17F, IL-22, et une stabilisation de TH17 (figure 4) (Ref 9).

Dans la SpA, il y a donc de nouvelles cibles thérapeutiques différentes du TNFα, notamment par l'antagonisme de l'IL-23R ou de l'IL-17 (pour l'activité inflammatoire de la maladie), ou par blocage de l'IL-22 impliquée dans l'ostéoprolifération (responsable de l'ankylose, à l'origine du handicap fonctionnel dans les atteintes axiales).

Diagnostic et classification

Avant de poser un diagnostic de SpA devant une enthésite ou une sacroïlite, il conviendrait au préalable d'exclure les autres causes pouvant être associées à ces manifestations. (Cf. tableau 2).

En 2009, des critères ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) de classification des SpA ont été établis. On distingue donc 2 groupes : la SpA axiale (avec une prédominance de l'atteinte de la colonne), et la SpA périphérique (prédominance du squelette appendiculaire). La figure 5 (Ref 11) reprend les différents éléments requis.

Pour l'atteinte axiale, il faudrait idéalement, avoir des rachialgies inflammatoires (qui réveillent la nuit, et sont calmées par l'exercice) depuis au moins 3 mois, avant l'âge de 45 ans, avec un volet radiologique (sacroïlite), associées à au moins une des 11 caractéristiques propres aux SpA. Si on a plutôt le volet clinique (HLA-B27), il faudrait y associer au moins 2 caractéristiques de SpA.

Pour l'atteinte périphérique, le critère clinique (enthésite, dactylite, arthrite) devrait également être associé aux autres caractéristiques de SpA.

Etant donné le délai moyen de 6 ans avant le diagnostic de l'atteinte axiale (axSpA), il est important de détecter et traiter précocement ces patients (fenêtre d'opportunité ?). Le diagnostic clinique étant souvent difficile face aux lombalgies atypiques

Figure 4. Représentation schématique de l'IL-12 et IL-23, et de leurs récepteurs, ainsi que les voies de signalisation activées en aval

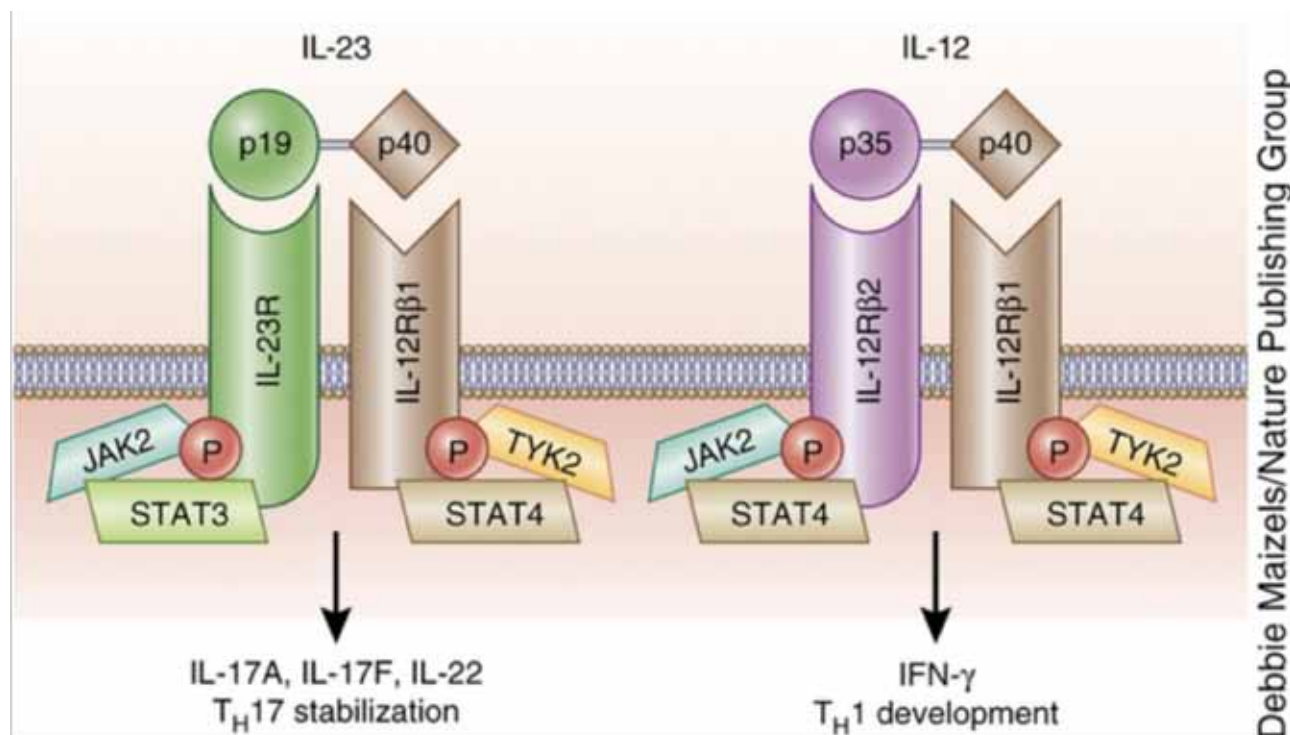


Figure 5. Critères ASAS* de classification de la SpA

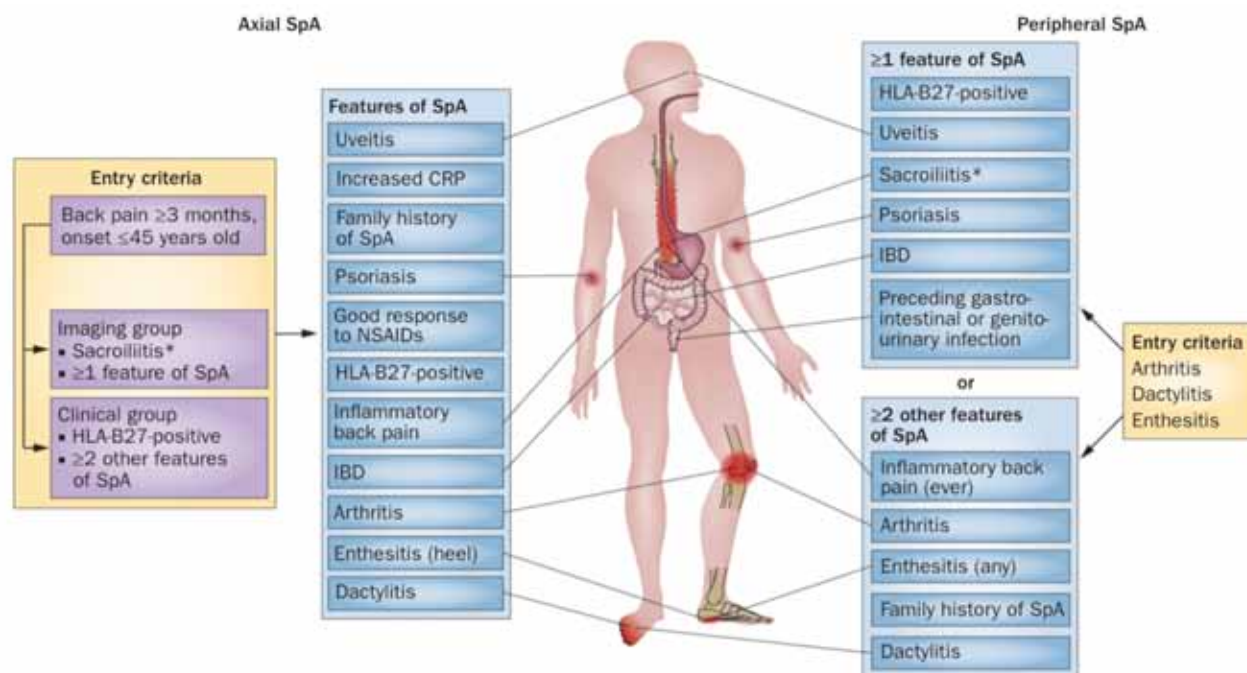


Tableau 2.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE L'ENTHESITE (5)

PATHOLOGIES RHUMATISMALES

- Spondyloarthropathies
- Polyarthrite rhumatoïde
- Chondrocalcinose
- Arthrose
- DISH (Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis)

PATHOLOGIES METABOLIQUES ET ENDOCRINIENNES

- Hyper / Hypoparathyroïdisme
- Acromégalie
- Hémochromatose
- Diabète

CAUSES MEDICAMENTS

- Fluorides
- Fluoroquinolones
- Glucocorticoïdes
- Rétinoïdes

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE LA SACROILIITE (10)

AUTRES MALADIES RHUMATISMALES

- Ostéose iliaque condensante
- Ostéoarthrite sacro-iliaque
- Maladies microcristallines (Chondrocalcinose, Goutte)
- Paget
- Fièvre familiale méditerranéenne
- Behçet
- BBS
- SLE

INFECTION DES SACROILIAQUES

- Staphylocoques, streptocoques
- M. Tuberculosis
- Brucellose
- Modifications structurelles post-infectieux

FRACTURES PELVIENNES

TUMEURS (lymphome, leucémie, sarcome).

Clinique

La **clinimétrie** est l'ensemble des moyens permettant de mesurer les signes et symptômes cliniques de façon objective.

L'évaluation subjective comprend pour les atteintes axiales 2 questionnaires relatifs à la situation fonctionnelle du patient (BASFI, 10 questions), et à l'activité de sa maladie (BASDAI, 6 questions) au cours de la semaine qui précède la consultation.

L'évaluation objective comprend une série de mesures. Dans les atteintes périphériques, le patient désigne sur une échelle allant de 0 à 10 sa situation globale en termes de douleur et d'activité de sa maladie (EVA), et complète en plus une série de 10 questions sur son état de santé (HAQ). Les mesures relatives à la mobilité (BASMI), l'évaluation articulaire (NAD/NAG), l'évaluation cutanée (BSA, PASI) et

unguéale (NAPSI) et la quantification des enthèses (MASES) complètent le tableau.

Le score ASDAS (AS Disease Activity Score) permet d'établir l'activité de la maladie de manière objective (car présence d'un paramètre biologique de type CRP ou VS), contrairement à l'index BASDAI qui est plus subjectif. De plus, l'ASDAS est utile dans l'évaluation de la réponse thérapeutique.

On distingue 2 types de score ASDAS, obtenus par le calcul ci-dessous, en fonction de la CRP ou de la VS:

ASDAS-crp

$(0.121 \times \text{Rachialgies}) + (0.110 \times \text{EVA patient}) + (0.073 \times \text{atteinte Périphérique}) + (0.058 \times \text{durée de RM}) + 0.579 \times \text{Ln (CRP +1)}$

ASDAS-vs

$(0.079 \times \text{Rachialgies}) + (0.113 \times \text{EVA patient}) + (0.086 \times \text{atteinte Périphérique}) + (0.069 \times \text{durée de RM}) + (0.293 \times \text{Racine carrée ESR})$

Bilan paraclinique

Sur le plan **biologique**, les analyses seront faites en tenant compte du diagnostic différentiel (Cf. Tableau 2), et de la comorbidité. On demandera les paramètres inflammatoires (CRP, VS), un hémogramme, une enzymologie hépatique, une fonction rénale, des sérologies (infectieuses, auto-immunes y compris l'HLA-B27), et les analyses relatives aux co-morbidités (lipidogramme, remodelage osseux,...).

L'imagerie diagnostique a fait d'énormes progrès ces dernières années. S'il est vrai que les **radiographies standards** permettent de poser le diagnostic de SA selon les critères de New-York modifiés (datant de 1984, et qui associent la rachialgie inflammatoire avec limitation fonctionnelle à l'atteinte radiologique des sacro-iliaques), de nouvelles approches iconographiques ont vu le jour. Les **échographies** sont de plus en plus performantes dans l'évaluation des enthèses et des articulations. **L'imagerie par résonance magnétique (IRM)** n'est pas en reste. Elle permet non seulement de poser un diagnostic plus précoce (par exemple dans les atteintes actives non radiologiques), mais surtout d'avoir en même temps une évaluation complète de l'atteinte axiale et/ou périphérique, notamment par le moyen d'une IRM de la colonne totale et/ou du corps entier. De plus, l'absence d'irradiation tant pour le diagnostic que pour le suivi sous traitement, dans une population relativement jeune (< 45 ans), est un atout important. Par ailleurs, en utilisant des séquences spécifiques, on pourrait évaluer lors du même examen l'activité de la maladie (en STIR) et la présence de signes de chronicité (en pondération T1).

La **scintigraphie osseuse** et la tomographie par émission de positrons ou **PETscan** peuvent trouver une indication dans le diagnostic différentiel.

La **densitométrie osseuse** est utile dans le cadre de la comorbidité, car l'ostéoporose est fréquente dans ce type de rhumatisme inflammatoire.

Traitement

Depuis 2003 (date du début de leur remboursement dans la SpA), les **anti-TNFa** ont transformé de manière remarquable le quotidien des patients SpA, résistants ou intolérants aux **AINS** (dans les formes axiales ou axSpA), et aux corticoïdes locaux ou systémiques, associés ou non aux inducteurs de rémission non biologiques (**nbDMARDs**) dans les formes périphériques. Les facteurs prédictifs de bonne réponse aux anti-TNFa dans l'axSpA étant le jeune âge, la courte durée de la maladie (< 3 ans), l'index d'activité BASDAI élevé, la CRP élevée, et la présence de lésions actives à l'IRM.

Dans ce cadre, la présence de signes d'activité à l'IRM rachidienne et/ou des sacro-iliaques, sans signes d'atteinte radiologique (patients ne respectant pas les critères diagnostics de New-York modifiés) établi une entité nosologique de plus en plus reconnue et nommée « spondyloarthrite axiale non radiologique – nraxSpA ». De plus, depuis 2014, nous avons en Belgique le remboursement des anti-TNFa dans cette indication spécifique.

Cependant, malgré leur efficacité sur l'activité de la maladie, les anti-TNFa ne freinent pas de façon substantielle l'évolution vers l'ankylose, principale cause de la limitation fonctionnelle dans l'axSpA.

De récentes études montrent que **l'Apremilast** (inhibiteur des phosphodiesterases 4 –PDE4) à la dose de 30 mg 2x/j donne des résultats cliniques intéressants pour le score ACR20 (20% d'amélioration clinique selon les critères de

l'American College of Rheumatology), et significativement différents du placebo, dès la 16ème semaine, et ce jusqu'à la 52ème semaine de traitement. (Ref 12). Il est surtout indiqué dans les formes périphériques (arthrite psoriasique), en cas d'échec ou de mauvaise tolérance aux nbDMARDs tel que le Méthotrexate ou la Salazopyrine. Il est commercialisé en Belgique depuis ce 01 février 2016 sous le nom d'OTZLA.

La mise en évidence de nouveaux mécanismes physiopathogéniques, notamment la découverte de l'axe IL-23 – IL-17 et sa grande implication dans la SpA donne des espoirs quant à un meilleur contrôle de cette maladie, au demeurant très hétérogène.

Des études publiées en 2015 dans Nature Medicine (Ref 9) et dans le NEJM (Ref 13), montrent l'efficacité des **anti-IL-23** et **anti-IL-17** dans le psoriasis cutané, avec ou sans atteinte articulaire (figure 6).

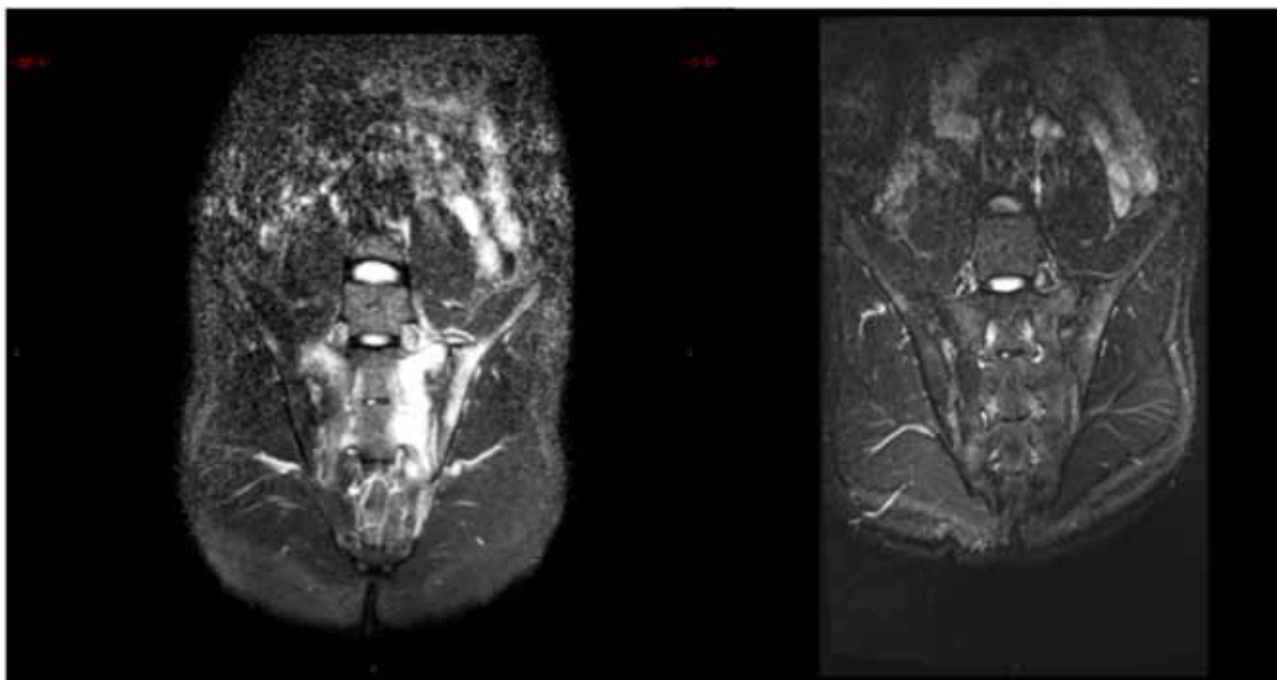
Une des études à laquelle nous avons participé à St-Luc (grâce à notre « Spondyloarthritis clinic »), et qui vient d'être publiée dans le NEJM (24 décembre 2015) montre l'efficacité du Secukinumab (anti-IL-17A) dans l'axSpA (Ref 14) (figure 7).

Pour le futur, bloquer l'IL-22 pourrait s'avérer salutaire dans les formes axiales, étant donné son implication dans la prolifération osseuse et le développement de l'ankylose. Cependant, la prudence est de mise vu son rôle dans la protection du tube digestif.

Figure 6. Évolution sous Secukinumab: atteinte périphérique
Chez une patiente de la soixantaine, souffrant de rhumatisme psoriasique.



Figure 7. Évolution sous Secukinumab : atteinte des sacro-iliaques
Chez un patient de 24 ans, souffrant de Spondyloarthrite axiale



IRM CORO -STIR (avant traitement)

Zone hyperintense (blanche)
au niveau des sacro-iliaques, à
prédominance gauche.

IRM CORO -STIR (après traitement)

Quasi-disparition des zones d'activité
(blanchâtre) après 8 mois de traitement
par Secukinumab (anti-IL-17A).

Consultation spécialisée (clinique des spondyloarthrites) : du nouveau à saint-luc !!!

Au sein du service de **Rhumatologie des CUSL**, une consultation dédiée aux spondyloarthropathies inflammatoires (entre autre, la pelvi-spondylite et le rhumatisme psoriasique) et nommé « **Spondyloarthritisme clinic** » a vu le jour. Elle se déroule chaque jeudi (de 08h à 17h). Les patients (venant pour la 1^{ère} ou la n^{ième} fois) ayant des plaintes axiales et/ou périphériques sont évalués cliniquement, et leur iconographie est discutée avec nos **radiologues osseux**, particulièrement avisés depuis de nombreuses années sur ces pathologies. Ce qui permet dans la majorité des cas de donner un avis le jour même. De plus, l'accès à une évaluation **échographique quantitative**, et à une **IRM du corps entier** permet d'avoir une « cartographie complète » tant axiale que périphérique, de la situation du patient. La prise en charge diagnostique et thérapeutique étant ainsi bien meilleure.

Par ailleurs, cette clinique de la SpA permet d'offrir aux patients l'opportunité d'avoir **accès aux nouvelles molécules**. Bien entendu, le traitement standard associant les AINS ou les DMARDs (biologiques ou non), à une prise en charge en **physiokinésithérapie** (Kinésithérapeute – madame Marie Avaux, physiothérapeute – Dr Virginie FRASELLE), n'est certainement pas délaissé.

Une **collaboration pluridisciplinaire** (gastro-entérologie, dermatologie, ophtalmologie, médecine physique, radiologie) est indispensable chez certains patients, dans un souci d'évaluation optimale de cette pathologie aux multiples facettes.

Pour prendre rendez-vous en Rhumatologie (SpA clinic - clinique de la SpA) :

- > Secrétariat (Rendez-vous) : 02/764.29.92 (route 604) (Etage -2).
- > Nom du médecin : Adrien NZEUSSEU TOUKAP
- > Email : Adrien.Nzeusseu@uclouvain.be

RÉFÉRENCES

1. Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondyloarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2012 Jun; 64(6):905-10
2. Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Mar; 27(2):118-26.
3. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011 Jun 18; 377(9783):2127-37.
4. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, Landewé R, van den Bosch F, Bautista Molano W, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct 21
5. Ritchlin CT. Psoriatic enthesitis: an update from the GRAPPA 2013 Annual Meeting. *J Rheumatol* 2014 Jun; 41(6):1220-3.
6. McGonagle D, Thomas RC, Schett G. Spondyloarthritis: may the force be with you? *Ann Rheum Dis* 2014 Feb; 73(2):321-3.
7. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- enthesial resident T cells. *Nat Med* 2012 Jul 1; 18(7):1069-76.
8. Benham H, Rehaume LM, Hasnain SZ, Velasco J, Baillet AC, Ruutu M, et al. Interleukin-23 mediates the intestinal response to microbial β -1,3-glucan and the development of spondyloarthritis pathology in SKG mice. *Arthritis Rheumatol* 2014 Jul; 66(7):1755-67.
9. Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova JL, Cooper AM, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med*. 2015 Jul; 21(7):719-29.
10. Braun J, Baraliakos X, Kiltz U, Heldmann F, Sieper J. Classification and diagnosis of axial spondyloarthritis--what is the clinically relevant difference? *J Rheumatol* 2015 Jan; 42(1):31-8.
11. van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2015 Feb; 11(2):110-8.
12. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Longterm (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2015 Mar; 42(3): 479-88
13. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2015; 373:1329-1339.
14. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015 Dec 24; 373(26):2534-48.rouge).

1^{er} anti-Xa direct par voie orale

Le NACO le plus prescrit au monde¹

Prévention des AVC et des embolies systémiques^{*2}



**Efficacité et sécurité
également démontrées
dans la vie réelle³**

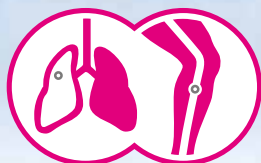
Indications également remboursées :



Traitement
des TVP²



Traitement
des EP²



Prévention
des récurrences sous forme
d'EP et de TVP²



Prévention des ETEV
chez des patients ayant subi
un remplacement de la hanche²



Prévention des ETEV
chez des patients ayant subi
un remplacement du genou²

* chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire



Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **DENOMINATION DU MEDICAMENT** : Xarelto 10 mg comprimés pelliculés ; Xarelto 15 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé pelliculé contient : *Xarelto 10 mg* : 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique 4.4 du RCP. *Xarelto 15 mg* : 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydratée) voir rubrique 4.4 du RCP. *Xarelto 20 mg* : 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydratée) voir rubrique 4.4 du RCP. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** : comprimé pelliculé (comprimé). *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. **DONNEES CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : *Xarelto 10 mg* : prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). *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 facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge $\geq$ 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 (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable). **Posologie et mode d'administration** : *Posologie Xarelto 10 mg* : 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 (voir rubrique 4.4 du RCP). 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. **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 phase 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. Posologie jours 1-21 : 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg) ; posologie jour 22 et suivants : 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). La durée du traitement doit être définie au cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique 4.4 du RCP). Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) doit se baser sur la présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1-21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour (jour 22 et suivants), 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 10 mg* : Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussement 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 utilisé (voir rubrique 4.5 du RCP). *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 le Rapport International Normalisé (iINR) est $\leq$ 3,0. 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 $\leq$ 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement 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 utilisé (voir rubrique 4.5 du RCP). **Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK)** : *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg* : il existe un risque d'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 $\geq$ 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 fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). **Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto** : *Xarelto 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.). **Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux** : *Xarelto 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 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 (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) (voir rubrique 5.2 du RCP). *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 (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). 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 (voir rubrique 5.2 du RCP). - 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, 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 (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2 du RCP). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique** : *Xarelto 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 rubriques Contre-indications et 5.2 du RCP). **Personnes âgées, poids et sexe** : *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg* : aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique** : *Xarelto 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 (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP). 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. **Mode d'administration** : voie orale. *Xarelto 10 mg* : Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). 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 ce 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 (voir rubrique 5.2 du RCP). *Xarelto 15 mg et 20 mg* : Les comprimés doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 5.2 du RCP). 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 ce 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 entérale (voir rubrique 5.2 du RCP). **Contre-indications** : *Xarelto 10 - 15 mg et 20 mg* : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. 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 ophtalmique récente, hémorragie intracranienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérieloveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracranidiennes 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, éxtilate, 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 (voir rubrique 4.5 du RCP). 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 (voir rubrique 5.2 du RCP). Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). **Effets indésirables** : *Xarelto 10 mg – 15 mg – 20 mg* : **Résumé du profil de sécurité** : la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans onze études de phase III incluant 32625 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban). **Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou** (6097 patients) : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours). **Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aiguë** (3997 patients) : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). **Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récidives** (4556 patients) : dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1–21, 20 mg (jour 22 et suivants) (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'ASa ou de l'ASa associé au clopidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale du traitement 31 mois). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir rubrique 4.4 du RCP et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ($\geq$ 4 %) ont été l'épistaxis (5,9 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (4,2 %). Au total, des événements indésirables survenus au cours du traitement ont été rapportés chez environ 67 % des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des événements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 22 % des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus respectivement chez environ 6,8 % et 12,6 % des patients et une anémie chez environ 5,9 % et 2,1 % des patients respectivement. Parmi les patients traités pour une TVP ou une EP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 27,8 % des patients et une anémie chez environ 2,2 % des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies à un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Parmi les patients traités en prévention des événements athérotrombotiques après un syndrome coronarien aigu (SCA), des saignements de tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années. Des anémies ont été rapportées avec un taux de 1,4 pour 100 patients-années. Les fréquences des effets indésirables rapportées avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent : $\geq$ 1/10 ; fréquent $\geq$ 1/100, $<$ 1/100 ; peu fréquent $\geq$ 1/1 000, $<$ 1/100 ; rare $\geq$ 1/10 000, $<$ 1/1000 ; très rare $\geq$ 1/10000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. **Affections hématologiques et du système lymphatique** : anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent) ; thrombocytonie (dont élévation de la numération plaquettaire)^(a) (peu fréquent). **Affections du système immunitaire** : réaction allergique, dermatite allergique (peu fréquent). **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, hématomas (fréquent). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : épistaxis, hémoptysie (fréquent). **Affections gastro-intestinales** : Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation^(a), diarrhée, vomissements^(a) (fréquent) ; sécheresse buccale (peu fréquent). **Affections hépatobiliaires** : anomalie de la fonction hépatique (peu fréquent) ; ictere (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). **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : douleur des extrémités^(a) (fréquent) ; hémarthrose (peu fréquent) ; hémorragie musculaire (rare) ; syndrome de compression des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée). **Affections du rein et des voies urinaires** : hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménoméragie)^(a) ; insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)^(a) (fréquent) ; insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion (fréquence indéterminée). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fièvre^(a), oedème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent) ; sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), oedème localisé^(a) (rare). **Investigations** : élévation des transaminases (fréquent) ; élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines^(a), élévation de la LDH^(a), de la lipase^(a), de l'amylase^(a), des γ -GT^(a) (peu fréquent) ; élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT) (rare). **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion ; plaie suintante^(a) (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire^(a) (rare). A : effets observés dans la prévention des événements thromboemboliques veineux 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). **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 (voir rubrique 4.9 du RCP. Prise en charge des saignements). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) 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, 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 (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4 du RCP). 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'hypoperfusion, 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 anti-coagulant. **Observations post-commercialisation** : Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis la commercialisation dans une chronologie compatible avec l'utilisation de Xarelto. La fréquence de ces effets indésirables signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation ne peut être estimée. Affections du système immunitaire : angioedème et oedème allergique (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents ($\geq$ 1/1000 $<$ 1/100)). Affections hépatobiliaires : cholestase, hépatite (dont lésion hépatocellulaire) (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été rares ($\geq$ 1/10 000 $<$ 1/1000)). Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombopénie (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents ($\geq$ 1/1 000 $<$ 1/100)). **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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir Annexe V. **DELIVRANCE** : sur ordonnance médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Xarelto 10 mg : EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022 ; Xarelto 15 mg : EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036 ; Xarelto 20 mg : EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 30 septembre 2008 ; Date de dernier renouvellement : 22 Mai 2013. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 07/2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu> L.BE.MKT.12.2015.2834

10 mg 10 comp : € 33,45
10 mg 30 comp : € 86,53
15 mg 28 comp : € 95,09
15 mg 98 comp : € 249,78
15 mg 42 comp : € 125,63
20 mg 28 comp : € 95,09
20 mg 98 comp : € 249,78

1. Calculation based on IMS health MIDAS database: Monthly Sales.

2. RCP Xarelto®

3. Camm et al ; European Heart Journal ; 2015 ; doi:10.1093/eurheartj/ehv466



INNOVATIONS EN PNEUMOLOGIE

QUE RETENIR DE 2015 ?

L'année 2015 en pneumologie fut une nouvelle fois riche en nouveautés. Nous vous en proposons ici une liste non exhaustive par secteur d'activités. Elles concernent tant les aspects physiopathologiques notamment dans le syndrome des apnées du sommeil, que diagnostiques ou curatifs. Pour les premiers, citons les nouvelles valeurs de référence en spirométrie, l'apport des cryobiopsies dans les pathologies interstitielles diffuses, l'évaluation des bronchiectasies de l'adulte, ... Pour les seconds, nous avons retenus pour vous les progrès thérapeutiques médicamenteux ou non dans l'asthme, la fibrose pulmonaire idiopathique, l'emphysème, le cancer bronchique, ...

T. Pieters (1), P. Collard (1), C. Dahlqvist (2), J.P. d'Odemont (2, 3), A. Froidure (1), S. Gohy (1), G. Liistro (1), E. Marchand (2), G.B. Mwenge (1), C. Pilette (1), G. Reyckler (1), O. Vandenplas (2).

Innovations in pneumology – what are the lessons learned from 2015?

In the field of pneumology, the year 2015 was once again rich in new developments, of which we provide a non-exhaustive list in this article. They concern pathophysiological mechanisms especially in sleep apnea, in addition to diagnostic and curative features. The diagnostic advances include the new reference values for spirometry, the contribution of cryobiopsy to the diagnosis of diffuse interstitial lung diseases, the assessment of bronchiectasis in adults, etc. Regarding treatments, we have chosen to focus on the advances in drug and non-drug management of asthma, idiopathic pulmonary fibrosis, emphysema, and bronchial cancer.

AFFILIATIONS

- (1) Service de Pneumologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
- (2) Service de Pneumologie, CHU-UCL-Namur, site Godinne, Université catholique de Louvain, avenue G. Thérassé 1, B-5530 Yvoir
- (3) Service de Pneumologie, CHR Mons-Hainaut, avenue Baudouin de Constantinople 5, B-7000 Mons

CORRESPONDANCE

Professeur Thierry Pieters
thierry.pieters@uclouvain.be

SOMMAIRE

DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DU SAOS EN FONCTION DES PHÉNOTYPES CLINIQUES ET ÉTIOLOGIQUES

Docteur Gimbada Benny Mwenge (1)

LES NOUVELLES VALEURS THÉORIQUES EN SPIROMÉTRIE

Professeur Giuseppe Liistro (1),

APPORT DES CRYOBIOPSIES DANS LA PRISE EN CHARGE DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES

Professeur Thierry Pieters (1)

PRISE EN CHARGE DES BRONCHIECTASIES DE L'ADULTE EN 2016

Docteur Sophie Gohy (1)

TRAITEMENT DE L'ASTHME SÉVÈRE EN 2016 : ENFIN UNE APPROCHE CIBLÉE ?

Professeur Charles Pilette (1), Docteur Antoine Froidure (1), Professeur Olivier Vandenplas (2)

PRISE EN CHARGE DE LA FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE : UN NOUVEL ESPOIR ?

Docteur Antoine Froidure (1), Docteur Caroline Dahlqvist (2)

LA RÉADAPTATION PULMONAIRE PRÉCOCE LORS D'UNE EXACERBATION POUR LE PATIENT ATTEINT DE BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE. QUOI DE NEUF EN 2015 ?

Monsieur Grégory Reyckler, (kinésithérapeute) (1)

RÉDUCTION DE VOLUME PULMONAIRE PAR VALVES ENDOBRONCHIQUES DANS L'EMPHYSÈME SÉVÈRE

Professeur Eric Marchand (2), Docteur Jean-Paul d'Odemont (2, 3)

TRAITEMENT DU CANCER BRONCHIQUE : LA RÉVOLUTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE EST EN MARCHÉ

Professeur Philippe Collard (1)

DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DU SAOS EN FONCTION DES PHÉNOTYPES CLINIQUES ET ÉTIOLOGIQUES

G.B. Mwenge (1)

Mots-clés

apnée du sommeil, CPAP

Key words

Sleep apnea, CPAP

État de lieux

Le syndrome des apnées et hypopnées obstructives du sommeil SAOS se définit par l'association d'une somnolence diurne excessive (S) et de troubles respiratoires nocturnes survenant durant le sommeil (Apnées Obstructives : AOS). Sa prévalence a longtemps été estimée à 2 à 4 % de la population. L'hypoxie intermittente nocturne induite par les événements respiratoires répétés occasionne une sécrétion accrue de cytokines inflammatoires dont HIF1 responsables d'une dysfonction endothéliale. Il en résulte une morbidité et une mortalité cardiovasculaire. Plus récemment, le SAOS a également été impliqué dans la pathogenèse des maladies métaboliques comme le diabète et même le cancer. Bien qu'il ait été montré que le traitement par pression positive (CPAP) puisse contrecarrer toutes les composantes du syndrome en diminuant la morbidité et la mortalité associées, la compliance a été identifiée comme un problème pour une grande partie des patients.

Apports 2015

Très récemment, Heinzer a montré que la prévalence des apnées obstructives du sommeil est plus importante que celle rapportée dans la littérature comparativement au syndrome des apnées et hypopnées du sommeil (tenant compte de la somnolence) (1). Ils ont réalisés des polysomnographies chez des patients consécutifs dans la population générale en Suisse. Un index d'apnées et hypopnées supérieur à 15/ heure est retrouvé chez 49.7 % des hommes et 23 % des femmes. Les principaux facteurs de risque associés à la présence de troubles respiratoires du sommeil étaient le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle, la circonférence du cou, le rapport taille-hanche (chez les femmes), et le ronflement. Cependant, aucune association n'a été observée entre la gravité des troubles respiratoires du sommeil et la présence de somnolence diurne, mesurée à l'aide de l'échelle de somnolence d'Epworth. Cette étude a confirmé par ailleurs, l'association entre la sévérité des troubles respiratoires du sommeil (IAH>20) et le risque de diabète, l'hypertension, le syndrome métabolique et la dépression en utilisant quatre modèles avec des ajustements progressifs. Ces résultats suggèrent que les troubles respiratoires nocturnes sont très répandus et ont des conséquences importantes sur la santé publique. La définition de la maladie devrait être révisée.

L'émergence de traitements alternatifs ou combinés à la CPAP a également motivé une classification phénotypique basée sur les différentes causes de collapsibilité des voies aériennes supérieures (score PALM)(2). En effet, en plus d'une anatomie des voies aériennes supérieures prédisposant au collapsus, d'autres traits physiologiques sont de plus en plus reconnus pour leurs contributions au développement de l'apnée obstructive du sommeil (AOS). Ces traits non anatomiques comprennent: la mauvaise réactivité musculaire pharyngée pendant le sommeil, un système de contrôle ventilatoire trop sensible, et un faible seuil d'éveil respiratoire qui conduit à l'excitation plutôt qu'à une ventilation stable. Le score de PALM est utile car il fournit un cadre permettant de diviser les patients entre ceux qui nécessiteraient probablement un traitement par CPAP (23% dans l'article Eckert et ceux qui pourraient être traités avec des thérapies non-CPAP (77%) (3). Par exemple, l'oxygène et acétazolamide peuvent stabiliser le rétrocontrôle ventilatoire tandis que des sédatifs tels que l'eszopiclone et la trazodone peuvent augmenter le seuil d'éveil. La chirurgie des voies respiratoires supérieures et la perte de poids peuvent améliorer l'anatomie des voies aériennes supérieures anatomie. Les thérapies de neurostimulation et les exercices de renforcement de tonus peuvent améliorer la réactivité musculaire. Cette approche thérapeutique ciblée serait efficace chez 48 % des sujets et une approche combinée chez 80 % des sujets.

Enfin, l'existence d'une grande hétérogénéité en termes de symptômes et de comorbidités parmi les patients souffrant de AOS a permis de proposer une classification en sous-type afin de prédire leur compliance à long terme au traitement par CPAP (4). Gagnadoux et coll a identifié cinq groupes distincts. Le groupe 1 est à prédominance féminine avec des taux élevés de plaintes d'insomnie, de symptômes dépressifs, associée à une obésité et des comorbidités. Les patients des groupes 2 et 3 ont des symptômes AOS nocturne et diurne typiques et des symptômes dépressifs fréquents. Le groupe 2 diffère du 3 par une prédominance masculine et des comorbidités plus fréquentes. Le groupe 4 a des symptômes d'AOS nocturnes, des plaintes d'insomnie, mais une faible prévalence de la somnolence diurne excessive, de symptômes dépressifs, et de comorbidités. Le groupe 5 est à prédominance masculine, est minimalement symptomatique, a plus de 65 ans avec un taux élevé de comorbidités. Il ressort de cette étude après ajustement sur le statut socio-économique, que les patients des groupes 1, 4, et 5 faiblement symptomatiques sans comorbidité

importante ont une plus faible probabilité de compliance au traitement CPAP que les patients avec AOS graves du groupe 3.

Ces résultats suggèrent que la classification en sous-types proposée fournit une information pronostique pertinente concernant les résultats du traitement CPAP non fournis par ces seuls critères cliniques.

Avis critique de l'expert

La meilleure connaissance physiopathologique du SAOS a permis des avancées importantes dans la prise en charge des patients. Malheureusement en pratique clinique la réalisation de ces tests étiologiques sont difficilement faisables et ne sont pas encore bien maîtrisés par tous les praticiens. Le traitement standard par CPAP, reste le gold standard. Une connaissance des comorbidités et des sous types de patients pourraient permettre d'améliorer la compliance au traitement.

Références

1. R. Heinzer *et al.* Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: The HypnoLaus Study. *Lancet Respir Med* 2015 ; 3: 310-18.
2. R. Owens *et al.* An integrative model of physiological traits can be used to predict obstructive sleep apnea and response to non-positive airway pressure therapy. *Sleep* 2015 ; 38: 961-70.
3. D.J. Eckert *et al.* Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 996-1004.
4. F. Gagnadoux *et al.* Relationship between AOS clinical phenotypes and CPAP treatment outcomes. *Chest* 2016; 149: 288-90.

LES NOUVELLES VALEURS THÉORIQUES EN SPIROMÉTRIE

G. Liistro (1)

Mots-clés

Spirométrie, valeurs prédites

Key words

Spirometry, predicted values

Ce n'est pas un véritable bouleversement, mais c'est une évolution attendue depuis 1993 : nous avons enfin des valeurs théoriques statistiquement valables, appropriées pour notre population et qui couvrent une étendue d'âge importante : de 3 à 95 ans.

Pour mieux comprendre, voici deux rappels.

- 1/ La spirométrie mesure les débits et volumes inspirés et expirés. Les paramètres principaux concernés sont le VEMS, la capacité vitale (forcée) et leur rapport, VEMS/CVF. Ce dernier est soit normal, soit abaissé, signifiant alors un déficit ventilatoire obstructif. Les autres paramètres de la fonction respiratoire (capacité pulmonaire totale, capacité de diffusion au CO), ne sont pas encore concernés par ce changement.
- 2/ Les résultats de la spirométrie sont comparés aux valeurs théoriques ou prédites, qui sont calculées en partant de l'âge, du sexe, de la taille et du groupe ethnique du patient.

Pourquoi changer de valeurs théoriques? En fait, les valeurs que nous utilisons actuellement n'ont pas été modifiées depuis leur publication en 1993 (1). Elles sont le résultat d'une compilation d'équations de valeurs prédites issues de plusieurs études, car à l'époque, les auteurs n'avaient pas la possibilité de recueillir eux-mêmes un échantillon suffisant. Ces valeurs sont limitées à la population adulte,

entre 25 et 70 ans et caucasienne. Ceci implique que les valeurs théoriques pédiatriques sont différentes, ce qui crée des problèmes quand les jeunes patients atteignent l'âge adulte. Autres problèmes : au-delà de 70 ans, les valeurs théoriques sont extrapolées car l'échantillonnage des populations étudiées s'arrêtaient à cet âge. Enfin, nous nous sommes rendu compte avec le temps que nos anciennes valeurs théoriques sous-estiment en réalité le VEMS et la CVF des sujets. Probablement parce qu'à l'époque de leur élaboration, l'échantillon ne comprenait pas uniquement des sujets sains, que la spirométrie n'était pas standardisée, mais aussi parce qu'il nous faut tenir compte de l'évolution séculaire de la croissance et de la taille de notre population, fait bien connu des anthropologues.

Un groupe de travail international a publié des nouvelles valeurs théoriques appelées GLI-2012 (2). Celles-ci sont donc continues (enfants-adultes, y compris chez les sujets âgés) et comprennent quatre groupes ethniques : les sujets caucasiens (avec la Tunisie et l'Algérie), afro-américains, et originaires d'Extrême-Orient (deux groupes sauf le Japon). Ces nouvelles valeurs ne comprennent plus la mesure de la capacité vitale « lente » qui est utilisée pour calculer l'indice de Tiffeneau (VEMS/CV), ils sont remplacés par la capacité vitale forcée (CVF) et par le rapport VEMS/CVF. Autre absent : le débit expiratoire de pointe.

Concernant l'interprétation, les auteurs proposent, comme recommandé par l'OMS, de confronter les valeurs du patient aux valeurs théoriques en tenant compte de leur « z-score », soit l'écart à la moyenne divisée par l'écart-type ou de la limite inférieure de la normale, au lieu d'utiliser des pourcentages. La limite inférieure de la norme (LLN, pour *lower limit of normality*) équivaut à un z-score de -1,64, ou au percentile 5 pour nos paramètres spirométriques.

En pratique, l'interprétation de la présence ou non d'un déficit obstructif changera peu si nous utilisons déjà la LLN du rapport VEMS/CVF. En revanche, étant donné que les nouvelles valeurs théoriques sont plus élevées que les anciennes, il faut s'attendre à ce que certains patients (et leur médecin !) voient leur VEMS et/ ou leur CVF exprimées en pourcentages des valeurs prédites diminuer du jour au lendemain. Dans le cas d'un suivi longitudinal d'un patient, rappelons que la comparaison la plus objective est celle des valeurs mesurées du patient et non celle des pourcentages de valeurs prédites. Les autres cas où le changement de valeurs théoriques pourra poser des problèmes sont ceux où nous devons (encore) exprimer les résultats en pourcentage, comme c'est le cas pour la classification spirométrique de la BPCO selon GOLD, toujours en vigueur en Belgique pour le remboursement de certains traitements en inhalation.

Ce qui ne changera pas maintenant mais qui se profile à l'horizon 2017 : de nouvelles valeurs théoriques pour la capacité de diffusion au CO et, nous l'espérons, deux ans plus tard les autres variables mesurées en fonction respiratoire.

Quand vont donc arriver ces nouvelles valeurs dans nos spiromètres ? La Société Belge de Pneumologie, appuyée par l'*European Respiratory Society*, recommande d'implémenter ces nouvelles valeurs théoriques dès maintenant. Les laboratoires de fonction respiratoire du Royaume sont donc invités à modifier leurs protocoles, tout en informant bien sûr les prescripteurs.

Une dernière information : les nouveaux appareils de spirométrie disponibles sur le marché belge, y compris les petits appareils utilisés en médecine générale, sont déjà équipés de valeurs théoriques GLI-2012.

Références

1. Quanjer PH, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16: 5-40.
2. Quanjer PH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40(6): 1324-43.

APPORT DES CRYOBIOPSIES DANS LA PRISE EN CHARGE DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES

T. Pieters (1)

Mots-clés

Pneumopathie interstitielle diffuse, fibrose pulmonaire idiopathique, cryobiopsie

Key words

Diffuse interstitial pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis, cryobiopsy

Les techniques endoscopiques en pathologies pulmonaires se sont développées dans deux voies : l'approche diagnostique et curative des maladies respiratoires. Toutes deux ont connu un développement majeur au cours de la dernière décennie. En matière diagnostique, la possibilité de réaliser des ponctions-biopsies ganglionnaires en mode réel sous guidage échographique a constitué un tournant majeur dans la prise en charge du cancer bronchique. L'exploration échographique endoscopique et les ponctions des différentes aires ganglionnaires médiastinales et hilaires par l'écho-endoscopie (EBUS pour *EndoBronchial UltraSound*) est actuellement avec l'EUS (*esophageal Ultrasound*) l'étalon or dans le diagnostic mais aussi la stadification du cancer bronchique, maladie qui touche près de 8000 personnes par an en Belgique (1).

Les pathologies interstitielles diffuses du poumon constituent un groupe de maladies comportant plus de 200 étiologies différentes. Le diagnostic repose souvent sur l'histologie. L'obtention d'un matériel biopsique

suffisant permettant aussi d'avoir une représentation de l'hétérogénéité pathogénomique de certaines de ces maladies est fondamentale et requiert bien souvent un abord chirurgical. Cela est vrai notamment pour les fibroses pulmonaires idiopathiques (IPF pour *Idiopathic Pulmonary Fibrosis* dans la littérature anglo-saxonne, dont l'image en histologie est définie par l'UIP (*Usual Interstitial Pneumonia*), appelées aussi pneumopathies interstitielles communes (PIC)), une maladie dont le pronostic vital est comparable à celui du cancer bronchique puisque la médiane de survie n'est que 3 ans. Leur diagnostic est difficile. Récemment, à l'instar de ce qui se fait en oncologie, les recommandations internationales ont mis en avant le rôle du CT scan thoracique et d'une concertation multidisciplinaire où la place de la biopsie chirurgicale est bien définie (2). Malheureusement, la chirurgie est associée à un risque parfois vital (mortalité à 30 jours estimée à 3-4%) (3). Des procédures invasives apportant les mêmes renseignements sont dès lors souhaitées. Les biopsies

transbronchiques ne sont plus prônées dans ce contexte (2). La très récente technique de cryobiopsies apporte probablement une solution.

La cryobiopsie se réalise au moyen d'une cryoprobe d'un diamètre de 2.4 mm introduite dans le canal à biopsie d'un endoscope souple (4). La procédure se déroule sous anesthésie générale au travers d'un bronchoscope rigide sous contrôle radioscopique. En général, quatre biopsies sont réalisées dans deux bronches segmentaires différentes. La taille des biopsies obtenue après congélation de 5 à 6 secondes est impressionnante si l'on se réfère à celle des biopsies transbronchiques classiques (diamètre 5-10 vs 2-3 mm ; surface 15.11 (extrême 2.15-54.15) vs 5.82 (0.58-20.88) mm²). Il existe un risque d'hémorragie d'autant plus préoccupant que l'endoscopiste n'a pas de contrôle visuel de site biopsié lors de l'extraction du spécimen. La cryoprobe doit en effet être retirée en bloc avec l'endoscope souple car le spécimen ne passe pas dans le canal à biopsie. Aussi est-il recommandé de placer au préalable un ballon de type Fogarty à l'entrée de la bronche segmentaire cathétérisée. Il sera systématiquement gonflé lors de l'extraction de la cryoprobe et de l'endoscope souple. Ces complications hémorragiques sont cependant peu fréquentes et n'ont jamais été majeures. Par contre, des pneumothorax peuvent survenir nécessitant souvent l'insertion d'un drain pleural. Une incidence de 0 à 33% est rapportée. Elle est de 20% dans notre centre. Il va sans dire que le taux de pneumothorax est de 100% en cas de biopsie chirurgicale. La durée de séjour se limite aussi à 24 heures par rapport à 2 à 4 jours pour la chirurgie.

L'impact de cette technique dans la prise de décision multidisciplinaire concernant l'IPF vient d'être publié (5). Bien que non randomisée, cette étude locale portant sur 117 patients atteints de pathologie interstitielle diffuse

(58 cryobiopsies et 59 biopsies chirurgicales) a montré que les deux techniques apportent une information supplémentaire aux données cliniques et radiologiques dans 78% des cas.

De nombreuses questions restent encore sans réponse. Quelle est la sédation idéale ? Faut-il mettre d'emblée un ballon à visée hémostatique ? Quel est le nombre idéal de biopsies à réaliser, dans combien de segments, dans combien de lobes ? Pour tenter d'y répondre, plusieurs études sont menées dont une prospective et multicentrique est actuellement en cours en Belgique.

Références

1. Vilman P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy* 2015 ; 47 : 545-559.
2. Raghu G, Collard H, Egan J, Martinez F, Behr J, Brown K, et al., on behalf of the ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 183 : 788-824.
3. Kaarteenaho R. The current position of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Res* 2013 ; 14 : 43.
4. Poletti V, Casoni G, Gurioli C, Ryu J, Tomassetti S. Lung cryobiopsies : a paradigm shift in diagnostic bronchoscopy. *Respirology* 2014 ; 19 : 645-654.
5. Tomassetti S, Wells A, Costabel U, Cavazz A, Colby T, Rossi G, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 10.1164/rccm.201504-07 OC.

PRISE EN CHARGE DES BRONCHECTASIES DE L'ADULTE EN 2016

S. Gohy (1)

Mots-clés

Bronchectasies

Key words

Bronchiectasis

Introduction

Les bronchectasies ou dilatations de bronches ont été décrites initialement par Laennec en 1819 (1). Elles sont définies par une dilatation permanente et irréversible des bronches de petit et moyen calibre. Les manifestations cliniques sont marquées par une toux grasse, une bronchorrhée chronique, des infections broncho-pulmonaires répétées, de la dyspnée ou encore des hémoptysies (2). Le diagnostic est basé sur la

tomodensitométrie thoracique à haute résolution selon trois critères : l'absence de réduction progressive du calibre des bronches (sur deux centimètres), un diamètre bronchique intra-luminal supérieur à celui de l'artère adjacente ou des bronches visualisées au niveau du tiers externe du parenchyme pulmonaire (3). Les bronchectasies constituent généralement l'évolution naturelle d'un certain nombre de pathologies qui nécessitent un traitement spécifique. L'identification de la pathologie sous-jacente est donc essentielle (Table 1). Néanmoins, après un bilan

exhaustif, dans 35 à 53% des cas, aucune cause n'est identifiée. En Belgique, les bronchectasies sont plus souvent associées à une bronchopneumopathie chronique obstructive (4).

Table 1. Principales étiologies des bronchectasies

- *Post-infectieuses :*
 - Virale : adénovirus, virus influenza, HIV
 - Bactérienne : Pseudomonas, Haemophilus
 - Aspergillus
 - Mycobactéries
- *Immunodéficience :*
 - Primaire : hypogammaglobulinémie
 - Secondaire : chimiothérapie, immunosuppresseurs, cancer
- *Anomalies congénitales :*
 - Dyskinésie ciliaire primitive - Kartagener
 - Déficit en alpha-1 antitrypsine
 - Mucoviscidose
 - Trachéobronchomégalie (syndrome de Mounier-Kuhn)
 - Déficience cartilagineuse (syndrome de Williams-Campbell)
 - Séquestration pulmonaire
 - Syndrome de Marfan
- *Aspergillose broncho-pulmonaire allergique*
- *Bronchopneumopathie chronique obstructive*
- *Par traction :*
 - Fibrose (post-tuberculose, post-radique, sarcoïdose,...)
 - Post-lobectomie
- *Inhalation :* cigarette, substances corrosives, corps étranger.
- *Par obstruction :* tumeur bronchogénique bénigne, broncholithiases, élargissement de ganglions lymphatiques.
- *Collagénoses :* polyarthrite rhumatoïde, Sjögren, spondylarthrite ankylosante, lupus érythémateux disséminé,...
- *Autres :*
 - Amyloïdose
 - Maladie coeliaque
 - Endométriose
 - Yellow Nail Syndrome (ongles jaunes atrophiques, lymphoedème, pathologie pulmonaire chronique)
 - Syndrome de Young (bronchiectasies, rhino-sinusite chronique, azoospermie obstructive)
 - Maladies inflammatoires chroniques intestinales

Prise en charge en 2016

Comme pour toute pathologie respiratoire chronique, la prise en charge débute par un arrêt du tabac chez les fumeurs actifs. Les bronchectasies sont une maladie hétérogène dont l'impact sur les patients est très variable. Suivant l'étendue des bronchectasies et la sévérité de la pathologie sous-jacente, certains patients seront asymptomatiques et d'autres évolueront vers l'insuffisance respiratoire terminale avec nécessité de transplantation pulmonaire si cela est possible. Le déclin fonctionnel sera d'autant plus rapide en cas de colonisation par Pseudomonas ou d'exacerbations fréquentes.

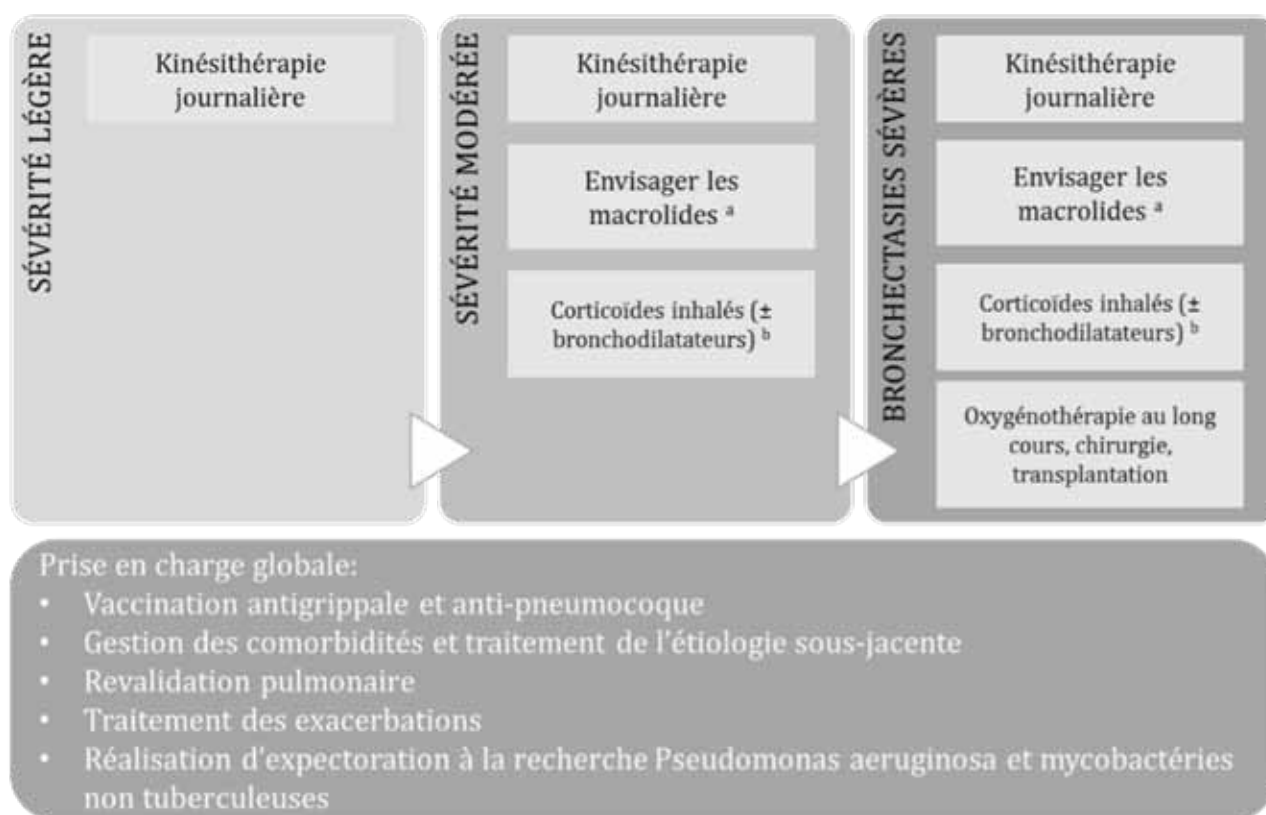
Le traitement doit être adapté à la sévérité de la maladie. Celle-ci peut être évaluée et classifiée par le Bronchiectasis Severity Index (BSI) (5) (Table 2).

Table 2. The Bronchiectasis Severity Index (adapté de Chalmers et al(5))

	Points
Age	
<50 ans	0
50-69 ans	2
70-79 ans	4
>80 ans	6
BMI kg/m²	
<18.5	2
≥18.5	0
VEMS (% des valeurs prédites)	
>80	0
50-80	1
30-49	2
<30	3
Hospitalisation(s) dans les deux ans	
Oui	5
Non	0
Exacerbation(s) dans les 12 mois	
0-2	0
≥3	2
Score de dyspnée selon MRC	
1-3	0
4	2
5	3
Colonisation bactérienne	
Pseudomonas Aeruginosa	3
Autres microorganismes potentiellement pathogènes	1
Aucune	0
Sévérité radiologique	
≥3 lobes ou bronchectasies kystiques	1
<3 lobes	0

0-4 points : risque faible d'hospitalisations et de mortalité ;
5-8 points : risque modéré ; ≥9 points : risque élevé.

Table 2. Prise en charge par étape des bronchectasies non liées à la mucoviscidose (adapté de Chalmers et al (6)). a. Si exacerbations fréquentes, colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* ou en cas de morbidité importante malgré le traitement standard. b. Si bronchectasies associées à une hyperréactivité bronchique.



Il s'agit d'un outil aidant à la décision thérapeutique et basé sur différents critères : âge, BMI, VEMS, hospitalisations dans les deux ans, fréquence d'exacerbations dans les 12 derniers mois, score de dyspnée selon MRC, colonisation bactérienne et étendue radiologique. Le patient sera classifié en léger, modéré ou sévère suivant le nombre de points obtenus. Cette classification permet ainsi de prédire la mortalité à 4 ans, le risque d'exacerbations et d'hospitalisations ainsi que l'altération de la qualité de vie. Il est ainsi possible de proposer une approche par étape de la prise en charge des bronchectasies similaires à celle de la BPCO et de l'asthme (Figure 1).

Références

1. Laennec RTH. *A treatise on the disease of the chest*. Forbes J, trans. New York: Library of the New York Academy of Medicine, Hafner Publishing, 1962,78.
2. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, on behalf of the British Thoracic Society Bronchiectasis (non-CF) Guideline Group; British Thoracic Society Guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010; 65, 1-58.
3. Grenier PA, Beigeleman-Aubry C, Brillet PY et al. Sémiologie de l'atteinte bronchique en scanner. *J Radiol* 2009; 90, 1801-1818.
4. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162, 1277-1284.
5. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, et al. Derivation and validation of the bronchiectasis severity index: an international multi-centre observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189, 576-585.
6. Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J* 2015; 45, 1446-62.

TRAITEMENT DE L'ASTHME SÉVÈRE EN 2016 : ENFIN UNE APPROCHE CIBLÉE ?

Ch. Pilette, A. Froidure, O. Vandenplas

Mots-clés

Asthme, phenotypes, endotypes, thermoplastie bronchique

Key words

Asthma, phenotypes, endotypes, bronchial thermoplasty

L'asthme est une maladie broncho-obstructive inflammatoire chronique, caractérisée par une dyspnée typiquement paroxystique, parfois plus continue, en fonction de la nature de l'obstruction des voies aériennes, ainsi que souvent toux et hypersécrétion de mucus. Sa prévalence a augmenté dans les pays industrialisés pour toucher 5 à 10% de la population mondiale (6% en Belgique, soit 700.000 individus) (1). Une forme sévère est observée dans une faible proportion des cas ($\leq 5\%$, environ la moitié des cas d'asthme « difficile à traiter », soit 1/1.000 individu) (2), mais ces patients sont les plus à risque de décès et d'exacerbation grave, et contribuent de manière majeure au coût socio-économique de cette affection (3). La définition d'un asthme sévère intègre l'absence de contrôle de l'asthme malgré un traitement optimal de niveau 4 ou 5 selon les recommandations du *Global Initiative for Asthma* (5), en termes de symptômes persistants, d'exacerbations requérant corticothérapie systémique (≥ 2 par an) voire d'exacerbation grave (requérant hospitalisation ou soins intensifs), ainsi que d'obstruction bronchique persistante en spirométrie (VEMS $< 80\%$ prédit et VEMS/CV $<$ limite inférieure de la norme) (4).

Un regain d'intérêt pour le phénotypage inflammatoire s'est marqué depuis ~10 ans, afin d'être en mesure de mieux cibler le type d'inflammation associée (6). Le concept d'endotypage réfère quant à lui au rôle prouvé ou présumé d'anomalies immuno-biologiques dans la pathogénèse de l'asthme (7). L'inflammation principalement identifiable chez ces patients est de nature allergique IgE-médiée et/ou éosinophilique, rapportée par une élévation de l'éosinophilie sanguine, sputaire ou de l'oxyde nitrique expiré, voire de la périostine sérique (8) qui représente un biomarqueur épithélial de l'inflammation bronchique de type Th2. L'omalizumab, anticorps monoclonal anti-IgE, représente la première thérapie ciblée dans l'asthme sévère de nature allergique, disponible en Belgique depuis 2007. Différentes biothérapies anti-interleukine (IL)-5 (mépilizumab, reslizumab, benralizumab), ciblant ainsi les éosinophiles, ont plus récemment prouvé leur efficacité dans les asthmes éosinophiliques (9, 10) et sont en phase finale d'évaluation clinique. Les approches anti-IL13 (lebrikizumab, tralokinumab) et anti-IL4R (dupilumab) sont également en cours d'étude dans l'asthme sévère, surtout éosinophilique (10). L'asthme de type neutrophilique, moins bien défini, pourrait davantage bénéficier de stratégies ciblant d'autres cytokines comme l'IL-17 et l'IL-23. Enfin, la thermoplastie bronchique est un traitement récemment

enregistré consistant à brûler (65°C) le muscle bronchique (typiquement hypertrophié), au cours de trois séances endoscopiques sous anesthésie à un mois d'intervalle ; il pourrait davantage s'appliquer aux formes paucigranulocytaires (11) ou en cas d'échec des biothérapies. Les études positives avec ces nouveaux traitements montrent une réduction de 30 à 60% des exacerbations sévères, ainsi que généralement des indices d'activité de la maladie (symptômes, qualité de vie liée à l'asthme, et dans une moindre mesure l'obstruction bronchique) si appliqués à une population présélectionnée. En effet, l'étude princeps avec le mépolizumab (anti-IL-5) s'était avérée négative en ne ciblant pas les patients présentant des indices persistants d'inflammation éosinophilique (12).

Différents problèmes rendent cependant complexe la médecine personnalisée dans l'asthme sévère, afin de sélectionner, en routine clinique, les répondeurs potentiels: la variabilité des biomarqueurs (Jia) et/ou du phénotype lui-même (13) et surtout leur pertinence clinique limitée pour « sonder » le rôle des IgE ou des éosinophiles chez un patient donné (14,15), ainsi que l'accès des patients aux centres d'expertise (actuellement non identifiés). En résumé, de nouvelles approches seront bientôt disponibles pour mieux traiter l'asthme sévère, mais faudra conforter l'évidence apportée par les essais randomisés par des études d'efficacité en routine clinique (seuls 1 à 10% des patients étant éligibles pour ces études, (16) ainsi que l'assortir de l'identification et la validation par la recherche de transfert de biomarqueurs prédictifs de réponse thérapeutique.

Références

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004 May;59(5):469-78.
2. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015 Apr;135(4):896-902. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
3. Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. *Eur Respir J* 2013 Sep;42(3):559-63.
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014 Feb;43(2):343-73. doi: 10.1183/09031936.00202013. Epub 2013 Dec 12. Erratum in: *Eur Respir J* 2014 Apr;43(4):1216.

5. Global Initiative for Asthma (GINA) : <http://www.ginasthma.org/>
6. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 Sep 15;192(6):660-8.
7. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Björner L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Feb;127(2):355-60.
8. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al.; Bronchoscopic Exploratory Research Study of Biomarkers in Corticosteroid-refractory Asthma (BOBCAT) Study Group. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012 Sep;130(3):647-654.e10.
9. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009 Mar 5;360(10):973-84. doi: 10.1056/NEJMoa0808991. Erratum in: *N Engl J Med* 2011 Feb 10;364(6):588.
10. Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. *Lancet* 2015 Sep 12;386(9998):1086-96.
11. Barnes PJ. Therapeutic approaches to asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2015 Sep;136(3):531-45.
12. Flood-Page P, Swenson C, Faierman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, et al.; International Mepolizumab Study Group. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Dec 1;176(11):1062-71.
13. Boudier A, Curjuric I, Basagaña X, Hazgui H, Anto JM, Bousquet J, et al. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pooled analysis of three cohorts. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 Sep 1;188(5):550-60. doi: 10.1164/rccm.201301-0156OC.
14. Mouthuy J, Viart S, Ladjemi MZ, Detry B, Henket M, Bachert C, Louis R, Pilette C. Mite allergen-specific IgE is detectable in bronchial secretions of patients with nonatopic asthma and correlates with mucosal expression of periostin. *J Allergy Clin Immunol* 2015 Dec;136(6):1685-1688.e2.
15. Froidure A, Mouthuy J, Durham SR, Chanez P, Sibille Y, Pilette C. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J* 2016 Jan;47(1):304-19.
16. Pahus L, Alagha K, Sofalvi T, Vachier I, Bourdin A, Molinari N, Chanez P; COBRA consortium. External Validity of Randomized Controlled Trials in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 Jul 15;192(2):259-61.

PRISE EN CHARGE DE LA FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE : UN NOUVEL ESPOIR ?

A. Froidure (1), C. Dahlqvist (2)

Mots-clés

Fibrose pulmonaire idiopathique, pirfénidone, nintedanib

Key words

Idiopathic pulmonary fibrosis, pirfenidone, nintedanib

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la plus fréquente des pneumopathies infiltrantes diffuses idiopathiques. Elle se caractérise par le remplacement progressif du parenchyme pulmonaire par du tissu fibreux, et ce en l'absence de cause identifiée. Affectant le plus souvent l'adulte de plus de 60 ans, le concept actuel veut que la maladie se développe suite à une agression au long cours par des irritants (tabac, toxiques professionnels, reflux gastro-œsophagien), entraînant une activation de l'épithélium alvéolaire ainsi que la prolifération de fibroblastes et leur différenciation en myofibroblastes. La mortalité est élevée, la survie médiane ne dépassant pas 3 ans (1). En outre, aucun traitement ne ralentissait l'évolution de la maladie jusqu'il y a peu, la transplantation pulmonaire étant le seul espoir thérapeutique chez les patients qui peuvent en bénéficier.

Un changement de paradigme se produit cependant depuis 3 ans, lié à l'apparition des premières médications permettant de ralentir l'évolution de la FPI. Le premier traitement à avoir été disponible est la pirfénidone. Un effet de cette molécule sur le déclin de la capacité vitale forcée (CVF) chez les patients présentant une forme légère à modérée de FPI a été démontré dans les études CAPACITY

(2) et ASCEND (3). De plus, les données combinées de ces études indiquent que la pirfénidone a également un impact positif en termes de mortalité. Le second médicament ayant montré une efficacité dans les formes légères à modérées de FPI est le nintedanib, un inhibiteur de tyrosine kinase : l'étude INPULSIS (4), incluant plus d'un millier de sujets, a mis en évidence un ralentissement du déclin de la CVF chez les sujets recevant le médicament actif en comparaison au placebo, ainsi qu'une diminution significative du nombre d'exacerbations aiguës de la FPI. Ces deux traitements sont administrés par voie orale mais ne sont pas dénués d'effets secondaires, principalement digestifs (la pirfénidone provoque nausées et dyspepsie, le nintedanib des diarrhées) et cutanés (pirfénidone), affectant plus de la moitié des patients (3, 4).

La disponibilité de ces nouvelles molécules antifibrosantes a radicalement changé la prise en charge des maladies interstitielles pulmonaires : en effet, l'efficacité de ces médications, non dépourvues d'effets secondaires et très chères, n'a à ce stade été démontrée que dans la FPI. Dans ce contexte, les dernières recommandations conjointes des sociétés américaine, européenne et sud-américaine de pneumologie concernant la FPI (5) soulignent l'importance

d'une discussion multidisciplinaire, le diagnostic reposant sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et pathologiques.

L'avenir concernant la prise en charge de la FPI s'annonce passionnant : en plus de l'arrivée de thérapies efficaces, de nouveaux outils diagnostiques et pronostiques sont en développement. Les cryobiopsies par voie endoscopique (6) éveillent actuellement beaucoup d'intérêt tout comme la recherche de biomarqueurs spécifiques de la maladie ou encore l'étude des 5-10% de formes familiales (7). La meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la FPI ouvre la porte au développement de molécules dont certaines sont actuellement évaluées dans des études de phase 2. Enfin, de nouvelles études devront confirmer l'efficacité des traitements existants dans les formes sévères de FPI, puisque actuellement en Europe, ces patients n'ont pas d'accès au traitement.

Références

1. King TE, Jr., Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011;378(9807):1949-61.
2. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377(9779):1760-9.
3. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2083-92.
4. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2071-82.
5. Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):e3-19.
6. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015.
7. Stuart BD, Choi J, Zaidi S, Xing C, Holohan B, Chen R, et al. Exome sequencing links mutations in PARN and RTEL1 with familial pulmonary fibrosis and telomere shortening. *Nat Genet* 2015;47(5):512-7.

LA RÉADAPTATION PULMONAIRE PRÉCOCE LORS D'UNE EXACERBATION POUR LE PATIENT ATTEINT DE BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE. QUOI DE NEUF EN 2015 ?

G. Reyckler (1)

Mots-clés

BPCO, réadaptation pulmonaire

Key words

COPD, pulmonary rehabilitation

Le niveau d'activité physique des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est un paramètre clinique important puisqu'on sait qu'il est en lien direct avec le niveau de dyspnée (symptôme majeur dans la BCPO) et le nombre d'exacerbations qui conditionnent le pronostic de ces patients. De plus, il a récemment été mis en évidence dans une grande cohorte de patients BPCO (n=719) que le recours aux bronchodilatateurs à courte durée d'action (Ventolin) et aux corticostéroïdes oraux était majoré chez les patients BPCO inactifs comparativement aux patients actifs, sans retentissement de l'inactivité cependant sur le traitement de fond (1).

À l'admission pour une exacerbation, le niveau d'activité physique est encore plus faible et s'explique par la majoration des symptômes. Ce niveau d'activité physique, mesuré par le nombre de pas quotidiennement parcourus, va s'améliorer pendant l'hospitalisation, à la maison lors de la première semaine après la sortie et pendant les six

semaines suivantes mais sans que cette augmentation ne soit significative. Cela montre que les patients ne récupèrent pas leur niveau d'activité physique après une exacerbation (2).

Si l'efficacité des programmes de réadaptation pulmonaire chez les patients BPCO est bien démontrée depuis longtemps avec un niveau de preuve élevé, l'intérêt d'une réadaptation pulmonaire spécifique pendant la phase d'exacerbation n'est jusqu'aujourd'hui pas bien documenté. Récemment, une étude randomisée contrôlée réalisée chez des patients BPCO âgés et instables (n=61) a démontré qu'un programme biquotidien de réadaptation pulmonaire comprenant des séances de 10 à 30 minutes d'exercices pendant les quatre jours de l'hospitalisation pour exacerbation améliorait de manière significative la dyspnée, la toux, les expectorations et la tolérance à l'effort. Cette amélioration était plus importante pour les patients ayant participé au programme comparativement au groupe contrôle (3). Dans le même temps, une étude similaire

a confirmé la faisabilité d'une réadaptation pulmonaire pendant la phase d'exacerbation avec une amélioration de la qualité de vie pour les patients participants au programme en comparaison aux autres patients (4).

En 2015, une étude basée sur la méthode Delphi a permis de produire un document guidant les décisions cliniques concernant la prescription d'un programme d'exercices lors d'exacerbation pour BPCO (5). Un panel d'expert comprenant 9 chercheurs, 13 cliniciens et 7 patients a approuvé les 110 *items* de ce document regroupés en cinq catégories portant sur l'évaluation, les critères d'arrêt, les règles de sécurité et de surveillance, la progression des exercices et les critères de sortie d'hospitalisation.

La réadaptation pulmonaire qui ne se limite pas à de la marche doit faire partie intégrante de la prise en charge des patients BPCO lors de la phase d'exacerbation. Il s'agit bien souvent de continuer ce qui a déjà été initié préalablement à l'exacerbation (comme les recommandations internationales le préconisent (6)). Cependant, vu le taux encore bien trop faible de patients BPCO en état stable à qui un programme de réadaptation est prescrit, la période d'exacerbation est aussi l'occasion d'initier cette réadaptation lors de la phase aiguë et de la poursuivre lors de la sortie.

Références

1. Katajisto M, Koskela J, Lindqvist A *et al.* Physical activity in COPD patients decreases short-acting bronchodilator use and the number of exacerbations. *Respir Med* 2015; 109(10):1320-1325.
2. Tsai LL, Alison JA, McKenzie DK *et al.* Physical activity levels improve following discharge in people admitted to hospital with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2015.
3. Liao LY, Chen KM, Chung WS *et al.* Efficacy of a respiratory rehabilitation exercise training package in hospitalized elderly patients with acute exacerbation of COPD: a randomized control trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10:1703-1709.
4. He M, Yu S, Wang L *et al.* Efficiency and safety of pulmonary rehabilitation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Monit* 2015; 21:806-812.
5. Camp PG, Reid WD, Chung F *et al.* Clinical Decision-Making Tool for Safe and Effective Prescription of Exercise in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results From an Interdisciplinary Delphi Survey and Focus Groups. *Phys Ther* 2015; 95(10):1387-1396.
6. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C *et al.* An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8):e13-e64.

RÉDUCTION DE VOLUME PULMONAIRE PAR VALVES ENDOBRONCHIQUES DANS L'EMPHYSÈME SÉVÈRE

E. Marchand (2), J.-P. d'Odemont (2, 3)

Mots-clés

BPCO, emphyseme, réduction du volume pulmonaire, valves endobronchiques

Key words

COPD, emphysema, reduction of pulmonary volume, endobronchial valves

La dyspnée est le symptôme principal en cas de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) à un stade avancé. Malgré un traitement adapté (bronchodilatateurs et réhabilitation respiratoire en particulier), la dyspnée reste invalidante chez de nombreux patients. Jusqu'il y a peu, la transplantation pulmonaire, offrant une médiane de survie de 5 à 6 ans était la seule option thérapeutique disponible pour les patients souffrant d'une maladie très sévère.

La distension pulmonaire est un élément essentiel dans la genèse de cette dyspnée et est un facteur indépendant prédictif de la mortalité (1). Il y a une vingtaine d'années, l'équipe de J Cooper a remis au goût du jour une technique chirurgicale qui avait été proposée 40 ans plus tôt mais vite abandonnée en raison d'une mortalité trop importante (2). L'idée était simple : réséquer les zones les plus emphysemateuses de poumons de patients BPCO sévère qui participent de manière importante à la distension pulmonaire et donc à la dyspnée sans plus contribuer de manière significative aux échanges gazeux.

Cette technique, appelée chirurgie de réduction de volume pulmonaire (CRVP) permet de réduire la distension pulmonaire et d'améliorer les paramètres fonctionnels respiratoires tels que le volume expiré maximal en une seconde (VEMS) et la capacité vitale. Pour simplifier, ceci est obtenu par la réexpansion de territoires pulmonaires moins malades comprimés par les zones emphysemateuses distendues réséquées.

Malgré des résultats très positifs chez des patients bien sélectionnés (patients avec emphyseme hétérogène prédominant dans les lobes supérieurs)(3), l'enthousiasme entourant la CRVP a été tempéré en raison de la lourdeur de l'intervention en termes de durée d'hospitalisation, souvent liée à des fuites prolongées sur les sutures pulmonaires et d'une mortalité importante à court terme chez certaines catégories de patients.

C'est dans ce contexte qu'ont été développées des techniques alternatives visant à obtenir une réduction du volume pulmonaire selon la même philosophie que la technique chirurgicale (réduire le volume de zones

emphysémateuses et non fonctionnelles) tout en réduisant la morbidité post-procédure.

La technique la plus étudiée à ce jour concerne des valves endobronchiques unidirectionnelles (4). Celles-ci sont placées au cours d'une endoscopie bronchique habituellement effectuée sous anesthésie générale, le but étant d'exsuffler le territoire pulmonaire que draine la ou les bronches occluses par une ou plusieurs valves unidirectionnelles. Les études préliminaires ont montré qu'un bénéfice très significatif pouvait être obtenu à condition d'obtenir une atelectasie complète du territoire occlus (5-Hopkinson NS 2005). Ceci ne peut être réalisé que par l'occlusion de bronches lobaires ou de l'ensemble des bronches segmentaires d'un même lobe pulmonaire car il existe une ventilation collatérale entre les territoires alvéolaires d'un même lobe. Seuls des patients dont un lobe est diffusément et préférentiellement atteint par l'emphysème sont donc candidats à un tel traitement.

Les premières études sur ce traitement ont souligné que malgré une occlusion complète des bronches d'un lobe, l'atelectasie ne survient pas toujours, en raison de la présence d'une ventilation collatérale interlobaire chez certains patients (5-8). Cette ventilation collatérale est liée à un caractère incomplet ou perméable des scissures interlobaires. En présence d'une ventilation collatérale, l'air chassé via les valves peut retrouver le chemin du territoire occlus via ces communications interlobaires et ainsi compromettre sa perte de volume.

Des techniques ont ainsi été développées pour prédire la présence d'une ventilation collatérale au niveau du lobe cible. Il s'agit de technique endoscopique (système Chartis dont la description sort du cadre de cet article) (9) et d'évaluation par imagerie (évaluation du caractère complet des scissures interlobaires en tomographie thoracique) (10).

Une première étude randomisée (8) incluant des patients avec scissure interlobaire complète en imagerie a montré récemment une amélioration moyenne du VEMS 6 mois après le traitement plus importante que dans les essais antérieurs incluant des patients non sélectionnés.

Une deuxième étude randomisée (11) a évalué l'effet de la réduction pulmonaire par valves endobronchiques chez des patients ne présentant pas de ventilation collatérale interlobaire (évaluée par le système Chartis) vient d'être également récemment publiée. Elle a inclus 68 patients (âge moyen 59 ans) avec BPCO sévère à très sévère comme en témoigne un VEMS initial moyen à 29% des valeurs prédites.

Par rapport à un traitement conventionnel, les patients ayant bénéficié du placement de valves endobronchiques ont vu une amélioration très significative du VEMS, de la capacité vitale forcée (CVF), de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes et de la qualité de vie évaluée par le score de Saint George 6 mois après le traitement (Tableau).

Table 1. Caractéristiques des patients et variations observées à 6 mois dans les deux groupes de patients

	Groupe valve	Groupe contrôle	p
VEMS initial (L)	0,86 ± 0,30	0,79 ± 0,27	NS
VEMS initial (% prédit)	29 ± 7	29 ± 8	NS
ΔVEMS à 6 mois (L)	+ 0,161	+ 0,021	0,002
CVF initiale (L)	2,80 ± 0,83	2,50 ± 0,90	NS
CVF initiale (%)	78 ± 16	77 ± 20	NS
ΔCVF à 6 mois (L)	+ 0,416	+ 0,069	0,005
Test de marche 6' (m)	372 ± 90	377 ± 84	NS
ΔTest de marche 6' (m) à 6 mois	+ 60	- 14	<0,001
Score SGRQ (points)	59,1 ± 13,7	59,3 ± 11,6	NS
ΔScore SGRQ (points) à 6 mois*	14,7		<0,001

VEMS : Volume expiré maximal en une minute ; CVF : capacité vitale forcée ; SGRQ : Saint George respiratory questionnaire (questionnaire de qualité de vie) ; * : différence de variation du SGRQ à 6 mois entre le groupe valve et le groupe contrôle ; NS : non significatif

La tolérance au traitement est généralement très bonne et permet une hospitalisation courte (48 heures le plus souvent). Malgré tout, des complications sérieuses sont possibles, principalement sous la forme de pneumothorax ; 6/34 patients).

En comparaison à la chirurgie de réduction de volume pulmonaire chirurgicale le traitement par valves endobronchiques est donc beaucoup moins lourd en termes de morbidité post-procédure. Les résultats sont cependant moins spectaculaires en termes d'amélioration des paramètres fonctionnels respiratoires, de la tolérance à l'exercice et de la qualité de vie. Ceci est probablement lié au caractère unilatéral du traitement par valves. Un autre avantage du traitement endoscopique par valves est son caractère potentiellement réversible.

D'autres techniques de réduction de volume pulmonaire par voie endoscopique permettant d'obtenir une réduction de volume en particulier en présence d'une ventilation collatérale interlobaire sont en cours de développement mais leur efficacité semble inférieure (spirales) (12). Pour d'autres techniques (e.g. vapeur (6)- mastic endobronchique (13)), des effets secondaires importants limitent leur développement.

Outre le fait que ces traitements s'adressent à une population de patients très sélectionnés, leur utilisation se heurte actuellement en Belgique à l'absence de remboursement de ces dispositifs. De rares assurances hospitalières complémentaires acceptent toutefois leur prise en charge. Grâce à un financement interne, nous avons pu traiter une dizaine de patients en deux ans au CHU Godinne.

En conclusion, la réduction de volume pulmonaire est un traitement efficace pour améliorer la dyspnée et la qualité de vie ainsi que les paramètres fonctionnels respiratoires dans une population très sélectionnées de patients emphysémateux sévères ayant arrêté de fumer. Les valves endobronchiques unidirectionnelles permettant une réduction de volume par atelectasie lobaire sont une alternative attractive à la réduction de volume chirurgicale chez des patients ne présentant pas de ventilation collatérale interlobaire. Son gros avantage est une morbidité post-procédure moindre. Son emploi est cependant limité par un nombre faible de candidats au traitement et un coût relativement important.

Références

1. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, *et al.* Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:591-7.
2. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, Patterson GA, Pohl MS, Deloney PA, *et al.* Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:106-16.
3. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, *et al.* A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
4. Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J, Hansell DM, Morgan C, Goldstraw PG, *et al.* Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 2003;361:931-3.
5. Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM, Goldstraw P, Moxham J, Geddes DM, *et al.* Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:453-60.
6. Herth FJ, Ernst A, Baker KM, Egan JJ, Gotfried MH, Hopkins P, *et al.* Characterization of outcomes 1 year after endoscopic thermal vapor ablation for patients with heterogeneous emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:397-405.
7. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, *et al.* A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010; 363 : 1233-44.
8. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD, *et al.* Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFI study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015 ;386:1066-73.
9. Mantri S, Macaraeg C, Shetty S, Aljuri N, Freitag L, Herth F, *et al.* Technical advances: measurement of collateral flow in the lung with a dedicated endobronchial catheter system. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2009;16:141-4.
10. Raymond E, Jankowski A, Pison C, Bosson JL, Prieur M, Aniwidy-aningsih W, *et al.* Prediction of lobar collateral ventilation in 25 patients with severe emphysema by fissure analysis with CT. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:W571-5.
11. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015; 373:2325-35.
12. Deslee G, Klooster K, Hetzel M, Stanzel F, Kessler R, Marquette CH, *et al.* Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial. *Thorax* 2014;69 :980-6.
13. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, Abu-Hijleh M, Berkowitz D, Bezzi M, *et al.* A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J.* 2015 ;46:651-62.

TRAITEMENT DU CANCER BRONCHIQUE : LA RÉVOLUTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE EST EN MARCHÉ

P. Collard (1)

Mots-clés

Cancer bronchique - immunothérapie

Key words

Lung cancer, immunotherapy

L'immunothérapie par anticorps immunomodulateurs est devenu un traitement standard pour les patients porteurs d'un mélanome métastatique. Ces inhibiteurs des points de contrôle de la réaction immunitaire viennent de faire leurs preuves dans le cancer bronchique non à petites cellules métastatique, une maladie essentiellement incurable.

Parmi toutes les tumeurs, le mélanome et le cancer bronchique sont celles qui renferment le plus d'anomalies moléculaires, et donc de néo-antigènes constituant des cibles potentielles de notre système de surveillance immunitaire.

Les anticorps monoclonaux anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1 permettent de libérer le frein par lequel certaines tumeurs paralysent l'immunité anti-tumorale.

En 2^e ligne thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules, 3 études de phase 3 viennent de démontrer la très nette supériorité de l'immunothérapie anti-tumorale par anticorps monoclonaux anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) par rapport à la chimiothérapie cytotoxique par Docetaxel qui était le traitement de référence jamais surpassé depuis 15 ans (1-3). Les résultats sont inégalés en termes de taux de réponse objective (2 à 4 fois plus élevé que la chimiothérapie), de gain de survie et d'amélioration de la qualité de vie.

L'effet antitumoral supérieur va de pair avec un profil de sécurité très acceptable et une toxicité réduite par rapport à la chimiothérapie cytotoxique.

Fait remarquable, un maintien prolongé de la réponse à l'immunothérapie peut être observé, avec un plateau de survie proche de 20 % à 3 ans, terme au delà duquel les décès par cancer deviennent rares. Ceci contribue à transformer le cancer bronchique métastatique en une maladie chronique, voire guérissable.

Il reste à identifier le meilleur biomarqueur permettant de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier le plus de l'immunothérapie, par exemple l'expression du récepteur PD-L1 au sein de la tumeur ou la charge mutationnelle des cellules néoplasiques.

Dans l'immédiat, l'immunothérapie devrait s'imposer comme le nouveau standard thérapeutique du cancer bronchique progressif après au moins une ligne de chimiothérapie cytotoxique.

Le coût et les particularités de ce traitement justifient une validation de l'indication en concertation multidisciplinaire d'oncologie et une prise en charge par une équipe spécialisée, notamment pour la gestion des effets secondaires de type auto-immuns, comme la pneumopathie interstitielle, la dysthyroïdie, l'hypophysite, la colite, l'hépatite, le diabète de type 1...

Cette classe thérapeutique est en cours de développement dans le cadre du traitement de première ligne du cancer bronchique (également à petites cellules), en association avec la chimiothérapie et/ou la radiothérapie qui pourraient en potentialiser l'effet, notamment par un accès accru aux antigènes tumoraux. De même, en association avec la chimiothérapie adjuvante après résection complète d'un cancer bronchique au stade précoce, puisque l'on sait que le cancer est susceptible de récidiver chez près de la moitié des patients opérés à visée curative.

À n'en pas douter, l'immunothérapie anti-tumorale va bouleverser le traitement du cancer bronchique et de nombreux autres types de cancer durant les années à venir.

Références

1. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhard WEE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1627-1639
3. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016, in press.

Pour vos patients
diabétiques de type 2

Produit	Conditionnement	Prix public	Tick. mod. Ordinaire	Tick. Mod. Préfer.	\$
BYDUREON® Stylo 2mg	4 stylos unidose (1 mois)	98,18€	0 €	0 €	

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

2% de diminution de l'HbA_{1c}
à 52 semaines par rapport à la valeur de départ^{*1,2}

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

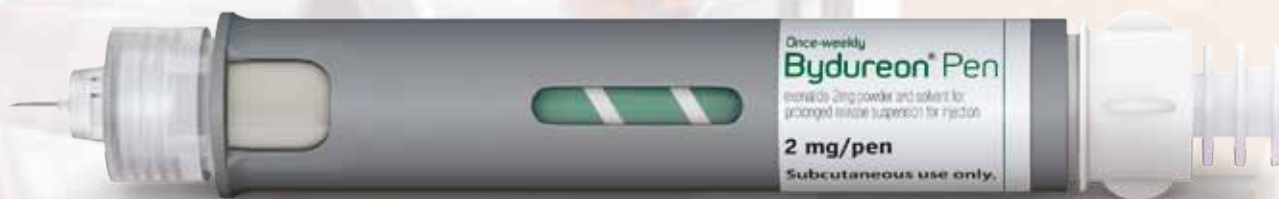
Bénéfice additionnel d'une perte de poids^{†2}

[- 2,9 kg à -5,2 kg avec nausées versus - 2,2 kg à -2,9 kg sans nausées]

1 injection hebdomadaire²

Nouveau

1 Stylo simple et pratique²



\$ www.inami.be

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

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

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

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

Once-weekly

BYDUREON® Pen

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

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

fréquemment (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') .**Résumé des effets indésirables sous forme de tableau** Les fréquences des effets indésirables de BYDUREON identifiés à partir des études cliniques et des notifications spontanées (non observés dans les essais cliniques, fréquence indéterminée) sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous. Les données sources des essais cliniques d'exénatide comprennent 18 essais contrôlés *versus* placebo (21 essais *versus* comparateur actif) et 2 essais en ouvert. Les traitements de base incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou une association de traitements antidiabétiques oraux.Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Effets indésirables de BYDUREON identifiés dans les études cliniques et les notifications spontanées** **Affections du système immunitaire** Réaction anaphylactique (Rare)**Troubles du métabolisme et de la nutrition** Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant)(Très fréquent'), Diminution de l'appétit (Fréquent'), Déshydratation (Peu fréquent') **Affections du système nerveux** Céphalées,Sensation vertigineuse (Fréquent'), Dysgueusie (Peu fréquent'), Somnolence (Peu fréquent') **Affections gastro-intestinales** Obstruction intestinale(peu fréquent'), Pancréatite aiguë (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi')(Fréquence indéterminée'),Nausées,,Diarrhée(Très fréquent'), Vomissements (Fréquent') Dyspepsie, Douleur abdominale, Reflux gastro-oesophagien (fréquent'),Distension abdominale, Eructation (fréquent'),Eructation (Peu fréquent'), Constipation, Flatulence (Fréquent') **Affections du rein et des voies urinaires** Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (fréquence indéterminée?)**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Eruption maculo-papulaire (fréquence indéterminée?), Prurit, et / ou urticaire (Fréquent'),Oedème angioneurotique (fréquence indéterminée?), Abcès et cellulite au site d'injection (Fréquence indéterminée?), Hyperhidrose (Peu fréquent'),Alopécie (Peu fréquent') **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Prurit au site d'injection (Fréquent'),Fatigue (fréquent'), Erythème au site d'injection (Fréquent'),Eruption au site d'injection (Peu fréquent'), Asthénie (Fréquent'),Nervosité (Rare') **Investigations** INR augmenté (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (Fréquence indéterminée'). ¹ *Fréquence établie à partir de la base de données des études à long terme terminées d'efficacité et de sécurité de BYDUREON. N total = 2868, (patients sous sulfamide hypoglycémiant n = 1002) ² Fréquence établie à partir des données issues des notifications spontanées de BYDUREON (dénominateur inconnu).* **Description des effets indésirables sélectionnés** **Hypoglycémie** L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand BYDUREON était associé à un sulfamide hypoglycémiant (24,0 % *versus* 5,4 %) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Afin de réduire le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').BYDUREON était associé à une incidence des épisodes d'hypoglycémie significativement plus faible que l'insuline basale chez les patients recevant également un traitement par metformine (3 % *versus* 19 %) et chez les patients recevant également un traitement par metformine plus sulfamide hypoglycémiant (20 % *versus* 42 %).A travers 11 études, la plupart des épisodes (99,9 % n=649) d'hypoglycémie étaient mineurs, et résolus avec une administration orale d'hydrate de carbone. Une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient qui a eu une glycémie faible (2,2 mmol/l) et a nécessité une assistance avec un traitement oral par hydrate de carbone qui a résolu l'effet indésirable. *Nausées* L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. D'une façon générale, 20 % des patients traités avec BYDUREON ont présenté au moins un épisode de nausées comparé à 34 % des patients traités avec exénatide deux fois par jour. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence des nausées a diminué avec la poursuite du traitement.Dans l'étude contrôlée sur 30 semaines, l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 6 % chez les patients traités par BYDUREON, de 5 % chez les patients traités par exénatide deux fois par jour. Dans les différents groupes de traitement, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées et des vomissements. Les sorties d'étude liées aux nausées ou vomissements concernaient respectivement < 1 % des patients traités par BYDUREON et 1 % des patients traités par exénatide deux fois par jour.**Réactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par BYDUREON comparé aux patients traités par un comparateur (16 % *versus* 2 à 7 %) durant la phase contrôlée de 6 mois des études. Ces réactions au site d'injection ont généralement été d'intensité légère et n'ont d'ordinaire pas conduit à une sortie d'étude. Les patients peuvent recevoir un traitement symptomatique pour les soulager, tout en continuant BYDUREON. Un autre site d'injection doit être utilisé chaque semaine pour les injections ultérieures. En post-commercialisation, des cas d'abcès et de cellulite au site d'injection ont été rapportés. Des petits nodules sous-cutanés au site d'injection ont été observés très fréquemment au cours des études cliniques, ce qui est cohérent avec les propriétés connues des formulations polym (D,L-lactide-co-glycolide) des microsphères de polymère. La plupart de ces nodules étaient asymptomatiques, n'influaient pas sur la participation à l'étude et disparaissaient au bout de 4 à 8 semaines. **Immunogénicité** Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par BYDUREON peuvent développer des anticorps anti-exénatide. Chez la plupart des patients développant des anticorps, le taux d'anticorps a diminué au cours du temps.La présence d'anticorps (taux élevés ou faibles) ne prédit en rien le contrôle glycémique pour un patient donné. Dans les études cliniques avec BYDUREON, approximativement 45 % des patients avaient un faible taux d'anticorps anti-exénatide à la fin de l'étude. Globalement le pourcentage de patients avec anticorps était homogène à travers les études cliniques. Globalement, le contrôle glycémique (HbA_{1c} %) était comparable à celui observé chez les patients sans anticorps. En moyenne dans les études de phase 3, 12 % des patients avaient un taux plus élevé d'anticorps. La réponse glycémique à BYDUREON était absente à la fin de la période contrôlée des études pour une partie d'entre eux ; 2,6 % des patients avec un taux élevé d'anticorps n'ont pas eu d'amélioration de la glycémie alors que 1,6 % des patients sans anticorps n'ont pas non plus présenté d'amélioration de la glycémie.Les patients avec anticorps anti-exénatide ont tendance à présenter plus de réactions au site d'injection (par exemple : rougeur de la peau et démangeaison), en revanche, les taux et les types d'effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les patients sans anticorps anti-exénatide. Au cours de l'étude de 30 semaines et des deux études de 26 semaines, l'incidence des réactions au site d'injection potentiellement immunogènes (le plus souvent prurit avec ou sans érythème) était de 9 % chez les patients traités par BYDUREON. Ces réactions étaient moins fréquemment observées chez les patients sans anticorps (4 %) comparé aux patients avec anticorps (13 %), avec une incidence plus grande chez ceux avec un taux d'anticorps plus élevé. L'étude d'échantillons sanguins avec anticorps anti-exénatide n'a montré aucune réaction croisée significative avec des peptides endogènes similaires (glucagon ou GLP-1).**Perte de poids rapide** Dans une étude à 30 semaines, approximativement 3 % (n=4/148) des patients traités par BYDUREON ont présenté au moins une période de perte de poids rapide (perte de poids supérieure à 1,5 kg/semaine enregistrée entre deux visites d'étude consécutives).**Augmentation de la fréquence cardiaque** Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque (FC) de 2,6 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (74 bpm) a été observée lors de l'analyse poolée des études cliniques avec BYDUREON. Quinze pour cent des patients traités par BYDUREON ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm ; environ 5% à 10% des patients au sein des autres groupes de traitement ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **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@tag.afmps.be.**Luxembourg** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments , Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **5.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** AstraZeneca AB -SE-151 85 Södertälje -Suède **6.NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/11/696/001-002 EU/1/11/696/003-004 **7.STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8.DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 12-2015

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

INNOVATIONS EN PNEUMOLOGIE PÉDIATRIQUE QUE RETENIR DE 2015 ?

En février 2016, l'Ivacaftor (Kalydeco®) sera disponible et remboursé en Belgique, chez des patients âgés d'au moins 6 ans, présentant au moins une copie de certaines mutations de classe III (3% des patients belges). Chez ces patients, cette médication orale très coûteuse (248.000 €/an) restaure partiellement l'activité de la protéine CFTR et entraîne dans la plupart des cas des bénéfices cliniques substantiels, en termes notamment de fonction respiratoire et de nutrition. Parallèlement, le taux de chlorure dans la sueur baisse en moyenne presque de moitié. Le clinicien doit avoir en mémoire la possibilité de multiples interactions médicamenteuses.

O. Lebecque (1), V. Godding (2), P. Lebecque (2)

Mots-clés

Mucoviscidose, Ivacaftor, CFTR

Your money or your life? - Kalydeco®: a milestone towards the "cure" of cystic fibrosis

From February 1st 2016 on, Ivacaftor (KALYDECO™) will be reimbursed in Belgium for the treatment of cystic fibrosis (CF) in patients aged 6 years and older carrying at least one of nine well characterized gating (Class III) cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations, which account for approximately 3% of Belgian CF patients. In most of these patients, this very expensive oral drug (248,000 €/year) substantially improves lung function, lowers sweat chloride levels, and improves body weight by targeting the primary defect, thus representing a fundamental shift in the way the disease is managed. However, clinicians should be aware of the drug's potential for numerous drug interactions.

Key words

Cystic fibrosis, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), ivacaftor

What is already known about the topic?

Ivacaftor is able to activate the cystic fibrosis-associated mutant CFTR protein provided that it is localized on the epithelial cell membrane.

What does this article bring up for us?

Special attention should be paid to drug interactions given that it proves crucial to avoid both wasting money and taking risks!

SOMMAIRE

**VERS UN TRAITEMENT « CURATIF »
DE LA MUCOVISCIDOSE – KALYDECO® :
« LA BOURSE OU LA VIE ? »**

Docteur Olivier Lebecque (1), Professeure Véronique Godding (2), Professeur Patrick Lebecque (2)

AFFILIATIONS

- (1) CHU Dinant Godinne | UCL Namur, Service de radiologie, Godinne: Avenue G.Thérassé 1, B-5530 Yvoir, Belgium
- (2) Unité de Pneumologie pédiatrique & Mucoviscidose, Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 10, B-1200 Brussels, Belgium

CORRESPONDANCE

Professeur Patrick Lebecque, MD, Ph D
Tel.: +32 2 7641939, Fax: +32 2 7648906
Patrick.Lebecque@uclouvain.be

Que savons-nous à propos ?

L'ivacaftor est capable d'activer la protéine CFTR défectueuse dans la mucoviscidose dès lors qu'elle est présente au niveau de la membrane des cellules épithéliales.

Que nous apporte cet article ?

Attention aux interférences médicamenteuses : ne ni gaspiller ni prendre de risque !

VERS UN TRAITEMENT « CURATIF » DE LA MUCOVISCIDOSE – KALYDECO® : « LA BOURSE OU LA VIE ? »

O. Lebecque, V. Godding, P. Lebecque

Introduction

En Belgique, la mucoviscidose affecte près d'un nouveau-né sur 3.000. Le traitement actuel reste symptomatique. Basé sur une meilleure compréhension de la maladie, il a considérablement amélioré son pronostic mais il est complexe, coûteux et prend beaucoup de temps (presque 2H/jour en moyenne). Trouver un traitement plus « fondamental » de l'atteinte pulmonaire qui conditionne presque toujours le pronostic est une nécessité. Il y a un peu plus de 2 ans, était saluée dans cette revue la découverte de l'Ivacaftor (KALYDECO®) qui, isolément, semblait ne devoir concerner que quelques pourcents des patients à l'échelle mondiale (0.2% en Belgique ...) mais pouvoir constituer un jalon dans cette voie. Le lecteur est renvoyé à cet article (1) pour plus de détails sur ce contexte.

Brèvement, l'approche privilégiée depuis plus de 10 ans était le développement de molécules qui en fonction du type de mutations présentées par chaque patient apparaîtraient capables de rétablir partiellement ou d'améliorer au niveau des cellules épithéliales la fonction de la protéine CFTR, défectueuse dans la mucoviscidose. À ce jour, près de 2.000 mutations du gène CFTR ont été répertoriées. Selon leurs conséquences sur la protéine CFTR pour laquelle code ce gène, les plus fréquentes d'entre elles ont pu être catégorisées selon 6 classes. Contrairement aux classes III à VI, les mutations de classes I (absence de synthèse) et II (destruction prématurée d'une protéine bancale par les mécanismes intracellulaires de contrôle de qualité) ne permettent pas ou pratiquement pas de présence de la protéine CFTR au niveau du pôle apical des cellules. La seule mutation très fréquente du gène CFTR est une mutation de classe II (F508del : 85% des patients Belges sont porteurs d'au moins une copie de cette mutation). Une même mutation peut relever de plusieurs classes. La plupart des mutations sont extrêmement rares et on ignore de quelle(s) classe(s) elles relèvent. La mutation G551D est le prototype des mutations de classe III (une protéine CFTR bancale atteint le pôle apical des cellules mais elle est inopérante et ne joue notamment pas son rôle de canal pour l'ion chlorure). Chez des patients âgés de plus de 11 ans et porteurs d'au moins une copie de cette mutation, l'administration d'Ivacaftor se révélait capable d'améliorer le VEMS rapidement (endéans les 2 semaines) et substantiellement (de 10% de la valeur prédite en moyenne), entraînant également une nette prise de poids, une réduction de 55% des exacerbations sur une période de 48 semaines, une amélioration très significative du volet respiratoire d'un questionnaire évaluant la qualité de vie et – ce qu'aucun autre traitement n'est capable de faire – une réduction moyenne de 48 mmol/L du taux de chlorure dans la sueur, lequel se normalisait près d'une fois sur deux. En dépit de ces résultats spectaculaires, les incertitudes et limitations ne manquaient pas, pour la plupart encore

d'actualité : peu de recul quant à l'efficacité et la tolérance, pas d'expérience chez le très jeune enfant (a priori le plus à même de profiter d'un tel traitement ; ce qui est détruit est détruit), mécanisme d'action mal élucidé, coût opaque et très élevé.

Le premier février 2016, ce traitement sera disponible et remboursé en Belgique, chez les patients âgés d'au moins 6 ans, pesant au moins 25 kg et porteurs d'au moins une copie de mutation de classe III parmi une liste de 9. Les patients éligibles prendront 1 comprimé de 150 mg matin et soir. Chaque comprimé coûte 340 € (traitement annuel : plus de 248.000 € par patient). Les lignes qui suivent ne concernent que l'usage de l'Ivacaftor seul, sans entrer donc dans le domaine des combinaisons entrevues avec d'autres modulateurs pour remédier surtout aux conséquences de la mutation F508del. Elles résument ce qui a tout récemment été appris sur le sujet, évoquent les perspectives qui se dessinent et précisent des aspects pratiques de ce traitement très coûteux qui expose à de multiples interférences médicamenteuses.

Quoi de neuf depuis 2013 ?

Au cours des 30 derniers mois, pas moins de 160 publications référencées sur Pubmed ont été publiées au sujet de l'Ivacaftor. En dehors de celles inspirées par la question du prix qui fait scandale (2), on retient quelques observations anecdotiques et des études plus structurées. Toutes vont dans un même sens : efficacité de l'Ivacaftor dans les indications actuellement consensuelles et bonne tolérance de la médication. Des case-reports suggèrent un possible effet favorable sur la sécrétion d'insuline ou sur une éventuelle stéatose hépatique. Un auteur décrit l'amélioration marquée sous Ivacaftor d'un patient porteur de la mutation P67L, qui est une mutation de classe IV. Plusieurs études ont concerné les patients porteurs d'au moins une copie de la mutation G551D. L'efficacité et la bonne tolérance de l'Ivacaftor ont été documentées chez des patients sévèrement atteints (VEMS < 40% pr) (3) mais aussi chez l'enfant de 6 à 11 ans (4), la mesure de l'indice de clearance pulmonaire (LCI) apparaissant ici un outil d'évaluation sensible lorsque le VEMS est bien préservé (5). Avec un recul de 3 ans, la bonne tolérance (6) et le maintien de l'efficacité du traitement (7) ont été étayés. L'amélioration des paramètres nutritionnels a été précisée (8), comme celle de la qualité de vie (9). D'autres bénéfices ont maintenant été décrits, en termes d'imagerie (CT-scann) des sinus (10) ou du thorax (11) mais aussi de microbiologie: diminution de la fréquence d'isolement du *Pseudomonas aeruginosa* au niveau des prélèvements respiratoires (12). Barry *et al.* (13) ont montré l'absence de corrélation utile entre la diminution du taux de chlorure notée sous Ivacaftor et l'augmentation du VEMS.

L'intérêt potentiel de l'lvacaftor a été prédit in vitro pour d'autres mutations que G551D (14), confirmé en clinique pour 8 autres mutations de classe III (15) et - dans une bien moindre mesure - chez des patients porteurs de la mutation R117H, le bénéfice étant alors pratiquement réservé à ceux portant cette mutation sur un background 5T (16).

À ce jour, aucune étude de « désescalade » du traitement symptomatique n'a été menée. Or, le faire, en commençant par les séances de kinésithérapie si longues et fastidieuses, devrait être une priorité chez les patients présentant peu ou pas de bronchectasies.

Étapes suivantes ?

En novembre 2015, l'agence européenne du médicament a donné son approbation à une extension des indications de l'lvacaftor seul aux jeunes enfants (2 - <6 ans) porteurs d'une mutation de classe III parmi la liste des 9 mais aussi aux adultes (≥ 18 ans) porteurs de la mutation R117H, ouvrant la porte à des négociations sur les prix à l'échelon national. Si la première indication semble simplement logique, la seconde se révélera problématique, surtout dans des pays comme la Belgique et la France où R117H est presque toujours associé à un background 7T et résulte alors très rarement en une atteinte respiratoire importante. En 2016, la firme prévoit de débiter une étude chez le nourrisson porteur de l'une des mutations de classe III agréées. La dose sera ici ajustée en fonction du poids et la médication administrée sous forme de granules à mélanger à des liquides.

Enfin, la compagnie Vertex a soumis tout récemment à la FDA (USA) une demande d'approbation pour usage dès l'âge de 2 ans chez les patients porteurs d'une mutation de classe IV ou V parmi une liste de 23 (2789+5G- > A, 3849+10kbC- > T, 3272-26A- > G, 711+3A- > G, A455E, D110E, D110H, D1152H, D1270N, D579G, E56K, E831X, F1052V, F1074L, L206W, P67L, R1070W, R117C, R347H, R352Q, R74W, S945L, S977F). Cette démarche-là n'est donc que très préliminaire.

Si elle devait aboutir, elle concernerait potentiellement 8% des patients suivis à St Luc (n>200). Et il n'est pas exclu qu'une quinzaine de patients supplémentaires puissent un jour apparaître comme candidats potentiels à un traitement par l'lvacaftor seul. Il s'agirait sans doute pour l'essentiel de patients porteurs de mutations plus rares et dont la fonction pancréatique exocrine est préservée (ce qui traduit le plus souvent la présence d'une mutation de classe IV ou V), mais aussi notamment de quelques patients porteurs d'une mutation de classe III non encore identifiée ou reconnue comme telle. Dans ces situations, un équilibre parfois délicat serait à trouver entre le bénéfice escompté, s'il se confirme, et le coût du traitement.

Aspects pratiques et interférences médicamenteuses

Les gélules ont une durée de conservation de l'ordre de 3 ans et doivent être conservées à une température inférieure à 30° C. L'absorption de l'lvacaftor est trois fois meilleure si la médication est ingérée en même temps que des aliments gras (fromage, lait entier, poisson gras, avocat, barre chocolatée ...). Parmi les effets secondaires, une fréquente augmentation des transaminases justifie leur suivi systématique, rapidement espacé. Certains patients se plaignent de vertiges qui disparaîtront mais peuvent contre-indiquer temporairement la conduite d'un véhicule. De rares cas d'opacification partielle du cristallin ont été rapportés chez l'enfant, sans répercussion sur la vision. Faute de données, l'lvacaftor est en principe actuellement évité pendant la grossesse et l'allaitement.

La métabolisation se fait essentiellement au niveau du foie de telle sorte qu'une hépatopathie sévère peut restreindre l'indication de ce médicament. Le cytochrome P450 et plus précisément les isoenzymes CYP3 A jouent un rôle important dans la dégradation de l'lvacaftor et de son principal métabolite, également actif. Les substances qui inhibent CYP3 A exposent à un ralentissement de

Tableau 1. Exemples d'interférences médicamenteuses avec l'lvacaftor

Mécanisme en cause et conséquences	Attitude	Médications
1. Compétition pour la dégradation par Cyp3A : risque d'intoxication si la marge thérapeutique est étroite	Prudence ++ ou évitement	Benzodiazépines (midazolam, triazolam, zolpidem)
2. Inhibiteurs de Cyp3A : risque de surdosage d'lvacaftor	Évitement (aisé)	Jus de pamplemousse ou d'orange amère
	Évitement si possible	Antifongiques oraux (Itraconazole, fluconazole ...), Clarithromycine, érythromycine, télichromycine (Dexaméthasone ou prednisone à fortes doses)
3. Inducteurs de Cyp3A : risque de sous-dosage d'lvacaftor	Évitement	Rifampicine, rifabutine Phénobarbital, phénytoïne Carbamazépine, millepertuis

l'élimination de l'ivacaftor et imposent des posologies réduites. Inversement, les substances qui induisent une activité accrue de CYP3A exposent à une élimination accélérée de l'ivacaftor (tableau 1). Par ailleurs, l'usage d'ivacaftor impose une prudence particulière vis-à-vis de médicaments comme les benzodiazépines dont la dégradation peut être ralentie (par compétition pour les CYP2C9, CYP3A et la glycoprotéine P). En pratique, comme l'indication et la surveillance sont réservées aux pédiatres et pneumologues des 7 centres de référence belges de la mucoviscidose, il importe surtout au médecin généraliste ou au pédiatre de se rappeler l'existence de nombreuses interférences médicamenteuses et d'éviter en particulier de prescrire les antifongiques oraux (itraconazole, fluconazole ...), la clarithromycine et l'érythromycine qui risquent d'exposer à des taux trop élevés d'ivacaftor. Pour la même raison, jus de pamplemousses ou d'oranges amères sont évités. À noter que l'azithromycine, souvent prescrite dans la mucoviscidose, ne pose pas problème. Parmi les substances qui risquent d'atténuer le bénéfice de l'ivacaftor, réduisant parfois presque d'un facteur 10 sa concentration dans le sang, figurent notamment la rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis.

Recommandations pratiques

- Actuellement, l'ivacaftor n'est indiqué que chez quelques pourcents des patients belges atteints de mucoviscidose. Il représente pour eux un médicament très important. Son prix est exorbitant. Son usage doit être optimal.
- L'ivacaftor expose à de multiples interférences médicamenteuses. En médecine générale, il importe notamment d'éviter d'y ajouter clarithromycine, érythromycine et antimycotiques oraux (azoles).

Références

1. Van Lier Z, Godding V, Lebecque P. Ivacaftor et mucoviscidose : le tournant ? *Louvain Med* 2012; 131 (10): 622-628.
2. Ferkol T, Quinton P. Precision Medicine: At What Price? *Am J Respir Crit Care Med* 2015 ; 192(6):658-9.
3. Taylor-Cousar J, Niknian M, Gilmartin G, Pilewski JM; for the VX11-770-901 investigators. Effect of ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation: Safety and efficacy in an expanded access program in the United States. *J Cyst Fibros* 2016 ; In Press, Available online 11 February 2015.
4. Davies JC1, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstone MS, Munck A *et al.* Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 ; 187(11):1219-1225.
5. Davies J, Sheridan H, Bell N, Cunningham S, Davis SD, Elborn JS. 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.
6. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griesse M, Konstan MW, Wainwright C *et al.* Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med* 2014; 2(11):902-910.
7. 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.
8. Borowitz D, Lubarsky B, Wilschanski M, Munck A, Gelfond D, Bodewes F *et al.* Nutritional Status Improved in Cystic Fibrosis Patients with the G551D Mutation After Treatment with Ivacaftor. *Dig Dis Sci* 2016 ; 61(1):198-207.
9. Quittner A, Suthoff E, Rendas-Baum R, Bayliss MS, Sermet-Gaudelus *et al.* Effect of ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation: patient-reported outcomes in the STRIVE randomized, controlled trial. *Health Qual Life Outcomes* 2015 ; 13:93.
10. Sheikh SI, Long FR, McCoy KS, Johnson T, Ryan-Wenger NA, Hayes D Jr. Ivacaftor improves appearance of sinus disease on computerised tomography in cystic fibrosis patients with G551D mutation. *Clin Otolaryngol* 2015 ; 40(1):16-21.
11. 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.
12. Heltshe SL, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Khan U, Baines A, Ramsey BW *et al.* Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor. *Clin Infect Dis* 2015; 60(5):703-712.
13. Barry PJ, Jones AM, Webb AK, Horsley AR. Sweat chloride is not a useful marker of clinical response to Ivacaftor. *Thorax* 2014 ; 69(6):586-587.
14. Van Goor F, Yu H, Burton B, Hoffman BJ. Effect of ivacaftor on CFTR forms with missense mutations associated with defects in protein processing or function. *J Cyst Fibros* 2014 ; 13(1):29-36.
15. 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.
16. 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.

INNOVATIONS EN CHIRURGIE COLORECTALE QUE RETENIR DE 2015 ?

Cette année aura été marquée par le début de la chirurgie colorectale assistée par robot au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc.

La chirurgie assistée par robot est une technique chirurgicale nouvelle qui a été mise au point pour pallier les limitations techniques de la chirurgie laparoscopique. En effet, contrairement aux instruments rectilignes et rigides de la laparoscopie classique, les bras du robot ainsi que ses instruments permettent des mouvements imitant parfaitement ceux du poignet et de la main du chirurgien. Associées à une vision 3D du champ opératoire, à un grossissement de 10 fois et à un filtrage du tremblement physiologique, ces caractéristiques, et d'autres encore, sont la clé d'une chirurgie mini-invasive extrêmement précise et sûre.

R. Bachmann, D. Léonard, N. Abbes Orabi, Ch. Remue, A. Kartheuser

Mots-clés

Chirurgie colorectale assistée par robot, année 2015, chirurgie mini-invasive

Colorectal surgery in the robotic era

The year 2015 has been marked by the initiation of robotic-assisted colorectal surgery at the *Cliniques universitaires Saint-Luc*.

Robotic surgery is a new surgical technology, which attempts to overcome the technical limitations of laparoscopic surgery. Contrary to the rectilinear and rigid instruments used in classical laparoscopy, the robot's arms and instruments allow for intuitive movements that perfectly mimic those of the surgeon's wrist and hand. Along with the 3D magnified vision of the operating field and filtering of physiological tremor, these features in addition to others are key to the precision and safety of minimally invasive surgery.

Key words

Robotic-assisted colorectal surgery, year 2015, minimally invasive surgery

SOMMAIRE

LA CHIRURGIE COLORECTALE À L'ÈRE DE LA ROBOTIQUE

*Docteur Radu Bachmann, Professeur Daniel Léonard,
Docteur Nora Abbes Orabi, Docteur Christophe Remue,
Professeur Alex Kartheuser*

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Unité de Chirurgie Colorectale, Service de Chirurgie et Transplantation Abdominale, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Professeur Alex Kartheuser
alex.kartheuser@uclouvain.be

LA CHIRURGIE COLORECTALE À L'ÈRE DE LA ROBOTIQUE

R. Bachmann, D. Léonard, N. Abbès Orabi, Ch. Remue, A. Kartheuser

INTRODUCTION

La chirurgie assistée par le robot est une technique chirurgicale relativement nouvelle qui a été mise au point pour pallier les limitations techniques de la chirurgie laparoscopique.

Dans la première partie, les principaux développements et progrès de la chirurgie colorectale sont rappelés pour décrire ensuite l'apport de la chirurgie robotique dans ce domaine. Les avantages et inconvénients de cette approche sont mis en exergue. L'expérience initiale au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc du robot en chirurgie colorectale est présentée.

A. Développements des voies d'abord en chirurgie colorectale

En 1990, un certain nombre de pionniers a introduit et développé **la chirurgie laparoscopique**, qui s'est irrévérablement et progressivement répandue de par le monde pour toutes les disciplines de la chirurgie abdominale : hépatobiliaire d'abord, oeso-gastro-duodénale et pariétale ensuite et enfin, colorectale.

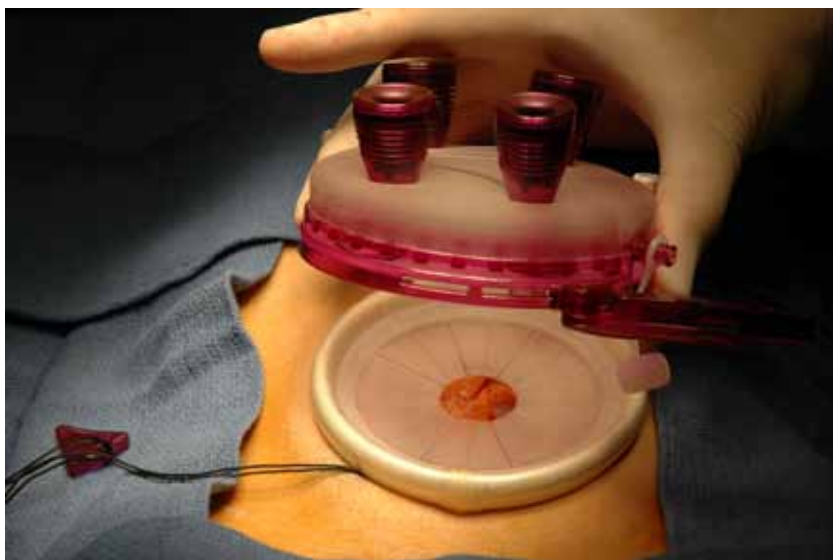
La laparoscopie s'est rapidement implantée en raison de ses avantages manifestes pour le patient : réduction du traumatisme pariétal, réduction de la douleur et de l'iléus post-opératoire, récupération plus rapide et avantage esthétique évident.

Dans notre centre par exemple, le programme de chirurgie colorectale laparoscopique a débuté en 1992. La laparoscopie a été appliquée pour les différentes interventions colorectales, et ce, y compris pour des procédures très complexes comme la coloproctectomie totale (CPT) avec construction d'un réservoir iléal et anastomose iléo-anale (AIA) pour recto-colite ulcéro-hémorragique (RCUH) ou polyposse adénomateuse familiale (PAF). Actuellement plus de 70% de nos patients sont opérés par laparoscopie avec un taux de conversion relativement faible.

Au cours des années 2000, le défi technique a été poussé plus loin encore par le passage de la laparoscopie à trocars multiples à **la chirurgie par trocart unique** ou **SILS** (Single Incision Laparoscopic Surgery) avec petite incision (3-4 cm) au niveau du futur site d'extraction de la pièce opératoire de colectomie. (Fig. 1-2)

Mais le souci de réduire le traumatisme chirurgical a aussi été un moteur du développement des voies d'abord par « orifices naturels ». Ainsi, un développement technique majeur a été la « **Transanal Endoscopic Microsurgery** » ou « TEM », une technique endoscopique par voie transanale offrant une vision binoculaire et donc en « 3D », avec un grossissement optique de 6 fois, sous pneumo-rectum et avec des instruments longs permettant de remonter jusqu'à la jonction recto-sigmoïdienne et au sigmoïde distal.

Figure 1-2. Chirurgie laparoscopique par trocart unique ou SILS (Single Incision Laparoscopic Surgery) avec petite incision (3-4 cm)



D'autre part, la technique du TME (Total Mesorectal Excision) de Heald par voie transanale est de plus en plus utilisée pour surmonter les difficultés de la dissection du 1/3 inférieur du rectum, surtout chez l'homme, au bassin étroit, avec surcharge pondérale et tumeur rectale volumineuse. Il s'agit des techniques trans-anales ou TAMIS (Trans-Anal Minimally Invasive Surgery), qui se répandent actuellement.

B. Passage de la laparoscopie, du SILS et du TAMIS à la chirurgie robotique : pourquoi franchir le pas ?

L'expertise acquise en chirurgie laparoscopique est telle qu'il n'y a aucune raison évidente pour l'abandonner ou l'adapter au bénéfice du robot. Alors pourquoi franchir ce pas en 2015 ?

L'objectif de notre Unité de Chirurgie Colorectale est d'adapter, d'associer à terme la technique robotique aux abord chirurgicaux par trocart unique, que ce soit le SILS pour la voie d'abord abdominale ou le TAMIS pour la voie d'abord périnéale.

C. Description de la technique robotique

Le robot, baptisé « da Vinci » en l'honneur de Léonard de Vinci qui a inventé le premier robot, se compose d'une console ergonomique pour le chirurgien et d'un dispositif côté patient équipé de trois ou quatre bras manipulateurs: un pour la caméra 3D haute définition, les trois autres pour les instruments miniatures articulés glissés dans les trocars, comme pour une coelioscopie normale.

Les bras manipulateurs, avec instruments « EndoWrist », possèdent sept degrés de liberté, similaires au poignet humain et offrant une articulation de 180° et 720° de rotation. (Fig. 3-5 ; avec l'aimable permission du Prof. R. Bergamaschi)

Le chirurgien opère à partir d'une console qui comporte deux commandes manuelles, avec à ses pieds sept pédales et à l'écran une image agrandie et en 3D du champ opératoire. (Fig. 6-7) Avec ses manettes, le chirurgien dirige les instruments. Les mouvements des doigts, des bras mais aussi des poignets, réalisés par le chirurgien à la console de commande du robot sont miniaturisés et reproduits avec une précision extrême par les instruments chirurgicaux dans l'abdomen du patient.

D. Développement au niveau international

Dès 2000, des expérimentations sont organisées partout dans le monde. En 2001, les premières opérations sont réalisées à l'aide du da Vinci. En juillet 2000, puis en juin 2001, la Food and Drug Administration (FDA) autorise l'utilisation du da Vinci aux États-Unis pour un certain nombre d'opérations: cholécystectomie, prostatectomie etc.

En mars 2001, Santé Canada approuve l'usage du da Vinci pour les opérations de l'abdomen et du thorax.

Figure 3-5. Les bras du robot reproduisent la dextérité de l'avant-bras et du poignet du chirurgien sur le site opératoire, redonnant une mobilité complète dans toutes les dimensions de l'espace, comme c'était le cas en chirurgie ouverte

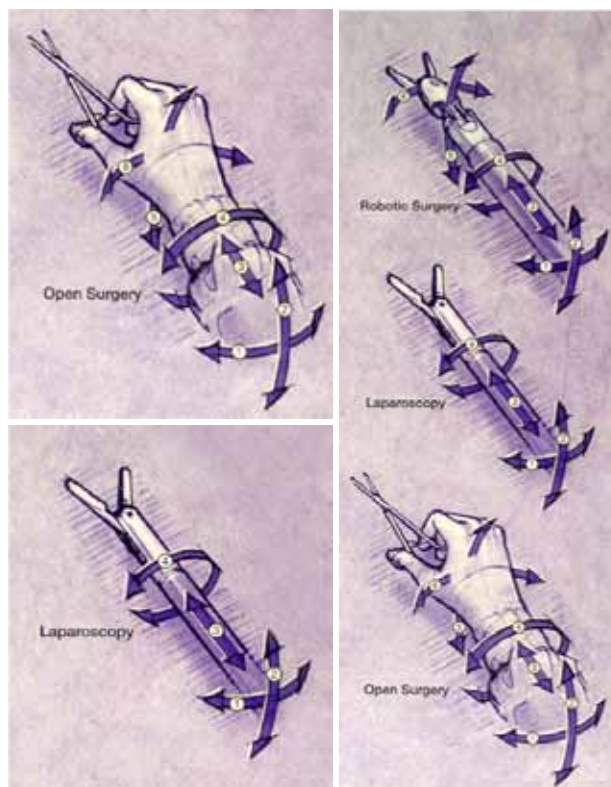


Figure 6-7. Les mouvements réalisés par le chirurgien à la console de commande du robot sont miniaturisés et reproduits avec une précision extrême par les instruments chirurgicaux dans l'abdomen du patient



Figure 8. Évolution de l'implémentation du robot au niveau international (1999-2013)



Près de 1400 exemplaires ont été acquis début 2010, dont plus de 1000 aux États-Unis. En avril 2011, Intuitive Surgical, la société productrice, indique que 1750 exemplaires sont en service dans le monde. En 2013, il y en avait 3500 de par le monde, 2344 aux États-Unis, 586 en Europe, 215 en Japon et 332 dans le reste du monde. (Fig. 8)

Initialement utilisé en urologie et en gynécologie, le robot a vu ses indications s'élargir à la chirurgie thoracique, digestive, ORL, cervico-faciale et vasculaire.

En Belgique, l'utilisation du robot en chirurgie colorectale en 2014-2015 connaît une évolution assez hésitante avec un seul centre qui a réalisé plus de 20 interventions. Aux Cliniques universitaires Saint-Luc, notre équipe a réalisé 14 interventions depuis le début dans la chirurgie robotique en octobre 2015.

E. Revue de la littérature

S'il y a des avantages nets à l'utilisation du robot du point de vue de la technique chirurgicale, la littérature ne montre pas encore d'avantages par rapport à la laparoscopie. Ceci est sans doute lié à la période d'apprentissage pour tous les chirurgiens colorectaux en robotique.

Plusieurs études ont rapporté la faisabilité et la sécurité de la proctectomie avec exérèse totale du mésorectum (TME) pour cancer du rectum par laparoscopie assistée par robot en termes de résultats oncologiques.¹⁻⁵

Plusieurs revues systématiques et méta-analyses ont comparé les résultats des interventions par robot par

rapport à la laparoscopie classique pour cancer du rectum.⁵⁻¹³

Ces études montrent une différence significative en faveur de la laparoscopie classique en termes de coût et de durée opératoire et en faveur de la laparoscopie assistée par robot en termes de morbidité. Néanmoins, en analysant les études randomisées seules, on ne décèle pas d'avantage clair en terme de morbidité.¹³

Ces études indiquent aussi qu'il n'y a pas de différence nette pour la durée d'hospitalisation.^{5, 10}

En raison du manque de données issues d'essais prospectifs randomisés contrôlés pour soutenir la chirurgie assistée par robot pour cancer du rectum, l'essai international « RObotic versus LAParoscopic Resection for Rectal cancer – ROLARR » a été conçu pour répondre à cette question. Il s'agit d'une étude internationale, multicentrique, prospective, randomisée, contrôlée, en simple aveugle, de la chirurgie robotique assistée par rapport à la chirurgie laparoscopique pour le traitement curatif du cancer du rectum. Les principaux résultats à court terme, incluent l'évaluation de la facilité technique de l'opération et l'amélioration des résultats oncologiques. En outre, une évaluation de la qualité de vie et l'analyse du rapport coût-efficacité seront effectuées. Les résultats à long terme porteront sur les aspects oncologiques de la maladie, l'analyse de la survie globale et sans maladie et le taux de récurrence locale à 3 ans de suivi. Ces résultats sont actuellement en cours d'analyse.

Courbe d'apprentissage

La vision 3D permet de recréer les conditions visuelles proches de la voie ouverte et les mouvements réalisés à la console correspondent à ceux obtenus dans le champ opératoire, sans l'effet pivot qui rend difficile l'apprentissage de la coelio-chirurgie classique. Les mouvements des instruments, très proches de ceux de la main, participent au raccourcissement de la courbe d'apprentissage, surtout pour des chirurgiens novices en coelioscopie. La courbe d'apprentissage en chirurgie rectale robotique est beaucoup plus courte que la longue courbe d'apprentissage de la laparoscopie classique.¹⁴ On estime la courbe d'apprentissage à une vingtaine de cas.¹⁵ Une étude de Barrie et al. publiée dans *Annals of Surgical Oncology* montre que pour le robot, la courbe d'apprentissage serait de 15 à 30 procédures alors que la learning curve pour le passage de la laparotomie à la laparoscopie est bien plus élevée.¹⁶

La durée opératoire

La littérature met en avant une durée opératoire plus longue de la chirurgie robotique, qui peut être surmontée par une expérience accrue.^{14, 17-19}

Taux de conversion

Les études qui ont comparé le robot à la chirurgie laparoscopique ont montré une diminution significative du taux de conversion,^{3, 5, 8, 20-22} avec un taux de conversion allant de 0% à 10% par rapport à un taux de conversion allant jusqu'à 34% comme dans le MRC CLASSICC trial.²³ Ces chiffres montrent bien l'efficacité du robot pour les cas techniquement difficiles. Les raisons décrites pour les conversions sont la tumeur localement avancée, le mésorectum volumineux, l'IMC élevé, le bassin étroit, les traumatismes vasculaires, les adhérences des interventions antérieures et les limites des instruments laparoscopiques. Les résultats préliminaires de l'étude ROLARR, présentés au congrès l'American Society of Colorectal Surgeons en 2015, parlent d'un taux de conversion global de 10,1%, 12,2 % pour la laparoscopie et 8,1% pour la chirurgie robotique, mais sans atteindre une différence globale statistiquement significative. Par contre, dans une analyse dans ROLARR par sous-groupe pour la conversion, il y avait moins de conversions par robot pour les 3 groupes suivants :

- 1 Chez les hommes (8,7% versus 16 %),
- 2 Pour les résections antérieures très basses du rectum (7,2%, versus 13,3%)
- 3 Chez les obèses (18,9 % versus 27,8%).

Complications postopératoires

On a constaté que les paramètres cliniques relativement bien définis pour la chirurgie rectale ouverte ou laparoscopique, comme le sexe, la taille de la tumeur, la localisation de la tumeur et la radiochimiothérapie néo-adjuvante, représentent également des facteurs de risque des complications post-opératoires en chirurgie robotique pour cancer du rectum. En outre, les complications

de la chirurgie du cancer du rectum robotique étaient similaires à celles de la chirurgie rectale par une approche ouverte ou laparoscopique. La fuite anastomotique était la complication la plus fréquente après chirurgie rectale robotique, comme après chirurgie rectale ouverte.

Fistule anastomotique

La fistule anastomotique représente l'une des complications les plus redoutables après chirurgie pour cancer du rectum. Plusieurs études font état d'un taux de fuite accru pour le cancer du bas-rectum et chez les patients obèses, surtout s'ils reçoivent une radio-chimiothérapie néo-adjuvante avant chirurgie.

Des résultats sensiblement meilleurs ont été signalés en ce qui concerne les taux de fistules anastomotiques après une intervention robotique.²⁴

Les données suggèrent que la chirurgie rectale robotique pourrait offrir certains avantages supplémentaires chez les patients masculins et obèses, pour les cancers rectaux bas et en cas de RCT préopératoire.

Préservation des nerfs pelviens

Un article de Kim publié dans *Annals of Surgical Oncology* en 2014 a montré une diminution des troubles urinaires et sexuels après chirurgie du rectum par robot.²⁵ La méta-analyse de Lee et coll. montre de meilleurs résultats fonctionnels sur le plan urologique et sexuel.¹⁰

• Dysfonction sexuelle

Une dysfonction érectile est rapportée dans plusieurs études.²⁶⁻³¹ Patriiti et coll. signalaient un taux de dysfonction érectile de 5,5% et de 16,6% dans le groupe robotique et laparoscopique, sans différence statistique ($p > 0,05$).²⁸ Baek et coll. rapportaient une dysfonction érectile chez un patient du groupe robotique.²⁷ Une étude a observé une dysfonction érectile temporaire qui a récupéré rapidement à un mois après TME dans le groupe robot et 3 mois dans le groupe laparoscopie.²⁶ Une autre étude n'a pas identifié d'incidence des troubles sexuels au cours de la période de suivi.²⁹ Enfin, les méta-analyses de Xiong et coll. mentionnent une incidence plus basse de la dysfonction érectile dans le groupe robot.^{5, 8}

• Rétention urinaire

Plusieurs études ont rapporté des données sur la rétention urinaire.^{14, 19, 28-30, 32-37} Dans certaines études, aucun dysfonctionnement urinaire n'a été identifié dans le groupe robotique.^{19, 29, 35} Dans d'autres études, le taux de rétention urinaire médian variait de 2,6% dans le groupe robotique et de 2,4% dans le groupe laparoscopique, sans différence significative ($p > 0,05$).^{14, 28, 36} L'article de Yamaguchi et coll. montre une différence significative en faveur de la chirurgie robotique.³⁷

Incontinence fécale

Patriiti avait signalé des taux d'incontinence fécale de 2,7% et de 6,8% dans les groupes laparoscopiques et robotiques, sans différence significative entre les 2 groupes ($p > 0,05$).²⁸ Dans une seconde étude, aucun des 118 patients n'a eu cette complication dans aucun des deux groupes.²⁹

Résultats oncologiques

Pour le cancer du rectum, les études actuelles indiquent que le devenir oncologique à court et à moyen terme est le même pour le robot et pour la laparoscopie.^{3,4}

Les études n'ont pas décelé de différence entre robot et laparoscopie classique pour le nombre de ganglions réséqués.^{3, 4, 28, 32, 34, 38-41} Les méta-analyses de Xiong et coll. mentionnent un taux de marge de résection circonférentielle (MRC) positive en faveur des TME réalisées par robot.^{5,8} Ces études n'ont pas trouvé de différence significative pour la récurrence locale, la survie globale et la survie sans récurrence à 5 ans.⁴

En conclusion, la revue de littérature indique que la chirurgie rectale robotique est associée à une augmentation des coûts et l'allongement du temps opératoire, mais avec de faibles taux de conversion, même chez les personnes obèses, les tumeurs du rectum distal, et les patients qui ont eu une radio-chimiothérapie préopératoire, indépendamment de l'expérience du chirurgien. On note aussi une tendance à l'amélioration du taux de fuites anastomotiques, du taux de marge de résection circonférentielle positive et la préservation des nerfs autonomes, mais sans atteindre la signification statistique.²⁴

F. Avantages et désavantages du robot en chirurgie colorectale

F.1 Avantages pour le chirurgien

La vision en 3D offerte par le robot permet une dissection beaucoup plus fine et plus précise grâce à une meilleure vision des structures pelviennes, en particulier nerveuses.

En plus, la vision en relief combinée à un agrandissement de dix fois de l'image présente un « plus » extraordinaire, qui combine les avantages de la vue en laparoscopie conventionnelle et ceux de la vision oculaire directe en chirurgie ouverte.

En effet, en chirurgie colorectale, cet avantage est essentiel pour la chirurgie du cancer du rectum où les structures nerveuses ortho- et para-sympathiques doivent absolument être préservées pour éviter tout trouble nerveux urinaire ou sexuel post-opératoire irréversible.

Le deuxième avantage majeur de la chirurgie robotique est qu'elle permet des mouvements qui « miment » parfaitement le poignet du chirurgien et redonne ainsi **une mobilité complète** dans toutes les dimensions de l'espace, exactement comme c'était le cas en chirurgie ouverte.

Ensuite, le robot permet aussi **d'affiner le geste du chirurgien** en supprimant tout phénomène de tremblement physiologique fin.

De plus, l'apprentissage des sutures, surjets et nœuds intracorporels est beaucoup plus facile. C'est ce que les chirurgiens français ont appelé la « **démocratisation** » de la chirurgie.

Enfin, le travail à la console, en position assise, avec des réglages personnalisés, **améliore l'ergonomie de travail**

du chirurgien, qui se trouve dans une position optimale avec appui des avant-bras, augmentant encore la précision du geste.

Cette ergonomie parfaite pour le chirurgien va réduire sa fatigue au bénéfice d'une concentration meilleure et prolongée.

F.2 Avantages pour le patient

Ces différents avantages pour le chirurgien, vision en 3D, instruments multidirectionnels, suppression du tremblement fin et ergonomie de travail augmentée, entraîneront à terme de manière prévisible et inéluctable des retombées secondaires pour la qualité et la sécurité du geste chirurgical au bénéfice du patient.

F.3 Inconvénients « chirurgicaux » du robot

Tout comme pour la laparoscopie par rapport à la laparotomie, le chirurgien perd inévitablement **la sensibilité tactile** de sa main pour palper les organes, une tumeur, rechercher un plan anatomique, etc.

Des développements techniques sont actuellement en cours pour pallier cet inconvénient et verront le jour prochainement.

Un des inconvénients, qui peut même être un « danger » dans certaines situations, est **l'absence de retour de force**, avec le risque de lésion ou de déchirure par traction excessive sur un organe, de rupture d'un surjet en cours par tension excessive sur le fil ou plus grave, l'écrasement d'un organe contre un « billot dur » comme par exemple les parois osseuses pelviennes pour la chirurgie rectale.

Là aussi, des développements technologiques sont actuellement à l'étude pour pallier cet inconvénient.

F.4 Désavantages pour le patient

On ne peut pas parler de « désavantages » pour le patient, à part la durée actuellement plus longue des interventions opératoires, notamment lorsque le chirurgien n'est pas habitué au robot. Au-delà de la courbe d'apprentissage, les différences de durée opératoire en comparaison avec la laparoscopie devraient diminuer progressivement.

F.5 Coût du robot

Le coût actuel du robot est certainement la cause principale de son manque de développement et de vulgarisation.

Les deux raisons principales du coût très élevé actuel du robot, de sa maintenance et des instruments disposables sont :

- Le robot et le matériel attendant sont encore en pleine phase de développement, ce qui engendre des coûts aisément compréhensibles.

- Le monopole d'une seule société constructrice et distributrice empêche la concurrence et ses effets bénéfiques sur les coûts.

L'histoire du robot suivra très certainement celle de l'informatique avec ses ordinateurs volumineux, hors de prix et réservés seulement à certains grands centres. De plus, le développement actuellement en cours de nombreux modèles de robots va rompre le monopole d'une seule société. A ce moment-là, la diffusion sera rapide et le robot va se répandre dans tous les centres.

G. Formation à la chirurgie robotique

Les institutions académiques universitaires devront être prêtes à dispenser l'enseignement et les formations nécessaires pour l'utilisation du robot à plus grande échelle. Pour le moment, seules quelques opportunités de formation sont disponibles.

G.1 Apprentissage sur simulateur

Des programmes illimités sont et seront développés pour la chirurgie robotique avec tous ses avantages : vision en 3D, multi-directionnalité des instruments, suppression du tremblement, ergonomie parfaite du travail à la console.

A l'avenir, cet apprentissage sur robot sera un prérequis incontournable pour l'apprentissage de la chirurgie avant d'intervenir sur un premier patient. Plusieurs études montrent déjà la diminution du risque pour le patient mais aussi le raccourcissement considérable de la durée de l'apprentissage pour devenir performant.

Des systèmes de scores et d'évaluation permettront d'attribuer des certificats de formation à chaque niveau d'apprentissage.

G.2 Enseignement en salle d'opération : la double console

Le travail en double console est une opportunité d'apprentissage formidable et sans précédent, comparable à ce qui se fait pour l'aviation et pour le système « d'auto-école » pour la conduite d'un véhicule sur route. Le formateur suit pas à pas, avec exactement le même champ de vision, la progression du geste chirurgical et peut de surcroît en reprendre le contrôle immédiatement si nécessaire, sans aucun mouvement supplémentaire ni modification de l'installation.

H. Expérience au sein de l'unité de chirurgie colorectale

Avant d'implémenter ce programme aux Cliniques universitaires Saint-Luc, la priorité a été la formation de l'équipe impliquée.

Les chirurgiens ont suivi une formation multimodale « off-site », « on-site » et « on-line ». Egalement importante a été l'expérience pratique en visitant des centres d'expertise pour la chirurgie colorectale robotique, comme le Centre de Lutte contre le Cancer de Val d'Aurelle en France.

À ce jour, 14 patients avec un cancer colorectal et 3 patients avec troubles de la statique pelvienne ont bénéficié des interventions laparoscopiques à l'aide du robot sans aucune complication peropératoire, ni de conversion (Fig. 9-10). A cette date, aucun patient n'a nécessité une réintervention chirurgicale.

Figure 9-10. Chirurgie colorectale assistée par robot au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc



I. Conclusions et perspectives

Même si actuellement, il y a peu de preuves dans la littérature que le robot puisse conduire à de meilleurs résultats chirurgicaux, oncologiques ou fonctionnels, en se basant sur notre propre expérience, cette technique de pointe surpassera sans nul doute la laparoscopie conventionnelle à l'avenir pour certaines indications et pour certains patients sélectionnés, en s'inscrivant dans l'esprit de la chirurgie mini-invasive.

Dans ce contexte, la chirurgie laparoscopique n'aura été qu'un « passage obligé », le « chaînon manquant » entre la laparotomie et la chirurgie robotique, elle-même sans doute appelée un jour à être supplantée par une technologie nouvelle du futur.

Les centres académiques universitaires doivent avoir une vision de l'évolution à moyen et long terme et remplir d'emblée et pleinement leur rôle dans cette nouvelle ère de chirurgie robotique en chirurgie colorectale. Leur mission est d'apporter des idées nouvelles, d'innover, d'en évaluer la faisabilité, les avantages et les risques pour les patients, d'en préciser les indications avant diffusion, et enfin, d'en évaluer régulièrement les résultats.

J. Remerciements

Le projet de chirurgie colorectale assistée par robot n'aurait pas vu le jour sans le travail et l'implication de toute une équipe : Brigitte Crispin, Isabelle Duyck, Karina Lucas, Charlotte Craps, Clémentine Munyarugarama, Stéphanie Glesner et Nathalie Vieren. Toute l'équipe de l'Unité de Chirurgie Colorectale remercie le Service de Chirurgie Cardio-Vasculaire des Cliniques universitaires Saint-Luc pour son soutien.

RÉFÉRENCES

1. Baik SH, Kim NK, Lim DR, Hur H, Min BS, Lee KY. Oncologic outcomes and perioperative clinicopathologic results after robot-assisted tumor-specific mesorectal excision for rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(8):2625-32.
2. Bae SU, Saklani AP, Hur H, Min BS, Baik SH, Lee KY, et al. Robotic and laparoscopic pelvic lymph node dissection for rectal cancer: short-term outcomes of 21 consecutive series. *Ann Surg Treat Res* 2014; 86(2):76-82.
3. Speicher PJ, Englum BR, Ganapathi AM, Nussbaum DP, Mantyh CR, Migaly J. Robotic Low Anterior Resection for Rectal Cancer: A National Perspective on Short-term Oncologic Outcomes. *Ann Surg* 2015; 262(6):1040-5.
4. Park EJ, Cho MS, Baek SJ, Hur H, Min BS, Baik SH, et al. Long-term oncologic outcomes of robotic low anterior resection for rectal cancer: a comparative study with laparoscopic surgery. *Ann Surg* 2015; 261(1):129-37.
5. Xiong B, Ma L, Zhang C, Cheng Y. Robotic versus laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a meta-analysis. *J Surg*

Res 2014; 188(2):404-14.

6. Memon S, Heriot AG, Murphy DG, Bressel M, Lynch AC. Robotic versus laparoscopic proctectomy for rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(7):2095-101.
7. Trastulli S, Farinella E, Cirocchi R, Cavaliere D, Avenia N, Sciannameo F, et al. Robotic resection compared with laparoscopic rectal resection for cancer: systematic review and meta-analysis of short-term outcome. *Colorectal Dis* 2012; 14(4):134-56.
8. Xiong B, Ma L, Huang W, Zhao Q, Cheng Y, Liu J. Robotic versus laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a meta-analysis of eight studies. *J Gastrointest Surg* 2015; 19(3):516-26.
9. Broholm M, Pommergaard HC, Gogenur I. Possible benefits of robot-assisted rectal cancer surgery regarding urological and sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2015; 17(5):375-81.
10. Lee SH, Lim S, Kim JH, Lee KY. Robotic versus conventional laparoscopic surgery for rectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Treat Res* 2015; 89(4):190-201.
11. Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, Qin H, et al. Robot-assisted versus conventional laparoscopic surgery for colorectal disease, focusing on rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(12):3727-36.
12. Ortiz-Oshiro E, Sanchez-Egido I, Moreno-Sierra J, Perez CF, Diaz JS, Fernandez-Represa JA. Robotic assistance may reduce conversion to open in rectal carcinoma laparoscopic surgery: systematic review and meta-analysis. *Int J Med Robot* 2012; 8(3):360-70.
13. Lorenzon L, Bini F, Balducci G, Ferri M, Salvi PF, Marinozzi F. Laparoscopic versus robotic-assisted colectomy and rectal resection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2015; 31: 161-73.
14. Hellan M, Anderson C, Ellenhorn JD, Paz B, Pigazzi A. Short-term outcomes after robotic-assisted total mesorectal excision for rectal cancer. *Annals of surgical oncology* 2007; 14(11):3168-73.
15. Pigazzi A, Luca F, Patriiti A, Valvo M, Ceccarelli G, Casciola L, et al. Multicentric study on robotic tumor-specific mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(6):1614-20.
16. Barrie J, Jayne DG, Wright J, Murray CJ, Collinson FJ, Pavitt SH. Attaining surgical competency and its implications in surgical clinical trial design: a systematic review of the learning curve in laparoscopic and robot-assisted laparoscopic colorectal cancer surgery. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(3):829-40.
17. Koh DC, Tsang CB, Kim SH. A new application of the four-arm standard da Vinci (R) surgical system: totally robotic-assisted left-sided colon or rectal resection. *Surg Endosc* 2011; 25(6):1945-52.
18. Leong QM, Son DN, Cho JS, Baek SJ, Kwak JM, Amar AH, et al. Robot-assisted intersphincteric resection for low rectal cancer: technique and short-term outcome for 29 consecutive patients. *Surg Endosc* 2011; 25(9):2987-92.
19. Park JS, Choi GS, Lim KH, Jang YS, Jun SH. Robotic-assisted versus laparoscopic surgery for low rectal cancer: case-matched analysis of short-term outcomes. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(12):3195-202.
20. Baik SH, Kwon HY, Kim JS, Hur H, Sohn SK, Cho CH, et al. Robotic versus laparoscopic low anterior resection of rectal cancer: short-term outcome of a prospective comparative study. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(6):1480-7.
21. Baek SJ, Al-Asari S, Jeong DH, Hur H, Min BS, Baik SH, et al. Robotic versus laparoscopic coloanal anastomosis with or without intersphincteric resection for rectal cancer. *Surg Endosc* 2013; 27(11):4157-63.
22. Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, Pointner R, Granderath FA. Robot-assisted laparoscopic surgery of the colon and rectum.

Surg Endosc 2012; 26(1):1-11.

23. Guillaou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AMH, *et al.* Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet* 2005; 365(9472):1718-1726.
24. Scarpinata R, Aly EH. Does robotic rectal cancer surgery offer improved early postoperative outcomes? *Dis Colon Rectum* 2013; 56(2):253-62.
25. Kim CW, Kim CH, Baik SH. Outcomes of robotic-assisted colorectal surgery compared with laparoscopic and open surgery: a systematic review. *J Gastrointest Surg* 2014; 18(4):816-30.
26. Kim NK, Kang J. Optimal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: the Role of Robotic Surgery from an Expert's View. *J Korean Soc Coloproctol* 2010; 26(6):377-87.
27. Baek JH, Pastor C, Pigazzi A. Robotic and laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a case-matched study. *Surgical endoscopy* 2011; 25(2):521-5.
28. Patriti A, Ceccarelli G, Bartoli A, Spaziani A, Biancafarina A, Casciola L. Short- and medium-term outcome of robot-assisted and traditional laparoscopic rectal resection. *Jsls* 2009; 13(2):176-83.
29. Kwak JM, Kim SH, Kim J, Son DN, Baek SJ, Cho JS. Robotic vs laparoscopic resection of rectal cancer: short-term outcomes of a case-control study. *Dis Colon Rectum* 2011; 54(2):151-6.
30. Park SY, Choi GS, Park JS, Kim HJ, Ryuk JP. Short-term clinical outcome of robot-assisted intersphincteric resection for low rectal cancer: a retrospective comparison with conventional laparoscopy. *Surg Endosc* 2013; 27(1):48-55.
31. Kim JY, Kim NK, Lee KY, Hur H, Min BS, Kim JH. A comparative study of voiding and sexual function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for rectal cancer: laparoscopic versus robotic surgery. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(8):2485-93.
32. Kang J, Yoon KJ, Min BS, Hur H, Baik SH, Kim NK, *et al.* The impact of robotic surgery for mid and low rectal cancer: a case-matched analysis of a 3-arm comparison--open, laparoscopic, and robotic surgery. *Ann Surg* 2013; 257(1):95-101.
33. Fernandez R, Anaya DA, Li LT, Orcutt ST, Balentine CJ, Awad SA, *et al.* Laparoscopic versus robotic rectal resection for rectal cancer in a veteran population. *Am J Surg* 2013; 206(4):509-17.
34. Park JS, Choi GS, Lim KH, Jang YS, Jun SH. S052: a comparison of robot-assisted, laparoscopic, and open surgery in the treatment of rectal cancer. *Surgical endoscopy* 2011; 25(1):240-8.
35. Ng KH, Lim YK, Ho KS, Ooi BS, Eu KW. Robotic-assisted surgery for low rectal dissection: from better views to better outcome. *Singapore Med J* 2009; 50(8):763-7.
36. Kang J, Min BS, Park YA, Hur H, Baik SH, Kim NK, *et al.* Risk factor analysis of postoperative complications after robotic rectal cancer surgery. *World J Surg* 2011; 35(11):2555-62.
37. Yamaguchi T, Kinugasa Y, Shiomi A, Tomioka H, Kagawa H, Yamakawa Y. Robotic-assisted vs. conventional laparoscopic surgery for rectal cancer: short-term outcomes at a single center. *Surg Today* 2015; DOI 10.1007/s00595-015-1266-4
38. D'Annibale A, Pernazza G, Monsellato I, Pende V, Lucandri G, Mazzocchi P, *et al.* Total mesorectal excision: a comparison of oncological and functional outcomes between robotic and laparoscopic surgery for rectal cancer. *Surg Endosc* 2013; 27(6):1887-95.
39. Popescu I, Vasilescu C, Tomulescu V, Vasile S, Sgarbura O. The minimally invasive approach, laparoscopic and robotic, in rectal resection for cancer. A single center experience. *Acta Chir Iugosl* 2010; 57(3):29-35.
40. Baik SH, Ko YT, Kang CM, Lee WJ, Kim NK, Sohn SK, *et al.* Robotic tumor-specific mesorectal excision of rectal cancer: short-term outcome of a pilot randomized trial. *Surgical endoscopy* 2008; 22(7):1601-1608.
41. Cho MS, Baek SJ, Hur H, Min BS, Baik SH, Lee KY, *et al.* Short and long-term outcomes of robotic versus laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a case-matched retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(11):522.

XOLAIR®: CHANGER LA VIE

des patients souffrant

d'urticaire chronique spontanée (UCS)



Patients **UCS traités ≥ 6 mois**
avec **antihistaminique H1**

Score UAS7 ≥ 28 sous
antihistaminique H1 à **1x la dose**
maximale enregistrée*

Posologie remboursée:
Xolair® 300 mg toutes les
4 semaines

Formulaires de remboursement et UAS7:
www.dermatobf.be

Xolair®
omalizumab
La nouvelle façon de traiter l'UCS

Dénomination: Xolair 75 mg solution injectable. Xolair 150 mg solution injectable. **Composition :** Chaque seringue préremplie contient 75 mg, respectivement 150 mg d'omalizumab. L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique de l'ADN recombinant sur une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (mammifères). **Forme pharmaceutique :** Solution injectable. Solution claire à opalescente, de couleur légèrement jaune à brune. **Indications thérapeutiques:** Asthme allergique (75 mg et 150 mg solution injectable). Xolair est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans). Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants. **Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)** Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80% de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. **Enfants (de 6 ans à moins de 12 ans)** Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. **Urticaire chronique spontanée (150 mg solution injectable).** Xolair est indiqué, en traitement additionnel, dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1.

Posologie et mode d'administration. Le traitement par Xolair doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme persistant sévère ou de l'urticaire chronique spontanée. **Asthme allergique Posologie.** La dose et la fréquence d'administration adaptées de Xolair sont déterminées en fonction du taux initial d'IgE (UI/ml), mesuré avant le début du traitement, et du poids corporel (kg). Le taux d'IgE du patient devra être déterminé avant la mise en route du traitement par l'une des méthodes disponibles de dosage des IgE sériques totales afin de définir la dose à administrer. En fonction de ces mesures, une dose de 75-600 mg de Xolair en 1 à 4 injections pourra être nécessaire lors de chaque administration. Les patients qui présentent un taux d'IgE inférieur à 76 UI/ml sont moins susceptibles de tirer bénéfice du traitement. Les médecins prescripteurs devront s'assurer que les patients adultes et adolescents chez qui le taux d'IgE est inférieur à 76 UI/ml ainsi que les enfants (de 6 ans à moins de 12 ans) chez qui le taux d'IgE est inférieur à 200 UI/ml ont une réactivité significative *in vitro* (RAST) à un allergène perannuel avant de débuter le traitement. Voir le tableau 1 (dans la notice complète) pour la table de conversion et les tableaux 2 et 3 (dans la notice complète) pour les tables de détermination de la dose chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans). Les patients dont le taux initial d'IgE ou le poids corporel (kg) sont en dehors des valeurs limites figurant dans la table de détermination de la dose ne doivent pas être traités par Xolair. La dose maximale recommandée est de 600 mg d'omalizumab toutes les deux semaines. **Durée du traitement, surveillance et adaptations posologiques** Xolair est destiné à un traitement au long cours. Les études cliniques ont démontré qu'un délai d'au moins 12 à 16 semaines peut être nécessaire pour bénéficier de l'efficacité du traitement par Xolair. Après 16 semaines de traitement, l'efficacité du traitement devra être réévaluée par le médecin avant de poursuivre les injections. La décision de poursuivre Xolair après ces 16 semaines, ou par la suite, se basera sur l'observation d'une amélioration significative du contrôle de l'asthme. L'arrêt du traitement par Xolair entraîne généralement un retour à des taux élevés d'IgE circulantes et des symptômes associés. Les taux d'IgE totales peuvent être élevés au cours du traitement et peuvent le rester jusqu'à un an après l'arrêt du traitement. Par conséquent, un nouveau dosage du taux d'IgE au cours du traitement par Xolair ne peut pas être utilisé pour déterminer les doses à administrer. Après une interruption de traitement de moins d'un an, la dose à administrer sera déterminée sur la base du taux d'IgE sériques mesuré lors de la détermination de la dose initiale. Si le traitement par Xolair a été interrompu pendant un an ou plus, un nouveau dosage du taux d'IgE sériques totales pourra être réalisé pour déterminer la dose à administrer. En cas de variation importante du poids corporel, les doses devront être réajustées (voir tableaux 2 et 3). **Urticaire chronique spontanée. Posologie.** La dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée toutes les quatre semaines. Il est conseillé aux prescripteurs de régulièrement réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement. L'expérience clinique dans le traitement à long terme au-delà de 6 mois dans cette indication est limitée. **Populations particulières. Sujet âgé (65 ans et plus).** Les données disponibles sur l'utilisation de Xolair chez le patient âgé de plus de 65 ans sont limitées, mais aucun élément ne suggère que les patients âgés aient besoin d'une dose différente de celle utilisée chez les patients adultes plus jeunes. **Insuffisance rénale ou hépatique.** La pharmacocinétique de Xolair n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La clairance de l'omalizumab aux doses utilisées en thérapeutique clinique faisant intervenir essentiellement le système réticulo-endothélial (SER), il est improbable qu'elle soit altérée par une insuffisance rénale ou hépatique. Même si aucune adaptation particulière de la posologie n'est préconisée pour ces patients, Xolair doit être administré avec prudence. **Population pédiatrique.** Dans l'asthme allergique, la sécurité et l'efficacité de Xolair chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Dans l'urticaire chronique spontanée, la sécurité et l'efficacité de Xolair chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies. **Mode d'administration.** Réservé uniquement à l'administration par voie sous-cutanée. Ne pas administrer par voie intraveineuse ou intramusculaire. Les injections sous-cutanées seront faites dans la région deltoïde du bras. En cas d'impossibilité elles pourront être réalisées dans la cuisse. Il existe peu d'expérience sur l'auto-injection de Xolair. Aussi, le médicament devra être administré par un professionnel de santé uniquement. **Contre-indications :** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** Asthme allergique. **Résumé du profil de sécurité.** Lors des essais cliniques chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des réactions au point d'injection, notamment une douleur, un gonflement, un érythème et un prurit au point d'injection, ainsi que des maux de tête. Dans les études cliniques menées chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées, une fièvre et des douleurs abdominales hautes. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables signalés lors des essais cliniques pour la population globale traitée par Xolair et analysée pour la tolérance sont repris ci-après, par système ou organe et par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies de la manière suivante : fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) et rare (<1/1 000). Les effets indésirables rapportés après commercialisation sont mentionnés sous la rubrique fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Fréquence indéterminée : Thrombopénie idiopathique, y compris cas sévères. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Maux de tête* ; Peu fréquent : syncope, paresthésies, somnolence, étourdissements. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Peu fréquent : bronchospasme allergique, toux ; Rare : Œdème du larynx ; Fréquence indéterminée : vasculature granulomateuse d'hypersensibilité (exemple syndrome de Churg-Strauss). **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : douleurs abdominales hautes** ; Peu fréquent : signes et symptômes dyspeptiques, diarrhées, nausées. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : photosensibilité, urticaire, éruption cutanée, prurit ; Rare : Angiodèmes ; Fréquence indéterminée : Alopecie. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Fréquence indéterminée : Arthralgie, myalgie, gonflement des articulations. **Infections et infestations :** Peu fréquent : Pharyngite ; Rare : Infestation parasitaire. **Affections vasculaires :** Peu fréquent : Hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Très fréquent : Fièvre*, Fréquent : Réactions au point d'injection telles que gonflement, érythème, douleur, prurit, ; Peu fréquent : Syndrome pseudo-grippal, gonflement au niveau des bras, prise de poids, fatigue. **Urticaire chronique spontanée.** La sécurité d'emploi et le profil de tolérance de l'omalizumab ont été étudiés aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg administrées toutes les quatre semaines chez 975 patients présentant une urticaire chronique spontanée, dont 242 recevaient un placebo. Au total, 733 patients ont été traités par l'omalizumab jusqu'à 12 semaines et 490 patients jusqu'à 24 semaines. Parmi eux, 412 patients ont été traités jusqu'à 12 semaines et 333 patients ont été traités jusqu'à 24 semaines à la dose de 300 mg. Un tableau (ci-dessous) présente de façon distincte les effets indésirables dans l'urticaire chronique spontanée, en raison des différences de posologie et de populations traitées (facteurs de risques, comorbidités, traitements concomitants et âges, significativement différents [exemple : les essais cliniques dans l'asthme ont inclut des enfants âgés de 6 à 12 ans]). Le tableau ci-dessous décrit les effets indésirables (survenus chez ≥1% des patients quel que soit le groupe de traitement et ≥2% pour ceux plus fréquemment observés dans les groupes omalizumab qu'avec le placebo (après avis médicaux)) signalés à la dose de 300 mg dans les trois études de phase III regroupées. Les effets indésirables présentés sont divisés en deux groupes : ceux identifiés pendant la période de traitement de 12 semaines et ceux identifiés pendant la période de traitement de 24 semaines. Les effets indésirables sont décrits par classe de systèmes d'organes MedDRA. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence en commençant par les plus fréquents. La fréquence de chaque effet indésirable est établie selon la définition conventionnelle suivante : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau : Effets indésirables issus de la base de données regroupées de tolérance dans l'urticaire chronique spontanée (du jour 1 à la semaine 24) à la dose de 300 mg d'omalizumab** *Bien que l'on n'observe pas une différence de 2% par rapport au placebo, les réactions au site d'injection sont mentionnées dans la mesure où tous les cas ont été considérés comme étant liés au traitement de l'étude. **Description de la tolérance ayant un intérêt particulier se rapportant aux indications asthme allergique et urticaire chronique spontanée :** Aucune donnée significative nécessitant une modification des rubriques ci-dessous n'a été rapportée lors des essais cliniques dans l'urticaire chronique spontanée. **Affections du système immunitaire :** Rare : Réaction anaphylactique, autres réactions allergiques graves, apparition d'anticorps anti-omalizumab. Fréquence indéterminée : Maladie sérique, pouvant comprendre fièvre et lymphadénopathie. * : Très fréquent chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans ; ** : Chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans. **Evénements thromboemboliques artériels :** Dans les études cliniques contrôlées et au cours d'analyses intermédiaires d'une étude observationnelle, un déséquilibre numérique des événements thromboemboliques artériels a été observé. La définition du critère composite « événements thromboemboliques artériels » : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, angor instable et décès d'origine cardiovasculaire (y compris les décès de cause inconnue). Dans l'analyse finale de l'étude observationnelle, l'incidence des événements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-anneé a été de 7,52 (115/15 286 patients-anneé) pour les patients traités par Xolair et de 5,12 (51/9 963 patients-anneé) pour les patients du groupe contrôle. Dans une analyse multivariée contrôlant les facteurs de risque cardiovasculaires associés, le rapport de risque était de 1,32 (intervalle de confiance à 95%, 0,91-1,91). Dans une nouvelle analyse d'études cliniques regroupées, incluant toutes les études randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, d'une durée de 8 semaines ou plus, l'incidence des événements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-anneé a été de 2,69 (51/856 patients-anneé) pour les patients traités par Xolair et de 2,38 (41/680 patients-anneé) pour les patients du groupe placebo (risque relatif 1,13, intervalle de confiance à 95%, 0,24-5,71). **Plaquettes :** Lors des essais cliniques, peu de patients ont présenté un nombre de plaquettes inférieur à la limite inférieure de la normale du laboratoire. Aucune de ces variations n'a été associée à des épisodes hémorragiques ou à une diminution du taux d'hémoglobine. Il n'a pas été observé de diminution persistante des plaquettes chez l'homme (patients de plus de 6 ans) comme il avait été observé chez les primates non humains même si des cas isolés de thrombopénie idiopathique, y compris des cas sévères, ont été rapportés après commercialisation. **Infestations parasitaires :** Chez des patients exposés de façon chronique au risque d'infestation par les helminthes, un essai contrôlé contre placebo a montré une légère augmentation, non statistiquement significative, du taux d'infestation parasitaire dans le groupe traité par l'omalizumab. L'évolution, la sévérité et la réponse au traitement des infestations n'ont pas été modifiées. **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. **Titulaire et numéro de l'autorisation de mise sur le marché :** Novartis Europharm Limited - Frimley Business Park - Camberley GU16 7SR - Royaume-Uni - EU/1/05/319/005+008. **Délivrance :** sur prescription médicale. **Date de la dernière mise à jour du texte :** 22.06.2015

INNOVATIONS EN DERMATOLOGIE

QUE RETENIR DE 2015 ?

2015 a été une année importante en dermatologie, principalement dans le domaine thérapeutique. De nouveaux traitements sont disponibles dans l'urticaire chronique, le psoriasis et les angiofibromes du visage dans le cadre de la sclérose tubéreuse de Bourneville. En dermato-oncologie, le traitement du carcinome basocellulaire non opérable et celui du mélanome métastatique ont connu des avancées significatives. Enfin, la méthylisothiazolinone reste un allergène majeur responsable d'épidémies d'allergie de contact et pour lequel il est urgent d'instaurer une limitation de son usage au niveau européen.

M. Baeck, V. Dekeuleneer, A.-C. Deswysen, P.-D. Ghislain, B. Leroy, L. de Montjoye, I. Tromme,

Mots-clés

Urticaire chronique, psoriasis, angiofibromes, méthylisothiazolinone, mélanome métastatique, VRESS, traitement

Innovations

2015 was an important year in dermatology, especially in the therapeutic area. New treatments are available for chronic urticaria, psoriasis and angiofibromas of the face in the tubrous sclerosis complex context. In dermato-oncology, treatments of advanced cases of basal cell carcinomas and metastatic melanomas have significantly improved. Finally, methylisothiazolinone remains a major allergen, responsible for contact allergy epidemic and for which it is urgent to establish a limitation of its use at European level.

Key words

chronic urticaria; psoriasis; angiofibromas; VRESS; methylisothiazolinone; vismodegib; melanoma targeted therapy

SOMMAIRE

TRAITEMENT DE L'URTICAIRE CHRONIQUE

Docteur Laurence de Montjoye

« HOT TOPICS » EN ALLERGIE DE CONTACT

Docteur Anne Herman, Professeur Marie Baeck

« HOT TOPICS » EN TOXIDERMIE

Docteur Anne Herman, Professeur Marie Baeck

LA RAPAMYCINE TOPIQUE COMME TRAITEMENT DES ANGIOFIBROMES DU VISAGE CHEZ LES PATIENTS AVEC SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE

Docteur Valérie Dekeuleneer

TRAITEMENTS DU PSORIASIS

Docteur Pierre-Dominique Ghislain

CARCINOMES BASOCELLULAIRES ET INHIBITEURS DE LA VOIE DE SIGNALISATION HEDGEHOG

Docteur Bernard Leroy

LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE CADRE DU MÉLANOME MÉTASTATIQUE

*Docteur Isabelle Tromme,
Docteur Anne-Catherine Deswysen*

CORRESPONDANCE

Professeur Marie baeck
marie.baeck@uclouvain.be

AFFILIATIONS

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Dermatologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique

TRAITEMENT DE L'URTICAIRE CHRONIQUE

L. de Montjoye

L'urticaire chronique idiopathique est une pathologie caractérisée par l'apparition de plaques fugaces et migratrices apparaissant tous les jours pendant une période de minimum 6 semaines sans cause identifiée. Les mastocytes et l'auto-immunité jouent un rôle central dans la pathogénie de l'urticaire chronique. L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé biosynthétique anti-IgE, utilisé depuis longtemps dans l'asthme. Récemment, il s'est montré très efficace dans les urticaires chroniques idiopathiques non contrôlées par l'utilisation d'antihistaminiques dans plusieurs études, entre autres une étude randomisée multicentrique de phase 3 a montré

une diminution significative des démangeaisons à la dose de 300 mg. Sur une échelle de démangeaison de 0 à 21, à douze semaines, le score a baissé de -9,8 dans le groupe 300 mg ($p < 0,001$).

RÉFÉRENCE

1. Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J *et al.* Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368 :924-35

« HOT TOPICS » EN ALLERGIE DE CONTACT

A. Herman, M. Baeck

L'allergène de l'année 2015 reste sans conteste la méthylisothiazolinone (MIT). Puissant conservateur présent dans de très nombreux produits cosmétiques ou non cosmétiques tels que des détergents, des peintures à l'eau et des produits industriels. Les isothiazolinones (méthyl-, octyl-, benzyl-) ont plus récemment été mise en évidence dans l'industrie du textile et du cuir. Elles sont responsables d'une véritable « épidémie » d'eczémas par contact direct mais aussi par voie aéroportée (notamment via les peintures). La réglementation européenne concernant la concentration de la MIT autorisée dans les produits cosmétiques ne cesse de changer au vu du nombre croissant d'allergie. Actuellement la

concentration, dans les produits cosmétiques, de la MI doit être inférieure à 100 ppm et celle du mélange MCI/MI (méthylchloroisothiazolinone/méthylisothiazolinone) doit être inférieure à 15 ppm. Le mélange MCI/MI sera interdit dans les produits cosmétiques non rincés en avril 2016, quant à la MI, une recommandation préconise de ne plus l'utiliser dans les produits non rincés. Il n'existe cependant toujours aucune limitation dans les produits industriels.

RÉFÉRENCE

1. Aerts O *et al.* Contact allergy caused by methylisothiazolinone: the belgian french experience. *Eur J Dermatol* 2015; 25: 228-233.

« HOT TOPICS » EN TOXIDERMIE

A. Herman, M. Baeck

LE DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) est une toxidermie sévère qui se caractérise par une atteinte polysystémique, une éosinophilie sanguine et une fréquente réactivation virale principalement du groupe herpès. L'éruption cutanée est généralement maculopapuleuse ou érythrodermique et souvent associée à un œdème du visage et des extrémités. De nombreux médicaments sont potentiellement responsable du DRESS avec comme caractéristique un délai d'apparition par rapport à l'introduction des médicaments très long

(20 à 60 jours). Récemment, plusieurs cas de patients présentant un tableau clinique similaire au DRESS mais pour lequel aucun médicament n'était imputable ont été rapportés. Cela a donc donné lieu à une nouvelle entité, le VRESS (Viral Reactivation with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Il s'agit d'un syndrome de restauration immunitaire (IRIS) dirigée contre les réactivations virales dans un contexte d'immunodépression. Le VRESS atteint en effet principalement les patients en immunosuppression, tel les patients HIV, ayant récemment changé ou initié

un traitement antirétroviral. Mais il peut aussi toucher les patients en réanimation, les patients présentant une réaction de greffons contre l'hôte ou les patients transplantés.

Les principaux virus réactivés sont le CMV, l'EBV et l'HHV6. L'hyperéosinophilie est moins fréquente que dans le DRESS.

Le VRESS est probablement plus fréquent et devrait être mieux diagnostiqué afin d'éviter des contre-indications médicamenteuses imputées au DRESS.

RÉFÉRENCE

1. C. Ratour-Bigot, *et al.* Etude rétrospective de 17 cas de DRESS chez des patients infectés par le VIH: DRESS ou VRESS? *Ann Dermatol Vénérol* 2015; 142: 429-430.

LA RAPAMYCINE TOPIQUE COMME TRAITEMENT DES ANGIOFIBROMES DU VISAGE CHEZ LES PATIENTS AVEC SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE

V. Dekeuleneer

Les angiofibromes du visage apparaissent dans l'enfance, sont présents chez plus de 80% des adultes présentant une sclérose tubéreuse de Bourneville, et représentent fréquemment une gêne esthétique et sociale importante. Auparavant, seuls des traitements ablatifs (cryothérapie, shave-coagulation de lésions, traitements laser CO2 ou colorant pulsé) étaient disponibles mais ceux-ci étaient souvent douloureux et de multiples récurrences étaient observées.

La mise en évidence d'une hyperactivation de la voie mTOR dans la STB a permis de soulever l'intérêt des inhibiteurs mTOR (mammalian Target of Rapamycin) (sirolimus, everolimus) dans le traitement des atteintes rénales, pulmonaires et cérébrales sévères.

Plusieurs équipes ont rapporté l'effet favorable de la rapamycine en utilisation topique dans le traitement de ces angiofibromes, positionnant la rapamycine topique comme une alternative efficace et sûre par rapport aux traitements ablatifs. Davantage d'études sont nécessaires afin de déterminer la concentration optimale, le véhicule optimal, les modalités d'application, ainsi que la sécurité à long terme.

RÉFÉRENCE

1. Balestri R, Neri I, Patrizi A, Angileri L, Ricci L, Magnano M. Analysis of current data on the use of topical rapamycin in the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jan;29(1):14-20.

TRAITEMENTS DU PSORIASIS

P.-D. Ghislain

Les traitements par biothérapie utilisés contre le psoriasis arrivent à maturité. Les anti-TNF sont employés depuis dix ans en Dermatologie, et les anticorps dirigés contre les interleukines 12 et 23 le sont depuis cinq ans. L'expérience est importante et conforte l'impression d'un bon rapport efficacité-sécurité.

Pour autant, deux nouvelles catégories viennent de recevoir leur enregistrement : l'apremilast (anti-phosphodiesterase-4) et le sécukinumab (premier anticorps anti-interleukine 17).

Les études ont maintenant comme «primary endpoint» les PASI 90 et 100, c'est-à-dire la proportion de patients voyant leur psoriasis réduit de 90% ou de 100%. Quel chemin parcouru en dix ans, quand on se rappelle que les études pour les premières biothérapies évaluaient le pourcentage de patients améliorés de 50% seulement... Le gain en qualité de vie en est augmenté d'autant, et c'est ce qui motive patients et médecins dans la prise en charge de cette maladie chronique.

CARCINOMES BASOCELLULAIRES ET INHIBITEURS DE LA VOIE DE SIGNALISATION HEDGEHOG

B. Leroy

La prise en charge thérapeutique du carcinome basocellulaire sporadique localisé ne pose en général pas de problème. Cette tumeur localement destructrice dont l'incidence est en constante progression (0,1 à 0,5 % par an aux USA) est habituellement de croissance lente, bien que certains sous-types peuvent être agressifs d'emblée. Le risque métastatique est très faible (estimé à 0,0028 à 0,55%), touchant essentiellement les cas très avancés. Ces cas localement avancés (envahissants les tissus voisins) ou métastatiques ne peuvent être correctement traités par chirurgie ou radiothérapie. C'est également le cas de la naevomatose basocellulaire ou syndrome de Gorlin dont l'anomalie génétique induit notamment des carcinomes basocellulaires multiples.

Parmi les anomalies génétiques observées dans ces tumeurs cutanées, une mutation importante a été découverte il y a quelques années impliquant la voie de signalisation Hedgehog : celle du gène *PATCHED1* qui contrôle normalement cette voie en inhibant l'activité de signalisation de la protéine transmembranaire « smoothened homologue » (« SMO »), ou la mutation même du gène codant pour cette protéine.

Un grand pas a été réalisé dans la prise en charge des carcinomes basocellulaires localement avancés ou métastatiques par la synthèse d'inhibiteurs de cette protéine SMO, bloquant cette voie de signalisation et

ainsi, la croissance tumorale : actuellement, le vismodegib (Erivedge® Roche) qui a obtenu l'AMM et le remboursement depuis le début 2015 dans le carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique et le syndrome de Gorlin, et le sonidegib (Odomzo® Novartis) qui n'est pas encore remboursé sur le marché belge.

Les effets secondaires ne sont cependant pas négligeables ; les principaux sont la tératogénicité (cette voie de signalisation est impliquée dans le développement embryonnaire), des atteintes musculaires (crampes, spasmes), une alopécie, une dysgueusie et parfois agueusie, perte de poids, fatigue, nausées, diarrhée, perturbation des enzymes hépatiques nécessitant un contrôle strict et probablement une thérapeutique intermittente en cours d'évaluation.

RÉFÉRENCES

1. Sedulik A *et al.* Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366:2171-9.
2. Tang JY *et al.* Inhibiting the Hedgehog Pathway in Patients with the Basal-Cell Nevus Syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366:2180-8.

LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE CADRE DU MÉLANOME MÉTASTATIQUE

I. Tromme, A.-C. Deswysen

Jusqu'il y a moins de 10 ans, le seul traitement systémique disponible chez les patients souffrant d'un mélanome métastatique était la chimiothérapie, avec une efficacité très faible : les patients survivaient en moyenne 6 mois. Des preuves de plus en plus nombreuses démontrent le rôle essentiel de mutations génétiques en tant que facteurs initiateurs et dans la progression des cancers. Grâce à ces découvertes, dans le mélanome comme dans des nombreux autres cancers, les thérapies dites « ciblées » ont été développées. Dans le cas du mélanome, les mutations les plus étudiées sont localisées dans des gènes codant pour des protéines impliquées dans la voie des MAPKineses. Un peu moins de la moitié des mélanomes portent une mutation conduisant à une activation permanente de la voie des MAPK. Des inhibiteurs spécifiques de la protéine mutée BRAF V600 (vemurafenib, Zelboraf® et dabrafenib, Tafinlar®) induisent une réponse objective chez la moitié des patients, celle-ci dure en moyenne 6 mois. Il a été montré

que l'activation paradoxale de la voie des MAPKineses était un mécanisme fréquent de résistance. Dès lors combiner un anti-BRAF avec un anti-MEK (trametinib, Mekinist® et cobimetinib, Cotellic®), qui est le partenaire d'aval est une étape logique afin d'améliorer les résultats cliniques. L'efficacité de la double inhibition par rapport à l'inhibition unique de BRAF a été évaluée dans 3 études randomisées de phase III publiées en 2014-2015. Ces deux études ont montré qu'environ 70% des patients présentaient une réponse lorsqu'ils recevaient la combinaison. La durée moyenne de la réponse était d'environ 1 an. La médiane de la survie globale était aux alentours des 2 ans. Les molécules anti-BRAF et anti-MEK sont globalement bien tolérées mais la combinaison d'un anti-BRAF avec d'un anti-MEK a, outre sa meilleure efficacité, l'avantage de diminuer les effets secondaires de l'anti-BRAF seul.

L'imatinib (Glivec®), est également efficace chez certains patients présentant des mutations et/ou une amplification

du gène c-KIT. Néanmoins, ces patients sont beaucoup moins nombreux que ceux qui présentent une mutation BRAF.

L'immunothérapie a également fait l'objet d'avancées importantes en 2015. Celles-ci sont développées par nos collègues oncologues dans ce même numéro.

RÉFÉRENCES

1. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, *et al.* Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015 Jan 1;372(1):30-9.
2. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, *et al.* Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014 Nov 13;371(20):1877-88.

Pradaxa®

dabigatran etexilate



www.pradaxa.be



INNOVATIONS

EN CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

QUE RETENIR DE 2015 ?

La chirurgie orthopédique bénéficie depuis plusieurs années de l'apport des technologies pour assurer le remplacement des articulations et permettre de restaurer la fonction articulaire et son autonomie au patient. De nouvelles prothèses voient régulièrement le jour et permettent d'apporter des solutions aux problèmes posés par les remplacements existants ou d'en-trevoir le remplacement de nouvelles articulations. C'est le cas pour la cheville et le poignet.

La mise en place d'une arthroplastie expose malheureusement toujours à un risque faible mais certain d'infection. Face à un patient dont l'arthroplastie n'évolue pas de manière satisfaisante, identifier la cause est essentiel. Le contrôle de l'infection d'un implant nécessite habituellement le retrait de celui-ci avec des conséquences potentiellement lourdes pour le patient. Pouvoir affirmer le diagnostic avec davantage de certitude est dès lors essentiel. C'est l'apport attendu d'un nouveau test diagnostic sur le liquide articulaire : le dosage de l'alpha-défensine.

La précision de l'acte chirurgical est essentielle, mais tout particulièrement en chirurgie tumorale, où l'exérèse de la tumeur en marge saine permet en grande partie de prévenir la récurrence. L'utilisation d'un imageur 3D peropératoire permet de réaliser des actes chirurgicaux d'une grande précision, particulièrement sur les tissus mous, où les repères sont plus difficiles à appréhender.

N. Irda, D. Putineanu, K. Tribak, X. Libouton, O. Barbier, M. Van Cauter, J.-E. Dubuc, E. Thienpont, J.-C. Yombi, Th. Schubert, L. Kaminski, M. Mousny, P.-L. Docquier, X. Banse, Ch. Delloye, O. Cornu

Mots-clés

Chirurgie orthopédique, arthroplasties, infection, imagerie peropératoire, tumeur

2015 innovations in orthopedic surgery and traumatology

Orthopedic surgery has been driven by technological advances for several years, thereby facilitating joint replacements while helping restore joint function and patient autonomy. New prostheses regularly emerge. They provide solutions to the problems posed by current joint replacements and render new joint replacements foreseeable, as is the case for the ankle and wrist.

However, joint replacement is still associated with a low but definite infection risk. When the postoperative evolution is unfavorable after joint replacement, it proves essential to identify its cause. Infection control usually requires implant removal, with potentially serious consequences for the patient. Achieving a greater diagnostic certainty is therefore of utmost importance. This is the contribution expected from a new diagnostic test on synovial fluid: the determination of alpha-defensin.

Surgical precision appears crucial, particularly when it comes to tumor surgery, where tumor excision with healthy margins largely prevents recurrence. Using intraoperative 3D imaging allows for surgical procedures to be performed with great precision, particularly on soft tissue, where landmarks are more difficult to identify.

Key words

Orthopedic surgery, joint replacement, infection, intraoperative 3D imaging, tumor

SOMMAIRE

PROGRÈS EN CHIRURGIE DE L'ARTHROPLASTIE DE LA CHEVILLE ET DU POIGNET

Docteur Dan Putineanu, Docteur Karim Tribak, Docteur Xavier Libouton, Professeur Olivier Barbier

PROGRÈS DANS LE DIAGNOSTIC DES INFECTIONS PROTHÉTIQUES EN CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE

Docteur Maïte Van Cauter, Docteur Jean-Emile Dubuc, Professeur Emmanuël Thienpont, Professeur Jean-Cyr Yombi, Professeur Olivier Cornu

L'IMAGERIE PEROPÉATOIRE DE POINTE AU SERVICE DE LA CHIRURGIE DU CANCER

Docteur Ludovic Kaminski, Docteur Thomas Schubert, Professeur Xavier Banse, Professeur Pierre-Louis Docquier, Professeur Christian Delloye, Professeur Maryline Mousny, Docteur Nadia Irda

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologie, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles, Belgique.

CORRESPONDANCE

Professeur Olivier Cornu
olivier.cornu@uclouvain.be

PROGRÈS EN CHIRURGIE DE L'ARTHROPLASTIE DE LA CHEVILLE ET DU POIGNET

D. Putineanu, K. Tribak, X. Libouton, O. Barbier

L'arthroplastie de la cheville restait globalement réservée à des patients avec une demande fonctionnelle limitée ou présentant une pathologie inflammatoire rhumatismale exigeant la préservation d'une mobilité articulaire en raison des atteintes des articulations voisines. Ce choix était imposé par l'espérance de vie limitée de ces arthroplasties en raison de leur difficulté de mise en place et des descellements mécanique ou granulomateux secondaire (1-2). La mise en place des implants est critique afin de rétablir le centre de rotation de l'articulation et d'en assurer la longévité. La mise en place d'une arthroplastie de cheville par voie antérieure soulevait les difficultés de positionnement axial et le sacrifice d'un capital osseux important, particulièrement au niveau talien (3). Le

recours à une nouvelle technique d'implantation, par voie trans-malléolaire, avec ostéotomie de la malléole externe, recourant à une réduction préalable de l'articulation à l'aide d'un appareillage externe permettant le contrôle tri-dimensionnel des axes anatomiques, guidant les coupes osseuses complexes et permettant dès lors l'épargne du capital osseux et un placement précis de l'implant offre de nouvelles perspectives et permet d'envisager cette intervention dans des cas où le déséquilibre axial aurait poussé à proposer une arthrodèse (bloquer l'articulation), plutôt que d'envisager son rétablissement par une prothèse (Figure 1).

Figure 1. Patient présentant une importante arthrose tibio-talienne avec déviation en valgus de l'arrière pied et trouble statique majeur. Réalisation d'une arthroplastie totale de cheville par voie trans-malléolaire avec réaxation du pied et restauration de l'axe mécanique.



L'articulation du poignet, qu'elle soit détruite par un traumatisme, un processus dégénératif ou dans le cadre d'un rhumatisme inflammatoire, faisait généralement l'objet d'une arthrodèse lorsque la situation n'était plus médicalement contrôlée ou fonctionnellement acceptable. Pour le chirurgien orthopédiste faisant face à des lésions bilatérales, il fallait envisager des positions d'arthrodèse permettant de répondre aux différentes situations fonctionnelles et permettre ainsi au patient de conserver une certaine autonomie. Les arthroplasties du poignet avaient historiquement un taux de complication élevé et étaient réservées à des patients avec une faible demande fonctionnelle (4-5). Les progrès dans la conception des

implants et de leur fixation à l'os permettent actuellement de mettre dans les mains des chirurgiens une quatrième génération d'implants (6). Celle-ci permet d'envisager un élargissement des indications, tout en gardant en vue qu'un patient avec des attentes fonctionnelles importantes ou, au contraire, un capital osseux médiocre ne représente probablement pas encore un bon candidat à l'arthroplastie du poignet (Figure 2).

Figure 2. Patiente présentant une arthrose radiocarpienne invalidante. Réalisation d'une arthroplastie du poignet de type Re-Motion permettant une mobilisation en flexion-extension, inclinaison radiale et cubitale et une rotation dans l'axe du troisième métacarpien.



Références

1. Bartel AF, Roukis TS. Total Ankle Replacement Survival Rates Based on Kaplan-Meier Survival Analysis of National Joint Registry Data. *Clin Podiatr Med Surg* 2015 Oct;32(4):483-94.
2. Louwerens JW. Total ankle replacement. *Acta Orthop* 2015 Aug; 86(4): 399-400.
3. Usuell FG, Maccario C, Manzi L, Tan EW. Posterior Talar Shifting in Mobile-Bearing Total Ankle Replacement. *Foot Ankle Int* 2015 Oct 6. pii: 1071100715610426.
4. Sagerfors M, Gupta A, Brus O, Rizzo M, Pettersson K. Patient related functional outcome after total wrist arthroplasty: a single center study of 206 cases. *Hand Surg.* 2015; 20(1):81-7. doi: 10.1142/S0218810415500112.
5. Ingo Schmidt. Can Total Wrist Arthroplasty Be an Option for Treatment of Highly Comminuted Distal Radius Fracture in Selected Patients? Preliminary Experience with Two Cases. *Case Rep Orthop* 2015; 2015: 380935. Published online 2015 Sep 29. doi: 10.1155/2015/380935
6. Kennedy CD, Huang JI. Prosthetic Design in Total Wrist Arthroplasty. *Orthop Clin North Am* 2016 Jan; 47(1):207-18. doi: 10.1016/j.jocl.2015.08.018.

PROGRÈS DANS LE DIAGNOSTIC DES INFECTIONS PROTHÉTIQUES EN CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE

M. Van Cauter, J.-E. Dubuc, E. Thienpont, J.-C. Yombi, O. Cornu

L'infection d'une prothèse articulaire est une complication redoutable, observée dans 0.5 à 2% des cas, et nécessite habituellement le retrait de l'implant pour traiter l'infection. Lorsqu'elle se manifeste par une fistulisation à la peau, le diagnostic n'en pose pas de problème. Lorsque le tableau est plus discret, et ne se marque que par de la douleur ou un résultat fonctionnel peu satisfaisant, l'origine infectieuse de ce tableau bien que suspectée, est plus difficile à démontrer. Si l'adage « une prothèse douloureuse est une prothèse infectée jusqu'à preuve du contraire » reste d'application, il est toujours préférable de confirmer le diagnostic préalablement pour établir une stratégie

thérapeutique adéquate. Le diagnostic repose en priorité sur l'obtention par ponction, sous contrôle radiologique, de liquide articulaire et l'identification en culture du germe responsable. Le dosage de la protéine C réactive (CRP) dans le sang, le comptage des globules blancs et leur caractère neutrophilique ou la réaction de l'estérase leucocytaire sur tiges à partir du liquide articulaire sont d'autant d'examen complémentaires susceptibles d'aider au diagnostic. La scintigraphie osseuse, couplée à une scintigraphie aux globules blancs marqués, qui avaient été reléguées des arbres diagnostiques, peuvent encore être utiles lorsque le diagnostic n'a pu être finalisé avec

les méthodes classiques (1). Néanmoins, l'ensemble de ces tests présentent des limites et ne permettent pas d'assurer le diagnostic avec certitude. L'élément cardinal qu'est la culture microbiologique préopératoire n'est positif que dans 66 à 80% des cas.

Au décours de l'intervention, en cas de doute, le chirurgien pourra recourir à l'examen anatomopathologique pour le comptage des polymorphonucléaires par champs (2) et pourra multiplier les prélèvements microbiologiques, à base de tissus et pas d'écouvillons ouatés, quoiqu'il soit admis que 4 à 6 prélèvements suffisent (3). Il conviendra que les échantillons soient délivrés le plus rapidement possible au laboratoire de microbiologie et qu'ils soient cultivés pour 14 à 21 jours.

De nouvelles méthodes diagnostiques offrent de belles perspectives : le dosage de l'alpha-défensine et l'amplification génomique de l'ADN bactérien couplée ou non à la sonication de l'implant.

Les leucocytes sécrètent une protéine spécifique dans les infections bactériennes : l'alpha-défensine. Le dosage de l'alpha-défensine s'est avéré extrêmement spécifique (95%) et sensible (100%) dans des études préliminaires pour le diagnostic des infections de prothèses articulaires (4). Le test est réalisable avec quelques gouttes de liquide articulaire et offre une réponse en 10 minutes. S'il permet de confirmer le caractère infectieux du problème, il ne permet pas l'identification du germe. Son caractère quasi instantané le rend particulièrement utile lorsque le chirurgien, au décours d'une intervention de révision prothétique, est pris d'un doute quant au caractère infectieux. En amont de la chirurgie, il permet d'affirmer le diagnostic, même lorsque les autres paramètres ne sont pas contributifs, et, dès lors, d'établir une stratégie thérapeutique.

L'amplification du génome bactérien n'est pas neuve mais son utilisation dans le diagnostic des infections prothétiques est mieux codifiée (5). Cette méthode est particulièrement utile quand le patient est sous traitement antibiotique et

que ces traitements inhibent la culture des bactéries par les méthodes traditionnelles, rendant un résultat faussement négatif. L'amplification génomique trouve également son intérêt dans l'identification de germes en phase dormante, difficiles à cultiver, et que l'on peut déloger par sonication de l'implant prothétique ou broyage du tissu au contact de l'implant.

La mise en œuvre de ces méthodes devrait permettre d'améliorer la prise en charge des patients avec un implant prothétique douloureux en accroissant les chances d'établir un diagnostic et, dès lors, une stratégie thérapeutique adéquate.

Références

1. Treval C, Ravindranath-Reddy P, Sulkin T, Bartlett G. An evaluation of the role of nuclear medicine imaging in the diagnosis of periprosthetic infections of the hip. *Clin Radiol* 2015 Dec 16. pii: S0009-9260(15)00427-4. doi: 10.1016/j.crad.2015.10.026.
2. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Booth RE Jr, Parvizi J. The alpha-defensin test for periprosthetic joint infection outperforms the leukocyte esterase test strip. *Clin Orthop Relat Res* 2015 Jan;473(1):198-203. doi: 10.1007/s11999-014-3722-7.
3. Bémer P, Léger J, Tandé D, Plouzeau C, Valentin AS, Jolivet-Gougeon A, et al.; CRIOGO (Centre de Référence des Infections Ostéo-articulaires du Grand Ouest) Study Team. How many samples and how many culture media to diagnose a Prosthetic Joint Infection: A clinical and microbiological prospective multicenter study. *J Clin Microbiol* 2015 Dec 4. pii: JCM.02497-15.
4. George J, Kwiecien G, Klika AK, Ramanathan D, Bauer TW, Barsom WK, Higuera CA. Are Frozen Sections and MSIS Criteria Reliable at the Time of Reimplantation of Two-stage Revision Arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res* 2015 Dec 21.
5. Hischebeth GT, Randau TM, Buhr JK, Wimmer MD, Hoerauf A, Molitor E, et al. Unyvero i60 implant and tissue infection (ITI) multiplex PCR system in diagnosing periprosthetic joint infection. *J Microbiol Methods* 2015 Dec 12. pii: S0167-7012(15)30132-9. doi: 10.1016/j.mimet.2015.12.010.

L'IMAGERIE PEROPÉRATOIRE DE POINTE AU SERVICE DE LA CHIRURGIE DU CANCER

L. Kaminski, Th. Schubert, X. Banse, P.-L. Docquier, Ch. Delloye, M. Mousny, N. Irda

Les tumeurs de l'appareil locomoteur requièrent généralement une chirurgie déjà très complexe. Cette chirurgie peut s'avérer nettement plus compliquée en cas de récurrence. Des patients se présentent régulièrement pour prise en charge d'une récurrence de leur cancer. Notre but est alors de parvenir à ôter la lésion dans un territoire cicatriciel tout en respectant des marges de sécurité ainsi qu'en préservant un maximum de la structure atteinte en termes de fonctionnalité et si possible d'esthétique. Le caractère cicatriciel des tissus adjacents peut être lié à une chirurgie précédente mais également à d'autres facteurs tels que

chimiothérapie, radiothérapie, perfusion de membre isolé, etc. (Figure 1) Une chirurgie dans un tel terrain est risquée du fait de la moins bonne qualité et de la pauvre vascularisation des tissus. D'autre part, le repérage de la lésion est excessivement difficile de par la fibrose locale et le fait que l'anatomie a été perturbée par une chirurgie précédente (Figure 2).

Les technologies actuelles permettent de réaliser une imagerie en cours d'intervention notamment par CT-scan (1-3). Le Zeego est un CT-scan robotisé permettant en plus de calquer un examen préopératoire sur les

Figure 1. Illustration d'une situation complexe: patient de 36 ans multi opéré présentant une récurrence de leiomyosarcome à la face postérieure du cotyle. Il a par le passé été amputé par désarticulation de la hanche. La résection extra-lésionnelle du cotyle est guidée et contrôlée sous scanner peropératoire.

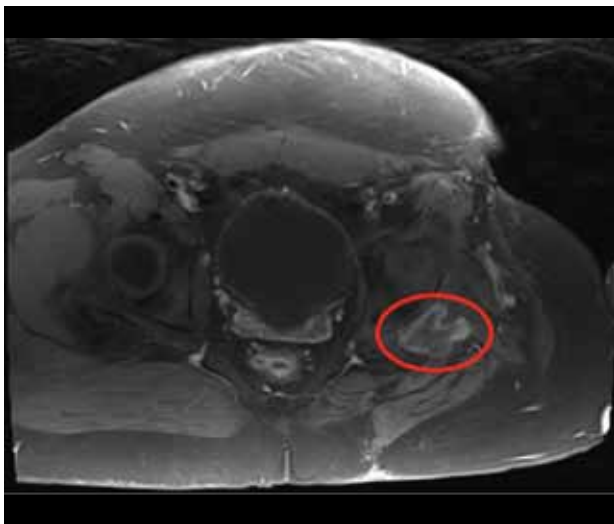
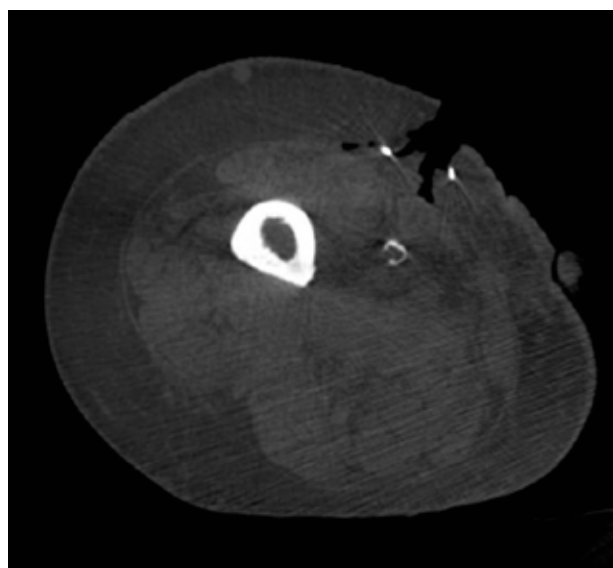


Figure 2. Récurrence d'un sarcome à cellules fusiformes de haut grade en territoire irradié. On note une forte rétraction des tissus. La récurrence se trouve à proximité de l'artère fémorale superficielle, interdisant tout geste de résection large.



imageries peropératoires. Il est dès lors possible de faire le repérage de la lésion avant l'intervention et suivre l'état d'avancement de la chirurgie par rapport à ce plan en cours d'intervention. Il est également possible de naviguer des instruments chirurgicaux autour de la lésion tumorale (Figure 3). Cela permet de garder des marges de sécurité tout en respectant les structures adjacentes.

Figure 3. Vue peropératoire de la même lésion. Le Zeego nous permet de repérer la lésion, des repères radio opaques sont posés pour nous situer tri dimensionnellement.



Les avancées techniques en termes d'imagerie en peropératoire ainsi que de navigation chirurgicale permettent aujourd'hui de réaliser des reprises chirurgicales tumorales complexes qui n'auraient pas été possibles il y a quelques années, et ce pour le plus grand bénéfice de nos patients.

Références

1. Richter PH, Gebhard F, Dehner C, Scola A. Accuracy of computer-assisted iliosacral screw placement using a hybrid operating room. *Injury* 2015 Dec 12. pii: S0020-1383(15)00745-7. doi: 10.1016/j.injury.2015.11.023.
2. Werncke T, von Falck C, Luepke M, Stamm G, Wacker FK, Meyer BC. Collimation and Image Quality of C-Arm Computed Tomography: Potential of Radiation Dose Reduction While Maintaining Equal Image Quality. *Invest Radiol* 2015 Aug;50(8):514-21. doi: 10.1097/RLI.0000000000000158.
3. Bigot P, Bouvier A, Panayotopoulos P, Aubé C, Azzouzi AR. Partial nephrectomy after selective embolization of tumor vessels in a hybrid operating room: A new approach of zero ischemia in renal surgery. *J Surg Oncol* 2015 Dec 10. doi: 10.1002/jso.24120.

UNI DIAMICRON® 60mg



un traitement de choix pour les diabétiques de type 2

DENOMINATION DU MEDICAMENT: UNI DIAMICRON 60 mg, comprimés à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient à effet notoire: lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc, 15 mm de long et 7 mm de large, sécable gravé sur les deux faces: «DIA 60». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** La dose quotidienne de UNI DIAMICRON 60 mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). **Dose initiale:** La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour. (½ comprimé de UNI DIAMICRON 60mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de UNI DIAMICRON 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de UNI DIAMICRON 30 mg. La sécabilité d'UNI DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. **Relais de DIAMICRON 80 mg comprimés par UNI DIAMICRON 60 mg comprimés à libération modifiée:** Un comprimé de DIAMICRON 80 mg est comparable à 30 mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de UNI DIAMICRON 60mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. **Relais d'un autre antidiabétique oral par UNI DIAMICRON 60 mg:** UNI DIAMICRON 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30 mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfamide hypoglycémiant à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par UNI DIAMICRON 60 mg, c'est à dire de commencer à la posologie de 30 mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. **Association aux autres antidiabétiques:** UNI DIAMICRON 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec UNI DIAMICRON 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. **Populations particulières:** Sujets âgés: UNI DIAMICRON 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. **Patients insuffisants rénaux:** chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. **Patients à risque d'hypoglycémie:** états de dénutrition ou de malnutrition, pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), sevrage d'une corticothérapie prolongée et/ou à forte dose, pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse): il est recommandé de débuter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. **Population pédiatrique:** la sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS:** - hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants de UNI DIAMICRON 60mg, aux autres sulfonurées, aux sulfamides; - diabète de type 1; - pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique; - insuffisance rénale ou hépatique sévère: dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline; - traitement par le miconazole; - allaitement. **MISES EN GARDE*:** des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfamides hypoglycémiant, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique sévère. Une hospitalisation et un resucrage peuvent s'avérer nécessaire pendant plusieurs jours. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer un exercice physique régulier et de contrôler régulièrement la glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez ces patients déficients en G6PD. Excipients: contient du lactose. **INTERACTIONS*:** risque d'hypoglycémie - contre-indiqué: miconazole; déconseillés: phénylbutazone, alcool; précaution d'emploi: autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs H2, IMAO, sulfamides, clarithromycine et AINS. **Risque d'hypoglycémie - déconseillé:** danazol; précaution d'emploi: chlorpromazine à fortes posologies, glucocorticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline. **Majoration de l'effet anticoagulant** (p.e. warfarine), une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. **GROSSESSE*:** il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. **ALLAITEMENT*:** contre-indiqué. **FÉCONDITÉ - APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES*:** les patients devront être sensibilisés sur les symptômes d'hypoglycémie et devront être prudents en cas de conduite et/ou utilisation de machines, spécialement en début de traitement. **EFFETS INDÉSIRABLES:** Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés. L'effet indésirable le plus fréquent avec le gliclazide est l'hypoglycémie: Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiant, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont: céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénergiques peuvent être observés: hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamides hypoglycémiant montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. **Autres effets indésirables:** Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés: ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés: Troubles de la peau et du tissu sous-cutané: rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (comme le syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), et exceptionnellement, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS). Troubles hématologiques et du système lymphatique: ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, granulocytopénie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Troubles hépato-biliaires: élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. Troubles visuels: des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. Effet de classe: comme pour les autres sulfonurées, les effets indésirables suivants ont été observés: cas d'érythrocytémie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de pancytémie, de vasculite allergique, d'hyponatémie, taux élevés d'enzymes hépatiques et même altération de la fonction hépatique (par ex., avec cholestase et jaunisse) et hépatite qui a régressé après l'arrêt de la sulfonurée ou qui a évolué en une hépatopathie potentiellement létale dans des cas isolés. **DÉCLARATION DES EFFETS 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, EUROSATION II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be; Luxembourg, Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny-Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **SURDOSAGE*:** les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate du patient. Le patient doit recevoir une injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et doit être étroitement surveillé. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES*:** UNI DIAMICRON 60mg diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion, et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires. **PRÉSENTATIONS*:** boîtes de 30, 90 ou 100 comprimés d'UNI DIAMICRON 60mg en plaquette thermoformée. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57. 1070 Bruxelles. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** BE354137. **MODE DE LIVRAISON:** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 05/2015. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE:** 05/2015 *Pour une information complète se référer au RCP

INNOVATIONS EN MÉDECINE PHYSIQUE

QUE RETENIR DE 2015 ?

En Médecine Physique et Réadaptation, l'année 2015 fut entre autres marquée par la poursuite de l'implémentation de l'« *Exercise Medicine* » en Belgique et par l'apport, dans la littérature scientifique, de précisions et de preuves supplémentaires quant à l'intérêt de l'exercice physique supervisé et encadré dans la prévention et la prise en charge thérapeutique des maladies chroniques. Les récentes RCT confirment notamment la nécessité d'intégrer la pratique d'exercices physiques dans la prise en charge des patients cancéreux.

S. Salazar Gajardo MD, T. Lejeune MD PhD, S. Fizaine PT, I. de Biourge PT, G. Caty MD PhD

Mots-clés

Exercise medicine, cancer, maladies chroniques, prise en charge, activité physique, prévention, qualité de vie

Novelties and innovations in physical medicine: What are the lessons learned from the year 2015?

In physical medicine and rehabilitation, the year 2015 was notably marked by the continued implementation of exercise medicine in Belgium, in addition to the publication of additional evidence and supplementary information regarding the usefulness of supervised exercise in the prevention and therapeutic management of chronic diseases. In addition, recent randomized controlled trials have been instrumental in supporting the need that physical exercise be integrated in the global management of cancer patients.

Key words

Exercise medicine, cancer, chronic diseases, physical exercise, global management, prevention, quality of life

AUTEURS

EXERCISE MEDICINE EN 2015 : FOCUS SUR LE CANCER DU SEIN ET DE LA PROSTATE

*Docteur Samuel Salazar Gajardo MD, Professeur
Thierry Lejeune MD PhD, Monsieur Stéphane Fizaine PT,
Madame Ingrid de Biourge PT, Professeur Gilles Caty MD
PhD*

AFFILIATIONS

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

CORRESPONDANCE

Professeur Gilles Caty
gilles.caty@uclouvain.be

EXERCISE MEDICINE EN 2015 : FOCUS SUR LE CANCER DU SEIN ET DE LA PROSTATE

S. Salazar Gajardo, T. Lejeune, S. Fizaine, I. de Biourge, G. Caty

Le concept « *Exercise Medicine* » a initialement été lancé en Amérique du Nord en 2007 sous l'impulsion de l'*American College of Sports Medicine*, et est maintenant implémenté en Europe. Ce concept se fonde sur une quantité considérable de données probantes selon lesquelles l'activité physique possède un rôle préventif primaire et secondaire majeur en termes de santé (1). Par ailleurs, à côté de la prévention, il est actuellement scientifiquement établi qu'un programme structuré d'exercices physiques joue un rôle fondamental dans la prise en charge thérapeutique de nombreuses maladies chroniques comme le diabète, l'hypertension artérielle, la maladie coronarienne, l'ostéoporose, la dépression et le cancer (1). En effet, l'exercice physique initié après le diagnostic d'un cancer permet de diminuer le risque de récurrence et d'améliorer l'espérance de vie. Il diminue également les effets secondaires de différentes thérapies, et améliore les capacités fonctionnelles et la qualité de vie des patients cancéreux.

L'année 2015 a apporté des précisions et des preuves supplémentaires quant à l'intérêt de l'exercice physique dans la prise en charge thérapeutique des cancers du sein et de la prostate, soit les cancers les plus fréquents en Belgique chez la femme et chez l'homme respectivement.

Concernant les patientes atteintes d'un cancer du sein, de nouvelles études randomisées contrôlées (RCT) ont été publiées en 2015 auprès de patientes bénéficiant d'une chimiothérapie. Une RCT allemande publiée dans le *International Journal of Cancer* (2) a montré l'efficacité d'un programme de renforcement musculaire (exercices de résistance) de 12 semaines sur la qualité de vie et la fatigue auprès de 101 patientes. Une autre RCT (3), l'étude *Physical Activity during Cancer Treatment*, menée auprès de 204 patientes, a démontré un effet significatif d'un programme supervisé d'exercices d'endurance et de résistance de 18 semaines débuté précocement après le diagnostic de cancer du sein sur la fatigue, la condition physique et la force musculaire. Concernant la prévention, une RCT américaine (4) menée auprès de 139 femmes non-ménopausées à haut risque de développer un cancer du sein (histoire familiale, mutation BRCA 1/2) a montré que 5 mois d'exercices d'endurance entraînent une réduction significative de la synthèse d'œstrogènes lors de la phase folliculaire ainsi que de la sensibilité hormonale du tissu mammaire. Ces effets sont dose-dépendants et sont observés pour une pratique d'exercices d'endurance allant de 150 à 300 minutes par semaine.

Concernant les patients atteints de cancer de la prostate, de nouvelles études randomisées contrôlées ont également été publiées en 2015 auprès de patients bénéficiant d'une hormonothérapie. Celles-ci ont confirmé que l'activité physique associant exercices d'endurance cardio-vasculaire et exercices de résistance diminue les effets secondaires de l'hormonothérapie (ostéoporose, obésité sarcopénique, complications métaboliques et cardio-vasculaires) et améliore leur bien-être ainsi que leur qualité de vie. Une étude américaine menée sur 51 patients (5) a démontré un effet positif d'un programme d'exercices de résistance d'une durée d'un an, à raison de 3 séances par semaine, sur la condition physique de ces patients et une diminution

des effets secondaires liés au traitement. Ces résultats ont été corroborés par une étude australienne portant sur 63 patients et étudiant les effets d'un programme de 3 mois d'exercices supervisés d'endurance et de résistance. Celle-ci a démontré une réduction significative de la toxicité liée à l'hormonothérapie, une amélioration de la santé mentale et un impact positif sur le plan social (6). Toujours en Australie, une RCT multicentrique (7) réalisée auprès de 147 patients ayant bénéficié d'un traitement récent pour un cancer de la prostate, a démontré qu'un programme de 12 semaines d'exercices sous supervision par des cliniciens améliore le niveau d'activité physique et le bien-être mental.

Ces récentes RCT confirment donc la nécessité d'intégrer la pratique d'exercices physiques dans la prise en charge des patients cancéreux. La réalisation d'un programme d'exercices permet d'améliorer la condition physique, de réduire la fatigue et les effets secondaires des traitements adjuvants, tout en améliorant leur bien-être mental et leur qualité de vie. Il s'avère par ailleurs indispensable que ces exercices s'inscrivent dans un programme adapté et structuré associant exercices cardio-vasculaires d'endurance et exercices de résistance (musculature). Ce programme doit être supervisé par des professionnels de la santé associant médecins et kinésithérapeutes afin d'encadrer, de motiver et d'accompagner les patients.

Enfin, les guidelines 2015 de l'*American Cancer Society* recommandent, pour la prévention primaire et secondaire des cancers, une activité physique hebdomadaire de minimum 150 minutes si elle est modérée ou 75 minutes si elle est vigoureuse (1).

Références

1. Eijssvogels TMH. Exercise Is Medicine. At Any Dose? *JAMA* 2015;314:1915-1916.
2. Schmidt ME, Wiskemann J, Armbrust P, Schneeweiss A, Ulrich CM, Steindorf K. Effects of resistance exercise on fatigue and quality of life in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: a randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2015;137:471-480.
3. Travier N, Velthuis MJ, Steins Bisschop CN, van den Buijs B, Moninkhof EM, Backx F et al. Effects of an 18-week exercise programme started early during breast cancer treatment: a randomized controlled trial. *BioMed Central Med* 2015;13:121.
4. Schimtz KH, Williams NI, Kontos D, Domcheck, Morales KH, Hwang WT et al. Dose-response effects of aerobic exercise on estrogen among women at high risk for breast cancer: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2015;154:309-318.
5. Winters-Stone KM, Dobek JC, Bennett JA, Dieckmann NF, Maddalozzo GF, Ryan CW et al. Resistance training reduces disability in prostate cancer survivors on androgen deprivation therapy: evidence from a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96:7-14.
6. Cormie P, Galvao DA, Spry N, Joseph D, Chee R, Taaffe DR et al. Can supervised exercise prevent treatment toxicity in patients with prostate cancer initiating androgen-deprivation therapy: a randomized controlled trial. *BJU International* 2015;115:256-266.
7. Livingstone PM, Craike MJ, Salmon J, Courneya KS, Gaskin CJ, Fraser SF et al. Effects of a clinician referral and exercise program for men who have completed active treatment for prostate cancer: a multicenter cluster randomized controlled trial (engage). *Cancer* 2015;121:2646-2654.

INNOVATIONS EN GYNÉCOLOGIE

QUE RETENIR DE 2015 ?

La gynécologie-andrologie vous présente quelques innovations marquantes développées en 2015. Les nouveautés de la spécialité concernent tant la progression thérapeutique avec l'application de la technique du ganglion sentinelle en chirurgie oncologique pelvienne, que l'aspect qualité de vie des patients durant les soins, en particulier au travers de l'utilisation de l'hypnose lors des traitements des pathologies mammaires bénignes et malignes ou en procréation médicalement assistée.

M. Luyckx MD, J. Squifflet MD, PhD., J.-F. Baurain, MD PhD, D. Bourgonjon MD, A. Gerday, P. Laurent, MD, C. Pirard, MD, PhD, C. Watremez, MD PhD, F. Roelandt, MD PhD, C. Rousseau, infirmière, M. Berlière, MD, PhD, Ch. Wyns, MD, PhD

Innovations

The gynecology-andrology department presents several major innovations developed in 2015. Advances have been achieved in the fields of both treatment strategies, as illustrated by the implementation of the sentinel node technique for pelvic cancers, and of quality of life during patient care, especially via using hypnosis while treating benign and malignant breast diseases or in reproductive medicine.

AFFILIATIONS

- (1) Cliniques universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Service de Gynécologie et Andrologie. Groupe Onco-Gynécologie, Institut Roi Albert II, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles, Belgique
- (2) Cliniques universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, service d'oncologie médicale ; Groupe onco-gynécologie - Institut Roi Albert II
- (3) Cliniques universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Consultant externe dans le service de gynécologie et andrologie
- (4) Cliniques universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, service de gynécologie et andrologie, Clinique du Sein - Institut Roi Albert II
- (5) Cliniques universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, service de gynécologie et andrologie
- (6) Cliniques universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, service d'anesthésiologie
- (7) Cliniques universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, infirmière chef de l'unité de Fécondation in vitro

SOMMAIRE

DÉVELOPPEMENT DE LA TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE DANS LES CANCERS DE L'ENDOMÈTRE

Docteur Mathieu Luyckx MD (1) et Professeur Jean Squifflet MD, PhD (1).

REVUE DES LIGNES DE CONDUITE EN ONCOLOGIE PELVIENNE 2015 DES CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC : UNE FORMULE INNOVANTE

Docteur Mathieu Luyckx MD, (1), Professeur Jean Squifflet, MD PhD (1), Professeur Jean-François Baurain, MD PhD (2)

CONSULTATION EN MÉDECINE NUTRITIONNELLE ET FONCTIONNELLE DE LA FERTILITÉ

Docteur Damien Bourgonjon, MD (3)

L'APPORT DE L'HYPNOSE DANS LA PRATIQUE QUOTIDIENNE DE LA CLINIQUE DU SEIN, DANS LA CHIRURGIE GYNÉCOLOGIQUE ET LES TECHNIQUES DE PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE

Docteur Amandine Gerday, MD (4), Docteur Pascale Laurent, MD (5), Docteur Céline Pirard, MD, PhD (5), Professeur Christine Watremez, MD PhD (6), Professeur Fabienne Roelants, MD PhD (6), Madame Catherine Rousseau (7), Professeur Martine Berlière, MD, PhD (4), Professeur Christine Wyns, MD, PhD (5)

CORRESPONDANCE

Professeur Christine Wyns
christine.wyns@uclouvain.be

DÉVELOPPEMENT DE LA TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE DANS LES CANCERS DE L'ENDOMÈTRE

M. Luyckx, J. Squifflet

Mots-clés

Cancer de l'endomètre, ganglion sentinelle, curage ganglionnaire, vert d'indocyanine

Introduction et concept

La technique du ganglion sentinelle en oncologie est utilisée depuis de nombreuses années dans les cancers superficiels (sein, vulve, mélanome, pénis, ...) où la localisation de la maladie permet un accès facile au site d'injection. Le principe est de détecter le premier relais ganglionnaire par l'injection d'un traceur, de le prélever et de l'analyser, considérant que s'il est négatif, c'est-à-dire indemne de contamination néoplasique, le reste de la chaîne ganglionnaire drainant la région est négative également et ne doit donc pas être prélevée. Le but est de réduire ainsi drastiquement la morbidité d'une lymphadénectomie complète. Le prélèvement d'un nombre plus réduit de ganglions permet plus raisonnablement des analyses plus poussées sur le ganglion, entre autres des analyses immunohistochimiques qui permettent de détecter des métastases ganglionnaires plus petites, parfois même des cellules néoplasiques isolées.

La technique a été développée également pour les cancers du col de l'utérus, connus pour être très lymphophiles et où le site d'injection du traceur est accessible facilement. Plusieurs études prospectives ont montré une bonne efficacité de la technique de détection par deux traceurs (méthode colorimétrique avec du bleu patenté et méthode isotopique avec du Tc99m utilisant une sonde de détection per-opératoire). L'utérus étant un organe médian, une détection bilatérale est indispensable pour être fiable. Suite aux excellents résultats pour le cancer du col, la technique a fait l'objet d'investigations pour les cancers de l'endomètre.

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent. Il s'agit d'un cancer de la femme âgée très souvent symptomatique à un stade précoce (pertes de sang de la post-ménopause), permettant un diagnostic précoce et un traitement efficace, lui conférant donc un excellent pronostic. Cependant, en cas d'atteinte ganglionnaire, le pronostic de la maladie est nettement moins favorable et le traitement adapté sera plus agressif. En effet, un traitement adjuvant de type radiothérapie et/ou chimiothérapie devra être discuté en concertation oncologique multidisciplinaire (COM) en vue de diminuer le risque de récurrence ou d'évolution de la maladie.

Une récurrence ganglionnaire est majoritairement incurable. Un curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique complet est recommandé pour tout cancer endométrial à haut risque. La voie laparoscopique a pour but d'éviter

des adhérences importantes compliquant l'administration de traitement adjuvant (par les adhérences intestinales, risque élevé de lésion suite à la radiothérapie, ceux-ci ayant perdu leur mobilité) (1). Cependant cette chirurgie reste lourde et compliquée chez des patientes souvent âgées et fragiles, ainsi que souvent en surpoids, facteur de risque du cancer endométrial. D'autre part le risque d'atteinte ganglionnaire pour les maladies à bas risque est faible (5 à 15% selon le stade et le grade de la tumeur) et, dans ces conditions, le curage est souvent non réalisé. Enfin, il n'est pas rare que le stade/grade de la tumeur soit modifié et « upgradé » sur la pièce définitive d'hystérectomie, imposant parfois une reprise chirurgicale pour réaliser un curage ganglionnaire. Une technique permettant de ne pas omettre complètement le status ganglionnaire tout en limitant le geste ganglionnaire trouve ici tout à fait sa place : le ganglion sentinelle.

Innovations techniques

Le problème du cancer de l'endomètre est que "l'organe" est difficilement accessible pour l'injection et différents lieux d'injection d'un traceur ont dès lors été étudiés : initialement, une injection par hystéroscopie a été proposée afin d'atteindre directement la tumeur et s'assurer de l'identification des voies de drainage ganglionnaire. Au-delà de la difficulté technique liée à l'injection du Tc99m en médecine nucléaire, les résultats en termes de détection se sont avérés décevants. L'injection cervicale à deux niveaux de profondeur (superficiel et intra-myométrial) a été choisie par la majorité des équipes qui ont investigué la technique, au vu de sa facilité.

Des très bons taux de détection bilatérale et la possibilité d'avoir une diffusion du traceur jusqu'au ligament lombo-ovarien, et donc détection d'un exceptionnel ganglion sentinelle lombo-aortique (2) ont été observés avec l'injection cervicale.

La technique est utilisée pour le col de l'utérus aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL), en laparoscopie, pour les cancers du col depuis 2012, en utilisant la technique standard avec double traceur (Bleu et Tc 99m) et utilisation d'une sonde gamma de détection laparoscopique. En 2015, le service de gynécologie, en collaboration avec le service de médecine nucléaire, a fait l'acquisition d'une nouvelle sonde Bluetooth pour la détection laparoscopique. Actuellement dans ce contexte, nous réalisons encore un curage pelvien complémentaire au prélèvement du ganglion sentinelle et nous n'avons pas observé de faux

négatif de la technique jusqu'à présent et obtenons de très bons taux de détection bilatérale.

Après la réunion de revue des guidelines en oncologie pelvienne des CUSL de mars 2015, l'indication a été étendue aux cancers endométriaux débutants en limitant le prélèvement au seul ganglion sentinelle, selon l'algorithme du MSKCC de New York (3).

Au vu du caractère innovant de la technique dans cette pathologie, un enregistrement prospectif multicentrique de toutes les procédures est réalisé afin de pouvoir rapporter l'expérience belge.

Par ailleurs, depuis 2015, une nouvelle technique de détection colorimétrique est également testée aux CUSL avec un traceur fluorescent : le vert d'indocyanine. Cette technique est nouvellement disponible pour la laparoscopie standard, nécessitant une caméra particulière pour visualiser le traceur fluorescent. Notre équipe a eu l'occasion de tester pour la première fois en Belgique

le nouveau système Novadaq Pinpoint© qui permet de fusionner les images de la caméra à fluorescence avec les images de laparoscopie standard, et de la sorte, permettre de réaliser la chirurgie avec le traceur visible, et de suivre les lymphatiques jusqu'aux ganglions très facilement (4) (cfr image 1). Il permet également de voir les différences d'intensité du signal fluorescent, et donc de différencier les ganglions au milieu d'une captation parfois plus diffuse au cours de la dissection. Nous devrions d'ailleurs être le premier centre belge à acquérir ce système déjà bien implanté aux Etats Unis et au Canada (4). L'avantage de la technique d'identification du ganglion sentinelle via le vert d'indocyanine est qu'elle peut être pratiquée rapidement en salle d'opération. Moins de 15 minutes sont suffisantes, après l'injection cervicale, pour identifier les ganglions sentinelles. Ceci permet d'augmenter le taux de détection du ganglion sentinelle en combinant les différents traceurs et l'éventuelle non-migration d'un traceur isotopique dont l'injection est réalisée la veille ou le matin de l'intervention.

Image 1

- Visualisation du vert d'indocyanine dans le ganglion sentinelle pelvien du côté gauche, en suivant le lymphatique afférent et en devinant le lymphatique efférent.
- Même ganglion, avec un autre mode permettant de visualiser l'intensité de captation du traceur, permettant de distinguer le ganglion.
- Traceur visualisé dans le ganglion dès l'ouverture du péritoine.
- Image de la caméra en détection du traceur sans les images de laparoscopie pour distinguer plus précisément le ganglion du tissu environnant, parfois plus difficile en mode superposé.



Conclusion

Le cancer de l'endomètre aux stades débutants est un excellent candidat à la technique du ganglion sentinelle. Cette technique est actuellement implantée aux CUSL et en continuelle amélioration, par l'achat d'une nouvelle sonde de gamma détection laparoscopique et l'évaluation du system Pinpoint de Novadaq. Un enregistrement prospectif de procédures multicentriques belges permettra une évaluation de l'efficacité de la technique, à l'initiative de l'équipe d'Onco Gynécologique de l'IRA II des Cliniques universitaires Saint-Luc.

Références

1. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016 Jan;26(1):2-30.
2. Ballester M, Dubernard G, Lécure F et al. Detection rate and accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTIENDO). *Lancet Oncol* 2011 May;12(5):469-76.
3. Barlin J, Khoury-Collado F, Kim C, et al. The importance of applying a sentinel node mapping algorithm in endometrial cancer: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol* 2012 Jun;125(3):531-5.
4. Plante M, Touhami O, Trinh X, et al. Sentinel node mapping with indocyanine green and endoscopic near infrared fluorescence imaging in endometrial cancer: A pilot study and review of the literature. *Gynecol oncol* 2015 Jun;137(3):443-7.

REVUE DES LIGNES DE CONDUITE EN ONCOLOGIE PELVIENNE 2015 DES CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC: UNE FORMULE INNOVANTE

M. Luyckx, J. Squifflet, JF. Baurain

Mots-clés

Cancer pelvien, guidelines, multicentrique

L'oncologie est en continuelle évolution, comme beaucoup de domaines de la médecine. La particularité de la prise en charge de la maladie cancéreuse est qu'elle nécessite l'intervention de différentes spécialités, chacune avec ses spécificités et ses progrès propres. La garantie des soins alliant la qualité à l'excellence passe par des concertations interdisciplinaires permettant de définir des lignes de conduites innovantes pour la prise en charge des différents cancers gynécologiques.

Par ailleurs, les pathologies cancéreuses pelviennes étant relativement rares et nécessitant souvent des traitements longs, et dans certains cas, des visites quotidiennes à l'hôpital, le développement d'un réseau hospitalier garantissant le maintien d'une qualité de vie aux patientes est capital.

Dans cette optique, le groupe onco-gynécologie de l'institut Roi Albert II des Cliniques universitaires Saint-Luc a organisé en 2015 une revue bi-annuelle de ses guidelines en collaboration avec les équipes d'onco-gynécologie des centres hospitaliers suivants :

- Centre Hospitalier de Wallonie Picarde (CHWAPI) Tournai
- Cliniques Saint-Pierre Ottignies (CSPO) - Ottignies
- Cliniques de l'Europe (Ste Elisabeth - St Michel) - Bruxelles
- Cliniques et Maternité Sainte Elisabeth - Namur
- Grand Hôpital de Charleroi - Charleroi

Les résultats des discussions à la lumière de la littérature et l'expertise des intervenants ont mené à la rédaction d'un "manuel d'oncologie pelvienne", fruit d'une collaboration interspécialités et interhospitalière.



Mots-clés

Préconception, approche globale, alimentation, médecine nutritionnelle et fonctionnelle

Depuis les années cinquante, nous constatons une dégradation nette de notre fertilité et le parallélisme avec celle de notre environnement est implacable.

Il nous semblait tout à fait judicieux d'ouvrir dans notre centre de procréation médicalement assistée une consultation ciblée sur la prise en charge de notre mode de vie.

Une approche globale de notre santé, et plus particulièrement celle de notre reproduction, implique de s'intéresser à différents volets indissociables les uns des autres.

- 1/ **l'alimentation** représente la partie la plus importante de cette approche : nous ne pouvons que constater une dégradation de la qualité de nos aliments au profit d'une surabondance de production. Or, cette alimentation est la base de la construction de notre corps et de sa maintenance.
- 2/ **l'activité physique** s'est nettement réduite : celle-ci permet entre autres à nos mitochondries de se régénérer et d'être d'autant plus efficaces (importance dans la vitalité du spermatozoïde, par exemple).
- 3/ **la détente et la relaxation** : nous connaissons maintenant les mécanismes physiologiques de l'impact du stress sur notre métabolisme général.
- 4/ **la prise de médicaments et/ou de micronutriments** : la gestion d'une bonne santé passe aussi par une médication adaptée sur base de bilans objectifs (analyses de laboratoire, imagerie médicale).
- 5/ **impact de l'environnement** sur notre santé et plus particulièrement notre fertilité : citons les perturbateurs endocriniens, substances contenues dans certains pesticides, certains cosmétiques, certains plastiques et qui influencent le fonctionnement de nos hormones.

Ces différents éléments sont étudiés lors de la consultation en médecine nutritionnelle et fonctionnelle de la fertilité : une anamnèse complète comprenant les antécédents familiaux et personnels, l'étude de l'environnement privé et professionnel, la gestion des aliments (choix, modes de cuisson, modes de conservation,...) sert de base à cette consultation.

Après analyse de ces éléments, un complément de bilan est souvent proposé sous la forme d'analyses de laboratoire.

Ensuite, la prise en charge est basée sur les fondements de la médecine nutritionnelle et fonctionnelle (MNF). Celle-ci a été élaborée par Jeffrey Bland, Ph D, aux Etats Unis et est développée et enseignée par le Professeur Vincent Castronovo, MD, PhD, gynécologue et professeur à la

Faculté de médecine de Liège (ULg).

Se basant sur les bases physiologiques et biochimiques du fonctionnement du corps humain, la médecine nutritionnelle et fonctionnelle est composée de 7 piliers fondamentaux.

Le *premier* décrit **l'intestin** et plus particulièrement son microbiote (flore intestinale) ainsi que l'importance de l'intégrité de la paroi intestinale.

Le *deuxième* est appelé **médecine mitochondriale** (fabrication d'énergie, stress oxydant,...).

Le *troisième* étudie le **métabolisme des lipides** et plus particulièrement les différents acides gras (saturés, trans, mono-insaturés, poly-insaturés) intervenant entre autres dans la constitution de nos membranes et dans les processus de régulation de l'inflammation.

Le *quatrième* décrit le **rôle du foie** dans les processus de détoxification.

Le *cinquième* aborde **l'inflammation** et les différents mécanismes **d'immunité**.

Le *sixième* concerne le **métabolisme du sucre** et le rôle primordial de l'hyperinsulinisme sur les différentes pathologies de civilisation.

Enfin le *septième* souligne l'importance de la gestion de l'équilibre en **métaux, minéraux et vitamines**.

Ces 7 piliers forment les fondations de ma prise en charge en MNF de la fertilité.

Les premières consultations ont débuté le 5 novembre 2015 et sont plus particulièrement destinées aux couples qui ont été vus par mes collègues pour un problème de fertilité (consultation en PMA).

Déjà les premières constatations confirment les carences et les excès liés à notre mode de vie.

Je propose à chaque couple un recadrage de leur mode de vie par rapport aux différents niveaux décrits dans l'approche de santé globale.

En fonction des résultats des analyses, une complémentation est souvent proposée.

Ensuite, un contrôle des paramètres perturbés est programmé quelques mois plus tard afin d'évaluer les changements et le bien-être apporté par ceux-ci.

Dans le futur, ce type d'approche devrait s'élargir à la mise en route d'une consultation préconceptionnelle ouverte à tout couple désireux d'avoir un enfant.

Ne va-t-il pas de leur responsabilité de mettre au monde un enfant dans les meilleures conditions possibles et de lui offrir toutes les garanties nécessaires à sa future bonne santé.

L'APPORT DE L'HYPNOSE DANS LA PRATIQUE QUOTIDIENNE DE LA CLINIQUE DU SEIN, DANS LA CHIRURGIE GYNÉCOLOGIQUE ET LES TECHNIQUES DE PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE

A. Gerday, P. Laurent, C. Pirard, C. Watremez, F. Roelandt, C. Rousseau, M. Berlière et C. Wyns

Mots-clés

Bénéfices de l'hypnosédation, ponctions ovocytaires, PMA, chirurgie pelvienne, chirurgie mammaire oncologique, cancer du sein, oncologie intégrative

Introduction

L'hypno-sédation constitue une alternative à l'anesthésie générale utilisée en chirurgie. Celle-ci combine l'induction d'un état d'hypnose associée à l'utilisation d'un anesthésiant local appliqué au niveau du site chirurgical. L'hypnose correspond à un état de concentration mentale et à une focalisation de l'attention du sujet qui, absorbé par ses pensées, devient indifférent à toute autre considération ou stimulation extérieure.

L'hypnose est réalisée par un anesthésiste spécialisé dans le domaine de l'hypno-thérapie. En effet, en cas d'échec d'acquisition de cet état hypnotique et d'inconfort de la patiente, l'anesthésiste peut toujours convertir l'hypnose en anesthésie générale classique.

Les avantages de cette technique sont nombreux : une meilleure tolérance à la chirurgie, une absence d'effets secondaires liés aux produits de l'anesthésie générale (nausées, hypotension artérielle,...), une durée d'hospitalisation plus courte ou encore un meilleur contrôle de la douleur en post-opératoire.

À noter qu'il n'existe que peu de contre-indications à l'accès de l'hypno-sédation comme la surdité ou les troubles cognitifs et psychiatriques.

D'un point de vue pratique, la possibilité de recourir à cette technique sera proposée à la patiente lors de son passage en consultation de gynécologie ou d'infertilité. Il n'est pas rare que des patientes soient déjà sensibilisées à la technique et abordent d'emblée le sujet.

Dans un deuxième temps, les femmes qui souhaitent bénéficier de l'hypno-sédation seront revues en consultation par un anesthésiste formé à la technique afin de recevoir toutes les informations nécessaires.

Application de la technique pour le traitement des pathologies mammaires

En 2012, 10531 nouveaux cas de cancer du sein ont été recensés en Belgique. Il s'agit du cancer le plus fréquent chez la femme : une femme sur huit à une femme sur neuf sera atteinte d'une néoplasie mammaire avant l'âge de 75 ans (1,2).

Pour prendre en charge ces patientes, de nombreuses procédures invasives (les ponctions, les micro- ou macrobiopsies,...) sont indispensables en vue de l'obtention d'un diagnostic précis de la maladie.

Les différentes approches thérapeutiques constituent également une intrusion physique et psychologique importante. En effet, les traitements chirurgicaux par tumorectomies ou mastectomies ainsi que les gestes axillaires ne sont pas dénués d'effets indésirables (douleur, perte de l'image corporelle, détresse psychologique ou encore les effets secondaires liés à l'anesthésie générale comme les nausées et vomissements). La radiothérapie, l'hormonothérapie et la chimiothérapie constituent également des sources non négligeables d'effets délétères pour la patiente.

Sur base de ces constatations, et dans le but de diminuer le stress des patientes et d'accroître leur participation personnelle au processus thérapeutique, l'hypno-sédation peut représenter un bénéfice dans la prise en charge globale de ces femmes.

La technique peut être proposée à toute patiente atteinte d'une néoplasie mammaire et indépendamment de la chirurgie effectuée (la mastectomie ne constituant pas une contre-indication à l'hypnose).

Notre expérience à la clinique du sein

Entre janvier 2010 et décembre 2015, nous avons réalisé une étude uni-centrique observationnelle au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc, étude approuvée par le comité d'éthique hospitalo-facultaire.

Trois cents patientes ont été recrutées et réparties en deux groupes homogènes (selon les caractéristiques des patientes et les caractéristiques des tumeurs) :

- 150 patientes ont bénéficié d'une anesthésie classique
- 150 patientes ont bénéficié d'une hypno-sédation.

Après comparaison des techniques chirurgicales et des traitements adjuvants par chimiothérapie, radiothérapie ou hormonothérapie, nous avons observé : l'absence de différence sur le plan esthétique et cicatriciel des plaies de tumorectomie ou mastectomie. Par contre, chez les patientes ayant bénéficié d'une hypno-sédation le nombre des ponctions de lymphocèles de mastectomies était plus faible et la quantité de lymphes moins importante. De même, les temps de séjours hospitaliers, les douleurs post-radiques, l'asthénie après radiothérapie ou chimiothérapie et la fréquence des bouffées de chaleur secondaires à l'hormonothérapie étaient également réduites.

Application de la technique en chirurgie gynécologique et dans les traitements de procréation médicalement assistée

Les indications de l'utilisation de l'hypno-sédation ont été élargies à la chirurgie gynécologique. En effet, de petites interventions gynécologiques pelviennes sont réalisées grâce à l'utilisation de l'hypno-sédation, dont les résections électives de pathologies utérine intra-cavitaires (polype ou fibrome) ou les résections endométriales complètes par voie trans-hystéroscopique. Ces interventions chirurgicales sont réalisées avec l'aide d'une anesthésie locale réalisée aux quatre quadrants du col afin de faciliter la dilatation cervicale permettant l'introduction d'un hystéroscope de 10 millimètres.

L'hypno-sédation s'est également révélée bénéfique pour les patientes ayant recours à une Fécondation in vitro.

En effet, l'hypnose réalisée au moment de la ponction d'ovocytes qui se fait par voie transvaginale sous anesthésie locale et sédation, permet une gestion optimale de la douleur.

L'hypnose est également beaucoup utilisée au moment du transfert d'embryon(s) dans la cavité utérine. Il s'agit dans ce cas d'une hypnose conversationnelle.

Cet accompagnement intègre le soignant dans un processus relationnel lui permettant de sortir de la technique « pure ». Il ressent dès lors un lien particulier avec le patient.

La présence de l'anesthésiste n'est pas requise dans ce cas et l'hypnose est réalisée par les infirmières de l'équipe formées à la technique et par le gynécologue.

Une étude parue dans le « Fertility Sterility » démontre un meilleur taux d'implantation chez les patientes ayant eu recours à l'hypnose lors de leur transfert d'embryon(s) versus une population n'ayant pas recours à cette technique (taux de grossesse clinique par patiente de 58,4% versus 30,2%).

Les hypothèses retenues pour cette observation sont la diminution du stress avec pour conséquence une réduction de l'activité utérine offrant un meilleur taux d'implantation de l'embryon (28% versus 14,4%).

Notre expérience sur environ 100 patientes révèle que l'hypnose contribue grandement à l'amélioration de la qualité des soins et du vécu des traitements en procréation médicalement assistée et permet une réduction des médicaments antalgiques et sédatifs.

À ce jour, dans notre institution, nous n'avons pas chiffré les bénéfices de l'hypnose par rapport au succès de la réimplantation d'embryon(s).

Cependant, dès que toute l'équipe infirmière sera formée à l'aide à l'anesthésie par l'hypnose (fin 2016), une étude structurée en collaboration avec les anesthésistes pour les ponctions d'ovocytes et les gynécologues et infirmières pour les transferts d'embryons sera menée en vue de

clarifier les indications et les marqueurs d'efficacité pour la ponction (confort ?) et pour le transfert d'embryons (grossesse et confort).

Conclusions

L'hypno-sédation peut être utilisée dans la prise en charge des patientes avec une néoplasie mammaire. Cette technique apporte aux patientes un bénéfice d'un point de vue chirurgical mais aussi une meilleure tolérance aux traitements oncologiques pluridisciplinaires. L'hypnose s'inscrit donc dans le contexte de l'oncologie intégrative.

Ces apports bénéfiques de l'hypnose ont pu être étendus à d'autres domaines de la gynécologie générale et en médecine de la reproduction.

Références

1. Montgomery GH, Kangas M, David D *et al.* Fatigue during breast cancer radiotherapy: An initial randomized study of CBT plus hypnosis. *Health Psychol* 2009 ; 28:317-322.
2. Faymonville M-E, Defechereux Th, Joris J, Adant J-P, Hamoir E, Meurisse M. L'hypnose et son application chirurgicale. *Rev Med Liege* ;53 : 7 / 414-418.
3. Elkins G. *Hypnotic Relaxation Therapy: Principles and Applications*. New York, NY: Springer, 2013.
4. Richardson J, Smith JE, Kirsch I *et al.* Hypnosis for nausea and vomiting in cancer chemotherapy: a systemic review of the research evidence. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007; 16:402-412.
5. Richardson J, Smith JE, Kirsch I *et al.* Hypnosis for nausea and vomiting in cancer chemotherapy: a systemic review of the research evidence. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007; 16:402-412.
6. Montgomery GH, Halquist MN, Schnur JB *et al.* Mediators of a brief hypnosis intervention to control side effects in breast surgery patients: Response expectancies and emotional distress. *J Consult Clin Psychol* 2010; 78:80-88.
7. Smith ME, Chang -Claude J, Vrieling A, *et al.* Fatigue and quality of Life in breast cancer survivors: Temporal courses and long-term pattern. *J Cancer Surviv* 2012; 6:11-19.
8. Andrykowski MA, Donovan KA, Laronga C, *et al.* Prevalence, predictors and characteristics off-treatment fatigue in breast cancer survivors. *Cancer* 2010; 116:5740-5748.
9. Cramer H, Lauche R, Paul A, Dobos J *et al.* Hypnosis in breast cancer care: a systematic review of randomized controlled trials. *Integrative Cancer Therapies* 2015; 14:5-15, 2015.
10. Elkins G. *Hypnotic Relaxation Therapy: Principles and Applications*. New York, NY: Springer, 2013.
11. Maclaughlan David S, Salzillo S, Bowe P *et al.* Randomized controlled trial comparing hypnotherapy versus gabapentin for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a pilot study. *BMJ* 2013; 3e: 003138.
12. Levitas E *et al.* Impact of hypnosis during embryo transfer on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer: a case-control study. *Fertility Sterility* May 2006; vol.85 (5), 1404-8.

« Maladies chroniques »

Programme

09.00 Accueil et inscription

09.30 Introduction

Prof. P. Saussoy et Dr. A. Verroken, CUSL

ACTUALITÉS EN BIOLOGIE, PREMIÈRE PARTIE

Modérateurs: Pharm. Biol. C. Fillée, Dr. V. Costigliola

09.35 Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Pr. A.C. Pouleur, CUSL

10.00 Insuffisance rénale: estimation de la fonction et nouveaux marqueurs

Pr. N. Demoulin, CUSL / Pr. P. Wallemacq, CUSL

10.25 Diabète de type II et complications

Pr. M.P. Hermans, CUSL

10.50 Questions et discussion

11.00 Pause café

ACTUALITÉS EN BIOLOGIE, DEUXIÈME PARTIE

Modérateurs: Pr. H. Rodriguez, Pr. S. Eeckhoudt

11.20 HIV en 2016

Dr. L. Belhkir, CUSL

11.45 Monitoring moléculaire de la leucémie myéloïde chronique : que faire en pratique ?

Pr. P. Saussoy, CUSL

12.10 Hépatite Chronique, relation entre sérologie et anatomo-pathologie

Dr. M. Komuta, CUSL

12.35 Questions et discussion

12.45 Posters et Lunch

ACTUALITÉS EN BIOLOGIE, TROISIÈME PARTIE

Modérateurs: Pr. D. Gruson, Pr. V. Haufroid

14.00 Evaluating sample quality and transportation
Pr.M. Plebani, Padova, Italy

14.25 Apport de la santé mobile au patient chronique
Pr. B. Macq, UCL

14.50 Autotest et prise en charge du diabète: le regard du patient
Mr. J.P. Vloebergh, CUSL

15.15 Questions et discussion

15.30 Cancer de l'ovaire: perspectives liées aux nouveaux marqueurs
Pr. J.L. Squifflet, CUSL, Dr. D. Maisin, CUSL

15.55 Optimisation de la prescription en gériatrie
Dr. J. Paul, CUSL/Valida

16.20 Etablissement de valeurs de référence: quelle approche?
Pr. J.P. Tomasi, CUSL

16.45 Discussion et clôture de la journée
Pr. P. Wallemacq, CUSL



LIEU

Auditoire Roi Baudouin B
 Tour Franklin entrée F
 Avenue Mounier - 1200 Bruxelles

ACCREDITATION EN COURS

Biologie clinique : 16003537
 Ethique et économie : 16003538

RENSEIGNEMENTS

DÉPARTEMENT DES LABORATOIRES CLINIQUES
 Madame Michelle Trehou
 Email : michelle.trehou@uclouvain.be
 Tel +32 2 764 68 81

INNOVATIONS EN PSYCHIATRIE INFANTO-JUVÉNILE QUE RETENIR DE 2015 ?

En 2015, le Service de Psychiatrie Infanto-Juvénile s'est préparé à répondre aux lignes directrices de la réforme qui concerne la santé mentale, initiée par les autorités fédérales et régionales (mise en place de réseau, d'équipe mobile de crise,...). En interne, épinglons trois initiatives intéressantes. L'équipe SOS-enfants ouvre un espace de « réparation » de la relation parent-enfant lorsque celle-ci a été marquée par des épisodes de maltraitance objectivée et ayant nécessité le placement de l'enfant. Par ailleurs, l'équipe du Kapp propose une stratégie thérapeutique pour répondre à un refus de traitement médicamenteux de la part de parents, là où les observations rendent cette prescription nécessaire aux yeux des professionnels. Enfin, l'équipe du CRA a d'une part développé un outil permettant d'accompagner les parents et l'enfant dans la suite du diagnostic d'autisme et d'autre part a mis sur pied un groupe d'entraînement aux habiletés sociales.

E. de Becker, N. Chatelle, P. Kinoo, E. Mousset, A. Wintgens

Mots-clés

Santé mentale, réforme, réseau, équipe SOS-enfants, équipe Kapp, équipe CRA, placebo

The child and adolescent psychiatry department: 2015 highlights

In 2015, the child and adolescent psychiatry department initiated measures aimed to comply with the guidelines that have been produced as part of the mental health care reform initiated by the federal and regional authorities (setting up of networks, of a mobile crisis team, etc.). At the Saint-Luc hospital, three interesting initiatives should be worth mentioning. The SOS-CHILDREN team has opened a space pertaining to the "repair" of the parent-child relationship, for the event of documented child abuse instances requiring the child's placement. Besides, the KaPP team has proposed a therapeutic strategy designed to deal with parental refusal of medical treatment deemed necessary by healthcare professionals. Lastly, the CRA team has developed a tool for assisting both parents and child after the diagnosis of autism has been made by setting up a social skills training group."

Key words

mental health care reform, network, SOS-CHILDREN team, KaPP team, CRA team, placebo

AUTEURS

LE SERVICE DE PSYCHIATRIE INFANTO-JUVÉNILE: FAITS MARQUANTS EN 2015

Professeur Emmanuel de Becker (1), Madame Nathalie Chatelle (2), Docteur Philippe Kinoo (3), Madame Estelle Mousset (4), Professeur Anne Wintgens (5)

AFFILIATIONS

Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Psychiatrie infanto-juvénile, Avenue Hippocrate, 10, B-1200 Bruxelles

- (1) Pédopsychiatre, Chef de Service
- (2) Psychologue clinicienne
- (3) Pédopsychiatre, responsable de l'Unité (Le KaPP)
- (4) Psychologue clinicienne
- (5) Pédopsychiatre, responsable de l'Unité « CRA »

CORRESPONDANCE

Professeur Emmanuel de Becker
emmanuel.debecker@uclouvain.be

LE SERVICE DE PSYCHIATRIE INFANTO-JUVÉNILE: FAITS MARQUANTS EN 2015

E. de Becker, N. Chatelle, P. Kinoo, E. Mousset, A. Wintgens

INTRODUCTION : DE MULTIPLES DÉFIS

En 2015, le Service de Psychiatrie Infanto-Juvénile des Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) a poursuivi les différentes missions inhérentes aux Unités le constituant. Sur le plan des enjeux externes, il s'est préparé à répondre aux lignes directrices de la réforme qui concerne la santé mentale, initiée par les autorités fédérales et régionales. S'inspirant de la réforme qui a concerné la Psychiatrie Adulte il y a quelques années (« Projet 107 »), nos autorités ont souhaité répondre aux multiples interpellations des professionnels de l'enfance et de l'adolescence en lançant un vaste changement des pratiques principalement dans les domaines des situations de crise et de diagnostics complexes.

Suite au *kickoff* de mai 2015, un comité de réseau unique bicommunautaire s'est mis en place sur Bruxelles regroupant des représentants des secteurs hospitaliers francophones, néerlandophones, bicommunautaires, des structures ambulatoires francophones, néerlandophones, bicommunautaires et des structures alternatives (*outreaching*).

Ce comité a comme objectif la mise sur pied d'équipes mobiles répondant aux situations de crise, de diagnostics complexes et ultérieurement de soins dits de longue durée. À côté des moyens supplémentaires alloués à l'équipe mobile, 10% des lits pédopsychiatriques (lits K) devront être libérés pour accueillir les enfants/adolescents devant être hospitalisés un certain temps. Nous nous sommes investis dans ce comité de réseau et participons à la mise sur pied de l'équipe mobile composée de pédopsychiatres et de cliniciens des disciplines associées (environ 35 ETP).

À côté de ce défi externe, le Service a continué à construire ses projets en interne. Nous souhaitons en effet, avec nos collègues de la Psychiatrie Adulte, constituer à terme un Pôle de Psychiatrie Intégré (PPI) regroupant les différentes Unités de nos Services respectifs. Dans cette perspective, pour répondre aux demandes croissantes, nous comptons augmenter notre capacité en lits d'hospitalisation (création de deux unités de 20 lits, une de jour, l'autre jour/nuite) renforçant ainsi notre capacité actuelle des 5 lits jour/nuite et des 15 lits de jour.

D'autres projets sont encore en voie de finalisation et attendent impatiemment la phase de concrétisation comme, par exemple, le Centre des troubles du Développement de l'Enfant et Adolescent constituant une mutualisation de différentes conventions existantes au sein des Cliniques.

SITUATIONS ACTUELLES ET PRÉSENTATION DU SERVICE DE PSYCHIATRIE INFANTO-JUVÉNILE

Existant en tant que tel depuis 2006, le Service de Psychiatrie Infanto-Juvénile est constitué de sept Unités fonctionnelles au sein des CUSL :

Deux structures d'hospitalisation de psychiatrie infanto-juvénile

1. **La structure d'hospitalisation pédopsychiatrique (le KaPP)** coordonnée par les Pr. D. Charlier et Dr. Ph. Kinoo reçoit des nourrissons et des enfants en souffrance psychiatrique pour des hospitalisations de jour (15 places k1) et de jour/nuite (5 places K) depuis janvier 2002. Une étroite collaboration « intermétiers » est construite avec les Services de Pédiatrie générale et de Neuropédiatrie principalement. Le KaPP fonctionne en relation avec le réseau social, scolaire, culturel et judiciaire environnant. Un MACCS y travaille à mi-temps.
2. **Le Centre Thérapeutique pour Adolescents (CTHA)** est une unité hospitalière créée en 1993 destinée à accueillir 12 jeunes en souffrance psychiatrique entre 14 et 20 ans pour une durée variant de 5 à 9 mois. Le CTHA fonctionne en relation avec le réseau social, scolaire, culturel et judiciaire environnant et un MACCS y travaille à mi-temps.

Deux structures d'intervention dans les Unités hospitalières de Pédiatrie et de Neuropédiatrie

1. Un travail de **Psychiatrie de Liaison** est réalisé depuis plus de trente ans en collaboration directe avec les unités de soins pédiatriques et la consultation de pédiatrie. Moins fréquemment, il s'effectue aussi au bénéfice d'autres Services et Unités (soins intensifs,...). Il s'agit principalement de l'accompagnement psychologique des enfants/adolescents atteints de maladies ou malformations (cancer, diabète, malformation cardiaque ou hépatique,...).
2. **le Projet Intégré Multidisciplinaire PIM** : afin d'accompagner de manière plus pertinentes les situations des patients à pathologies multiples ou complexes, nous avons obtenu auprès de l'INAMI une extension de la convention « neuropsych », (enfants et adolescents hospitalisés présentant des pathologies mixtes pédiatriques, neuropédiatriques et psychiatriques) pour les enfants et adolescents souffrant de pathologies conjointes pédiatriques, neuropédiatriques avec un impact scolaire et/ou social

majeur. Il est dirigé par le Pr. S. Symann en collaboration avec le Pr. M.C. Nassogne (Neuropédiatrie) et le Dr. D. Hermans (Pédiatrie générale). Un MACCS travaille à mi-temps pour le PIM et la Psychiatrie de Liaison.

Trois structures ambulatoires

1. **Une équipe « SOS-Enfants »**, dirigée par le Pr. E. de Becker, intervient en matière de maltraitances psychologique, physique et sexuelle depuis **1985**, qu'elles soient intra ou extra familiales. Les enfants maltraités devant être hospitalisés le sont soit en pédiatrie, soit en pédopsychiatrie. Un MACCS y travaille à mi-temps.
2. **Le centre de référence pour les troubles du spectre, le CRA**, fonctionne depuis le 1^{er} mai 2005. Il est dirigé par le Pr. A. Wintgens en coopération avec le Pr. M.C. Nassogne (Service de Neuropédiatrie). Les missions de ce centre sont : l'évaluation diagnostique et la coordination multidisciplinaire des troubles du spectre autistique. Le CRA est une des structures qui intégreraient en partie le Centre des troubles du développement. Cette structure travaille déjà en collaboration avec le Service de Neuropédiatrie. Le Centre des troubles du développement permettrait la mutualisation de plusieurs conventions et concerne quatre services : la Neuropédiatrie, la Médecine Physique, la Pédiatrie Générale et la Psychiatrie Infanto-Juvenile.
3. **Les consultations ambulatoires**, coordonnées par le Pr. E. de Becker, sont des consultations « tout-venant ». Nombre de celles-ci nous sont adressées étant donné la position universitaire de notre Service. Un MACCS y travaille à temps plein. Il se pratique aussi des consultations multidisciplinaires avec convention : CMAO (troubles alimentaires), Mucoviscidose, Diabète et des co-consultations avec la neuropédiatrie.

Par ailleurs, le Service de Psychiatrie Infanto-Juvenile participe activement à l'Unité **d'Urgence et de Crise Psychiatrique** des CUSL. Un MACCS y travaille à mi-temps.

INITIATIVES ET QUESTIONS EN 2015

IIIa. L'équipe SOS-Enfants

Dans le cadre de notre travail clinique avec des familles dans lesquelles il y a eu de la maltraitance, nous observons régulièrement les conséquences désastreuses de ces faits, tant sur les individus que sur leurs relations. Ces interactions maltraitantes, lorsqu'elles s'inscrivent dans cette relation fondatrice de l'individu qu'est la relation filiale, ont un impact majeur sur la construction et le développement de l'enfant-sujet. Les nombreux travaux menés sur l'attachement ont montré combien les interactions précoces sécurisées, stables et adéquates étaient

la base d'un développement « sain » tant sur le plan cognitif, que social et affectif. Le surgissement d'épisodes de violences physiques, sexuelles et psychologiques ainsi que de négligence entrave lourdement ce développement.

La pratique clinique mais aussi certaines études ont heureusement montré qu'il y avait des perspectives de changement et de réparation. Ainsi, on estime que dans environ 30% des cas, un changement du type d'attachement est possible entre l'enfance et l'âge adulte.

S'appuyant sur notre expérience, nous savons que les parents « maltraitants » sont, la plupart du temps, des individus abîmés de multiples façons, depuis l'enfance et qui, n'ayant pas trouvé de moyens de se « restaurer » (résilience, prise de conscience, thérapie, ...), n'échappent pas aux mécanismes de répétition de la maltraitance.

Dès lors, nous sommes confrontés à deux sujets en souffrance dont la prise en charge pourrait être individuelle. Néanmoins, d'un point de vue systémique, on peut estimer que c'est tout le système qui est « en souffrance » et dès lors opter pour un travail sur la relation comme objectif thérapeutique. On peut faire le pari que ce soin à la relation ait des répercussions positives sur chacun des protagonistes.

C'est dans cette perspective que notre équipe de psychologues ouvre un espace de « réparation » de la relation parent-enfant lorsque celle-ci a été marquée par des épisodes de maltraitance objectivée et ayant nécessité le placement de l'enfant. L'essentiel serait de permettre à la dyade parent-enfant d'expérimenter des échanges simples, bienveillants, ludiques et créatifs afin de restaurer (ou d'instaurer) le plaisir d'être ensemble. Pour certains, on pourra espérer que le processus ouvre chez chacun (parent et enfant) la possibilité d'une nouvelle représentation de l'autre et de la relation à celui-ci. Pour d'autres, l'objectif sera plus modeste et visera simplement au partage d'un moment agréable non destructeur.

Les thérapeutes seront présents à la fois pour ouvrir un « espace de potentialités » au travers de médias tout en garantissant une sécurité physique et psychique totale de l'enfant. En effet, il ne s'agit pas de permettre au parent de continuer à agir ses défaillances.

IIIb. « Le KaPP » : l'usage du placebo en « aveugle mixte »

L'équipe du KaPP a été confrontée à un refus de traitement médicamenteux de la part de parents, là où les observations rendaient cette prescription nécessaire aux yeux des professionnels. La stratégie mise en place pour surmonter ce problème mérite qu'on s'y attarde. Le KaPP est un hôpital de jour pédopsychiatrique aux Cliniques Saint-Luc prenant en traitement des enfants présentant des troubles psychopathologiques et/ou des troubles du développement.

Isaac, jeune garçon de huit ans, est atteint d'autisme. Il fréquentait un enseignement spécialisé mais ses troubles

du comportement rendaient sa scolarisation impossible. En effet, non seulement il criait de façon intempestive, mais il pouvait bousculer, frapper, griffer, mordre d'autres enfants ou les adultes. Le Centre de Référence pour l'Autisme (CRA) des Cliniques Saint Luc l'oriente chez nous. Nos collègues espèrent que dans une structure avec des groupes de vie plus réduits qu'une classe, avec un encadrement psycho-éducatif spécialisé, ainsi qu'avec une approche multidisciplinaire interactive¹, Isaac pourra retrouver des comportements socialement plus adéquats.

Les premières semaines sont difficiles. Isaac reproduit ses gestes violents dans l'Unité de façon impulsive. Leur sens n'est pas évident. Parfois c'est une frustration, à d'autres moments c'est une recherche de l'attention de l'adulte. Le côté impulsif et imprévisible reste déroutant.

Le travail psycho-éducatif de l'équipe porte cependant peu à peu ses fruits. Isaac ne parle pas mais sa compréhension du langage est assez importante. Il se familiarise avec son nouvel environnement, avec les espaces, l'horaire, les membres de l'équipe. Nous trouvons des mots, des pictogrammes², des attitudes, des gestes pour être davantage en lien avec lui. Nous prenons des mesures dans l'organisation du quotidien pour protéger les autres enfants et surtout les plus jeunes.

Après deux mois, l'amélioration est réelle mais reste partielle. L'apaisement, par la communication et par la connaissance du contexte – ce qui diminue ses frustrations –, n'empêche pas la persistance de cris et de gestes violents imprévisibles dont le sens continue de nous échapper. Il nous semble qu'ils s'originent dans une impulsivité archaïque, incontrôlable. C'est plus fort que lui. Une émotion le pousse à agir régulièrement de façon brutale et dangereuse. Si les adultes professionnels ont appris à être sur leurs gardes et arrivent à éviter le danger, ce n'est pas le cas des enfants. Des mesures de protection restent à adapter tout au long de la journée.

Un retour à l'école est impensable dans ces conditions. Étant donné cette impulsivité archaïque peu structurée, et qui semble inaccessible à l'effet psycho-éducatif du KaPP, nous proposons aux parents la mise en place d'une médication neuroleptique.

Les parents la refusent avec détermination et même avec véhémence tant leur discours est radicalement anti-médicamenteux. Nous nous trouvons dès lors dans une situation duelle, avec deux convictions opposées. Celle des professionnels de l'équipe, qui ont l'expérience que

dans un certain nombre de situations, un psychotrope donné de façon modérée, permet une avancée dans le travail thérapeutique³. La deuxième, celle des parents, qui sont convaincus (par leur histoire, leur expérience passée d'une médication inefficace et la lecture d'internet) que les neuroleptiques ne sont d'aucun secours et entraînent de nombreux effets secondaires à court et long terme.

À bien y regarder, il s'agit ici de deux *croyances* qui s'affrontent. La croyance médico-scientifique d'un côté, qui croit aux effets thérapeutiques des médicaments allopathiques, quitte à minimiser les effets secondaires, et de l'autre, la croyance qu'il y a un salut hors de la pharmacopée occidentale, avec un usage de produits naturels. Ne lançons pas ce débat mais voyons comment nous avons tenté de sortir de l'impasse où nous étions coincés par la détermination de deux discours violemment contradictoires (la pression de l'équipe pour la médication était aussi forte et résolue que celle des parents pour la refuser).

D'abord, nous avons reconnu aux parents que nous ne pouvions en effet pas être sûrs de l'effet positif de la médication. Ensuite, qu'eux-mêmes devaient reconnaître que l'évolution d'Isaac dans son nouveau contexte était déjà fort positive, et que dès lors il n'était pas certain, comme ils le clamaient, que les neuroleptiques, autrefois inopérants, ne puissent avoir cette fois un effet thérapeutique. Enfin, qu'il s'agissait d'un conflit de deux croyances donc de deux points de vue *au moins partiellement subjectifs* et qu'il fallait donc tenter d'y voir plus clair *objectivement*.

Concrètement, nous avons proposé aux parents ainsi qu'à l'équipe, une période de cinq semaines de traitement expérimental pendant laquelle seuls le médecin et l'infirmière auraient connaissance du traitement donné. Durant cette période, il y aurait des temps de médication et des temps de placebo. L'équipe et les parents seraient donc à égalité dans l'ignorance. Tous les jours, il y aurait des observations prises par l'équipe pour chaque temps d'atelier, de repos, de récré, ainsi qu'une brève concertation famille/KaPP sur le comportement à la maison. La médication serait donnée en semaine au centre de jour et pour le week-end, l'infirmière mettrait dans deux gobelets la potion quotidienne à donner à Isaac.

Au bout des cinq semaines, le résultat était clair. Les observations des deux premières semaines n'ont pas montré de changement particulier. Il y avait quelques bons jours mais régulièrement des jours de cris et de comportements violents. Lors des trois dernières semaines, Isaac s'est montré beaucoup plus paisible. Restaient des cris intempestifs mais nettement moins fréquents. Tous les comportements violents avaient disparu. Et surtout des attitudes positives d'ouverture à l'autre étaient apparues (la première, ce fut quand Isaac prit spontanément un

1 Voir Philippe Kinoo, « Le paradigme multifonctionnel interactif », dans Muriel Meynckens, Christine Vander Borghet et Philippe Kinoo (Ed), *Eduquer et soigner en équipe. Manuel de pratiques institutionnelles*. Coll. Carrefour des psychothérapies, Editions De Boeck, 2011 ainsi que Ph. Kinoo (Ed), *Psychothérapie institutionnelle d'enfants. L'expérience du KaPP*. Coll. Empan. Ed. Erès, 2012.

2 Les pictogrammes sont des images ou des photos utilisées pour faciliter la communication avec des enfants présentant de l'autisme (ou d'autres troubles graves de la communication).

3 Au KaPP, nous ne donnons jamais de médication en début de traitement. Nous attendons d'abord les effets du traitement relationnel et psychoéducatif. Puis, en fonction de nos observations, nous mettons éventuellement en place la médication.

mouchoir pour essuyer le nez d'un des petits de son groupe).

L'analyse des résultats fut faite avec les parents au Centre de Référence, choisi comme lieu tiers afin de diminuer encore plus les aspects duels du conflit. En fait, l'expérience avait été commencée par une semaine de Risperdal 0,25 mg/j puis prolongée par une semaine de placebo, puis par trois semaines de Risperdal 0,5 mg/j.

Le lecteur aura deviné que les relations avec les parents n'auront pas changé du tout au tout et que les stratégies relationnelles thérapeutiques devront encore être mises en place par la suite. Cependant, l'usage du placebo versus médication, non pas en double aveugle mais en *aveugle mixte* pour les parents et pour l'équipe, a permis de sortir d'un conflit de croyances pour tenter d'approcher un maximum l'objectivité.

Cela a été possible parce qu'il y avait déjà un certain capital confiance construit préalablement avec les parents grâce au travail relationnel et psycho-éducatif. Mais aussi parce que l'équipe a eu la maturité de ne pas vouloir rester en position « dominante » et « de savoir » par rapport à la famille, en acceptant d'être soumise à la règle de l'ignorance, sur le même plan que les parents.

IIIc. Le CRA

Notre centre de référence des troubles du spectre autistique accueille les enfants ayant une suspicion de ce type de trouble. Ces enfants sont référés par les pédiatres, les neuropédiatres, les crèches, les écoles ou sont envoyés à l'initiative des parents, qui s'inquiètent du développement atypique de leur enfant.

Notre équipe est composée de trois pédopsychiatres, une neuropédiatre, deux psychologues, une neuropsychologue, une logopède, une psychomotricienne, une assistante sociale et une secrétaire.

Nous proposons un bilan multidisciplinaire, afin de comprendre l'enfant et sa famille, d'évaluer ses forces et ses faiblesses, et de poser un diagnostic, s'il y a lieu. Le diagnostic est une aide à la compréhension de l'enfant et à la mise en place des soins nécessaires.

Nous avons également une mission de coordination pour les enfants présentant un trouble du spectre autistique, qui consiste à coordonner les prises en charge, suivre l'évolution des troubles et informer l'entourage.

Depuis la publication du DSM 5, les troubles autistiques font partie des troubles du spectre autistique. Cette notion de spectre vient insister sur la grande hétérogénéité des tableaux cliniques (1).

Le trouble du spectre autistique est un trouble neuro-développemental dont les signes cliniques apparaissent tôt dans la vie de l'enfant, soit dès sa naissance, soit entre la première et la seconde année de vie. Souvent les parents adressent tôt leurs inquiétudes aux professionnels par rapport au développement de leur enfant. Ils perçoivent de manière précoce les particularités de leurs enfants et

ont besoin d'être entendus, guidés et mettre en place des prises en charge.

La prévalence pour l'ensemble des troubles a augmenté ces dernières années et varie autour de 1% chez les enfants scolarisés, en fonction des études (2,3), avec un sex-ratio de 4 garçons pour une fille.

À l'heure actuelle, le diagnostic reste un diagnostic clinique qui repose sur la présence d'un ensemble de symptômes dans le domaine de la communication et des interactions sociales et dans le domaine des comportements stéréotypés et intérêts restreints. S'ajoute dans cette nouvelle classification, la notion de sévérité des symptômes et la nécessité de soutien, d'intensité variable.

Les réalisations durant l'année 2015

D'une part, nous avons voulu développer un outil nous permettant d'accompagner les parents et l'enfant dans la suite du diagnostic. Pour cela, nous avons créé une farde avec des fiches de conseils, simples et pratiques, pouvant guider les parents dans leur quotidien avec l'enfant.

D'autre part, nous avons souhaité étoffer l'offre de soins, en créant un outil peu développé en Belgique et destiné en priorité à nos patients. Nous avons ainsi mis sur pied un groupe d'entraînement aux habiletés sociales.

Ces projets ont pu être réalisés grâce au soutien de la Fondation Saint-Luc.

III c1. « Au fil des jours,... »

« Au fil des jours,... » est une farde pouvant contenir jusqu'à une centaine de fiches de conseils et d'adresses utiles. Elle comporte trois parties : les conseils pratiques pour les parents, les adresses et les liens (livres, sites internet,...). Cet outil est l'œuvre de toute l'équipe et le résultat de 10 ans de réflexion autour de l'accompagnement des familles. Nous avons transcrit les petits conseils souvent transmis aux parents oralement lors des consultations, sous forme de fiches à assembler dans un classeur, au fil du temps. L'objectif est de donner aux parents des pistes pour mieux comprendre les particularités de leur enfant et de pouvoir y faire face. Ainsi, les parents pourront trouver de nouvelles façons de jouer avec leur enfant et des petits gestes quotidiens pour soutenir le développement de celui-ci.

Ces fiches n'ont pas pour but d'offrir une manière de mettre en place une rééducation à la maison. C'est un support pour la réflexion des parents qui s'adaptent en permanence à cet enfant un peu étrange.

La création de « Au fil des jours,... » s'appuie sur deux lignes conductrices : la nécessité de donner aux parents des pistes pour avancer avec leur enfant et l'impact de l'écrit par rapport à l'oral.

Premièrement, nous avons bien perçu l'importance de l'implication des parents auprès de leur enfant pour son épanouissement. Nous avons aussi été témoin des bouleversements qu'engendre un tel diagnostic et les questions qu'il soulève. La littérature met en avant une meilleure portée des soins si la famille peut collaborer avec

les intervenants (4,5). Ces données sont soutenues par le rapport de l'HAS (Haute Autorité de la Santé) en France (6) et ceux du CSS (Conseil Supérieur de la Santé) et du KCE (Centre Fédéral d'expertise des soins de santé) en Belgique (7,8).

Deuxièmement, les parents sont souvent déstabilisés par le diagnostic, qui vient bouleverser tous les repères mis en place autour de l'enfant. Dans ce moment de choc ou d'ébranlement, les pistes présentées oralement sont parfois difficiles à retenir et à mettre en pratique au quotidien. Nous avons donc voulu donner aux parents une trace écrite des conseils partagés avec eux.

La farde dotée d'illustrations est offerte aux familles qui fréquentent notre centre et dont l'enfant a reçu un diagnostic de trouble du spectre autistique. « Au fil des jours,... » est disponible à la vente pour les autres personnes intéressées.

Pour réaliser ce projet, nous avons pu compter sur le soutien indéfectible des projets d'Eléonore-Fondation Saint-Luc.

III c2. Le groupe d'habiletés sociales

Ce groupe s'adresse aux jeunes avec un trouble du spectre autistique (TSA) sans déficience cognitive. Ces jeunes ont accès au langage et peuvent généralement être scolarisés en enseignement ordinaire, s'ils sont soutenus par des suivis particuliers (institutrice à l'école, cours privés, rééducations en logopédie, neuropsychologie ou graphomotricité). Mais leur mode de pensée est très particulier et peut paraître étrange, ce qui entraîne un décalage énorme au niveau social et contribue à une difficulté majeure d'intégration.

Les habiletés sociales recouvrent l'ensemble des compétences permettant de s'adapter au monde social. Ce sont les comportements verbaux et non verbaux résultant de processus cognitifs et affectifs permettant de s'adapter à l'environnement. Il s'agit donc d'un ensemble de capacités qui nous permettent de percevoir et de comprendre les messages communiqués par les autres, de choisir une réponse à ces messages et de l'émettre par des moyens verbaux et non verbaux, de façon appropriée à une situation sociale, comme l'expliquent Baghdadli & Brisot-Dubois, 2011 (9).

Les patients ont la possibilité de communiquer mais le font avec maladresse. Ils ne savent pas initier et maintenir une conversation. Ils ont tendance à diriger les conversations sur leurs propres intérêts et ne pas tenir compte des autres. Ils s'expriment avec des mots recherchés, sont pointilleux sur le vocabulaire. De ce fait, ils sont souvent perçus comme pédants et ennuyeux. Ils n'ont souvent pas accès au double sens, ni à l'implicite, ce qui les pénalise dans leurs relations sociales.

Ces jeunes ne maîtrisent pas les habiletés sociales, n'intègrent pas les codes sociaux. Ils ne savent pas comment établir une relation avec autrui. Ils sont souvent isolés, sans pour autant avoir envie d'être seuls. Ils éprouvent le besoin d'être entourés, de nouer des amitiés mais ne savent pas comment faire.

Ils peuvent compenser cette incompréhension du monde social par l'apprentissage des habiletés sociales qu'ils mémorisent grâce à leurs excellentes compétences mnésiques. Ils peuvent apprendre ce qu'ils ne comprennent pas intuitivement.

Il est donc essentiel de pouvoir leur enseigner les codes sociaux, afin d'améliorer leur intégration dans la société et de prévenir des comorbidités psychiatriques, telles que le trouble anxieux ou la dépression, ((10,11,12).

Le groupe d'entraînement aux habiletés sociales vise à apprendre aux jeunes à établir une relation, à décoder les émotions et à initier et maintenir une conversation.

Les personnes avec un TSA ont besoin de vivre, d'expérimenter les apprentissages des codes sociaux plusieurs fois dans différents milieux de vie avant de pouvoir les acquérir et de les généraliser. De là découle l'importance de l'expérimentation en groupe. Les jeunes peuvent mettre en pratique les apprentissages au sein d'un petit groupe, en confiance. Ils sont guidés, corrigés, encadrés, tout en pouvant être en relation avec des jeunes de leur âge. De plus, une dynamique de groupe se crée, ce qui permet aux jeunes de développer des liens interpersonnels. Ils apprennent les modes d'emploi et acquièrent de la confiance en eux. Ils sont dès lors à même de tester leurs apprentissages dans d'autres lieux. Des exercices sont à réaliser entre les séances, dans les différents milieux de vie afin de favoriser la généralisation et l'acquisition de ces apprentissages.

Les groupes d'entraînement aux habiletés sociales sont encore très peu développés en Belgique. Pourtant, leur utilité est reconnue et leur mise sur pied est recommandée dans les rapports de la Haute Autorité de Santé française (HAS) depuis 2012 et approuvée par le rapport du Conseil Supérieur de la Santé, en 2013. Ces groupes sont bien implantés dans les pays anglo-saxons et commencent à apparaître en France

Des recherches sont en cours sur l'efficacité des groupes. Cependant, les données sont encore trop peu nombreuses pour pouvoir en tirer des conclusions définitives (12,13). Les recommandations de l'HAS et du CSS sont basées sur des accords d'experts. Les professionnels ont établi un consensus entre eux quant à l'efficacité thérapeutique de ces groupes.

Nous avons décidé de créer un premier groupe aux Cliniques universitaires Saint-Luc, grâce à un don ponctuel de Mr Haegelsteen, via la Fondation Saint-Luc. Nous avons mis sur pied avec notre collègue logopède un premier groupe expérimental, pour des jeunes de 11 à 14 ans, de mars à décembre 2015. Les séances se sont déroulées toutes les deux semaines, pendant une heure et trente minutes, avec 4 participants et 2 animatrices (une logopède et une psychologue). L'animation est pluridisciplinaire afin de pouvoir aborder différents apprentissages.

Nous n'avons pas encore fini d'analyser les effets sur les jeunes. Cependant, nous avons recueilli quelques témoignages et fait des observations. Ces jeunes montrent leur intérêt et leur plaisir à participer aux séances. Une

dynamique de groupe positive s'est créée, débouchant sur le respect, l'écoute de l'autre et l'établissement de liens interpersonnels. Les parents et les accompagnants scolaires des jeunes témoignent d'une amélioration de l'adaptation sociale et de meilleures habiletés conversationnelles, sans que rien d'autre n'ait été ajouté dans la prise en charge.

Nous souhaitons poursuivre cette expérience et sans doute l'étendre à d'autres tranches d'âge. De plus, nous avons fait passer des questionnaires portant sur la communication, les habiletés conversationnelles et les habiletés sociales aux participants et à leur famille (14,15,16). Nous allons analyser ces résultats et observer s'il y a ou non des différences significatives dans les domaines ciblés par ce type de thérapie (compréhension des émotions, communication à autrui, relations sociales).

RÉFÉRENCES

1. Dsm-5-manuel-diagnostique-et-statistique-des-troubles-mentaux-9782294739293.html» DSM-5. *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. American Psychiatric Association, Coordination générale de la traduction française : Marc-Antoine Crocq et Julien-Daniel Guelfi, Elsevier-Masson, 2015.
2. Ashwood KL, Buitelaar J., Murphy D, Spooren W, Charman T. European clinical network: autism spectrum disorder assessments and patient characterisation. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015; 24:958-995.
3. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res* 2009; 65 (6):591-8.
4. Peeters Th. *L'autisme : de la compréhension à l'intervention*. Dunod, 2014.
5. Bonnet-Brilhault F, Barthélémy C. *L'autisme : de l'enfance à l'âge adulte*. Lavoisier, 2012.
6. Haute Autorité de Santé. *Autisme et autres troubles envahissants du développement: interventions éducatives et thérapeutiques chez l'enfant et l'adolescent*. Fédération française de psychiatrie, HAS, 2012.
7. Conseil Supérieur de la Santé. *Qualité de vie des jeunes enfants autistes et de leur famille*. CSS, 2013.
8. Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). *Prise en charge de l'autisme chez les enfants et les adolescents: un guide de pratique clinique*, 2014.
9. Baghdadli A, Brisot-Dubois J. *Entraînement aux habiletés sociales appliqué à l'autisme*. Elsevier Masson SAS, 2011.
10. Vasa R, Mazurek M.O. An update on anxiety in youth with autism spectrum disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2015; 28(2): 83-90.
11. Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, Davis NO, Dinh E, Morgan J, et al. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: Interview development and rates of disorders. *J Autism Dev Disord* 2006; 36 (7): 849-61.
12. Kuusikko S, Pollock-Wurman R, Jussila K, et al. Social anxiety in high-functioning children and adolescents with autism and Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord* 2008; 38(9): 1697-709.
13. Williams White S, Keonig K, Scahill L. Social skills development in children with autism spectrum disorders: a review of the intervention research. *J Autism Dev Disord* 2007; 37 (10): 1858-68.
14. Bishop D. *Children's communication checklist*, 2003.
15. Bowers L, Huisinigh R, Lo Giudice C. *Test of problem solving*, 2005.
16. Baker J. *Habili TED inventaire des habiletés sociales*, 2005.

MEDICAL PUBLISHING

OUR KNOWLEDGE IS YOUR SUCCESS!



CONTACTEZ-NOUS !

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

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL TRANSLATION

- Traduction de publications scientifiques vers l'anglais

MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications médicales en anglais

REFERENCES

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

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

Directives aux auteurs

Français

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

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

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

www.louvainmedical.be

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



INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans

Rédacteur en chef
de la revue Louvain Médical

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

Tél. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Ils seront transmis par e-mail à
isabelle.istasse@uclouvain.be

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Directives aux auteurs

English

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

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

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

www.louvainmedical.be

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent
to Professor C. Hermans

Editor-in-chief
of Louvain Médical

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

Tel: 32 2 764.52.65
Fax: 32 2 764.52.80

They will be emailed on from
isabelle.istasse@uclouvain.be

Congrès UCL de MÉDECINE GÉNÉRALE 19, 20 et 21 mai 2016

Jeudi 19 mai

De 09h00 à 17h00

THÉRAPEUTIQUE

- 09h00 » NOACs (DOACs) : promesses tenues ? (P. Hainaut)
- 09h30 » Nouveautés en dyslipidémie (O. Descamps)
- 10h00 » Suivi des patients sous immunosuppresseurs (F. Houssiau)

PÉDIATRIE

- 11h00 » Troubles du langage (N. Deggouj)
- 11h30 » Enfants HP : mythe ou réalité ? (D. Charlier)
- 12h00 » Examen orthopédique (M. Mousny)

AMA : SOINS ET PRÉCARITÉ

- 13h30 » (M. Roland)
- 14h00 » (D. Declercq)
- 14h30 » (M. Dupuis)

CHIRURGIE

- 15h30 » Soins de plaies (C. Dachelet)
- 16h00 » Petite chirurgie en MG : trucs et astuces
- 16h30 » Une belle cicatrisation ? (M. Coyette)

Vendredi 20 mai

De 09h00 à 17h30

ENDOCRINOLOGIE

- 09h00 » Puberté précoce et tardive (V. Beauloye)
- 09h30 » Suivi des nodules thyroïdiens (Ch. Daumerie)
- 10h00 » Diabète de type 2 (M. Hermans)

AMA : PARLEZ-VOUS ADO ?

- 11h30 » Adolescence, passion, sexe et mort (N. Zdanowicz)
- 12h00 » Tabac, alcool et ados (D. Jacques)
- 12h30 » Table ronde animée par D. Lamy

LE GENOU

- 14h00 » Examen clinique (A. Deltour)
- 14h30 » Arthrose ou arthrite ? (G. Blondiaux)
- 15h00 » Genou du sportif (H. Nielens)

SORTIE DE L'HÔPITAL

- 16h00 » Le post-partum à domicile (C. Hocq)
- 16h30 » Gestion de la douleur à domicile (A. Steyaert)
- 17h00 » Fast-track, modèle à généraliser ? (A. Kartheuser)

Samedi 21 mai

De 09h00 à 12h30

PNEUMOLOGIE

- 09h00 » Radio du thorax : un bon début ? (B. Ghaye)
- 09h30 » Techniques invasives en pneumologie (T. Pieters)
- 10h00 » BPCO : de vraies nouveautés ? (E. Marchand)

DIAGNOSTICS EN URGENCE

- 11h00 » Docteur, je suis essoufflé (F. Verschuren)
- 11h30 » Docteur, j'ai mal au ventre (M. Thoma)
- 12h00 » Docteur, j'ai mal de tête (A. Jeanjean)

Lieu

UCL Bruxelles

Auditoires cliniques

Roi Baudouin B

Avenue Mounier

1200 Bruxelles

Informations et inscription :

<http://sites.uclouvain.be/ecu-ucl/>

NOUVEAU

80,5 % des patients présentant des antécédents cardiovasculaires ont un LDL-C > 70 mg/dl

BRISER LES LIMITES DES STATINES


Atozet[®]
(ézétimibe/atorvastatine, MSD)

Référence: 1. Kotseva et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2015;0:1–13.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : ATOZET 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et 10, 20, 40 ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé 10 mg/10 mg contient 153 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/20 mg contient 179 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/40 mg contient 230 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/80 mg contient 334 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. Comprimé 10 mg/10 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 12,74 mm x 5,10 mm, portant la mention « 257 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/20 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 14,48 mm x 5,79 mm, portant la mention « 333 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/40 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 16,38 mm x 6,27 mm, portant la mention « 337 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/80 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 19,05 mm x 7,94 mm, portant la mention « 357 » gravée sur une face. **4. DONNEES CLINIQUES : 4.1 Indications thérapeutiques : Hypercholestérolémie :** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée: patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. ATOZET contient de l'ézétimibe et de l'atorvastatine. L'atorvastatine a démontré une réduction de l'incidence des événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1). Un effet bénéfique de ATOZET ou d'ézétimibe sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré. **Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFFo) :** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une HFFo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (par ex. aphaérèse des LDL). **4.2 Posologie et mode d'administration : Posologie : Hypercholestérolémie :** Pendant toute la durée du traitement par ATOZET, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté. La posologie de ATOZET est de 10/10 mg par jour à 10/80 mg par jour. La dose habituelle est de 10/10 mg une fois par jour. Le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL C), les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypercholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte à l'instauration du traitement ou en cas d'ajustement de la posologie. La posologie de ATOZET doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages de ATOZET (voir rubrique 5.1, tableau 1) ainsi que de la réponse au traitement hypolipidémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles de 4 semaines ou plus. **Hypercholestérolémie familiale homozygote :** La posologie de ATOZET chez les patients présentant un HF homozygote est de 10/10 mg à 10/80 mg par jour. Chez ces patients, ATOZET peut être utilisé comme adjuvant d'un autre traitement hypercholestérolémiant (par ex. aphaérèse des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles. **Association avec des chélateurs des acides biliaires :** L'administration de ATOZET se fera soit 2 heures avant ou ≥ 4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions. **Sujets âgés :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). **Population pédiatrique :** La sécurité d'emploi et l'efficacité de ATOZET chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. **Insuffisance hépatique :** ATOZET doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive (voir rubrique 4.3). **Insuffisance rénale :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). **Mode d'administration :** Voie orale. ATOZET peut être administré en une prise unique à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ATOZET est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive ou des élévations persistantes inexplicables des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). **4.8 Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité La sécurité :** d'emploi de ATOZET (ou de l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à ATOZET) a été évaluée chez plus de 2 400 patients dans 7 études cliniques. **Tableau des effets indésirables :** Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). **ATOZET** Classes de systèmes d'organes/Effets indésirables/Fréquence. **Infections et infestations :** Grippe : Peu fréquent. **Affections psychiatriques :** Dépression, insomnie, troubles du sommeil : Peu fréquent. **Affections du système nerveux :** Etourdissements, dysgueusie, maux de tête, paresthésies : Peu fréquent. **Affections cardiaques :** Bradycardie sinusale : Peu fréquent. **Affections vasculaires :** Bouffées vasomotrices : Peu fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Dyspnée : Peu fréquent. **Affections gastro-intestinales :** Diarrhée : Fréquent ; Gêne abdominale, météorisme, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, constipation, dyspepsie, flatulences, selles fréquentes, gastrite, nausées, gêne gastrique : Peu fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Acné, urticaire : Peu fréquent. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** Myalgies : Fréquent ; Arthralgies, dorsalgies, fatigue musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités : Peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Asthénie, fatigue, malaise, oedème : Peu fréquent. **Investigations :** Augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation des CPK, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalies du bilan hépatique, prise de poids : Peu fréquent. **Paramètres biologiques :** Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT ≥ 3 x LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par ATOZET. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et, les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). **Données post-commercialisation et autres données d'études cliniques :** Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation de ATOZET ou dans le cadre d'études cliniques, ou depuis la commercialisation d'ézétimibe ou d'atorvastatine : **Infections et infestations :** rhinopharyngite. **Troubles de la circulation sanguine et lymphatique :** thrombopénie. **Affections du système immunitaire :** hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-oedème, rash et urticaire. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** diminution de l'appétit, anorexie, hyperglycémie, hypoglycémie. **Troubles psychiatriques :** cauchemars. **Troubles du système nerveux :** hyposthésie, amnésie, neuropathie périphérique. **Affections oculaires :** vision floue, troubles visuels. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** acouphènes, perte d'audition. **Affections vasculaires :** hypertension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** toux, douleur laryngo-pharyngée, épistaxis. **Troubles gastro-intestinaux :** pancréatite, reflux gastro-œsophagien, éructations, vomissements, sécheresse buccale. **Troubles hépatobiliaires :** hépatite, cholélithiase, cholécystite, cholestase, insuffisance hépatique fatale et non fatale. **Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :** alopecie, éruption cutanée, prurit, érythème polymorphe, angio-oedème, dermatose bulleuse incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** myopathie/rhabdomyolyse, douleur la nuque, gonflement articulaire, myosite, myopathie nécrasante à médiation auto-immune (fréquence indéterminée) (voir rubrique 4.4). **Affections des organes de reproduction et du sein :** gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies liés au site d'administration :** douleur thoracique, algies, oedème périphérique, pyrexie. **Investigations :** leucocyturie. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :** tendinopathie, parfois compliquée de rupture du tendon. **Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :** dysfonction sexuelle; cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4); diabète de type II : la fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun ≥ 5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m², hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle). **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **en Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance - EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles [Site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg.afmps.be], **au Luxembourg :** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi - L-2120 Luxembourg [Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>] **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume Uni. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** 10 mg/10 mg, comprimés pelliculés : BE465795 ; 10 mg/20 mg, comprimés pelliculés : BE465804 ; 10 mg/40 mg, comprimés pelliculés : BE465813 ; 10 mg/80 mg, comprimés pelliculés : BE465822. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** 10/09/2014 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/D'APPROBATION DU TEXTE :** 06/2015 **Mode de délivrance:** sur prescription médicale.

CARD-1161192-0000, date de la dernière révision : 12/2015



MSD

MSD Belgium sprl
5, Clos du Lynx - 1200 Bruxelles
www.msd-belgium.be