

FÉVRIER 2018

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



**Louvain
médical**

INNOVATIONS DE L'ANNÉE 2017

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

D. VANPEE

► Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

M. BUYSSCHAERT

► Président de l'AMA-UCL

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DEVISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

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

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

► C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT, O.S. DESCAMPS, J.M. MALOTEUX, A. PASQUET.

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

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

ÉDITION

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

Président du Conseil

Rédacteur en chef

d'Administration

Pr. Cédric Hermans

Pr. Martin Buysschaert

Responsable de l'édition

Rédacteur adjoint

Mme Isabelle Istasse

Pr. Agnès Pasquet

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

ING - IBAN : BE91 3100 3940 0476

BIC : BBRUBEBB

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

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

Louvain Médical est la revue officielle du Secteur des Sciences de la Santé de l'UCL (Université catholique de Louvain). Indexée dans Elsevier, Scopus.

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

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

Revue mensuelle 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 2018

INNOVATIONS DE L'ANNÉE 2017

EDITORIAL

Innovations en 2017

Dix disciplines médicales et chirurgicales distillées par les experts

Cédric Hermans 65

ANESTHÉSIOLOGIE

Introduction

Michel Van Dyck, Christine Watremez 66

Le monitoring de l'EEG frontal et la profondeur de l'anesthésie en peropératoire en 2017

Charles Lebrun-Lambeau, Mona Momeni 68

Bloc neuromusculaire profond et monitoring quantitatif : maintenant c'est l'heure

Alexandre Stouffs, Philippe E. Dubois 70

L'apport de l'échographie en anesthésie en 2017

Cristel Sanchez Torres, Victoria Van Regemorter, Thierry Pirotte 72

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

« Optimal Recovery » et prothèse totale de hanche bilatérale

Maité Van Cauter, Jean-Emile Dubuc, Jean-Cyr Yombi, Olivier Cornu 74

DERMATOLOGIE

Traitement du psoriasis

Pierre-Dominique Ghislain 76

Nouveaux traitements dans la dermatite atopique : les biologiques, mais pas seulement

Caroline Colmant 78

Rituximab : une option thérapeutique en cas de maladies bulleuses auto-immunes réfractaires

Chloé Algoet, Liliane Marot 79

Place des immunoglobulines E dans la pemphigoïde bulleuse

Laurence de Montjoye 79

Nouveautés en 2018 : mélanome et tumeurs mélanocytaires

Isabelle Tromme 80

Allergie de contact aux dispositifs médicaux des diabétiques

Anne Herman, Marie Baeck 80

Toxidermie et actualité : DRESS et antituberculeux

Alison Coster, Anne Herman, Marie Baeck 81

DIABÉTOLOGIE

L'insuline aspart à action ultra-rapide FIASP® : un nouvel atout dans le traitement du diabète

Mirela Morisca-Gavriliu, Michel P. Hermans, Dominique Maiter, Vanessa Preumont 82

HÉMOSTASE – THROMBOSE

Hémostase – Thrombose 2017 : une année fertile en nouveautés

Cedric Hermans, Catherine Lambert 85

NÉPHROLOGIE

Actualités dans la néphropathie à IgA : Primum non nocere !

Johann Morelle, Nathalie Demoulin, Michel Jadoul 95

La néphrotoxicité des IPP : plus fréquente qu'on ne le pensait ?

Michel Jadoul, Hubert Piessevaux 97

SOMMAIRE

Février 2018

NEUROCHIRURGIE

Glioblastome de survie prolongée malgré des facteurs de mauvais pronostic

Emmanuel Costa, Tevi Morel Lawson, Julie Lelotte, Edward Fomekong, Geraldo Vaz, Nicolas Whenham, Laurette Renard, Christian Raftopoulos 99

ONCO-HÉMATOLOGIE

Nouveautés dans le myélome multiple : que retenir du congrès de la société américaine d'hématologie de 2017

Marie-Christiane Vekemans 106

Leucémie lymphoïde chronique : quoi de neuf ?

Sarah Bailly, Eric Van Den Neste, Marie-Christiane Vekemans 111

ONCOLOGIE MÉDICALE

L'immunothérapie et les thérapies ciblées sont devenues des traitements standard en oncologie !

Jean-François Baurain, François Duhoux, Astrid De Cuyper, Frank Cornélis, Jean-Pascal Machiels, Thierry Pieters 115



DR. GABRIELLE
CREMER
CONSULTING

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL TRANSLATION

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

MEDICAL WRITING

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

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

INFO@CREMERCONSULTING.COM

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

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

INNOVATIONS DE L'ANNÉE 2017

ANESTHÉSIOLOGIE

Charles Lebrun-Lambeau, Alexandre Stouffs, Victoria Van Regemorter, Philippe Dubois, Thierry Pirotte, Michel Van Dyck, Christine Watremez, Mona Momeni, Cristel Sanchez Torres

Louvain Med 2018; 137 (2): 66-73

Les progrès en anesthésie n'ont pas été brutaux mais progressifs. S'il n'y a pas de réelle innovation, on peut cependant parler d'une évolution de la pratique qui, grâce à une meilleure compréhension de l'anatomie, de la physiologie et de la pharmacologie, associée à de grands progrès dans le domaine de la surveillance (monitoring) peropératoire, améliore la sécurité pendant toute la période périopératoire.

Nous épinglons en 2017 l'utilisation croissante du monitoring EEG et l'évaluation continue de la profondeur de l'anesthésie, permettant d'éviter une anesthésie trop légère mais aussi trop profonde. Nous évoquerons aussi la nécessité d'une utilisation plus sûre des curares et les énormes progrès que les développements de l'échographie ont permis.

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

Maité Van Cauter, Jean-Emile Dubuc, Jean-Cyr Yombi, Olivier Cornu

Louvain Med 2018; 137 (2): 74-75

Les premières prothèses totales de hanches ont été implantées il y a maintenant plus de 40 ans. Ces 10 dernières années sont apparues des chirurgies dites « mini-invasives » permettant de préserver le capital musculaire du patient. Ce type de chirurgie permet une récupération fonctionnelle plus rapide ainsi qu'une durée d'hospitalisation plus courte. Il y a maintenant 5 ans, nous avons instauré aux Cliniques universitaires Saint-Luc un itinéraire clinique en arthroplastie « Optimal Recovery ». Ce protocole vise à optimiser la prise en charge des patients tout au long de leur parcours de soins, en assurant l'application autant que possible de procédures standardisées. Les patients bénéficient de deux séances d'information, l'une individuelle et l'autre en groupe, et d'une brochure d'information, afin d'inclure activement les patients dans leur processus de soin et de ce fait, diminuer leur stress. Le recours aux techniques chirurgicales mini invasives, l'adaptation des protocoles pré-, per et postopératoires, en ce y compris les techniques d'analgésie postopératoire et de réhabilitation, ont également été développés dans ce cadre. La mise en place de cet itinéraire de soins a conduit à une réduction des durées de séjour et une diminution du taux de transfusion post opératoire. Les bons résultats observés dans ce cadre permettent actuellement de réaliser sans problème des arthroplasties bilatérales dans le même temps opératoire et sans allongement notable de celui-ci ni impact significatif sur la récupération fonctionnelle.

DERMATOLOGIE

Marie Baeck, Caroline Colmant, Laurence de Montjoye, Pierre-Dominique Ghislain, Anne Herman, Bernard Leroy, Chloé Algoet, Alison Coster, Liliane Marot, Isabelle Tromme

Louvain Med 2018; 137 (2): 76-81

Le monde des biologiques continue d'évoluer rapidement et de se diversifier tant du point de vue des cibles thérapeutiques, des molécules disponibles, mais également des indications. Notamment, le traitement de la dermatite atopique sévère va considérablement changer en 2018 avec l'arrivée du dupilumab, un anti-IL-4 et IL-13 qui a montré une efficacité assez remarquable dans les études cliniques de phase III. Dans le pemphigus également, le rituximab permet une rémission clinique chez de nombreux patients.

En oncologie et en particulier dans l'actualité du mélanome, notons la publication de la 8e classification AJCC avec comme principal changement par rapport à l'édition précédente (2009) une limite plus stricte sur le Breslow des mélanomes de stade T1a (limite à 0,8 mm versus 1 mm précédemment).

Ce sont par ailleurs les capteurs de glycémie qui font la une de l'actualité en allergologie. En effet, depuis leur introduction, les cas d'allergie de contact se multiplient. L'allergène en cause serait un acrylate présent au niveau de la partie adhésive de l'électrode.

DIABÉTOLOGIE

Mirela Morisca-Gavriliu, Michel P. Hermans, Dominique Maiter, Vanessa Preumont

Louvain Med 2018; 137 (2): 82-84

L'insuline FIASP (« faster insulin aspart ») est une nouvelle formulation originale d'insuline qui associe l'insuline aspart et deux excipients, à savoir une vitamine (niacinamide) et un acide aminé (L-arginine), en vue d'accroître le taux d'absorption initial de l'insuline après injection sous-cutanée et de favoriser ainsi un effet anti-hyperglycémiant plus précoce au moment des repas. Son profil d'efficacité et son innocuité ont été étudiés dans le programme d'essais cliniques *Onset*. Ces premières études cliniques ont démontré que l'utilisation de la FIASP est associée à un meilleur contrôle glycémique post-prandial précoce, en comparaison à l'aspart chez des sujets diabétiques de type 1 et de type 2. Cette insuline analogue FIASP devrait être commercialisée en Belgique très prochainement.

HÉMOSTASE – THROMBOSE

Cedric Hermans, Catherine Lambert

Louvain Med 2018; 137 (2): 85-94

L'année 2017 a été particulièrement riche en développements dans le domaine des troubles de la coagulation, qu'ils soient thrombotiques ou hémorragiques. Plusieurs études ont démontré le rôle des anticoagulants oraux directs (AODs) administrés à dose réduite dans la prévention secondaire de la maladie thrombo-embolique veineuse. Ces mêmes AODs pourront probablement se substituer aux héparines de bas poids moléculaire (HBPMs) chez les patients cancéreux avec antécédents thrombo-emboliques veineux. Un antidote spécifique est disponible pour le dabigatran (idarucizumab). Dans l'attente de la validation d'antidotes spécifiques pour les anticoagulants ciblant le facteur Xa, les concentrés du complexe prothrombinique (PCCs) ont démontré leur efficacité, même à dose réduite, chez les patients devant bénéficier d'une réversibilité rapide de leur anticoagulation induite par un agent anti-Xa. Dans le domaine de l'hémophilie, le développement d'un anticorps bispécifique mimant l'action du FVIII (émicizumab) et les premiers succès de la thérapie génique de l'hémophilie A laissent entrevoir une réelle révolution dans la prise en charge de cette maladie rare.

NÉPHROLOGIE

Johann Morelle, Nathalie Demoulin, Michel Jadoul, Hubert Piessevaux

Louvain Med 2018; 137 (2): 95-98

Le traitement des formes sévères (protéinuriques et/ou avec insuffisance rénale) de la néphropathie à IgA, glomérulonéphrite chronique primitive la plus fréquente, a retenu l'attention en 2017. Plusieurs études ont souligné que les risques associés à un traitement immunosuppresseur classique (corticostéroïdes principalement) dépassent largement les bénéfices attendus. Les corticoïdes à libération entérique constituent une autre piste thérapeutique qui fera l'objet d'une étude de phase 3, après des résultats encourageants en phase 2. Notons aussi la publication en 2017 de plusieurs études d'observation (donc sans preuve formelle de la relation de causalité) qui suggèrent que la néphrotoxicité des inhibiteurs de la pompe à protons est plus fréquente qu'on ne le pensait. Nous discutons des implications pour l'utilisation d'une famille médicamenteuse très largement prescrite.

NEUROCHIRURGIE

Emmanuel Costa, Tevi Morel Lawson, Julie Lelotte, Edward Fomekong, Geraldo Vaz, Nicolas Whenham, Laurette Renard, Christian Raftopoulos

Louvain Med 2018; 137 (2): 99-105

Le glioblastome (GBM) est la tumeur primitive la plus agressive du SNC. Nous avons analysé les caractéristiques des patients ayant une survie prolongée (LS). Nous avons revu les dossiers de 127 patients qui ont bénéficié d'une chirurgie pour un GBM entre janvier 2002 et novembre 2011 dans notre centre. Nous avons identifié les patients de LS (>3 ans). Les caractéristiques des patients et de leur tumeur ont été analysées et le diagnostic anatomo-pathologique a été revu par un deuxième anatomo-pathologiste. Sur les 127 patients, 101 (79.6%) ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse. Parmi eux 12 ont survécu plus de 36 mois. Le diagnostic de GBM a été confirmé chez 11 (11%) patients (F/M : 4.5, âge moyen : 50 ans (31-68), Karnofsky préopératoire moyen : 82%). La moyenne de survie de ces onze cas est de 74 mois (36-150). 7 patients (63.6%) ont eu une résection complète, 3 (27.3%) une exérèse quasi complète, 1 (9.1%) a eu une résection partielle. Dix patients (10.9%) présentaient une tumeur avec une méthylation du promoteur du gène de la méthyl-guanine méthyltransferase. Seulement 2 (18.8%) patients présentaient une mutation IDH1. Sept (63.6%) patients ont bénéficié d'un protocole Stupp complet. Huit de ces patients avaient des mauvais facteurs pronostiques pour une survie prolongée (Age, Score Karnofsky faible, IDH non muté). Il reste donc un espoir de survie prolongée pour chaque patient qui développe un glioblastome.

ONCO-HÉMATOLOGIE

Marie-Christiane Vekemans, Eric Van Den Neste, Sarah Bailly

Louvain Med 2018; 137 (2): 106-114

Le paysage de la prise en charge du Myélome Multiple est en constante évolution, avec de plus en plus d'options thérapeutiques disponibles. Les nouvelles les plus excitantes viennent probablement d'une nouvelle classe de thérapies ciblant BCMA (B-cell maturation antigen) par différents mécanismes. Des CAR-T cells et des conjugués « anticorps-médicaments » visant cet antigène se révèlent très prometteurs. L'évaluation de la maladie résiduelle (MRD) et le recours aux techniques cytogénétiques et moléculaires nous aideront sans doute dans le futur à sélectionner les traitements les plus appropriés pour nos patients. La prise en charge du MM en phase précoce risque aussi de modifier de façon drastique l'approche que nous avons de cette maladie à l'heure actuelle. En ce qui concerne la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique, les innovations abordées dans cet article concernent l'évolution des thérapies orales et l'intérêt des nouvelles méthodes de stadification.

ONCOLOGIE MÉDICALE

Jean-François Baurain, François Duhoux, Astrid De Cuyper, Frank Cornélis, Jean-Pascal Machiels, Thierry Pieters

Louvain Med 2018; 137 (2): 115-122

Encore une année qui a enthousiasmé les oncologues par la confirmation de l'activité ou l'avènement de nouvelles thérapeutiques améliorant le pronostic de nos malades. Nous ne pouvons pas tout décrire dans ce numéro, cependant nous avons décidé de faire le point sur certaines avancées. L'immunothérapie par l'administration d'anticorps bloquant l'interaction PD-1/PD-L1 est devenue le standard de soins pour de nombreux patients atteints de cancers métastatique avec pour certains un bénéfice en survie de très longue durée (nous n'osons pas encore parler de guérison). L'administration de ces anticorps est associée à une toxicité bien spécifique. Cette toxicité auto-immune peut être redoutable voire fatale si elle n'est pas reconnue précocement et prise en charge rapidement. Par ailleurs, l'éventail des différentes thérapies ciblées ne cesse de grandir avec l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques telles que les inhibiteurs de CDK4/6 et les inhibiteurs de PARP. Notre compréhension des mécanismes de résistance aux thérapies ciblées s'améliore et permet le développement de nouveaux médicaments tels que l'osimertinib permettant de contrecarrer la résistance induite par les inhibiteurs des tyrosines kinases anti-EGFR de première génération dans le cancer du poumon. Nous assistons également à une désescalade de nos traitements de chimiothérapie. Tous ces traitements sont disponibles à l'Institut Roi Albert II ainsi que de nouveaux traitements encore à l'étude qui seront probablement les traitements standard de demain.

15e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie

Samedi 17 mars 2018
Auditoire Roi Baudouin B
Avenue Mounier à 1200 Bruxelles



Accueil - Café à partir de 8h30

12h30: **Lunch & visite des stands**

9h00: **Introduction**

Pr D. Maiter (CUSL Bruxelles)

Session de Diabétologie

Modérateur: Dr A. Loumaye

Session d'Endocrinologie

Modérateurs: Drs M-C. Burlacu & A. Lefebvre

14h00: **L'obèse métaboliquement sain: fiction ou réalité?**

Pr J-P. Thissen (CUSL Bruxelles)

9h15: **Puberté et environnement**

Pr A-S. Parent (CHU Liège)

14h30: **Le diabétique de type 2 maigre et métaboliquement malade: fiction ou réalité?**

Pr M.P. Hermans (CUSL - Bruxelles)

9h45: **Déficience en hormone de croissance chez l'adulte: 25 ans plus tard...**

Dr O. Alexopoulou (CUSL Bruxelles)

10h15: **Hyperprolactinémie en pratique courante: ce n'est pas si souvent un prolactinome!**

Pr D. Maiter (CUSL Bruxelles)

Flashes d'actualité

Modérateurs: Drs R. Furnica & N. Pirson

10h45: Pause café et visite des stands

Lecture en Endocrinologie

Modérateur: Pr D. Maiter

15h00: **Autosurveillance glycémique par capteurs: quel rapport coût-bénéfice?**

Dr V. Preumont (CUSL Bruxelles)

11h15: **Aspects récents dans le diagnostic et le traitement de l'hypoparathyroïdie**

Pr M-C. Vantyghem (CHRU Lille)

15h20: **Coût-efficacité des nouveaux traitements de la rétinopathie diabétique sévère**

Dr A-P. Guagnini (CUSL Bruxelles)

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

Modérateurs : Prs M.P. Hermans et M. Buysschaert

15h40: **Quelle insuline lente prescrire dans le diabète de type 2?**

Pr B. Vandeleene (CUSL Bruxelles)

11h45: **Nouvelles approches thérapeutiques en lipidologie**

Pr M. Farnier (Lipid Clinic, Point Medical and Department of Cardiology, CHU Dijon)

16h00: **Clôture**

Frais d'inscription : 50,00 € livre des conférences & lunch inclus (Gratuit pour les médecins en formation)

Paiement anticipé avant le 8/03/2018, après cette date paiement sur place sans supplément (PAS de bancontact). Une **preuve de paiement sera demandée** pour toute émission d'attestation fiscale

Informations : Roxane Lecocq - Service Endocrinologie & Nutrition - Avenue Hippocrate 10 - 1200 Bruxelles - 02/764 54 74 2 02/ 764 54 18 - roxane.lecocq@uclouvain.be

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

Accréditations:

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



INNOVATIONS EN 2017 : DIX DISCIPLINES MÉDICALES ET CHIRURGICALES DISTILLÉES PAR LES EXPERTS



Innovations, nouveautés et développements de l'année 2017 charpentent ce numéro de février 2018 du Louvain Médical.

Troisième initiative de ce type, la rédaction a pu une nouvelle fois compter sur la collaboration assidue et fructueuse de nombreux auteurs issus de nombreuses disciplines tant médicales que chirurgicales.

Avec talent, ces auteurs partagent dans leur domaine d'expertise une synthèse concise et critique des innovations de l'année 2017, 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 de la finalisation de cette troisième édition « nouveautés » qui s'inscrit dans la stratégie éditoriale du Louvain Médical de diffuser et partager des informations médicales récentes et pertinentes, percolées par des experts.

Je tiens surtout à remercier chaleureusement tous les services et équipes et leurs leaders qui se sont mobilisés sans relâche pour nous fournir des contributions originales et variées en ce début d'année 2018 parsemé de multiples obligations, contraintes et activités peu propices à l'écriture.

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

À ce propos, les recommandations aux auteurs ont subi quelques modifications pertinentes dont nous vous invitons à prendre connaissance dans le présent numéro ou sur le site web ainsi que notre application mobile.

Bonne lecture,
Bonne découverte,

Pr. Cédric Hermans
Rédacteur en Chef

INNOVATIONS EN ANESTHÉSIOLOGIE QUE RETENIR DE 2017 ?

Les progrès en anesthésie n'ont pas été brutaux mais progressifs. S'il n'y a pas de réelle innovation, on peut cependant parler d'une évolution de la pratique qui, grâce à une meilleure compréhension de l'anatomie, de la physiologie et de la pharmacologie, associée à de grands progrès dans le domaine de la surveillance (monitoring) peropératoire, améliore la sécurité pendant toute la période périopératoire.

Nous épinglons en 2017 l'utilisation croissante du monitoring EEG et l'évaluation continue de la profondeur de l'anesthésie, permettant d'éviter une anesthésie trop légère mais aussi trop profonde. Nous évoquerons aussi la nécessité d'une utilisation plus sûre des curares et les énormes progrès que les développements de l'échographie ont permis.

Charles Lebrun-Lambeau, Alexandre Stouffs, Victoria Van Regemorter, Philippe Dubois, Thierry Pirotte, Michel Van Dyck, Christine Watremez, Mona Momeni, Cristel Sanchez Torres

MOTS-CLÉS ► Périopératoire, monitoring de profondeur d'anesthésie, délire, troubles cognitifs, bloc neuro-musculaire, échographie, anesthésie loco-régionale, accès vasculaire

Progress in anesthesiology What to remember from 2017?

Progress in anesthesia in recent years has not been abrupt but rather progressive. Although there was no real innovation in 2017, we have seen some progress in our practices, due to a better understanding of anatomy, physiology and pharmacology, associated with better intraoperative monitoring. All this now contributes to increased safety throughout the perioperative period.

In our article, we highlight the increasing use of EEG monitoring, along with the continuous evaluation of the anesthesia depth since 2017, rendering it possible to avoid any either "too light" or "too deep" anesthesia. We will also address the need for safer neuromuscular blockers, as well as the enormous advancement made possible by developments in ultrasound.

KEY WORDS

Perioperative, consciousness monitors, delirium, cognitive impairment, POCD, neuromuscular blockade, ultrasounds, loco-regional anesthesia, vascular access

SOMMAIRE

Introduction

Michel Van Dyck, Christine Watremez

Le monitoring de l'EEG frontal et la profondeur de l'anesthésie en peropératoire en 2017

Charles Lebrun-Lambeau, Mona Momeni

Bloc neuromusculaire profond et monitoring quantitatif : maintenant c'est l'heure

Alexandre Stouffs, Philippe E. Dubois

L'apport de l'échographie en anesthésie en 2017

Cristel Sanchez Torres, Victoria Van Regemorter, Thierry Pirotte

AFFILIATIONS

Université catholique de Louvain

Cliniques universitaires Saint - Luc
Service d'Anesthésiologie
Avenue Hippocrate 10-1821
B-1200 Bruxelles, Belgique

CHU UCL Namur, site de Godinne
Service d'Anesthésiologie
Avenue Gaston Thérasse, 1
B-5530 Yvoir, Belgique

CORRESPONDANCE

Pr. Michel Van Dyck
Michel.vandyck@uclouvain.be

INTRODUCTION

Michel Van Dyck, Christine Watremez

L'anesthésie est une spécialité un peu méconnue tant du grand public que des médecins généralistes et de certains spécialistes. Elle a évolué parallèlement au développement de nouvelles techniques chirurgicales, permettant l'essor de la chirurgie mini-invasive, de la chirurgie robotique mais visant aussi à une sécurité accrue pendant la période périopératoire.

Les deux extrêmes d'âges de la vie sont particulièrement sensibles aux médicaments à effet central. Dans la littérature, on trouve de plus en plus d'études sur les effets de l'anesthésie sur le cerveau en développement de l'enfant et sur celui des patients très âgés, parfois déjà confus et évoluant vers la démence (1-5).

Même s'il n'y a pas eu de révolution majeure dans les médicaments utilisés en anesthésie, plusieurs progrès ont été faits ces dernières années et conduisent à une prise en charge optimale de patients de plus en plus âgés et de plus en plus fragiles. La notion de fragilité est maintenant universellement acceptée et reconnue comme un facteur de risque périopératoire (6).

Les notions de délire et de confusion postopératoires sont en train d'être définies plus précisément et l'influence de l'anesthésie est mieux comprise. En corollaire, le monitoring neurologique a fait d'énormes progrès et s'il n'est pas encore recommandé en routine pour toute anesthésie, il est maintenant de plus en plus utilisé chez les patients à risque.

L'anesthésie générale combine inconscience, analgésie et relâchement musculaire. Ce dernier paramètre peut et devrait être maintenant systématiquement contrôlé, monitoré de façon plus étroite, permettant des chirurgies sous un relâchement musculaire profond mais aussi une récupération complète en fin d'intervention, diminuant ainsi le risque de complications respiratoires en salle de réveil (7).

Il n'est pas toujours nécessaire d'endormir complètement les patients et l'anesthésie loco-régionale (ALR) fait aussi d'énormes progrès.

L'ALR permet d'éviter l'anesthésie générale dans certains cas. Elle raccourcit la durée de séjour, réduit l'incidence de complications respiratoires et thrombo-emboliques en postopératoire (8). En outre, le fait d'associer ALR et anesthésie générale (AG) ou de faire une ALR seule permet, grâce à l'analgésie prolongée que cela procure, de réduire les doses d'analgésiques morphiniques utilisés en per- et postopératoire et de diminuer une éventuelle chronicisation de la douleur. On peut prolonger l'analgésie par le placement de cathéters le long des racines nerveuses et l'infusion continue d'agents anesthésiques locaux (9) et

ainsi réduire la consommation de dérivés morphiniques en postopératoire.

Il faut savoir que les USA font face à une épidémie (le terme semble exagéré mais a été confirmé par Le CDC, *Center for Disease Control and Prevention*) de consommation prolongée de dérivés morphiniques parfois plusieurs années après une intervention chirurgicale. Les patients à risque sont les gros fumeurs, les obèses qui ont subi une chirurgie bariatrique, ceux qui consomment beaucoup d'alcool, d'antidépresseurs ou d'antidouleurs en préopératoire. (10). Le numéro entier du mois de novembre 2017 de la revue *Anesthesia & Analgesia* a été consacré à cette « crise des opiacés ».

Pourtant, le développement de l'anesthésie loco-régionale risque d'être bloqué par le projet de remboursement forfaitaire des soins à basse variabilité de la ministre de la santé Maggie De Block (11). En effet, dans l'hypothèse d'une enveloppe globale, beaucoup risquent de considérer qu'associer une anesthésie loco-régionale à une anesthésie générale, malgré les avantages indéniables, coûte trop d'argent dans une enveloppe fermée.

L'hypnose est une autre technique qui permet d'éviter une anesthésie générale et qui est en train d'élargir son champ d'application (www.hypnose-saintluc.be). Les patients intéressés et motivés devraient en parler avec leur chirurgien lors de la consultation préopératoire. Si l'intervention s'y prête, une consultation avec un anesthésiste spécialisé en hypnose permettra de préparer le patient et de l'amener serein et collaborant à son intervention avec hypnose.

Aux cliniques universitaires St-Luc, l'hypnose est utilisée à la place de l'anesthésie générale dans de nombreux types de chirurgies telles que chirurgie de surface, chirurgie mammaire, chirurgie gynécologique, interventions sur la thyroïde, cure de hernies inguinales... (12,13)

L'échographie est maintenant utilisée de façon routinière en salle d'opération pour le repérage des nerfs et des vaisseaux, permettant des ponctions plus précises, ciblées et moins douloureuses. Les échographes se sont démocratisés, miniaturisés et offrent maintenant des images d'une résolution formidable. Du coup, les anesthésistes sont retournés vers leurs livres d'anatomie et sont passés maîtres dans l'art de bloquer sélectivement tel ou tel nerf. L'échographie permet aussi des ponctions veineuses chez des patients qui étaient jugés « impiquables » et la mise en place de cathéters centraux en toute sécurité (14). Maintenant, « on voit ce que l'on fait ».

Des progrès ont aussi été faits pour l'intubation, autre spécialité des anesthésistes. Avec le développement de la technologie, on passe de la laryngoscopie à la vidéolaryngoscopie et ces appareils interviennent

maintenant dans l'algorithme de la prise en charge de l'intubation difficile (15).

Dans cet article, nous nous proposons de détailler 3 de ces progrès qui ont émaillé l'année 2017 dans la littérature et la pratique anesthésiques.

RÉFÉRENCES

1. Lin EP, Lee JR, Lee CS, Deng M, Loepke AW. Do anesthetics harm the developing human brain? An integrative analysis of animal and human studies. *Neurotoxicol Teratol.* 2017; 60: 117-128.
2. Hu D, Flick RP, Zaccariello MJ, Colligan RC, Katusic SK, Schroeder DR, *et al.* Association between Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia and Learning and Behavioral Outcomes in a Population-based Birth Cohort. *Anesthesiology.* 2017; 127(2):227-240.
3. Van Biesen S, Van de Velde M, Rex S. Anesthesia and neurotoxicity in the developing brain: A non-systematic review. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2015; 66:67-79.
4. Davidson AJ, Sun LS. Clinical Evidence for Any Effect of Anesthesia on the Developing Brain. *Anesthesiology.* 2017 Nov 28. doi: 10.1097/ALN.0000000000001972. [Epub ahead of print]
5. Ward CG, Eckenhoff RG. Neurocognitive Adverse Effects of Anesthesia in Adults and Children: Gaps in Knowledge. *Drug Saf.* 2016;39:613-26.
6. Shem Tov L, Matot I. Frailty and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017;30: 409-417.
7. Murphy GS, Glenn S. Neuromuscular Monitoring in the Perioperative Period. *Anesth Analg.* 2018 ;126 :464-468
8. Saied NN, Helwani MA, Weavind LM, Shi Y, Shotwell MS, Pandharipande PP. Effect of anaesthesia type on postoperative mortality and morbidities: a matched analysis of the NSQIP database. *Br J Anaesth.* 2017; 118(1): 105-111.
9. Ilfeld BM. Continuous Peripheral Nerve Blocks: An Update of the Published Evidence and Comparison With Novel, Alternative Analgesic Modalities. *Anesth Analg.* 2017; 124(1): 308-335.
10. The opioid crisis in the USA: a public health emergency. *Lancet.* 2017 Nov 4; 390(10107): 2016.
11. Versyck B, Van Houwe P, Van de Velde M, Coppens S, Bree-Baart M. Is Minister De Block blocking our blocks ? A regional anesthesia perspective on the new bill for a comprehensive and prospective compensation for integral patient care in Belgium (Letter to the Editor). *Acta Anaesth Belg.* 2017; 68(3): 99-101
12. Berlière M, Roelants F, Watremez C, Docquier MA, Piette N, Lamerant S, *et al.* The advantages of hypnosis intervention on breast cancer surgery and adjuvant therapy. *Breast.* 2018; 37: 114-118.
13. Potié A, Roelants F, Pospiech A, Momeni M, Watremez C. Hypnosis in the Perioperative Management of Breast Cancer Surgery: Clinical Benefits and Potential Implications. *Anesthesiol Res Pract.* 2016; 2016: 2942416.
14. Oom R, Casaca R, Barroca R, Carvalhal S, Santos C, Abecasis N. Transitioning from anatomic landmarks to ultrasound guided central venous catheterizations: guidelines applied to clinical practice. *J Vasc Access.* 2017; 18(4): 328-333.
15. McNarry AF and Patel A. The evolution of airway management – new concepts and conflicts with traditional practice. *Br J Anaesth.* 2017; 119 (S1): i154-i166

LE MONITORING DE L'EEG FRONTAL ET LA PROFONDEUR DE L'ANESTHÉSIE EN PEROPÉRATOIRE EN 2017

Charles Lebrun-Lambeau, Mona Momeni

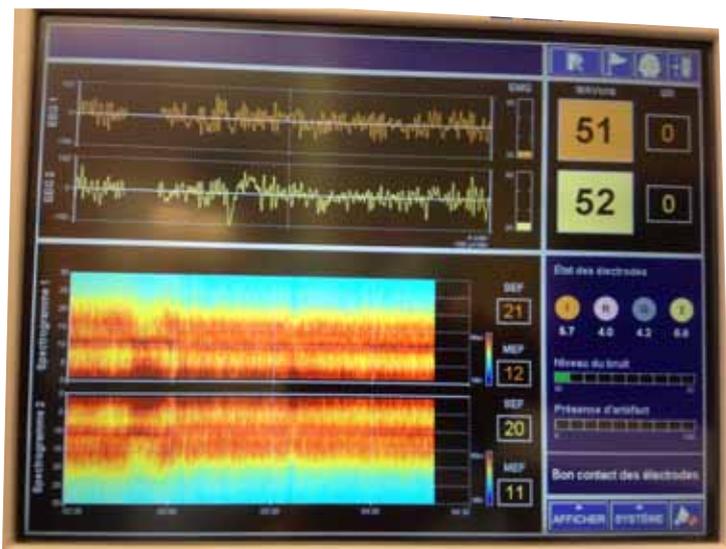
En 1875, Richard Caton, médecin britannique, décrit la présence de courants de direction variable sur le crâne des chiens. Quelques années plus tard, Hans Berger, neurologue allemand, mesure et étudie l'activité neuro-électrique du cerveau humain. Les premières observations de l'effet des médicaments sur l'électroencéphalogramme (EEG) sont apparues au début du XX^{ème} siècle. Cependant, la complexité de l'interprétation des signaux et de leurs variations ont empêché une utilisation étendue de ce monitoring en peropératoire. Il a fallu attendre la fin du 20^{ème} siècle pour que des études établissent les corrélations entre l'administration de produits anesthésiants et les modifications du tracé. Ces recherches ont pu être réalisées après l'apparition d'algorithmes mathématiques et de la digitalisation. Depuis une dizaine d'années, les avancées technologiques ont permis d'isoler, d'amplifier et d'analyser avec précision ces ondes cérébrales. De nombreuses firmes ont développé un appareil analysant l'EEG en salle d'opération (1-2).

Les effets de l'anesthésie sur le cerveau ne sont pas entièrement élucidés. Cependant, on a remarqué que l'administration de nos médicaments modifie, ralentit ou augmente la synchronie des ondes neuro-électriques.

Ces ondes sont captées par des électrodes appliquées sur le front des patients. Le signal est tout d'abord amplifié car il est 100 fois plus petit que celui de l'électrocardiogramme (3). Les électrodes sont très sensibles et enregistrent donc de nombreuses interférences et artéfacts (ex : l'activité cardiaque, les fils électriques, les mouvements des yeux et du scalp, ...). Il est donc nécessaire de filtrer une première fois les données avant de les convertir en valeurs digitales. Les data sont ensuite analysées par un algorithme secret et propre à chaque firme (4). Une donnée quantitative, généralement sous forme d'un chiffre de 0-100 est ainsi créée. Ces chiffres permettent d'estimer la profondeur d'anesthésie. Une valeur aux alentours de 100 est associée à un état de conscience éveillée normale. Par logique, une valeur de 0 indique une activité cérébrale isoélectrique. Une valeur entre 40 et 60 est compatible

avec une anesthésie générale bien dosée (5). Cependant, ces appareils permettent la visualisation d'un signal électroencéphalographique frontal. Ce signal d'EEG frontal change fortement en fonction des agents anesthésiques utilisés et permet de mieux reconnaître l'état de conscience des patients en peropératoire (6). Actuellement, il est de plus en plus recommandé de se baser sur le signal d'EEG et l'analyse spectrale correspondante (Figure 1).

Figure 1 : Exemple de monitoring cérébral peropératoire associant l'affichage de l'EEG et l'analyse spectrale correspondante



Il existe une dizaine d'appareils sur le marché. Le plus utilisé et le plus souvent étudié s'appelle le « Bispectral Index » ou le BIS. Cependant, aucun appareil n'a prouvé sa supériorité (2).

Le réveil peropératoire demeure une peur fréquente chez les patients. Un tel événement s'appelle l'« awareness ». De nombreuses études multicentriques sont apparues ces dernières années dans la littérature scientifique (5). Elles comparent l'incidence d'épisodes d'awareness en adaptant le niveau d'anesthésie en fonction du BIS ou des paramètres hémodynamiques (tension artérielle et fréquence cardiaque). La tendance des observations est en faveur de l'utilisation peropératoire de ce monitoring non invasif mais les résultats sont souvent controversés (7-8). L'étude BAG-RECALL par exemple, n'a pas démontré de différence significative entre l'utilisation d'un monitoring d'EEG par le BIS et le maintien d'une MAC (*Minimal Alveolar Concentration*) des agents halogénés entre 0,7 et 1,3 sur l'incidence de « awareness » (8).

Par contre ce monitoring non-invasif est recommandé et utile durant les anesthésies par voie intraveineuse (TIVA, *Total IntraVenous Anesthesia*) pour diminuer l'incidence d'awareness (9).

L'âge de la population générale est en voie d'augmentation. En 2050, 10% de la population des pays développés aura plus de 80 ans. Aux USA, 1 chirurgie sur 3 est réalisée chez un patient de plus de 65 ans. L'âge avancé est associé avec la présence de comorbidités et implique des changements neurocognitifs importants. Le délirium postopératoire, encore appelé état confusionnel aigu, et les troubles cognitifs post-opératoires (POCD, *PostOperative Cognitive Dysfunction*) sont parmi les complications postopératoires les plus fréquentes chez les patients âgés. L'incidence de delirium postopératoire peut varier entre 15% et 54% en fonction de la chirurgie et de la population étudiée (10). Le POCD peut être présent chez 10% à 15% des patients. Récemment, l'intérêt s'est porté sur l'association de l'anesthésie générale avec le delirium et la dysfonction cognitive postopératoire. Plusieurs études ont suggéré que l'administration de fortes doses d'agents anesthésiques serait délétère et pourrait augmenter l'incidence de ces complications neurologiques (11-16). Ceci est d'autant plus important chez les patients âgés qui nécessitent moins d'anesthésiques. En effet, une dose trop élevée d'anesthésiques peut diminuer, voire supprimer, l'activité électroencéphalographique, se manifestant par l'apparition de plages de « Burst Suppression » sur les monitorings de profondeur d'anesthésie. Il est maintenant recommandé d'éviter toute apparition de Burst Suppression en peropératoire.

L'analyse d'EEG présente de nombreux autres avantages. L'étude « Triple low » a détecté une augmentation de la mortalité périopératoire et post-opératoire (à 30 et 90 jours) lorsqu'un patient présente une pression artérielle basse (Low MBP < 75mmHg), un BIS abaissé (Low BIS < 45) et une faible MAC (Low MAC < 0,8) (17). Certaines études préconisent une utilisation large du BIS ou de tout autre monitoring de la profondeur d'anesthésie car cela permettrait de diminuer le temps d'extubation, le temps en salle de réveil et le risque de nausées et vomissements postopératoires grâce à une titration adaptée des médicaments (9).

L'anesthésiste doit malgré tout rester vigilant et ne peut pas adapter son anesthésie sur base d'une valeur isolée. En effet, il existe de nombreux pièges comme l'activité électromyographique qui rentre dans l'algorithme de ces appareils. La kétamine, hypnotique aux propriétés dysléptiques et dissociatives entraîne, contrairement à la logique, une augmentation des activités gamma et des valeurs affichées. Le Xénon, la dexmédétomidine ont également tendance à augmenter ces valeurs. Les patients souffrant de démence, de pathologies cérébrales ischémiques ou autres, dévoilent des valeurs diminuées à l'état d'éveil. Il faut se rappeler que ce monitoring est également influencé par l'hypothermie et la présence d'un pacemaker (1-5). Il est donc primordial que le monitoring d'EEG soit utilisé comme un appareil de surveillance parmi d'autres et que ses valeurs soient incorporées à l'ensemble des informations disponibles.

En conclusion, l'utilisation du monitoring d'EEG en salle d'opération est en plein essor. L'EEG ne nous a pas encore dévoilé tous ses secrets mais son potentiel est considérable. Il faut garder à l'esprit qu'il est influencé par de nombreux stimuli externes. Ses valeurs et ses courbes doivent être analysées de manière critique et incorporées dans un ensemble d'informations.

Il est vivement conseillé de l'utiliser pendant une TIVA car c'est là qu'il a prouvé son efficacité pour diminuer l'incidence d'« awareness ». Il permet également d'éviter les surdosages et probablement de réduire l'incidence de POCD et de delirium postopératoires.

Le monitoring d'EEG est au début de son développement. Il présente un futur prometteur mais il est impératif que les anesthésistes se forment à son utilisation complexe. En tant que médecin, nous ne pouvons nous contenter de lire des valeurs numériques produites par un algorithme secret (18). Nous devons être capables d'interpréter l'EEG brut et l'analyse spectrale correspondante afin d'estimer la profondeur d'anesthésie de notre patient.

RÉFÉRENCES

- Hajat Z, Ahmad N, Andrzejowski J. The role and limitations of EEG-based depth of anaesthesia monitoring in theatres and intensive care. *Anaesthesia*. 2017; 72(Suppl. 1), 38-47
- Marchant N, Sanders R, Sleigh J, Vanhauzenhuysse A, Bruno MA, Bricchant J-F, et al. How electroencephalography serves the anesthesiologist. *Clin EEG Neurosci*. 2014 ; 45 : 22
- Nathan N. A Different Kind of Open Mind : The Current State of Depth of Anesthesia Monitoring. *Anesth Analg*. 2018 ; 126 : 1
- Fahy BG, Chau DF. The technology of processed electroencephalogram monitoring devices for assessment of depth of anesthesia. *Anesth Analg*. 2018;126:111-117.
- Stein EJ, Glick DB. Advances in awareness monitoring technologies. *Curr Opin Anesthesiol*. 2016;29(6):711-716
- Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical electroencephalography for anesthesiologists: Part I: Background and basic signatures. *Anesthesiology*. 2015; 123(4): 937 – 960
- Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 363 (9423): 1757 – 1763
- Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med*. 2008; 358(11): 1097 – 108
- Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchunhmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17; (4) CD003843
- Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Ann Surg*. 2009; 249 (1): 173 – 178
- Radtke FM, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2013; 110 Suppl1: i98 – 105
- Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, Blute MR, Lee HB, Rosenberg PB et al. Sedation depth during spinal anaesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85 (1): 18 – 26
- Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T, CODA Trial Group. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013; 25(1): 33 – 42
- Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HL, Muench MR, Dearth D, Chen Y et al. Intraoperative electroencephalogram suppression predicts postoperative delirium. *Anesth Analg*. 2016; 122(1): 234 – 242
- Whitlock EL, Torres BA, Lin N, Helsten DL, Nadelson MR, Mashour GA et al. Postoperative delirium in a substudy of cardiothoracic surgical patients in the BAG - RECALL clinical trial. *Anesth Analg*. 2014; 118(4): 809 – 817
- Soehle M, Dittmann A, Ellerkmann RK, Baumgarten G, Putensen C, Guenther U. Intraoperative burst suppression is associated with postoperative delirium following cardiac surgery: a prospective, observational study. *BMC Anesthesiol*. 2015; 15: 61
- Willingham MD, Karren E, Shanks AM, O'Connor MF, Jacobsohn E, Kheterpal S, et al. Concurrence of Intraoperative Hypotension, Low Minimum Alveolar Concentration, and Low Bispectral Index Is Associated with Postoperative Death. *Anesthesiology*. 2015;123:775-85.
- Escallier KE, Nadelson MR, Zhou D, Avidan MS. Monitoring the brain: processed electroencephalogram and peri-operative outcomes. *Anaesthesia*. 2014 ; 69(8) : 899-910

BLOC NEUROMUSCULAIRE PROFOND ET MONITORING QUANTITATIF : MAINTENANT C'EST L'HEURE

Alexandre Stouffs, Philippe E. Dubois

L'année 2017 apparaît comme celle au cours de laquelle convergent de nombreuses démonstrations concourant à l'amélioration de la gestion du bloc neuromusculaire au cours des interventions chirurgicales.

L'introduction des agents bloquants neuromusculaires (curare ou *neuromuscular blocking agent* [NMBA] en

anglais) dans l'arsenal thérapeutique anesthésique n'est pas récente. Depuis leur première utilisation en 1942, ils ont permis une amélioration drastique des conditions d'intervention, facilitant de nombreuses avancées médicales.

BLOC NEUROMUSCULAIRE PROFOND : AMÉLIORATION DES CONDITIONS CHIRURGICALES

Un nouvel antidote pharmacologique du bloc neuromusculaire (sugammadex, Bridion®) introduit en Belgique en 2010 a bouleversé les habitudes de gestion de la curarisation : il est désormais possible de maintenir un bloc profond tout au long de la chirurgie sans compromettre la rapidité de réveil ni la sécurité du patient.

Plusieurs études ont été menées ces dernières années pour objectiver l'impact de cette stratégie, en particulier au cours de la chirurgie abdominale laparoscopique. En 2017, une méta-analyse concluait qu'un relâchement musculaire profond améliorait les conditions opératoires, permettait de réduire la pression d'insufflation du pneumopéritoine, et diminuait la douleur référée au niveau des épaules en post-opératoire immédiat (1).

CURARISATION RÉSIDUELLE EN 2017

La curarisation résiduelle est définie par la récupération incomplète du bloc neuromusculaire au moment du réveil du patient et en unité de soins post-anesthésiques (PACU). Il existe de nombreuses études qui documentent l'ampleur de ce phénomène (2). Dans une étude canadienne multicentrique publiée en 2015, Fortier et al. montre une incidence de 63,5% de curarisation résiduelle au moment de l'extubation et de 56,5% en PACU (3). Cette incidence est d'autant plus élevée que la durée de la chirurgie est courte, que des bolus répétés de NMBA ont été administrés ou qu'une méthode d'évaluation clinique a été utilisée plutôt qu'un monitoring quantitatif objectif (2,4). Malgré l'administration systématique d'un antagoniste des curares (néostigmine) en fin de chirurgie, pratique courante dans de nombreux centres hospitaliers, l'incidence de bloc résiduel en salle de réveil (PACU) reste de 20 à 40% (5).

Des données de plus en plus nombreuses suggèrent que le bloc neuromusculaire résiduel est un facteur de risque de complications pulmonaires postopératoires. Par exemple, une altération du tonus des voies aériennes supérieures accroît le risque d'obstruction et d'inhalation pulmonaire. Il est également démontré qu'une récupération incomplète prolonge significativement la durée de séjour en PACU (6).

MONITORING QUANTITATIF : MAINTENANT C'EST L'HEURE !

Le monitoring quantitatif de la récupération d'un bloc neuromusculaire repose sur la mesure de l'intensité de la contraction musculaire en réponse à la stimulation d'un nerf périphérique (le nerf ulnaire est recommandé). L'accéléromyographie, la cinémyographie et l'électromyographie

sont les méthodes de mesure les plus communément utilisées en Belgique.

À la lumière du problème de curarisation résiduelle, il est étonnant de constater que la pratique clinique dans le monde varie considérablement en ce qui concerne l'utilisation d'un système de monitoring neuromusculaire quantitatif en période peropératoire. En effet, les chiffres les plus récents révèlent qu'à peine 13% des anesthésistes ont recours de manière systématique à ce type d'équipement, bien qu'il soit de plus en plus largement disponible dans les blocs opératoires (7). En outre plus de 50% des praticiens utilisent toujours des signes/tests cliniques comme l'évaluation du volume courant en respiration spontanée ou encore la capacité à maintenir la tête surélevée pendant plus de cinq secondes pour évaluer la récupération du bloc neuromusculaire. Ces tests, comme l'utilisation de stimulateurs nerveux périphériques simples (sans mesure de l'intensité des contractions musculaires), sont trop peu précis et ne peuvent confirmer un niveau de récupération compatible avec la sécurité du patient au moment de l'extubation trachéale.

Face à ces constats, une équipe d'experts a publié en 2017 un ensemble de consensus sur la bonne pratique en matière de monitoring. On en retient que lorsqu'un NMBA est administré, un monitoring quantitatif doit être systématiquement utilisé. Cette surveillance objective est la seule méthode permettant d'assurer une récupération suffisante et ainsi la sécurité du patient. Les tests cliniques doivent être complètement abandonnés. Il en va de même pour les techniques qualitatives d'évaluation visuelle ou tactile après stimulation d'un nerf. En effet, ces techniques – insuffisamment discriminantes – ne permettent pas de certifier l'absence d'une paralysie résiduelle (8).

RÉFÉRENCES

1. Brintjes M, van Helden E, Braat A, Dahan A, Scheffer G, van Laarhoven C et al. Deep neuromuscular block to optimize surgical space conditions during laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2017; 118 : 834-842. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aex116>
2. Fuchs-Buder T, Nemes R, Schmartz D. Residual neuromuscular blockade : management and impact on postoperative pulmonary outcome. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016 ; 29: 662-667. <http://dx.doi.org/10.1097/ACO.0000000000000395>
3. Fortier L, McKeen D, Turner K, de Médicis E, Warriner B, Jones P, et al. The RECITE Study. *Anesth Analg.* 2015; 121 : 366-372. <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0000000000000757>
4. Hunter J. Reversal of residual neuromuscular block: complications associated with perioperative management of muscle relaxation. *Br J Anaesth.* 2017; 119 : i53-i62. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aex318>
5. Brull S, Kopman A. Current Status of Neuromuscular Reversal and Monitoring. *Anesthesiology.* 2017; 126: 173-190. <http://dx.doi.org/10.1097/aln.0000000000001409>
6. Butterly A, Bittner EA, George E, Sandberg WS, Eikermann M, Schmidt U. Postoperative residual curarization from intermediate-acting neuromuscular blocking agents delays recovery room discharge. *Br J Anaesth.* 2010; 105: 304-9.

7. Teoh, W., Ledowski, T., & Tseng, P. Current Trends in Neuromuscular Blockade, Management, and Monitoring amongst Singaporean Anaesthetists. *Anesthesiology Research And Practice*. 2016, 1-6. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7284146>

8. Naguib, M., Brull, S., Kopman, A., Hunter, J., Fülesdi, B., & Arkes, H. *et al.* Consensus Statement on Perioperative Use of Neuromuscular Monitoring. *Anesth Analg*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0000000000002670>

L'APPORT DE L'ÉCHOGRAPHIE EN ANESTHÉSIE EN 2017

Cristel Sanchez Torres, Victoria Van Regemorter, Thierry Pirotte

L'échographie en anesthésie, historiquement limitée à l'échographie transoesophagienne en chirurgie cardiaque, s'est fortement développée ces douze dernières années. Initialement introduite au bloc opératoire comme un nouvel outil pour réaliser les anesthésies locorégionales, l'échographie s'est rapidement trouvée d'autres indications en combinant précision (gestes invasifs) et rapidité (diagnostic au lit du patient). Le service d'anesthésie des Cliniques universitaires Saint-Luc a été l'un des pionniers en décrivant en 2006, en première publication belge (1), la polyvalence de cet outil au bloc opératoire qui est actuellement décrit comme indissociable du quotidien de l'anesthésiste (2). En médecine aiguë, urgentistes et réanimateurs ont également adopté cet outil en utilisant des protocoles d'examen du patient critique qui permettent de diagnostiquer rapidement la présence de liquides ou d'air libres dans diverses cavités (hémopéritoine, pneumothorax, tamponnade, ...). L'orientation et le traitement du patient instable ou polytraumatisé sont donc facilités et ce, parfois dès la prise en charge pré-hospitalière. L'échographie est devenue en 2017 un réel outil de la période péri-opératoire ou critique dont l'utilisation est maintenant enseignée aux assistants dès leurs premiers mois de formation.

Obtenir un accès vasculaire est souvent un des premiers actes indispensables avant toute anesthésie ou sédation. Un accès central est également requis dans un grand nombre de cas : chirurgies lourdes, alimentation parentérale, antibiothérapie à long terme, chimiothérapie, ... Jadis réalisé « à l'aveugle » en utilisant des repères cutanés, l'abord d'un vaisseau est actuellement réalisé sous échographie (Figure 2A). En montrant l'anatomie « sous-cutanée » de chaque patient, elle détecte les variantes anatomiques en termes de taille, de position et de perméabilité (thrombose) des vaisseaux. Guidant en temps réel l'aiguille de la peau jusqu'à une position intravasculaire optimale, l'échographie a permis de réduire significativement le taux de complications liées aux ponctions vasculaires (ponction artérielle accidentelle, hématome, pneumothorax). Le taux de succès augmente, le nombre d'essais nécessaires diminue, offrant confort au patient et confiance à l'anesthésiste. De par la possibilité de visualisation de l'entière du trajet des veines, de nombreuses voies d'abord échographiques ont été décrites (3). Une technique novatrice permettant la mise en place

des voies centrales sous-claviculaires chez l'enfant a même été inventée et décrite par les anesthésistes pédiatriques de notre service (4). Plus récemment d'autres approches échoguidées, comme l'abord supraclaviculaire du tronc brachio-céphalique ont été développées et analysées afin d'obtenir de manière sécuritaire et rapide un accès central chez nos patients les plus jeunes (5). Dans certains cas et principalement pour les traitements à domicile (HAD, hospitalisation à domicile), l'accès central peut être obtenu par insertion d'un long et fin cathéter dans le bras (PICC, *peripherally inserted central catheter*). Une fois de plus l'échographie fut un catalyseur dans ce développement en permettant de visualiser les veines brachiale et basilique au niveau du bras. La possibilité de cathétérisation d'autres veines du bras ou de la jambe (veine saphène chez le jeune enfant) offre parfois à l'anesthésiste, appelé en renfort, la solution ultime à un problème devenu fréquent : le patient ou l'enfant « impiquable » (6). Pour toutes ces raisons, l'utilisation de l'échographie pour l'accès vasculaire est actuellement fortement recommandée par de nombreuses sociétés nationales ou internationales (7,8).

En anesthésie locorégionale (ALR), l'échographie représente une évolution technologique majeure qui a permis une modification significative de notre pratique. Historiquement réalisée en neurostimulation (impulsion électrique transmise à l'extrémité de l'aiguille), l'ALR provoquait de l'inconfort chez le patient (surtout en cas de fracture de membres) tout en ayant un taux d'échec non négligeable. L'évolution technologique fait qu'en 2018 les nerfs et les aiguilles peuvent être visualisés avec une précision millimétrique rendant l'utilisation conjointe de la neurostimulation inutile. Les doses et volumes d'anesthésiques locaux (AL) injectés ont été fortement réduits (en moyenne de 30 à 50%) de par l'infiltration circonferentielle de chaque nerf par échoguidage (Figure 2 B). Ceci est important en terme de réduction du risque de toxicité des AL. Les ALR se sont fortement diversifiées ces dernières années en favorisant des blocs nerveux périphériques à faibles risques plutôt que des blocs centraux (péridurale, rachi-anesthésie). Les blocs nerveux échoguidés du périnée, de la paroi abdominale et thoracique continuent à se développer avec de nouvelles publications prometteuses en ce début d'année 2018 (9-11).

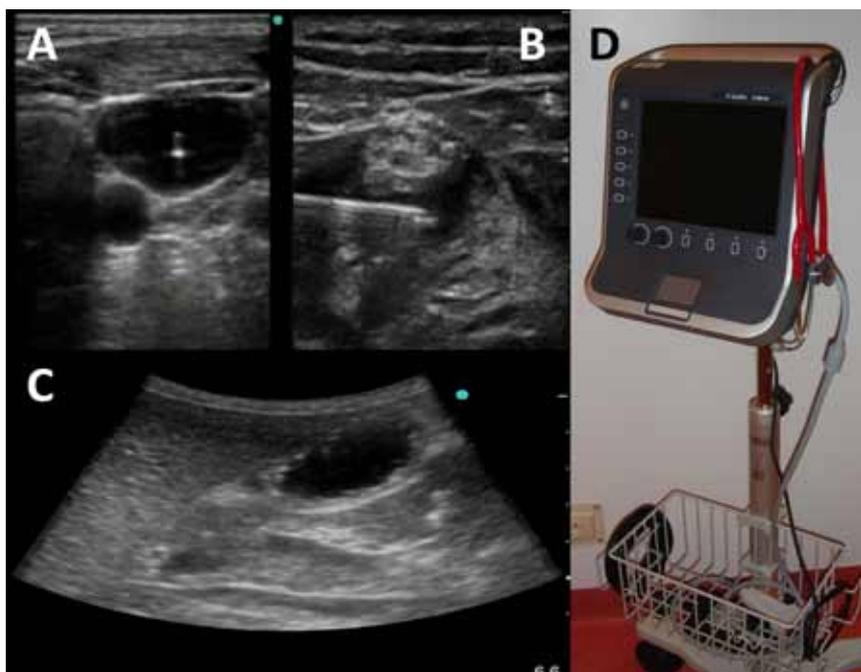
En dehors des situations où une ponction est nécessaire, l'échographie permet à l'anesthésiste de réaliser de nombreux diagnostics simples qui répondent à une problématique précise : pneumothorax, globe urinaire, ascite, épanchement pleural, ... Plus récemment, l'échographie gastrique, avec une observation et un calcul de la surface de l'antré gastrique faite dans différentes positions, a été décrite afin de préciser le risque d'inhalation lors de l'endormissement du patient (12). Cet examen réalisé en préopératoire permet d'évaluer le risque, de décider de reporter ou non le patient et de planifier la séquence d'induction d'anesthésie la plus appropriée (induction classique ou induction spécifique pour « estomac plein ») (Figure 2C).

Ces quelques exemples montrent la polyvalence de cet outil en anesthésie et l'intérêt croissant des anesthésistes à développer de nouvelles applications. Chaque service d'anesthésie en Belgique dispose actuellement d'une ou de plusieurs machines d'échographie. Cet outil qui améliore nos performances et accroît la sécurité du patient est en complète évolution en termes de qualité d'image et de miniaturisation (Figure 2 D).

RÉFÉRENCES

1. Pirotte T, Brui B. Ultrasound-guided punctures in anesthesia. *Acta Anaesth Belg.* 2006; 57: 401-407.
2. Deshpande R, T_Ramsingh D. Perioperative point of care in ambulatory anesthesia: thinking beyond nerve blocks. *Curr Open Anaesthesiol.* 2017; 30 (6): 663-669.
3. Pirotte T. Ultrasound-guided vascular access in adults and children: beyond the internal jugular vein puncture. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2008; 59 (3): 157-166. Review.
4. Pirotte T, Veyckemans F. Ultrasound-guided subclavian vein cannulation in infants and children: a novel approach. *Br J Anaesth.* 2007; 98 (4): 509-514.
5. Merchaoui Z, Lausten-Thomsen U. Supraclavicular Approach to ultrasound-guided Brachiocephalic Vein Cannulation in children and Neonates. *Front Pediatric.* 2017; 5 (211): 1-10.
6. Hanada S, Van Winkle MT, Subramani S, Ueda K. Dynamic ultrasound-guided short-axis needle tip navigation technique vs. landmark technique for difficult saphenous vein access in children: a randomised study. *Anaesthesia.* 2017; 72 (12):1508-1515.
7. Lamperti M, Bodenham A, Pittirutu M, Blavais M, Augoustides J, Elbarbary M, *et al.* International evidence-based recommendations on ultrasound-guided vascular access. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (7): 1105-17.
8. Bouaziz H, Zetlaoui P, Pierre S, Desruennes E, Fritsch N, Jochum D, *et al.* Guidelines on the use of ultrasound guidance for vascular access. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2015; 34: 65-69.
9. Gaudet-Ferrand I, De la Arena P, Bringuier S, Raux O, Hertz L, Kalfa N, *et al.* Ultrasound-guided pudendal nerve block in children: A new technique of ultrasound-guided transperineal approach. *Paediatr Anaesth.* 2018; 28 (1): 53-58.
10. Krohg A, Ullensvang K, Rosseland LA, Langesaete E, Sauter AR. The analgesic effect of ultrasound-guided quadratus lumborum block after cesarean delivery: A randomized clinical trial. *Anesth Analg.* 2018; 126 (2): 559-565.
11. Hernandez MA, Palazzi L, Lapalma J, Forero M, Chin KJ. Erector spinae plane block for surgery of the posterior thoracic wall in a pediatric patient. *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43 (2): 217-219.
12. Gagey AC, De queiroz Siqueira M, Bouvet L. The effect of pre-operative gastric ultrasound examination on the choice of general anesthetic induction technique for non-elective pediatric surgery. A prospective cohort study. *Anaesthesia.* 2017 Dec 19 (Epub ahead of print)

Figure 2 : Échographie en anesthésie



- A. Ponction de la veine jugulaire interne par voie antérieure. L'extrémité de l'aiguille apparaît comme un point hyperéchogène au centre du vaisseau. La carotide interne, plus profonde et plus médiane a été évitée.
- B. Bloc nerveux sciatique par voie latérale au niveau poplitée. L'aiguille passe sous le nerf afin d'y déposer l'anesthésique local.
- C. Echographie gastrique chez un enfant. Visualisation d'un antré gastrique encore rempli de liquide.
- D. Miniaturisation des machines d'échographie. Elles combinent qualité d'image, robustesse et facilité d'utilisation.

INNOVATION EN CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE QUE RETENIR DE 2017 ?

Les premières prothèses totales de hanches ont été implantées il y a maintenant plus de 40 ans. Ces 10 dernières années sont apparues des chirurgies dites « mini-invasives » permettant de préserver le capital musculaire du patient. Ce type de chirurgie permet une récupération fonctionnelle plus rapide ainsi qu'une durée d'hospitalisation plus courte. Il y a maintenant 5 ans, nous avons instauré aux Cliniques universitaires Saint-Luc un itinéraire clinique en arthroplastie « Optimal Recovery ». Ce protocole vise à optimiser la prise en charge des patients tout au long de leur parcours de soins, en assurant l'application autant que possible de procédures standardisées. Les patients bénéficient de deux séances d'information, l'une individuelle et l'autre en groupe, et d'une brochure d'information, afin d'inclure activement les patients dans leur processus de soin et de ce fait, diminuer leur stress. Le recours aux techniques chirurgicales mini invasives, l'adaptation des protocoles pré-, per et postopératoires, en ce y compris les techniques d'analgésie postopératoire et de réhabilitation, ont également été développés dans ce cadre. La mise en place de cet itinéraire de soins a conduit à une réduction des durées de séjour et une diminution du taux de transfusion post opératoire. Les bons résultats observés dans ce cadre permettent actuellement de réaliser sans problème des arthroplasties bilatérales dans le même temps opératoire et sans allongement notable de celui-ci ni impact significatif sur la récupération fonctionnelle.

Maité Van Caeter, Jean-Emile Dubuc, Jean-Cyr Yombi, Olivier Cornu

MOTS-CLÉS ► "Optimal recovery", prothèse totale de hanche bilatérale

Optimal Recovery and bilateral total hip prosthesis

The first total hip prostheses were implanted more than 40 years ago. Over the past 10 years, so-called "mini-invasive" surgeries have emerged, enabling patient's muscle mass to be preserved. This type of surgery is associated with a faster functional recovery and shorter hospital stay. Five years ago, we implemented a clinical course on arthroplasty, titled "Optimal Recovery", at the *Cliniques Universitaires Saint-Luc*. This protocol seeks to optimize the care of patients throughout their care journey, ensuring that standardized procedures be applied as much as possible. Patients benefit from two information sessions, one individual and one group session, and receive an information leaflet, in order to be actively included in the care process, which reduces their stress. Minimally-invasive surgical techniques, along with the adaptation of pre-, intra- and postoperative protocols, including postoperative analgesia and rehabilitation techniques, have likewise been developed in this setting. Implementing this type of care strategy has been associated with a reduction in both hospital stay and postoperative transfusion rates. The good results thereby observed enable bilateral arthroplasty to be performed at the same time, without any significant impact on either duration of the operation or functional recovery.

KEY WORDS

Optimal Recovery, bilateral total hip prosthesis

SOMMAIRE

« Optimal Recovery » et prothèse totale de hanche bilatérale

AFFILIATIONS

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

CORRESPONDANCE

Pr Olivier Cornu
olivier.cornu@uclouvain.be

« OPTIMAL RECOVERY » ET PROTHÈSE TOTALE DE HANCHE BILATÉRALE

INTRODUCTION

Les premiers protocoles « Fast-track » ont été introduits en chirurgie digestive au début des années 1990. Cette approche péri-opératoire avait pour but de diminuer le stress lié à l'intervention et faciliter la période postopératoire (1). Cela permet théoriquement de diminuer les complications, d'améliorer la récupération fonctionnelle et de ce fait envisager une diminution de la durée de séjour. Le service d'orthopédie a développé pour la chirurgie du genou et de la hanche en 2012 un protocole « Optimal Recovery ». Après 5 ans, il semblait important de faire le point.

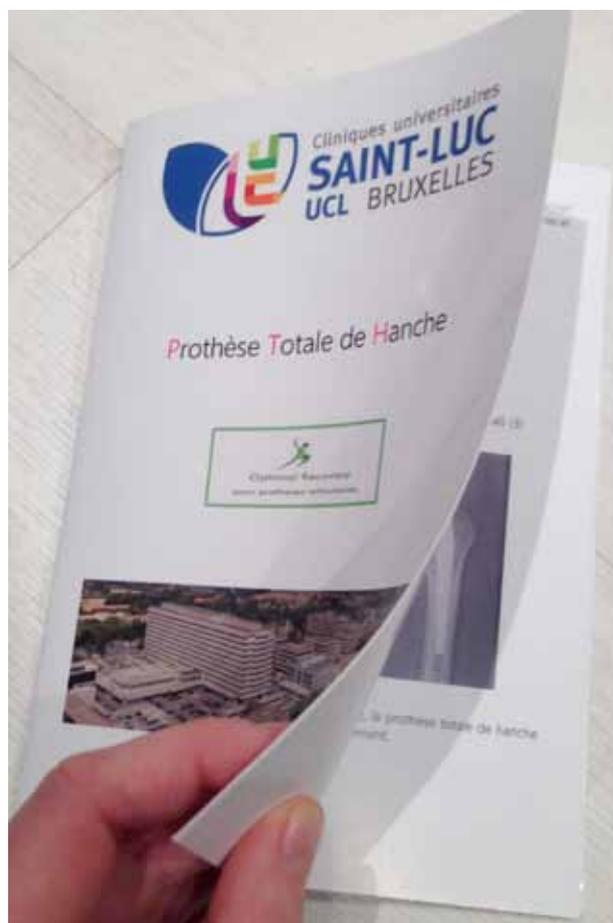
Dans ce cadre, la mise en place d'une prothèse totale de hanche se fait par chirurgie dite « mini-invasive », c'est-à-dire un acte chirurgical où les muscles ne sont plus sectionnés mais simplement écartés. Ce protocole revoit différents aspects de la prise en charge, impliquant l'ensemble des intervenants de la filière de soin. Le patient et son entourage sont placés au centre du parcours de santé, conscientisés de l'importance de leur propre investissement.

L'analyse des données de l'itinéraire de soins « Optimal recovery » en chirurgie d'arthroplastie de hanche démontre sur 5 ans une diminution de la durée moyenne de séjour de 10 jours en 2012 à 5 jours en 2017 et du taux de transfusion de 8.6% en 2012 à 1% en 2017 ($p < 0.001$). La transfusion représente un risque indépendant d'infection opératoire avec un risque relatif d'infection postopératoire 5 fois supérieur en cas de transfusion allogénique ($p < 0.001$).

L'instauration d'un itinéraire de soins adressant différents aspects des procédures, en veillant à la plus grande systématique et reproductibilité, permet une amélioration significative des soins. La réduction du taux de transfusion allogénique permet de réduire le risque d'infection postopératoire. La transfusion allogénique semble en effet induire une immunosuppression (2).

Wood *et al.* ont démontré que les douleurs préopératoires et une faible estimation de ses capacités fonctionnelles amènent à une « catastrophisation », anxiété et/ou dépression après l'intervention chirurgicale. Une prise en charge optimale de la douleur mais aussi l'identification des patients à risque de catastrophisation en préopératoire en vue de les orienter vers les algologues et/ou psychologues sont des mesures importantes (3). Afin d'optimiser la prise en charge des patients, réduire l'anxiété liée à l'intervention chirurgicale, et d'augmenter l'implication du patient dans son traitement, une brochure informative est remise au patient (Figure 1). Cela permet au patient de rentrer à domicile avec une information optimale. Il peut ainsi, avec l'aide de son entourage, si cela est nécessaire, découvrir les conseils et les différentes choses à éviter avant l'intervention chirurgicale. Il y trouve également de nombreuses informations sur le déroulement de son hospitalisation et différentes consignes pour son retour à domicile. Cela permet de dédramatiser la chirurgie.

Figure 1 : Brochure d'information au patient



Les progrès observés suite à l'instauration du protocole « Optimal Recovery » permettent actuellement de réaliser la mise en place de prothèses totales de hanches bilatérales dans un seul temps opératoire sans augmenter les risques opératoires (4).

RÉFÉRENCES

1. Hansen TB, Gromov K, Kristensen BB, Husted H, Kehlet H. Fast-track hip arthroplasty. *Ugeskr Laeger*. 2017 ; 179(51).
2. Blumberg, N., Heal, J.M. Immunomodulation by blood transfusion: an evolving scientific and clinical challenge. *Am J Med*. 1996;101:299-308.
3. Wood TJ, Thornley P, Petrucelli D, Kabali C, Winemaker M, de Beer J. Preoperative predictors of pain catastrophizing, anxiety and depression in patients undergoing total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016;31:2750-2756.
4. Kim SC, Lim YW, Jo WL, Park DC, Lee JW, Kang WW, Kim YS. Surgical accuracy, function, and quality of life of simultaneous versus staged bilateral Total hip Arthroplasty in patients with Osteonecrosis of the femoral head. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18:266.

INNOVATIONS EN DERMATOLOGIE QUE RETENIR DE 2017 ?

Le monde des biologiques continue d'évoluer rapidement et de se diversifier tant du point de vue des cibles thérapeutiques, des molécules disponibles, mais également des indications. Notamment, le traitement de la dermatite atopique sévère va considérablement changer en 2018 avec l'arrivée du dupilumab, un anti-IL-4 et IL-13 qui a montré une efficacité assez remarquable dans les études cliniques de phase III. Dans le pemphigus également, le rituximab permet une rémission clinique chez de nombreux patients.

En oncologie et en particulier dans l'actualité du mélanome, notons la publication de la 8^e classification AJCC avec comme principal changement par rapport à l'édition précédente (2009) une limite plus stricte sur le Breslow des mélanomes de stade T1a (limite à 0,8 mm versus 1 mm précédemment).

Ce sont par ailleurs les capteurs de glycémie qui font la une de l'actualité en allergologie. En effet, depuis leur introduction, les cas d'allergie de contact se multiplient. L'allergène en cause serait un acrylate présent au niveau de la partie adhésive de l'électrode.

Marie Baeck, Caroline Colmant, Laurence de Montjoye, Pierre-Dominique Ghislain, Anne Herman, Bernard Leroy, Chloé Algoet, Alison Coster, Liliane Marot, Isabelle Tromme

MOTS-CLÉS ► Psoriasis, dermatite atopique, eczéma de contact, capteurs de glycémie, DRESS, IL-4, IL-13, IL-17, mélanome

Innovations in dermatology: What to remember from 2017?

The world of biologicals continues to rapidly evolve, whilst diversifying in terms of therapeutic targets, available molecules, and indications. Notably, the way to manage severe atopic dermatitis will substantially change in 2018 following the introduction of dupilumab, an anti-IL-4 and IL-13, with considerable efficacy in Phase III clinical studies. In addition, rituximab was demonstrated to be associated with clinical remission in many patients with pemphigus. In oncology, and especially in melanoma staging, the 8th edition of the American joint committee on cancer (AJCC) classification edition produced a revision of T1a definition, with Breslow thickness presently being ≤ 0.8 mm versus 1mm in the previous classifications. In allergology, glucose sensors made headlines, given that many cases of contact allergy have been reported following their introduction. The likely allergen involved is an acrylate present in the adhesive part of the electrode

KEY WORDS

psoriasis, atopic dermatitis, contact eczema, glucose sensors, DRESS, IL-4, IL-13, IL-17, melanoma

SOMMAIRE

Traitement du psoriasis

Pierre-Dominique Ghislain

Nouveaux traitements dans la dermatite atopique : les biologiques, mais pas seulement

Caroline Colmant

Rituximab : une option thérapeutique en cas de maladies bulleuses auto-immunes réfractaires

Chloé Algoet, Liliane Marot

Place des immunoglobulines E dans la pemphigoïde bulleuse

Laurence de Montjoye

Nouveautés en 2018 : mélanome et tumeurs mélanocytaires

Isabelle Tromme

Allergie de contact aux dispositifs médicaux des diabétiques

Anne Herman, Marie Baeck

Toxidermie et actualité : DRESS et antituberculeux

Alison Coster, Anne Herman, Marie Baeck

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Dermatologie
B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Professeur Marie Baeck
marie.baeck@uclouvain.be

NOUVEAUTÉS ET INNOVATIONS - TRAITEMENT DU PSORIASIS

Pierre-Dominique Ghislain

2017 a encore été riche en innovations thérapeutiques pour le traitement du psoriasis.

- Le sécukinumab, sorti en 2016, a pleinement trouvé sa place dans l'arsenal thérapeutique. Il s'agit d'un anticorps monoclonal ciblant l'interleukine 17 qui serait actuellement la cytokine la plus spécifique du processus inflammatoire menant à la formation des plaques de psoriasis. Les résultats cliniques des essais sont excellents : près de 4 patients sur 10 présentant une disparition complète de leurs plaques de psoriasis cutané et 4 patients sur 10 ayant une disparition quasi complète.
- L'ixékizumab, sorti en 2017, est un concurrent direct du précédent. Anticorps humanisé, il offre une affinité théorique encore plus élevée vis-à-vis de l'interleukine 17. Les résultats des études sont tout aussi éloquents et encourageants.

Ces anti-IL17 doivent attirer l'attention du médecin sur deux complications qui leur sont propres :

- un risque accru de candidoses cutanées, muqueuses ou oro-digestives. Ces candidoses sont quelquefois florides mais cèdent facilement avec des traitements imidazolés locaux ; elles ne requièrent normalement pas l'arrêt prolongé du traitement par anticorps monoclonal et ne récidivent habituellement pas ;
 - un risque (faible) de développer une maladie inflammatoire du tube digestif, type Crohn ou assimilé. Le cas échéant, le traitement par anti-interleukine sera normalement arrêté.
- en 2016 également était mis sur le marché l'apremilast, un traitement ciblant la phospho-diesterase 4. Unique, par sa prise orale, il présente aussi l'avantage de ne nécessiter aucun dépistage de la tuberculose ni aucun contrôle biologique spécifique. Son effet clinique est habituellement plus lent et souvent moins complet qu'avec les biothérapies les plus récentes ; il correspond à un certain profil de patient et répond à une demande. Sa sécurité d'usage est bonne. Des nausées et des diarrhées, voire des céphalées, sont fréquentes pendant les premières semaines du traitement et peuvent requérir des traitements symptomatiques ; elles cèdent habituellement avec le temps. Il a été rapporté des cas de dépression et symptômes dépressifs, qui seront alors surveillés.

- Des traitements bien connus ont affiné leur positionnement, grâce aux données des registres et des études à grande échelle. En anti-TNF, l'adalimumab est recommandé dans les formes inflammatoires, en particulier avec une atteinte unguéale et/ou articulaire ; l'étanercept reste intéressant grâce à sa souplesse d'utilisation, pour des cas particuliers ; l'infliximab, en perfusions hospitalières, quant à lui, perd du terrain face à l'efficacité et à la simplicité d'usage des autres formules. Parmi les anti-IL12/23, l'ustékinumab confirme son statut de traitement gardé le plus longtemps par le patient, grâce au couple efficacité-sécurité qui le caractérise. Le profil de sécurité global est très bon, sans signal particulier ; toutefois les maladies opportunistes doivent être surveillées, car plus fréquentes et plus insidieuses avec ces traitements.

Étant donné leur coût pour la société, tous ces traitements restent toutefois soumis à des restrictions de prescription :

- par rapport à la maladie (suffisamment sévère et étendue) ;
- par rapport au patient (antécédents d'échecs avec d'autres traitements) ;
- par rapport au prescripteur (dermatologues uniquement).

2018 ne sera pas en reste :

- on attend un 3e anticorps anti-IL17, ainsi que le premier anticorps anti-IL23.
- 2018 devrait toutefois apporter une nouveauté accessible à tous, en application locale : une nouvelle formulation de l'association bien connue calcipotriol - bétaméthasone. En attendant sans doute des (r) évolutions plus marquantes, pour les années ultérieures.

Sans hésiter, on peut aujourd'hui affirmer que le traitement de cette maladie chronique devient de plus en plus personnalisé, efficace et sûr.

La connaissance des mécanismes physiopathologiques de la dermatite atopique est en plein essor, ce qui permet d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Une multitude de molécules, et en particulier des traitements biologiques, sont actuellement à l'étude. Nous en discutons quelques-unes, pour lesquelles des résultats intéressants en phase II ou plus ont été publiés en 2017.

LE DUPILUMAB

Le dupilumab module les effets de l'interleukine(IL)-4 et de l'IL-13. En 2017, il a confirmé son efficacité dans les études CHRONOS (1) et CAFE (2). Ce médicament sera remboursé sous peu en Belgique, et il devrait changer de manière importante la prise en charge des patients souffrant de dermatite atopique modérée à sévère. Il sera réservé aux patients souffrant de dermatite atopique résistant aux traitements locaux et éligibles pour un traitement systémique. Actuellement, la ciclosporine est le seul traitement par voie systémique ayant une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la dermatite atopique. Le méthotrexate, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil ont également montré leur efficacité.

LES ANTI-IL13

Le tralokinumab (3) et le lebrikizumab (4) sont deux anti-IL13 qui semblent efficaces dans les études de phase II.

LES ANTI-IL31

L'IL-31 est probablement la cytokine-clef dans la genèse du prurit associé à la dermatite atopique. Le nemolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui cible l'IL-31 récepteur α (IL-31RA). Il a montré une efficacité marquée dans la réduction du prurit chez les patients atopiques, sans démontrer son efficacité dans la diminution de la surface corporelle atteinte par l'eczéma (5).

LES JAKINIB

Enfin, plusieurs inhibiteurs des Janus Kinases (JAK), tels que le bracitinib et l'upadacitinib, ainsi que d'autres molécules orales ou topiques, sont également à l'étude et semblent efficaces en étude de phase II (6).

CONCLUSION

L'avenir devrait donc apporter de grands et nombreux changements thérapeutiques dans la prise en charge de la dermatite atopique.

RÉFÉRENCES

1. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D *et al.* Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389: 2287-2303.
2. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork M, Rardin A *et al.* Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol.* 2017; 28 doi: 10.1111/bjd.16156.
3. Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg J, Birrell C, Kell C *et al.* A phase 2b dose-ranging efficacy and safety study of tralokinumab in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad dermatol.* 2017; 76: AB20.
4. Simpson E, Flohr C, Eichenfield L. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with atopic dermatitis: a Phase II randomized, controlled trial (TREBLE). Paper presented at: 25th European Academy of Dermatology and Venerology congress 2016.
5. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A *et al.* Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2017; 376: 826-835.
6. Cotter DG, Schairer D, Eichenfield L. Emerging Therapies for Atopic dermatitis: Jak Inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 2018 DOI : 10.1016/j.jaad.2017.12.019.

RITUXIMAB : UNE OPTION THÉRAPEUTIQUE EN CAS DE MALADIES BULLEUSES AUTO-IMMUNES RÉFRACTAIRES

Chloé Algoet, Liliane Marot

Le Rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20, est actuellement proposé dans le traitement des maladies bulleuses auto-immunes réfractaires. En ciblant l'antigène de surface CD20 des lymphocytes B, il entraîne, par une cytotoxicité à médiation cellulaire (1), la lyse des cellules B et une diminution du taux d'auto-anticorps produits. Les effets secondaires (2) rapportés sont essentiellement des réactions dans le décours de la perfusion (malaises, frissons, dyspnée, hypotension). Des atteintes cardiaques ont également été rapportées (infarctus, troubles du rythme). À plus long terme, on note des neutropénies tardives, des lymphopénies ainsi que des infections virales et bactériennes. Les protocoles thérapeutiques actuellement utilisés sont dérivés de ceux validés dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde et du lymphome B. Ils consistent respectivement en 2 perfusions de 1 gr administrées à 15 jours d'intervalle et de 4 perfusions de 375 mg/m², à raison d'une infusion par semaine durant 4 semaines (3). D'autres protocoles sont actuellement étudiés. L'un d'entre eux comprend deux perfusions de 500 mg de Rituximab administrées à 15 jours d'intervalle (avec ou sans traitements adjuvants). Bien que ce protocole nécessite encore d'être validé, la littérature montre actuellement qu'il induirait un taux de rechutes plus faible à long terme sans modifier le taux de rémission (1). En ce qui concerne les maladies bulleuses auto-immunes, bien

que le Rituximab soit une option thérapeutique efficace et bien tolérée, il n'est actuellement disponible en Belgique que dans le cadre d'un usage compassionnel. En France, son utilisation pour cette indication a déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché et un projet est en cours visant à permettre son utilisation en première ligne de traitement dans les pemphigus (4).

RÉFÉRENCES

1. Nagel A, Hertl M, Eming R. B-cell-directed therapy for inflammatory skin diseases; *J Invest Dermatol.* 2009; 129 (2): 289-301. doi:10.1038/jid.2008.192
2. Fakhouri F, Guerraoui H, Knebelmann B, Salomon R, Niaudet P, Grünfeld Jp, Lesavre P. Le rituximab dans les maladies auto-immunes: Un nouvel espoir?; *Actualités néphrologiques Jean Hamburger.* 2004 : 89-105
3. Wang HH, Liu CW, Li YC, Huang YC. Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm Venereol.* 2015; 9:928-32.
4. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S *et al.* First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet.* 2017; 389(10083): 2031-2040. doi:10.1016/S0140-6736(17)30070-3

PLACE DES IMMUNOGLOBULINES E DANS LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE

Laurence de Montjoye

La pemphigoïde bulleuse (PB) est une maladie bulleuse auto-immune fréquente, touchant essentiellement l'adulte de plus de 70 ans. Les autoanticorps impliqués sont essentiellement des immunoglobulines G ciblant les hémidesmosomes de la lame basale et plus spécifiquement BP180 et BP230. Toutefois la présence de lésions urticariennes associées, l'infiltration cutanée par des éosinophiles, l'éosinophilie sanguine et le taux d'IgE élevé chez ces patients supportent l'hypothèse que les immunoglobulines E (IgE) semblent également jouer un rôle. Des IgE anti BP180 ont été mis en évidence chez 40 à 77% (1, 2) des patients atteints de PB. Ces anticorps seraient corrélés à l'activité de la maladie (1). Ils n'agiraient pas directement sur la membrane basale mais se fixeraient sur les mastocytes et les éosinophiles et causeraient leur dégranulation dès la capture de BP180 (3). Ces découvertes récentes ouvrent de nouvelles voies thérapeutiques avec entre autre une place pour l'omalizumab (anticorps

monoclonal anti-IgE), remboursé dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée résistante aux antihistaminiques (4).

RÉFÉRENCES

1. van Beek N, Luttmann N, Huebner F, Recke A, Karl I, Schulze F S, *et al.* Correlation of Serum Levels of IgE Autoantibodies Against BP180 With Bullous Pemphigoid Disease Activity. *JAMA dermatology.* 2016.
2. Messingham KAN, Noe MH, Chapman MA, Giudice GJ, Fairley JA. A novel ELISA reveals high frequencies of BP180-specific IgE production in bullous pemphigoid. *J Immunol Methods.* 2009;346:18-25.
3. Ujiie H. IgE autoantibodies in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2017;177:1481-1482.
4. Balakirski G, Alkhateeb A, Merk HF, Leverkus M, Megahed M. Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab as corticosteroid-sparing agent: report of two cases and review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1778-1782.

2017 a vu la publication de la 8^{ème} classification AJCC (1). La principale différence par rapport l'édition précédente (2009) se trouve dans la définition des mélanomes stades T1a : le Breslow doit être à présent < 0,8mm (versus 1mm dans les éditions précédentes) et les mitoses dermiques ne sont plus un critère qui classe le patient en stade T1b comme en 2009. Les définitions précises des stades N et M ont également été modifiées.

Selon l'AJCC, la recherche du ganglion sentinelle doit être considérée pour les stades T1b et recommandée pour les stades T2, T3, et de façon moins formelle T4 (2).

Les résultats très attendus de l'étude MSLTII montrent l'absence de gain de survie chez les patients ayant un ganglion sentinelle positif et qui subissent un curage ganglionnaire *versus* ceux qui bénéficient d'un suivi (3). Néanmoins, se basant sur l'observation que plus de 2/3 des patients inclus dans cette étude avaient un volume tumoral ≤ 1mm, et sur les résultats d'une autre étude ayant inclus de tels patients (4), certains experts recommandent encore le curage ganglionnaire pour les patients ayant un volume tumoral > 1mm, le consensus n'étant cependant pas atteint sur ce point (5).

Le traitement du mélanome stade IV (métastases viscérales) continue en outre à progresser avec de multiples études publiées en 2017.

Enfin, signalons une publication de consensus pour la prise en charge des tumeurs de Spitz banales ou atypiques (6).

RÉFÉRENCES

1. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI *et al.* Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017; 67: 472-92.
2. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, Agarwala SS, Akhurst TJ, Ariyan Ch. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017: JCO2017757724.
3. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS *et al.* Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2017; 376: 2211-22.
4. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C *et al.* Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2016; 17: 757-67.
5. Caulley L, Balch CM, Ross MI, Robert C. Management of Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 85-8.
6. Lallas A, Apalla Z, Ioannides D, Lazaridou E, Kyrgidis A, Broganelli P *et al.* Update on dermoscopy of Spitz/Reed naevi and management guidelines by the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol*. 2017; 177 : 645-655.

ALLERGIE DE CONTACT AUX DISPOSITIFS MÉDICAUX DES DIABÉTIQUES

Depuis quelques années, les dispositifs médicaux dont les capteurs de glycémies et les CGM (*Continuous Glucose Monitoring*) ont été introduits pour remplacer le dosage sanguin de la glycémie par piqure aux doigts chez les patients diabétiques.

Ces dispositifs médicaux, fixés sur la peau à l'aide d'un adhésif pour une durée de 7 ou 14 jours (en fonction du système), offrent l'avantage d'un dosage du taux glycémique interstitiel et donc un monitoring continu de la glycémie. Cependant, depuis leur émergence, plusieurs cas d'allergie de contact causés par la partie adhésive du capteur ont été rapportés.

Des cas d'eczéma de contact allergique ont été décrits chez des enfants (1) et des adultes (2) avec le CGM

Dexcom G4® Platinum (Dexcom, San Diego, États-Unis). Le 2-éthylcyanoacrylate a été mis en cause comme l'allergène responsable.

Le capteur FreeStyle® Libre (Abbott Diabetes Care, Winey, Oxford-Shire, Royaume-Uni) est également responsables de plusieurs cas d'eczéma de contact allergique. En effet, nous avons récemment rapporté une série de 15 patients présentant une dermatite de contact allergique en regard du capteur. Dans ce cas, l'isobornyl acrylate (IBOA) a été mis en évidence comme l'allergène responsable (3). L'IBOA est un monomère d'acrylate utilisé notamment dans les plastifiants et les revêtements. Il a également été détecté dans le capteur FreeStyle® Navigator II (Abbott Diabetes Care, Winey, Oxford-Shire, Royaume-Uni). Notons

qu'en 1995, l'IBOA avait déjà été rapporté dans un cas de dermatite allergique de contact à une pompe à insuline chez un patient diabétique (4).

Des patch tests et des analyses par chromatographie-spectrométrie de masse (GC-MS) ont été réalisés pour confirmer la présence du 2-éthyl cyanoacrylate et de l'IBOA respectivement dans le CGM Dexcom G4® Platinum et le capteur Freestyle® libre.

D'autres cas d'eczéma de contact allergique ont été observés avec d'autres capteurs de glucose, en particulier Enlite® (Medtronic, Los Angeles, USA).

Un problème important relatif à ces capteurs est l'absence d'information précise sur la composition de ceux-ci. Il est en effet difficile d'obtenir de la part des firmes les commercialisant, la liste des allergènes potentiels les composant.

En cas d'hypersensibilité aux capteurs de glycémie, deux alternatives sont possibles. La première est l'application de pansement de type hydrocolloïde mince (ex : Compeed® ou Stomahesive® Skin Barrier Convatec) entre la peau et le capteur. La seconde alternative consiste en un changement de type/marque de capteur, avec toutes les implications

que cela comporte (association avec pompes à insuline, différence de remboursement INAMI, etc...). Les patients sensibilisés à l'IBOA peuvent essayer le Dexcom G4® Platinum (pour autant que le patient ne soit pas sensibilisé à l'éthyl cyanoacrylate) ou le CGM Eversense® Roche.

RÉFÉRENCES

1. Schwensen JF, Friis UF, Zachariae C, Johansen JD. Sensitization to cyanoacrylates caused by prolonged exposure to a glucose sensor set in a diabetic child. *Contact dermatitis*. 2016;74(2):124-5.
2. Peeters C, Herman A, Goossens A, Bruze M, Mowitz M, Baeck M. Allergic contact dermatitis caused by 2-ethyl cyanoacrylate contained in glucose sensor sets in two diabetic adults. *Contact dermatitis*. 2017;77(6):426-9.
3. Herman A, Aerts O, Baeck M, Bruze M, De Block C, Goossens A, et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in Freestyle(R) Libre, a newly introduced glucose sensor. *Contact dermatitis*. 2017.
4. Busschots AM, Meuleman V, Poesen N, Doooms-Goossens A. Contact allergy to components of glue in insulin pump infusion sets. *Contact dermatitis*. 1995;33(3):205-6.

TOXIDERMIE ET ACTUALITÉ : DRESS ET ANTITUBERCULEUX

Alison Coster, Anne Herman, Marie Baeck

Sur base d'une revue de la littérature des cas de DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) associés aux antituberculeux, la rifampicine et l'isoniazide semblent être les molécules le plus couramment incriminées. La pyrazinamide et l'éthambutol sont, quant à eux, plus rarement en cause.

Dans le cadre de la prise en charge de patients ayant présenté un DRESS syndrome sur antituberculeux, les messages clés sont les suivants:

1. la réalisation précoce de tests épicutanés peut être envisagée permettant ainsi d'éviter une période d'interruption du traitement trop importante. Ces tests sont possibles dès le retour à la normale des paramètres cliniques et biologiques ;
2. en l'absence de guidelines sur la réalisation pratique des tests cutanés aux antituberculeux, le recourt à des concentrations plus faibles que celles habituellement appliquées est envisageable. Notons cependant que, même avec des concentrations plus élevées, des réactions faussement négatives restent possibles. Par ailleurs, des patch tests avec le Myambutol® (spécialité commerciale à base d'éthambutol contenant du sodium lauryl sulfate comme excipient) peuvent potentiellement induire des réactions faussement positives ;

3. les réactions croisées entre l'isoniazide et la pyrazinamide ne doivent pas être perdues de vue (précurseur commun : le nicotinamide) ;
4. une réintroduction prudente des médicaments antituberculeux testés négativement peut être réalisée. Toutefois, la récurrence d'une éruption cutanée lors de cette réintroduction n'est pas toujours le reflet d'une sensibilisation à cette molécule mais peut représenter une éruption aspécifique dans un contexte d'hyperstimulation du système immunitaire par le DRESS syndrome ;
5. l'association des tuberculostatiques de seconde intention (quinolones, aminoglycosides, et rifabutine) à une réintroduction prudente en doses ascendantes de médicaments antituberculeux de première ligne pour lesquels les tests cutanés sont restés négatifs, peut permettre une reprise rapide du traitement.

RÉFÉRENCE

1. Coster A, Aerts O, Herman A, Marot L, Hainaut P, Baeck M. DRESS syndrome and antituberculosis drugs: two case reports and review of the literature. Submitted, February 2018

INNOVATIONS EN DIABÉTOLOGIE QUE RETENIR DE 2017 ?

L'insuline FIASP (« faster insulin aspart ») est une nouvelle formulation originale d'insuline qui associe l'insuline aspart et deux excipients, à savoir une vitamine (niacinamide) et un acide aminé (L-arginine), en vue d'accroître le taux d'absorption initial de l'insuline après injection sous-cutanée et de favoriser ainsi un effet anti-hyperglycémiant plus précoce au moment des repas. Son profil d'efficacité et son innocuité ont été étudiés dans le programme d'essais cliniques *Onset*. Ces premières études cliniques ont démontré que l'utilisation de la FIASP est associée à un meilleur contrôle glycémique post-prandial précoce, en comparaison à l'aspart chez des sujets diabétiques de type 1 et de type 2. Cette insuline analogue FIASP devrait être commercialisée en Belgique très prochainement.

Mirela Morisca-Gavriliu, Michel P. Hermans, Dominique Maiter, Vanessa Preumont

MOTS-CLÉS ► Diabète, insuline aspart, analogue rapide

Faster-acting insulin aspart FIASP® : advancement in the management of diabetes

Insulin FIASP (for "fast-acting insulin aspart") is a new original insulin formulation that combines insulin aspart and two excipients, namely a vitamin (niacinamide) and an amino acid (L-arginine), designed to increase the initial insulin absorption rate following subcutaneous injection, thereby promoting an earlier anti-hyperglycemic effect after meals. Its efficacy and safety profiles have been studied in the *Onset* clinical trial program. These first clinical studies have shown that using FIASP is associated with improved early post-prandial glycemic control compared to aspart alone in Type 1 and Type 2 diabetic subjects. It is expected that insulin FIASP will soon be available in Belgium.

KEY WORDS

diabetes, aspart insulin, fast-acting insulin analogue

SOMMAIRE

**L'insuline aspart à action ultra-rapide FIASP® :
un nouvel atout dans le traitement du diabète**

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dr Mirela Morisca Gavriliu
mirela.morisca@uclouvain.be

What is already known about the topic?

Ideally, the insulin injected just before the meal should act very quickly and have a duration of action limited to a few hours to mimic the postmeal physiological secretion of insulin of the normoglycemic subject. Fast analogous insulins are getting closer to this type of action without yet getting there perfectly.

What does this article bring up for us?

He describes the pharmacokinetic properties and the results of the clinical studies concerning a new fast-acting insulin analogue, FIASP (for "faster insulin aspart"), which combines insulin aspart with two excipients in order to increase the rate of insulin aspart initial absorption after subcutaneous injection. This insulin will soon be available on the Belgian market.

Que savons-nous à ce propos ?

Idealement, les insulines injectées juste avant le repas devraient agir très rapidement et avoir une durée d'action limitée à quelques heures pour mimer la sécrétion physiologique post-prandiale d'insuline du sujet normoglycémique. Les insulines analogues rapides se rapprochent de ce type d'action sans encore y arriver parfaitement.

Que nous apporte cet article ?

Il nous décrit les propriétés pharmacocinétiques et les résultats des études cliniques concernant une nouvelle insuline analogue à effet très rapide, FIASP (pour « faster insulin aspart ») qui associe l'insuline aspart à deux excipients en vue d'en accroître le taux d'absorption initial après injection sous-cutanée. Cette insuline sera bientôt disponible sur le marché belge.

L'INSULINE ASPART À ACTION ULTRA-RAPIDE FIASP® : UN NOUVEL ATOUT DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

INTRODUCTION

La physiologie de l'homéostasie glucidique chez le sujet non diabétique montre que l'insulinémie basale est stable entre les repas alors que les pics insuliniques post-prandiaux surviennent très rapidement et sont de courte durée. Pour s'approcher de ce profil d'action, les insulines prandiales injectées devraient ainsi idéalement agir très rapidement et avoir une durée d'action limitée à quelques heures. Trois analogues d'insuline à action ultra-rapide ont été synthétisés depuis les années 90 et sont disponibles sur le marché belge (lispro - Humalog®, aspart - NovoRapid®, et glulisine - Apidra®). Leurs profils d'action sont plus physiologiques que ceux des insulines humaines actuellement disponibles, puisqu'elles agissent deux fois plus rapidement et leurs effets biologiques durent deux fois moins longtemps que ceux de l'insuline humaine ordinaire (Actrapid®, Insuman Rapid®, Humuline Regular®). Le développement de ces analogues d'insuline à action rapide a représenté une avancée significative dans le traitement des patients diabétiques, en réduisant de manière significative les excursions glycémiques post-prandiales, en limitant la survenue d'hypoglycémies à distance des repas, et en rendant optionnelle la prise systématique de collations inter-prandiales (1-3). Après de nombreuses années d'utilisation, on doit toutefois constater que le contrôle des glycémies post-prandiales reste encore imparfait, et ce d'autant plus que beaucoup de patients diabétiques de type 1 disposent maintenant de données précises de leurs excursions glycémiques, issues de la mesure continue du glucose interstitiel. Il existe donc un besoin réel non encore satisfait pour des insulines ayant un début d'action (encore) plus rapide et une durée d'action (encore) plus brève.

L'INSULINE ASPART À ACTION ULTRA-RAPIDE (FIASP)

L'insuline FIASP (pour « faster insulin aspart » ; FIASP®) est une nouvelle formulation d'insuline associant à l'insuline analogue aspart deux excipients originaux, à savoir une vitamine (niacinamide), qui modifie l'absorption sous-cutanée, et un acide aminé (L-arginine) qui stabilise la molécule (4). Cette association améliore le taux d'absorption initial de l'insuline et induit de cette manière un effet anti-hyperglycémiant plus précoce. Cette formulation innovante mime davantage la riposte insulinique post-prandiale physiologique d'un sujet normoglycémique. En comparaison à l'aspart et après injection sous-cutanée, l'insuline FIASP apparaît deux fois plus rapidement dans le flux sanguin (4 minutes vs. 9 minutes), produisant une

insulinémie moyenne deux fois plus élevée durant les 30 premières minutes qui suivent l'injection (4). Le pic insulinique survient une heure après l'injection (contre deux heures pour l'insuline humaine ordinaire) et la durée d'action est de 3 à 4 heures (contre 6 à 8 heures pour l'insuline humaine ordinaire). L'exposition totale cumulée à l'insuline (soit l'aire sous la courbe) reste toutefois la même pour l'insuline FIASP comparée à l'insuline aspart pour une dose injectée identique. La FIASP offre ainsi la possibilité d'un schéma posologique d'administration plus souple puisque l'injection peut être réalisée de deux minutes avant jusqu'à 20 minutes après le début d'un repas, sans compromettre la maîtrise glycémique globale (4)

Le profil d'efficacité et d'innocuité de la FIASP a été étudié dans le programme d'essais cliniques *Onset*. Ce programme reprend 4 études cliniques menées chez plus de 2100 sujets diabétiques de type 1 et de type 2. Ces études ont démontré notamment que l'utilisation de la FIASP est associée à un meilleur contrôle glycémique en comparaison à l'aspart chez des sujets diabétiques de type 1 (5) et de type 2 (7).

PRINCIPAUX RÉSULTATS DES ÉTUDES ONSET ET DES ÉTUDES COROLLAIRES

L'étude *Onset 1* (5) est une étude multicentrique menée en double aveugle chez 1143 diabétiques de type 1, d'une durée de 26 semaines. Les patients ont été randomisés pour recevoir, dans le cadre d'un schéma basal-bolus (BB), la FIASP durant le repas, la FIASP après le repas ou l'insuline aspart, en association à une injection quotidienne d'insuline lente (detemir). À l'issue de la période de suivi de 6 mois, la réduction moyenne d'HbA_{1c} était de 0,32 % dans le groupe FIASP en administration prandiale vs. 0,17 % dans le groupe aspart en administration prandiale ($p=0,019$), alors que l'administration postprandiale de FIASP entraînait une amélioration de l'équilibre glycémique similaire à l'administration prandiale d'aspart (-0,15 %). L'administration prandiale de FIASP était associée à un meilleur contrôle de la glycémie post-prandiale induite par l'administration d'un repas-test, tandis que l'administration de FIASP après le repas n'était pas associée à une perte d'efficacité clinique, ni à une majoration des hypoglycémies. Tout récemment, ces données ont été confirmées dans une étude de suivi à 52 semaines chez 761 de ces patients (6).

L'étude *Onset 2* (7) est une étude multicentrique menée en double aveugle durant 26 semaines chez 689 sujets diabétiques de type 2, dans le cadre d'un schéma BB associé à la metformine. Les patients ont été randomisés pour recevoir de la FIASP ou de l'insuline aspart pendant les repas. La baisse d'HbA_{1c} était comparable au terme de la période de suivi alors que l'élévation post-prandiale de la

glycémie était significativement réduite avec FIASP.

Dans l'étude *Onset 3*, 236 patients porteurs d'un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé ont reçu soit un traitement par antidiabétiques oraux associé à une injection d'insuline basale au coucher, soit un traitement par schéma BB avec FIASP associé à la metformine (8). Après 18 semaines de ces traitements, l'HbA_{1c} moyenne avait baissé de 1,1 % dans le groupe BB-FIASP et seulement de 0,2 % dans le groupe avec insuline basale ($p < 0,001$). L'élévation des glycémies post-prandiales était également plus faible dans le groupe BB-FIASP mais au prix d'hypoglycémies plus fréquentes et d'un gain pondéral légèrement supérieur (8).

L'insuline FIASP a également été comparée à l'insuline aspart en infusion sous-cutanée continue (ISCC) au moyen d'un infuseur (pompe) externe. Son efficacité est globalement similaire mais avec une exposition plus précoce et plus importante à l'insuline au cours des 30 premières minutes suivant l'instauration du traitement (9). De ce fait, l'élévation de la glycémie après un repas-test est moindre avec FIASP (10). La sécurité d'emploi en pompe sous-cutanée a également été confirmée, sans survenue accrue d'incidents hyperglycémiques liés à des occlusions de cathéter ou d'hypoglycémies sévères, au cours de l'étude *onset 4*, qui a inclus 37 patients diabétiques de type 1 traités par ISCC pendant 6 semaines (11).

Notons enfin que les données pharmacocinétiques ainsi que les résultats en termes d'efficacité et d'innocuité obtenus chez les adultes viennent d'être confirmés récemment et sont similaires chez les enfants et les adolescents (12).

L'effet indésirable le plus fréquent est, comme pour les autres insulines, la survenue d'hypoglycémies. Par ailleurs, la tolérance à l'insuline FIASP est excellente et les autres événements défavorables ont été rencontrés de manière comparable dans les différents groupes étudiés et ce dans tous les essais cliniques mentionnés.

CONCLUSIONS

FIASP est une formulation innovante associant à l'insuline analogue rapide aspart deux excipients originaux, ce qui permet d'accélérer sa vitesse d'absorption sous-cutanée. Elle reproduit ainsi mieux que les insulines analogues rapides actuelles la réponse insulinique physiologique post-prandiale d'un sujet normoglycémique. Les études cliniques ont effectivement établi une supériorité de FIASP par rapport à l'insuline aspart concernant le contrôle des pics glycémiques post-prandiaux précoces chez les sujets diabétiques. L'administration de cette insuline est également plus flexible, ce qui offre un confort supplémentaire aux patients. L'insuline FIASP® a déjà obtenu l'accord de remboursement et devrait être disponible en Belgique très prochainement. Cette insuline analogue devrait constituer un nouvel atout dans le traitement du diabète sucré.

RÉFÉRENCES

1. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23(5): 583-588.
2. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004; 47(4): 622-629.
3. Luijf YM, van Bon AC, Hoekstra JB, Devries JH. Premeal injection of rapid-acting insulin reduces postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33(10): 2152-2155.
4. Heise T, Pieber TR, Danne T, Erichsen L, Haahr H. Fast-acting insulin aspart (faster aspart) is insulin aspart (IAsp) set in a new formulation with added excipients and faster initial absorption after subcutaneous (sc) injection. *Clin Pharmacokinetics*. 2017; 56: 551-559.
5. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller SR, Mathieu C *et al*. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). *Diabetes Care*. 2017; 40(7): 943-950.
6. Mathieu C, Bode BW, Franek E, Philis-Tsimikas A, Rose L, Graungaard T *et al*. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): a 52-week, randomized, treat-to-target, phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018; Jan 8. doi: 10.1111/dom.13205. [Epub ahead of print].
7. Bowering K, Case C, Harvey J, Reeves M, Sampson M, Strzinek R *et al*. Faster aspart versus insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: the onset-2 trial. *Diabetes Care*. 2017; 40(7): 951-957.
8. Rodbard HW, Tripathy D, Vidrio Velázquez M, Demissie M, Tamer SC, Piletič M. Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized, 18-week, open-label, phase 3 trial (onset-3). *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19(10): 1389-1396.
9. Heise T, Zijlstra E, Nosek L, Rikte T, Haahr H. Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart vs insulin aspart in patients with type 1 diabetes receiving continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized, double-blind, crossover trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19(2): 208-215.
10. Bode BW, Johnson JA, Hyveled L, Tamer SC, Demissie M. Improved postprandial glycemic control with faster-acting insulin aspart in patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2017; 19(1): 25-33.
11. Zijlstra E, Demissie M, Graungaard T, Heise T, Nosek L, Bode BW. Investigation of pump compatibility of fast-acting insulin aspart in subjects with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2018; 12(1): 145-151.
12. Fath M, Danne T, Biester T, Erichsen L, Kordonouri O, Haahr H. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2017; 18(8): 903-910.

INNOVATIONS EN HÉMOSTASE – THROMBOSE QUE RETENIR DE 2017 ?

L'année 2017 a été particulièrement riche en développements dans le domaine des troubles de la coagulation, qu'ils soient thrombotiques ou hémorragiques. Plusieurs études ont démontré le rôle des anticoagulants oraux directs (AODs) administrés à dose réduite dans la prévention secondaire de la maladie thrombo-embolique veineuse. Ces mêmes AODs pourront probablement se substituer aux héparines de bas poids moléculaire (HBPMs) chez les patients cancéreux avec antécédents thrombo-emboliques veineux. Un antidote spécifique est disponible pour le dabigatran (idarucizumab). Dans l'attente de la validation d'antidotes spécifiques pour les anticoagulants ciblant le facteur Xa, les concentrés du complexe prothrombinique (PCCs) ont démontré leur efficacité, même à dose réduite, chez les patients devant bénéficier d'une réversibilité rapide de leur anticoagulation induite par un agent anti-Xa. Dans le domaine de l'hémophilie, le développement d'un anticorps bispécifique mimant l'action du FVIII (émicizumab) et les premiers succès de la thérapie génique de l'hémophilie A laissent entrevoir une réelle révolution dans la prise en charge de cette maladie rare.

Cedric Hermans, Catherine Lambert

MOTS-CLÉS ► Nouveaux anticoagulants oraux, antidotes, cancer, hémophilie, thérapie génique

Hemostasis and thrombosis in 2017, a year full of innovations

The year 2017 was particularly rich in new developments in the field pertaining to coagulation disorders, be they thrombotic or hemorrhagic. Several studies further confirmed the role of direct oral anticoagulants (DOACs) at reduced dose levels for the secondary prevention of venous thromboembolic disease. These same agents will likely replace low molecular weight heparins (LMWHs) in cancer patients with antecedents of venous thromboembolism. A specific and extensively validated antidote is already available for dabigatran (idarucizumab). While awaiting the validation of specific antidotes for factor Xa anticoagulants, prothrombin complex concentrates (PCCs) have been shown to be effective, even at reduced dose levels, in patients requiring rapid reversibility of anticoagulation induced by an anti-Xa agent. In the hemophilia setting, the development of a bispecific antibody mimicking the action of FVIII (emicizumab), along with the first successes of gene therapy for hemophilia A open revolutionary perspectives as to the management of this rare disease.

KEY WORDS

New oral anticoagulants, antidotes, cancer, haemophilia, gene therapy

SOMMAIRE

**Hémostase – Thrombose 2017 :
une année fertile en nouveautés**

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc
Hématologie
Hémostase-thrombose / hémophilie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Pr. Cedric Hermans, MD, PhD, FRCP (Lon, Edin)
cedric.hermans@uclouvain.be

HÉMOSTASE – THROMBOSE 2017 : UNE ANNÉE FERTILE EN NOUVEAUTÉS

PRÉVENTION SECONDAIRE DE LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE PAR LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

La prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), à savoir les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs (TVP) et les embolies pulmonaires (EP), ne cesse d'évoluer et de s'améliorer. Les anticoagulants oraux directs (AODs) ont fondamentalement simplifié le traitement de la phase aiguë de la MTEV. Plusieurs AODs peuvent en effet être d'emblée utilisés sans traitement parentéral préalable (habituellement une héparine de bas poids moléculaire (HBPM)).

Il est bien établi que le taux de récurrences d'accidents thromboemboliques à l'arrêt du traitement anticoagulant est faible pour les TVP et/ou EP associées à des facteurs de risque transitoires, réversibles ou circonstanciels tels qu'une chirurgie ou un traumatisme majeur. Une durée d'anticoagulation de généralement trois à six mois est donc suffisante dans ces événements thromboemboliques clairement provoqués. Les TVPs ou EPs survenant en cas de cancer actif, de syndrome des anticorps antiphospholipides ou en cas de thrombophilie sévère (déficit en antithrombine, thrombophilie mixte) sont associées à un risque élevé de récurrence. Elles justifient une anticoagulation prolongée ou au long cours avec une réévaluation régulière des risques et des bénéfices.

Il persiste une incertitude concernant l'attitude à recommander après un premier événement de TVP ou EP idiopathique, c'est-à-dire un événement thromboembolique veineux survenant sans facteur de risque favorisant identifié. Récemment, les consensus de l'*European Society of Cardiology* (ESC) (1) et celui de l'*American College of Chest Physicians* (ACCP) (2) ont proposé une anticoagulation thérapeutique au long cours chez les patients avec TVP et/ou EP idiopathiques, à condition que le risque hémorragique du patient soit faible. Près de 50% de l'ensemble des événements thromboemboliques veineux étant idiopathiques, le suivi strict de ces recommandations aboutirait à une anticoagulation au long cours chez un nombre important de patients. La prévention au long cours de la MTEV est donc un problème d'actualité et les AODs ont récemment été testés dans cette indication.

Dans l'étude AMPLIFY EXTENSION, les patients avec un premier épisode thrombotique qui avaient bénéficié d'une anticoagulation thérapeutique initiale de 6 à 12 mois, ont été randomisés pour recevoir de l'apixaban à dose thérapeutique (2 × 5 mg/jour), de l'apixaban à dose prophylactique (2 × 2,5 mg/jour) ou un placebo (3). Cette étude a démontré que la dose prophylactique d'apixaban

était associée à une efficacité similaire à celle de la dose thérapeutique, avec un risque hémorragique moindre. Ceci suggère qu'une anticoagulation à dose prophylactique est probablement suffisante pour la prévention de la MTEV au long cours après un premier épisode de MTEV.

C'est dans ce contexte que s'inscrit l'étude EINSTEIN CHOICE qui a été publiée dans le *New England Journal of Medicine* fin 2017 (4). L'étude a inclus 3365 patients qui avaient été traités par anticoagulant (AVK, dabigatran, rivaroxaban, apixaban ou édoxaban) pendant 6 à 12 mois pour une TVP ou une EP (Figure 1). Ces patients avaient en moyenne 59 ans et 55% étaient des hommes. La question du relais ou non par un traitement préventif se posait pour tous ces patients qui ont été randomisés en 3 groupes de traitement: 1) une dose thérapeutique de rivaroxaban (20 mg/jour); 2) une dose prophylactique de rivaroxaban (10 mg/jour) ou 3) de l'aspirine (100 mg/jour). L'étude visait à démontrer la supériorité des doses de 20 mg ou 10 mg de rivaroxaban par rapport à l'aspirine.

Après un suivi moyen de 351 jours, une récurrence thromboembolique fatale ou non (critère de jugement primaire) a été constatée chez 1,5% des patients du bras rivaroxaban 20 mg, 1,2% du bras rivaroxaban 10 mg et 4,4% du bras aspirine (Figure 2). La supériorité du rivaroxaban par rapport à l'aspirine était ainsi démontrée. Le critère composite secondaire de l'étude, qui comportait les récurrences de MTEV, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et embolies artérielles était également significativement réduit: 1,7% (20 mg), 1,8% (10 mg) versus 5% (aspirine). L'incidence des saignements majeurs a été sensiblement identique dans les trois groupes (respectivement 0,5% (20 mg), 0,4% (10 mg) et 0,3% (aspirine)).

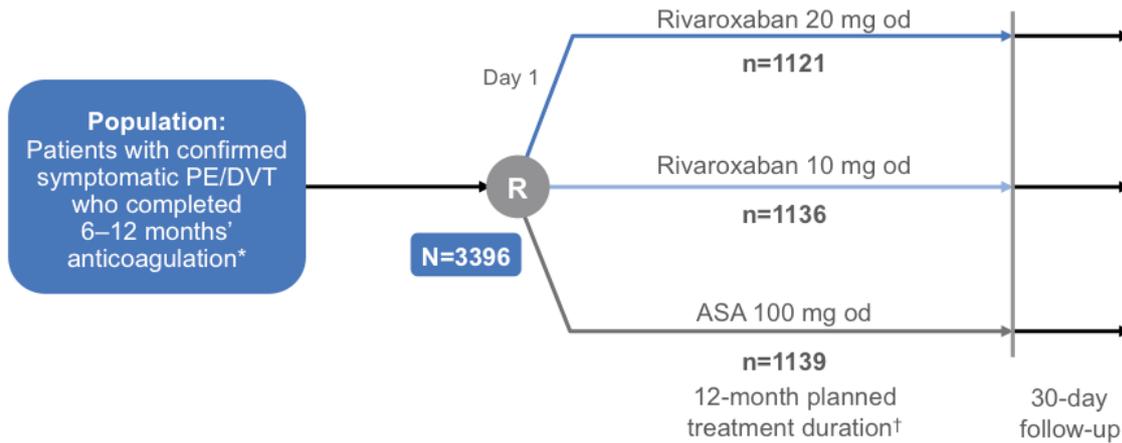
Même si cette étude est très prometteuse, des limites importantes doivent être soulignées. Premièrement, le nombre total d'événements thrombotiques (80) était limité. Cela est probablement dû à la proportion substantielle (60%) dans l'étude de patients atteints de MTEV provoquée par un facteur de risque transitoire. Ce groupe est connu pour présenter un faible risque de récurrence sans traitement anticoagulant et leur inclusion dans l'étude est donc controversée. De plus, la durée du traitement était limitée à un an. Pour les patients confrontés au choix d'une anticoagulation prolongée cela peut signifier des décennies de traitement, un scénario que l'étude n'a pas envisagé. Enfin, l'étude n'a pas été réalisée pour déterminer si la posologie de 10 mg de rivaroxaban n'est pas inférieure à la dose de 20 mg en termes d'efficacité.

Dans l'ensemble, les résultats de l'étude EINSTEIN CHOICE montrent qu'une anticoagulation par rivaroxaban à faible dose est supérieure à l'aspirine, et qu'elle n'entraîne pas

Figure 1 : Design de l'Etude EINSTEIN CHOICE comparant deux doses de rivaroxaban à l'aspirine parmi des patients bénéficiant d'une prévention secondaire prolongée après maladie thrombo-embolique veineuse

Objectives: Compare the efficacy and safety of once daily rivaroxaban (20 or 10 mg) with aspirin (100 mg) in VTE patients who completed 6 to 12 months of treatment and with equipoise regarding the need for extended anticoagulation

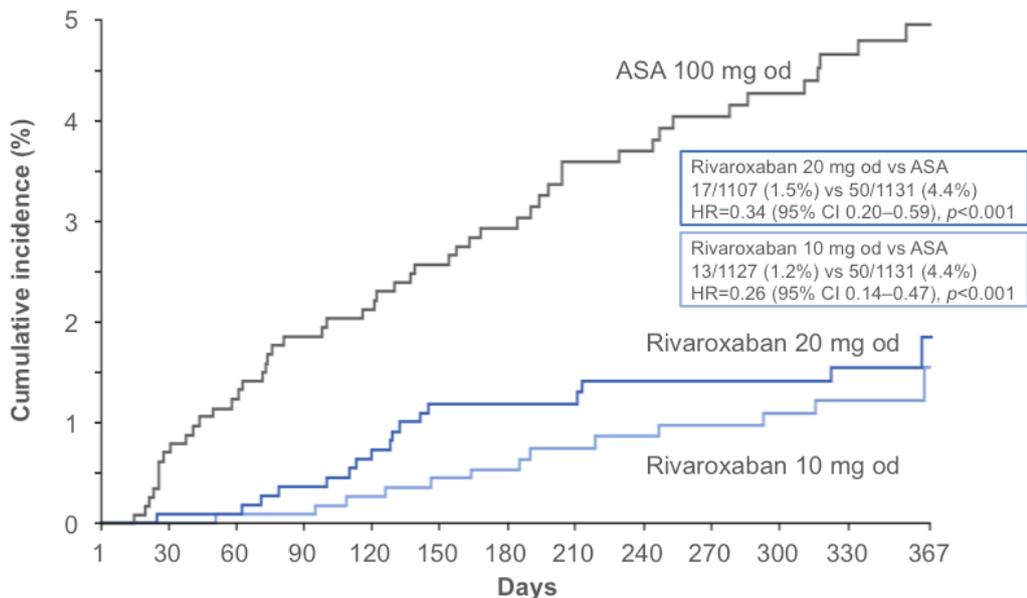
Multicentre, randomized, double-blind, active-comparator, event-driven, superiority study



*Completed 6–12 months anticoagulation at randomization with no interruption of anticoagulation >1 week

†Patients randomized after the requisite number of primary efficacy outcomes was reached were treated for ≥6 months

Figure 2 : Résultats de l'Etude EINSTEIN CHOICE. Les deux doses de Xarelto réduisent davantage le risque de récurrence d'accident thrombo-embolique veineux que l'aspirine en prévention secondaire



Number of patients at risk													
Rivaroxaban 20 mg od	1107	1102	1095	1090	1084	1079	997	876	872	860	794	718	0
Rivaroxaban 10 mg od	1126	1124	1119	1118	1111	1109	1029	890	886	867	812	723	0
ASA 100 mg od	1131	1121	1111	1103	1094	1088	1010	859	857	839	776	707	0

Intention-to-treat analysis

plus de risque hémorragique. Le message clé de cette étude est donc que les patients qui souhaitent poursuivre un traitement antithrombotique pour se protéger d'une récurrence de MTEV auront peu de en passant à l'aspirine. Cependant, cette étude ne confirme pas que le rivaroxaban 10 mg une fois par jour est suffisant pour les patients présentant un risque élevé de récurrence de MTEV. Pratiquement, il serait prématuré de recommander une dose réduite de rivaroxaban à tous les patients nécessitant une anticoagulation prolongée.

ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS ET CANCER : L'ÉTUDE HOKUSAI CANCER-VTE

La survenue d'une maladie thrombo-embolique veineuse est une complication fréquente chez les patients présentant un cancer. De même la récurrence d'accidents thrombotiques ainsi que les complications hémorragiques sont fréquentes chez le patient oncologique. Les HBPMs représentent actuellement le traitement de choix tant pour la prévention que le traitement de la MTEV associée au cancer. Les AODs apparaissent très prometteurs et permettraient d'éviter les injections sous-cutanées quotidiennes. Peu d'études de large ampleur ont toutefois évalué l'efficacité et la sécurité des OADs directs chez les patients cancéreux.

Les résultats de l'étude Hokusai-VTE CANCER ont été récemment dévoilés (5). Cette étude a visé à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'édoxaban, un anticoagulant oral inhibant le FXa pris une fois par jour par rapport à

une HBPM, la daltéparine, dans le traitement de la MTEV associée au cancer (5). L'étude avait pour objectif d'évaluer l'édoxaban en le comparant à la daltéparine dans la prévention d'un critère combinant la récurrence de TEV et les saignements majeurs chez les patients atteints de TEV associée au cancer. Ce critère combiné est justifié par le fait que le risque de récurrence de MTEV et de saignement est plus élevé chez les patients atteints d'un cancer. Ces deux complications peuvent en outre retarder le traitement du cancer et nécessiter une hospitalisation. Les autres objectifs comprenaient l'évaluation des effets du traitement sur les récurrences de TEV, les saignements cliniquement significatifs et la survie sans événement, définie comme la proportion de sujets sans récurrence de TEV, sans saignement majeur et toujours en vie. L'étude a porté sur 1050 patients sur une période de 12 mois. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir l'édoxaban à une dose de 60 mg une fois par jour (réduite à 30 mg chez les patients présentant une clairance de la créatinine [Clcr] de 30 à 50 mL/min ou un poids corporel ≤ 60 kg ou utilisant en concomitance des inhibiteurs de la glycoprotéine P [P-gp]), à la suite d'un traitement par HBPM pendant au moins cinq jours, ou la daltéparine à une dose de 200 UI/kg administrée par voie sous-cutanée une fois par jour pendant 30 jours, puis à la dose de 150 UI/kg une fois par jour pendant le reste de l'étude.

L'étude Hokusai-VTE CANCER a atteint le critère principal de non-infériorité de l'édoxaban (combinant la première récurrence de TEV et les saignements majeurs selon la définition de l'ISTH) au cours de la période d'étude de

Figure 3 : Principaux résultats de l'étude HOKUSAI CANCER-VTE

Outcome	Edoxaban (n = 522)	Dalteparin (n = 524)	Risk Difference (95% CI)
Recurrent VTE, n (%)	34 (6.5)	54 (10.3)	-3.8 (-7.1 to -0.4)
▪ DVT only, n	13	30	
▪ Symptomatic, n	22	40	
Major bleeding, n (%)	33 (6.3)	17 (3.2)	3.1 (0.5 to 5.7)
▪ Fatal, n	0	2	
▪ Intracranial, n	2	4	
▪ Upper/lower GI, n	17/3	3/3	

- No recurrent VTE was confirmed fatal
- 2.3% of pts in each treatment arm had major bleeds of severity 3/4

Severity of Major Bleeding, n (%)	Edoxaban (n = 33)	Dalteparin (n = 17)
1	0	0
2	21 (64)	5 (29)
3	12 (36)	11 (65)
4	0	1 (6)

12 mois (Figure 3). Au total, ce critère a été observé chez 67 patients sur 522 (12,8 %) dans le groupe édoxaban et 71 patients sur 524 (13,5 %) dans le groupe daltéparine (rapport des risques instantanés pour l'édoxaban, 0,97; IC à 95 % : de 0,70 à 1,36; $p = 0,006$ pour la non-infériorité), avec une différence de risque (édoxaban moins daltéparine) de -0,7 % (IC à 95 % : de -4,8 à 3,4). La différence de risque pour la récurrence de TEV était de -3,4 % (IC à 95 % : de -7,0 à 0,2), alors que la différence de risque correspondante pour les saignements majeurs était de 2,9 % (IC à 95 % : de 0,1 à 5,6).

La fréquence des saignements majeurs sévères (catégories 3 et 4) était comparable au cours du traitement par l'édoxaban ou la daltéparine (12 patients dans chaque groupe). Aucun saignement mortel n'a été observé dans le groupe édoxaban, alors que deux saignements mortels sont survenus dans le groupe daltéparine. Les saignements observés parmi les patients sous édoxaban concernaient surtout des patients avec cancer digestif.

L'étude a également rencontré le critère d'évaluation secondaire, soit la survie sans événement (sans récurrence de TEV, saignement majeur ou décès) à 12 mois avec des taux similaires associés à l'édoxaban ou à la daltéparine (55,0 % et 56,5 %, respectivement).

Cette étude nous apporte plusieurs enseignements. L'édoxaban n'est pas inférieur à une HBPM si l'on tient compte d'un critère combinant à la fois des accidents thrombotiques et des complications hémorragiques majeures. L'édoxaban entraîne davantage de complications hémorragiques majeures, principalement au niveau du tube digestif supérieur et surtout chez les patients avec cancer digestif. La sévérité des hémorragies majeures est toutefois moindre chez les patients traités par édoxaban. Aucun des patients du groupe édoxaban n'est décédé de complications hémorragiques alors qu'ils étaient 2 dans le groupe daltéparine. Dans cette étude, aucun patient n'est décédé d'une embolie pulmonaire ce qui confirme les bénéfices majeurs d'une anticoagulation bien conduite chez les patients cancéreux avec MTEV.

LES ANTIDOTES DES ANTICOAGULANTS ORAUX : ÉTAT DES LIEUX

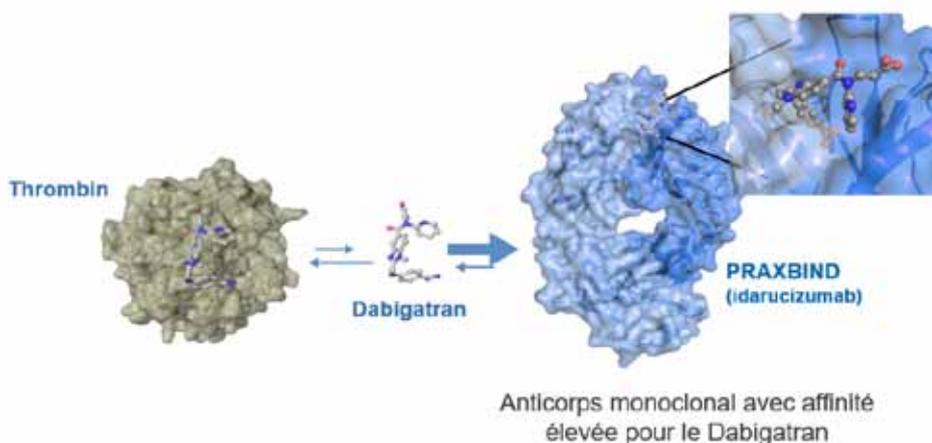
Les AODs comprennent le dabigatran, qui inhibe la thrombine, et l'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban, qui inhibent le facteur de coagulation Xa. Bien que les études cliniques sur les AODs aient été menées sans antidotes spécifiques, les résultats des patients traités par AODs présentant un saignement majeur n'étaient pas plus graves que ceux des patients traités avec un antagoniste de la vitamine K.

Néanmoins, chez les patients présentant un saignement menaçant le pronostic vital ou nécessitant une intervention chirurgicale urgente, la capacité de réversibilité rapide d'un OAD est susceptible d'augmenter la sécurité du patient. Trois agents de réversibilité des OADs sont à différents stades de développement: l'idarucizumab, un agent neutralisant spécifique pour le dabigatran; l'andexanet alfa, qui réverse les inhibiteurs du facteur Xa; et le ciraparantag, censé assurer la réversibilité de tous les OADs.

L'idarucizumab est validé et enregistré dans de nombreux pays, les organismes de réglementation examinent l'andexanet alpha et le ciraparantag est en cours d'évaluation (étude de phase III). En l'absence d'agents de réversion autorisés pour les inhibiteurs oraux du facteur Xa, les concentrés de complexe prothrombinique ou PCCs sont souvent utilisés chez ces patients qui présentent un saignement potentiellement mortel ou pour neutraliser l'effet anticoagulant en cas de geste invasif urgent (6).

L'idarucizumab (Praxbind®) (7) est un agent de réversion spécifique du dabigatran. Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal humanisé (Fab). Il se lie au dabigatran avec une très forte affinité, approximativement 300 fois plus puissante que l'affinité du dabigatran pour la thrombine (Figure 4). Le complexe idarucizumab-dabigatran se caractérise par une vitesse de constitution rapide et une vitesse de dégradation extrêmement lente, aboutissant à un complexe très stable.

Figure 4 : Mode d'action neutralisant de l'Idarucizumab qui se fixe avec une très forte affinité au Dabigatran



L'idarucizumab est disponible dans quasi toutes les institutions hospitalières belges suite à l'étude pivot qui a conduit à son enregistrement et qui décrivait des résultats partiels de l'étude RE-VERSE AD publiée en 2015 (7). Les résultats complets de cette étude ont été publiés en 2017 (8).

L'étude RE-VERSE AD a étudié l'efficacité de l'idarucizumab à la dose de 5 g sous la forme de deux injections intraveineuses de 2,5 g administrées à 15 minutes d'intervalle chez 301 patients avec une hémorragie non contrôlée (groupe A) et chez 202 patients avant une intervention chirurgicale urgente (groupe B). Les patients inclus avaient un âge moyen de 78 ans, étaient anticoagulés pour une fibrillation auriculaire dans 95 % des cas et avaient une insuffisance rénale avec une clairance à la créatinine inférieure à 50 ml/min pour 43,3 % d'entre eux. En se basant sur les temps de coagulation, le dabigatran a été neutralisé dans 98 % des cas en quelques minutes et l'hémostase des patients du groupe B a été assurée dans 93,4 % des cas. Le taux d'événements thromboemboliques à 90 jours était de 6,3 % dans le groupe A et de 7,4 % dans le groupe B, avec une mortalité de 19 % dans les deux groupes, probablement en relation avec les comorbidités des patients et une prévalence importante d'hémorragies cérébrales et de traumatismes sévères.

Ces données sur l'efficacité de l'antidote du dabigatran sont corroborées par plusieurs descriptions de cas où l'idarucizumab a été utilisé avec succès chez des patients sous dabigatran se présentant avec un AVC ischémique. Ces derniers ont bénéficié avec succès d'une neutralisation rapide du dabigatran par le Praxbind®, permettant une thrombolyse et/ou une thrombectomie qui n'aurait pas été envisageable sans neutralisation préalable rapide et efficace (9).

Pour antagoniser l'effet des inhibiteurs directs du facteur Xa et en attendant l'andexanet alpha (10) les PCCs contenant 4 facteurs de coagulation sont en général recommandés dans la gestion des hémorragies menaçant la vie. Ils ont été administrés dans 38 % (281/732) des cas d'hémorragies majeures en plus du traitement standard dans une étude observationnelle française (11).

Une autre étude prospective publiée récemment a inclus 84 patients anticoagulés par du rivaroxaban ou de l'apixaban avec une hémorragie majeure et chez lesquels des PCCs ont été administrés pour contrôler le saignement (12). Le critère de jugement principal pour évaluer l'efficacité de ce traitement était défini par ceux établis par l'ISTH concernant la prise en charge des hémorragies majeures. La plupart des patients inclus avaient une hémorragie cérébrale (70,2 %) ou une hémorragie gastro-intestinale (15,5 %). La dose de PCC administrée était définie par le poids du patient: 1500 UI pour les patients avec un poids inférieur à 65 kg, sinon 2000 UI. Une dose supplémentaire de PCC était autorisée si le médecin en charge le jugeait nécessaire (ce qui est arrivé dans 3 cas seulement). La dose médiane administrée a été finalement de 26,7 UI/kg ce qui contraste avec les données

chez les volontaires sains qui suggéraient un effet optimal à la dose de 50 UI/kg. La prise en charge de l'hémorragie comprenant l'administration de PCC (en médiane 6 heures après le début du saignement) a été jugée efficace chez 58 patients (69,1 %). On note cependant la survenue de 2 AVC ischémiques dans les 10 jours après l'administration de PCC et une mortalité de 32 % à 30 jours, principalement chez des patients avec hémorragie cérébrale. Même si les auteurs concluent à une bonne efficacité des PCCs dans la plupart des cas, avec une incidence faible d'événements thromboemboliques, l'absence de randomisation est une limite certaine de cette étude. En revanche, le fait que la dose médiane de 26,7 UI/kg utilisée dans cette étude soit associée à une efficacité considérée comme adéquate dans la majorité des cas suggère que cette posologie pourrait être proposée dans certaines situations, à la place des doses plus importantes qui sont parfois utilisées.

LES NOUVEAUX TRAITEMENTS DE L'HÉMOPHILIE

L'hémophilie est la conséquence d'un déficit de production complet (hémophilie sévère) ou partiel (hémophilie modérée ou mineure) en facteur VIII (FVIII) ou IX (FIX) de la coagulation sanguine. Le déficit en FVIII ou IX de la coagulation sanguine entraîne des hémorragies plus ou moins sévères chez les patients hémophiles. Ces hémorragies surviennent avec prédilection dans les articulations, les muscles, voire les structures internes (y compris le cerveau).

Le traitement de l'hémophilie repose sur le remplacement du FVIII ou du FIX qui fait défaut. Il s'agit d'un traitement dit de substitution. Chez les patients hémophiles sévères (FVIII ou FIX en-dessous de 1 %), les hémorragies articulaires et musculaires surviennent bien plus fréquemment que chez les patients présentant une forme modérée (FVIII ou FIX de 1-5 %). Cette observation est à l'origine de l'introduction du traitement de substitution dit prophylactique, à savoir, des injections régulières de FVIII ou de FIX, idéalement par le patient lui-même, tous les deux jours ou 3 fois par semaine afin de corriger le déficit et de maintenir une concentration de FVIII ou de FIX au-delà de 1 à 2 % avec l'intention de prévenir des hémorragies spontanées.

Même si le traitement de l'hémophilie par prophylaxie a fondamentalement changé l'espérance et la qualité de vie des patients hémophiles, il est contraignant, impose des injections intraveineuses régulières et ne permet qu'une correction partielle et fluctuante du FVIII ou FIX. Le patient hémophile sévère sous prophylaxie reste donc exposé à d'éventuels accidents hémorragiques. En outre, le FVIII étant particulièrement immunogène, près de 20 % des jeunes enfants hémophiles développent dans le décours de l'instauration du traitement de substitution des allo-anticorps, appelés inhibiteurs qui neutralisent et rendent inefficaces le traitement de l'hémophilie. Il s'agit de la complication actuelle la plus dramatique et redoutable du traitement de l'hémophilie. La présence d'un inhibiteur

impose le recours à d'autres agents hémostatiques permettant d'assurer la coagulation en court-circuitant le FVIII ou IX (on parle d'agents de bypass) et un traitement d'éradication par désensibilisation obtenue par une exposition prolongée et intense à d'importantes quantités de FVIII (induction d'une tolérance immune).

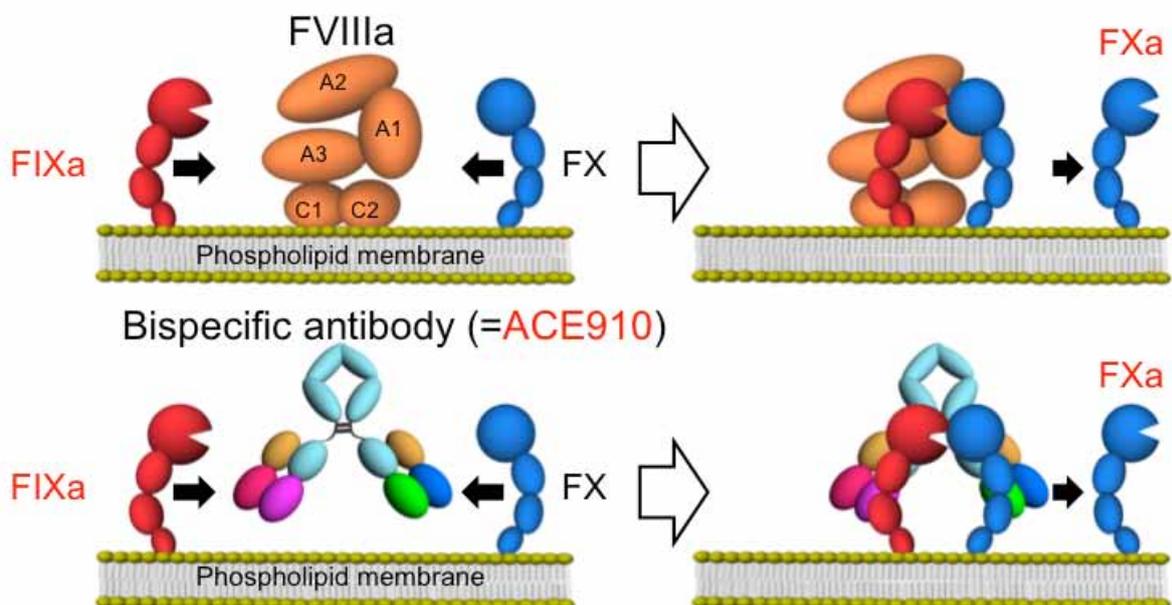
Les principales innovations dans le domaine de l'hémophilie concernent le développement de concentrés de FVIII à FIX modifiés à demi-vie prolongée, l'introduction d'agents mimant l'action du FVIII et la thérapie génique. L'année 2017 a été marquée par la publication de résultats très prometteurs qui concernent le développement d'un anticorps bispécifique mimant l'action du FVIII et surtout les succès de la thérapie génique, essentiellement pour l'hémophilie A.

SUCCÈS D'UN ANTICORPS BISPÉCIFIQUE MIMANT L'ACTION DU FVIII

Le FVIII est un co-facteur dont la fonction principale est de « créer un pont » entre le FIX activé (FIXa) et le FX de manière à activer ce dernier en FXa, élément essentiel du complexe prothrombinase. L'ACE910 (émicizumab, Hemlibra®) a été identifié par un screening systématique de 40 000 anticorps et remplit cette fonction du FVIII (13). L'émicizumab est un anticorps bispécifique humanisé qui imite l'activité cofacteur du facteur VIII en se liant au facteur IX activé et au facteur X (Figure 5). En permettant le rapprochement de ces deux facteurs, l'émicizumab restaure l'amplification de la génération de thrombine qui fait défaut chez les personnes avec une hémophilie A sévère.

La première étude chez l'homme, publiée en 2016 (14), a inclus des volontaires sains chez qui des doses croissantes d'émicizumab ont été administrées par voie sous-cutanée. Cette étude a permis notamment de mesurer la demi-vie de l'émicizumab (qui est d'environ un mois) et de démontrer in vitro que ce médicament pouvait compenser de manière dose-dépendante l'effet de la neutralisation du facteur VIII par l'inhibiteur. Les résultats d'une première étude de phase 1 chez 18 personnes avec hémophilie A sévère (avec ou sans inhibiteurs dirigés contre le FVIII) étant très prometteurs (15), une étude de phase 3 a été menée et les résultats ont été publiés en 2017 (étude HAVEN 1) (16). Dans cette étude randomisée mais ouverte, 109 patients hémophiles, avec inhibiteurs, âgés de 12 ans ou plus ont été inclus. Les patients qui avaient reçu des traitements prothrombotiques (FVII activé (Novo Seven®) ou PCC activés (FEIBA®)) uniquement lors d'épisodes hémorragiques (à la demande) étaient randomisés selon un rapport 2:1 dans un bras émicizumab (groupe A, n = 35, 3 mg/kg sous-cutané une fois par semaine pendant 4 semaines, puis 1,5 mg/kg une fois par semaine) ou dans un bras sans émicizumab - poursuite du traitement habituel lors des hémorragies (groupe B, n = 18). Les patients qui avaient une prophylaxie régulière par des agents prothrombotiques dans le passé recevaient tous l'émicizumab à la place de cette prophylaxie (groupe C, n = 24). Le suivi a été d'au moins 6 mois. L'efficacité du traitement a été spectaculaire avec un taux de saignement annualisé de 2,9 (IC 95% : 1,7-5,0) dans le groupe A par rapport à 23,3 (IC 95% : 12,3-43,9) dans le groupe B, ce qui représente une diminution des saignements de 87 % dans le groupe traité par émicizumab. Dans le groupe non randomisé (groupe C), le taux de

Figure 5 : Mode d'action de l'Émicizumab (ACE910) qui mime l'action du FVIII en se fixant au FIXa et FX de la coagulation



saignements était du même ordre que celui du groupe A (3,3 événements, IC 95 % : 1,3–8,1) et nettement plus bas que le taux calculé sur les 6 mois qui précédaient l'inclusion dans l'étude (15,7 événements, IC 95 % : 11,1–22,3). L'étude de sous-groupes et les critères de jugements secondaires, notamment la qualité de vie, étaient tous en faveur de l'émicizumab.

Des réactions au site d'injection considérées comme « modérées » et réversibles ont été l'effet secondaire le plus fréquent (15%). Neuf patients ont cependant présenté 12 effets secondaires majeurs. Hormis des événements hémorragiques, on note un purpura micro-angiopatique thrombotique (n = 3), une thrombose veineuse cérébrale (n = 1) et une nécrose cutanée associée à une thrombophlébite superficielle (n = 1). Ces événements thrombotiques se sont tous produits alors que les patients avaient été traités de façon concomitante par des doses souvent importantes de FVII activé ou de PCC activés (FEIBA®) en raison d'événements hémorragiques survenus sous émicizumab. Les résultats de cette étude peuvent être visionnés dans une capsule vidéo didactique à l'adresse <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMdo005186/full/>.

L'émicizumab pourrait donc représenter une réelle révolution dans le traitement de l'hémophilie A sévère (avec ou sans inhibiteurs) (17). Les multiples avantages de cet anticorps bispécifique sont manifestes : délivrance sous-cutanée, demi-vie prolongée permettant des administrations toutes les semaines voire toutes les 4 semaines, correction stable de la coagulation en évitant les pics et vallées observées en cas de traitement de substitution par concentrés de FVIII à demi-vie courte, possibilité de traiter les patients avec et sans inhibiteur.

Il ne faudrait toutefois pas négliger certaines faiblesses potentielles ou sujets de préoccupations qui concernent l'émicizumab: obtention progressive de l'effet coagulant en quelques jours (délai d'action, éventuellement problématique dans certaines circonstances), complexité du monitoring, correction partielle du déficit avec besoin d'avoir éventuellement recours à du FVIII dans certaines situations (traumatismes, chirurgies), développement (peu probable et non décrite) d'immunisation contre cet anticorps bispécifique (ADA – antidrug antibodies), risque thrombotique sous forme de microangiopathie en cas de co-traitement avec du FEIBA®.

PREMIER SUCCÈS DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE DE L'HÉMOPHILIE A

En 2014, une étude clinique, publiée dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM), avait montré qu'une injection d'un vecteur viral avec tropisme hépatique contenant une séquence génétique codant pour le facteur IX avait considérablement amélioré la qualité de vie de 10 patients atteints d'une hémophilie B, et ce pendant 3 ans (18).

Compte tenu de la taille du gène du FVIII, cette stratégie s'est avérée plus ardue à mettre en oeuvre pour l'hémophilie A. Le développement d'une séquence optimisée pour l'expression génomique d'un FVIII recombinant (hFVIII-SQ) intégrée dans un vecteur génomique d'origine virale, issu d'un adénovirus (ADN simple et non pathogène), appelé AAV5 (sérotypage 5), ayant un tropisme hépatique a permis de mener avec succès une étude de thérapie génique dans l'hémophilie A. Ces résultats ont été publiés en décembre 2017 dans le *NEJM* (19) et ont suscité un enthousiasme extraordinaire. Les résultats de cette étude peuvent être visionnés dans une capsule vidéo didactique à l'adresse: www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMdo005239/full/.

Cette étude a inclus 10 adultes atteints d'hémophilie A sévère qui ont reçu 3 dosages différents. Sept patients ont reçu une forte dose de AAV5-hFVIII-SQ. Ils avaient tous une forme sévère d'hémophilie et ne présentaient pas d'inhibiteur ou d'hépatite active.

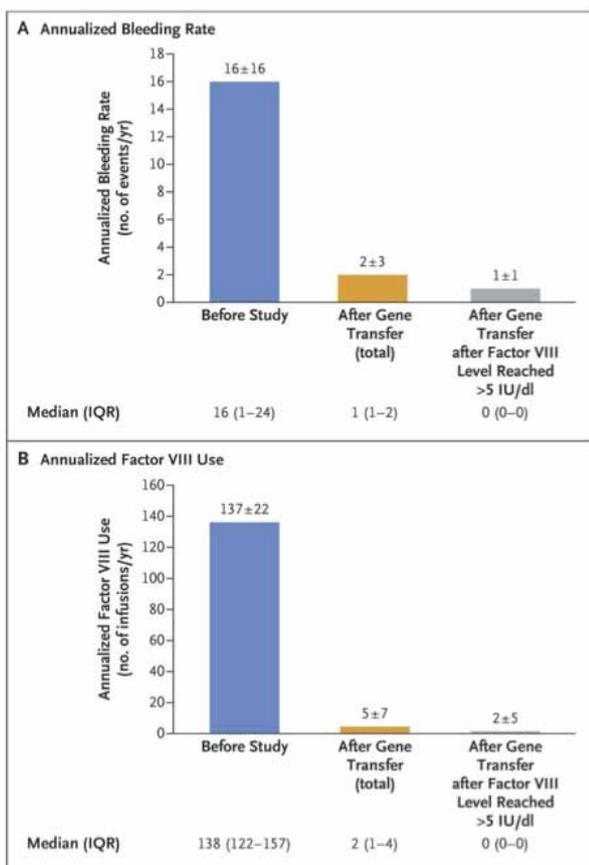
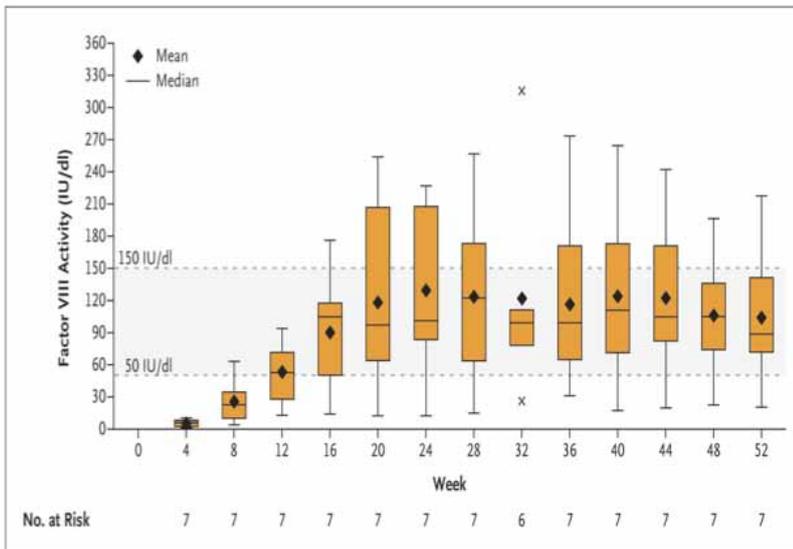
Les auteurs ont constaté que chez les 7 patients recevant une dose élevée d'AAV5-hFVIII-SQ, les concentrations de FVIII ont augmenté de façon significative entre la deuxième et la neuvième semaine après l'injection. Chez 6 de ces 7 patients, la concentration de FVIII est même devenue normale (50 % de la normale). Ce résultat s'est maintenu pendant 1 an et demi.

Cette correction du FVIII est associée à une chute impressionnante du nombre de saignements et de l'utilisation de concentrés de FVIII. Chez les 7 patients ayant reçu la dose élevée d'AAV5-hFVIII-SQ, le nombre d'épisodes hémorragiques pendant un an était en moyenne de 16 avant l'injection et de 1 épisode après le traitement par thérapie génique. Une réduction semblable a été observée pour le nombre de perfusions de FVIII.

En termes de tolérance, seule une élévation des transaminases à 1,5 fois la norme a été relevée. Le seul effet indésirable sérieux a été la progression d'une arthropathie chronique préexistante chez un patient. Aucun inhibiteur n'a été détecté.

Comme le souligne le Dr van den Berg dans un éditorial accompagnant cette publication (20), d'autres pistes thérapeutiques, également prometteuses, sont actuellement testées pour guérir l'hémophilie A et B: autres vecteurs viraux (lentivirus), thérapie cellulaire faisant appel à des cellules souches fabriquant des FVIII ou FIX, utilisation des "ciseaux à ADN" (CRISPR-Cas9) pour éditer le génome défectueux. Mais malgré ces réserves et si les études en cours confirment ces résultats ainsi que la stabilité de la production de FVIII dans le temps, Dr van den Berg estime que "la guérison de l'hémophilie est désormais à notre portée" et que la thérapie génique pourrait devenir le traitement de référence, en particulier pour les patients atteints d'hémophilie A dans les pays ne permettant pas d'avoir accès aux concentrés de FVIII en prophylaxie.

Figure 6 : Principaux résultats de l'étude récente de thérapie génique dans l'hémophilie A utilisant le AAV5-hFVIII-SQ : correction du déficit en FVIII et réduction de la fréquence des accidents hémorragiques et de la consommation de FVIII.



Conflit d'intérêts : L'auteur C. Hermans déclare avoir reçu au titre d'orateur ou d'expert/consultant des honoraires des sociétés: Bayer, Boehringer-Ingelheim, BMS, Pfizer, Daiichi Sankyo, Roche.

QUE RETENIR DE 2017 ?

- Une anticoagulation orale préventive par des doses réduites d'anticoagulant oral direct peut être envisagée chez certains patients pour la prévention au long cours d'une récurrence d'événement thromboembolique veineux. Chez les patients à risque élevé de récurrence, les données sont actuellement insuffisantes pour valider cette approche.
- L'idarucizumab a démontré son efficacité pour neutraliser efficacement l'effet du dabigatran lors d'hémorragies majeures ou en cas de geste invasif. Les concentrés du complexe prothrombinique même à doses réduites (25 UI/kg) s'avèrent efficaces pour neutraliser les anticoagulants oraux directs ciblant le facteur Xa dans l'attente de la validation d'antidotes spécifiques.
- Un anticorps bispécifique (émicizumab) mimant l'action du FVIII s'avère très prometteur pour la prise en charge des personnes avec hémophilie A avec et sans inhibiteur.
- Les succès de la thérapie génique se succèdent avec la publication des premiers résultats très prometteurs pour l'hémophilie A.

REFERENCES

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N *et al.* 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014; 35(43):3033-3069k.
2. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H *et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016; 149(2):315-352.
3. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M *et al.* Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369(9):799-808.
4. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H *et al.* Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017; 376(13):1211-1222.
5. Raskob GE, van EN, Verhamme P, Carrier M, Di NM, Garcia D *et al.* Édoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017.
6. Levy JH, Douketis J, Weitz JI. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Nat Rev Cardiol.* 2018.
7. 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(6):511-520.
8. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Weitz JI. Dabigatran Reversal with Idarucizumab. *N Engl J Med.* 2017; 377(17):1691-1692.
9. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, Grond M, Abdalla Y, Althaus K *et al.* Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany - A national case collection. *Int J Stroke.* 2017; 12(4):383-391.
10. Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A *et al.* Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2016; 375(12):1131-1141.
11. Albaladejo P, Samama CM, Sie P, Kauffmann S, Memier V, Suchon P *et al.* Management of Severe Bleeding in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants: An Observational Registry Analysis. *Anesthesiology.* 2017; 127(1):111-120.
12. Majeed A, Agren A, Holmstrom M, Bruzelius M, Chairati R, Odeberg J *et al.* Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood.* 2017; 130(15):1706-1712.
13. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, Muto A, Kojima T, Soeda T *et al.* A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med.* 2012; 18(10):1570-1574.
14. 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.* 2016; 127(13):1633-1641.
15. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K *et al.* Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016; 374(21):2044-2053.
16. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G *et al.* Eficizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017; 377(9):809-818.
17. Makris M. Hemophilia A treatment: disruptive technology ahead. *Blood.* 2016; 127(13):1623-1624.
18. Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EG, Rosales C, Chowdary P, McIntosh J *et al.* Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med.* 2014; 371(21):1994-2004.
19. Rangarajan S, Walsh L, Lester W, Perry D, Madan B, Laffan M *et al.* AAV5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2017; 377(26):2519-2530.
20. Van Den Berg HM. A Cure for Hemophilia within Reach. *N Engl J Med.* 2017; 377(26):2592-2593.

INNOVATIONS EN NÉPHROLOGIE QUE RETENIR DE 2017 ?

Le traitement des formes sévères (protéinuriques et/ou avec insuffisance rénale) de la néphropathie à IgA, glomérulonéphrite chronique primitive la plus fréquente, a retenu l'attention en 2017. Plusieurs études ont souligné que les risques associés à un traitement immunosuppresseur classique (corticostéroïdes principalement) dépassent largement les bénéfices attendus. Les corticoïdes à libération entérique constituent une autre piste thérapeutique qui fera l'objet d'une étude de phase 3, après des résultats encourageants en phase 2. Notons aussi la publication en 2017 de plusieurs études d'observation (donc sans preuve formelle de la relation de causalité) qui suggèrent que la néphrotoxicité des inhibiteurs de la pompe à protons est plus fréquente qu'on ne le pensait. Nous discutons des implications pour l'utilisation d'une famille médicamenteuse très largement prescrite.

Johann Morelle¹, Nathalie Demoulin¹, Michel Jadoul¹, Hubert Piessevaux²

MOTS-CLÉS ► Glomérulonéphrite à IgA, corticostéroïdes, protéinurie, inhibiteur de la pompe à protons, néphrotoxicité

Innovations in nephrology: what to remember from 2017?

In 2017, the treatment of severe forms (proteinuric and/or with impaired kidney function) of IgA nephropathy, the most common primary chronic glomerulonephritis, proved to be of particular interest. Several studies highlighted that the risks associated with conventional immunosuppressive therapy, still mainly based on corticosteroids outweighs the potential benefits. A Targeted (enteric)-release corticosteroids constitutes a new therapeutic agent will soon be tested in a Phase 3 study, following encouraging results from Phase 2. Furthermore, several observational studies, conducted in 2017, suggested that the nephrotoxicity due to proton pump inhibitors be more common than hitherto appreciated, though the causal relationship between both must still be firmly demonstrated. In this paper, we discuss the implications from these studies concerning the use of this widely prescribed family drug.

KEY WORDS

IgA Glomerulonephritis, Corticosteroids, Proteinuria, Proton Pump Inhibitor, Nephrotoxicity

SOMMAIRE

Actualités dans la néphropathie à IgA :

Primum non nocere !

Johann Morelle, Nathalie Demoulin, Michel Jadoul

La néphrotoxicité des IPP : plus fréquente qu'on ne le pensait ?

Michel Jadoul, Hubert Piessevaux

AFFILIATIONS

- ¹ Service de Néphrologie
- ² Service d'Hépatogastroentérologie

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Pr.Michel Jadoul
michel.jadoul@uclouvain.be

ACTUALITÉS DANS LA NÉPHROPATHIE À IgA : *PRIMUM NON NOCERE!*

Johann Morelle, Nathalie Demoulin, Michel Jadoul

Résumé

La néphropathie à dépôts d'immunoglobuline A (IgA) est la forme la plus fréquente de glomérulonéphrite dans le monde. En 2017, plusieurs essais cliniques ont montré que les risques d'une corticothérapie systémique dans les formes avec protéinurie abondante dépassent le bénéfice escompté. En conséquence, le traitement de la néphropathie à IgA repose avant tout sur l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine, avec pour objectifs un contrôle tensionnel optimal et une réduction de la protéinurie. Les corticoïdes à libération entérique sont en cours d'investigation et pourraient à l'avenir offrir de nouvelles perspectives pour les patients atteints de formes sévères de néphropathie à IgA.

Update in IgA nephropathy: *Primum non nocere!*

Immunoglobulin A (IgA) nephropathy is the most common glomerulonephritis worldwide. In 2017, several clinical trials showed that in patients with IgA nephropathy and high proteinuria, the risks associated with systemic corticosteroid therapy outweigh its potential benefits. The cornerstone of IgA nephropathy treatment therefore relies on renin-angiotensin system blockade, with the aim of reducing proteinuria and achieving optimal blood pressure control. Targeted (enteric)-release corticosteroids are currently being investigated and could in the future open up new perspectives for the treatment of patients with severe IgA nephropathy.

La néphropathie à dépôts d'immunoglobuline A (IgA) est la forme la plus fréquente de glomérulonéphrite dans le monde, et est caractérisée par des dépôts prédominants d'IgA dans le mésangium glomérulaire (1).

La physiopathologie de la maladie fait intervenir des facteurs génétiques et environnementaux. Ceux-ci mènent à un défaut de galactosylation des IgA1 et à la formation de complexes immuns. Les dépôts de complexes immuns dans les glomérules activent le système rénine-angiotensine et celui du complément, générant inflammation et prolifération mésangiale. *In fine*, ces lésions conduisent au développement d'une sclérose glomérulaire et tubulo-interstitielle et d'une insuffisance rénale progressive.

La présentation clinique de la néphropathie à IgA est éminemment variable, allant d'une hématurie glomérulaire isolée à une insuffisance rénale rapidement progressive, en passant par une protéinurie associée à un déclin progressif de la fonction rénale. L'hématurie glomérulaire peut être découverte fortuitement lors d'un dépistage (par ex. en médecine scolaire/du travail, ou lors d'une grossesse) ou être révélée par un épisode d'hématurie macroscopique dans le décours (24-48h) d'une infection, typiquement des voies respiratoires. L'hématurie isolée, en l'absence de protéinurie importante (<0.5 g/jour), est en général de bon pronostic, et ne nécessite pas de traitement. Néanmoins, un suivi régulier est justifié par le risque accru de développer une hypertension artérielle, une protéinurie et un déclin fonctionnel rénal (2). À l'autre extrémité du spectre clinique de la néphropathie à IgA, une insuffisance rénale rapidement progressive, associée à la présence de nombreux croissants glomérulaires, est grevée d'un pronostic rénal sombre avec un risque d'insuffisance rénale terminale à un an de près de 50%. Entre ces deux extrêmes, les patients qui se présentent avec une protéinurie >0.5 g/jour ont un risque significatif de développer une

insuffisance rénale progressive voire terminale, surtout en cas d'hypertension artérielle associée et/ou lorsque la protéinurie excède 1.0 g/jour. Une biopsie rénale sera proposée dans les deux dernières formes de la maladie (et discutée en cas d'hématurie isolée) ; dans tous les cas, un avis néphrologique est recommandé.

La prise en charge thérapeutique des formes 'protéinuriques' de néphropathie à IgA reste difficile et sujette à controverse. La pierre angulaire du traitement repose sur l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine (associés à une restriction de l'apport en sel et, au besoin, à des diurétiques) pour réduire la protéinurie et assurer un contrôle optimal de la tension artérielle. En cas de protéinurie persistante malgré un traitement conservateur bien conduit, les recommandations internationales suggèrent de considérer une corticothérapie systémique à hautes doses. Cette suggestion, cependant, repose sur des études anciennes, dont la portée est limitée par une utilisation non systématique des bloqueurs du système rénine-angiotensine. Des données récentes remettent en question le bénéfice des corticoïdes, en particulier en raison de leurs nombreuses complications.

L'essai randomisé contrôlé STOP-IgAN a évalué l'effet de l'adjonction d'un traitement immunosuppresseur vs. placebo chez 162 patients avec protéinurie persistante malgré un traitement conservateur optimal (3,4). Au terme de 3 ans de suivi, le traitement immunosuppresseur n'a pas permis une meilleure préservation de la fonction rénale, mais a entraîné un nombre accru de complications liées au traitement, en particulier des infections sévères, une intolérance glucidique, et une prise pondérale.

Une autre étude randomisée contrôlée, TESTING, a testé l'efficacité et la sécurité d'utilisation de la méthylprednisolone (0.6-0.8 mg/kg/jour, max 48 mg/jour, *per os*) chez 262 patients avec protéinurie persistante,

également malgré un traitement conservateur bien conduit (5). Cette étude a été interrompue prématurément (262 patients randomisés sur les 750 initialement prévus ; suivi médian de 2 ans) en raison d'une fréquence accrue de complications sévères (14.7% vs. 3.2%), principalement des infections (8.1% vs. 0%), dans le groupe méthylprednisolone.

L'utilisation de corticoïdes à libération entérique (forme modifiée de budésonide, Nefecon®) pourrait constituer une alternative intéressante aux corticoïdes systémiques. L'étude randomisée contrôlée de phase IIb, NEFIGAN, a testé l'effet du Nefecon® vs. placebo chez 153 patients avec protéinurie persistante durant 9 mois (6,7). Au terme du suivi, la protéinurie a diminué de 24% et la fonction rénale est restée stable dans le groupe Nefecon®, tandis que le groupe placebo voyait sa protéinurie inchangée et sa fonction rénale décliner de 10%. Une étude de phase III – à laquelle notre service participera – est planifiée.

Au vu des effets secondaires des corticoïdes, d'autres traitements immunomodulateurs ont récemment été testés, sans réel succès, tels l'anticorps monoclonal anti-CD20 rituximab et le mycophénolate mofétil (8,9).

En conclusion, à l'aube de 2018, le traitement de la néphropathie à IgA repose avant tout sur l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine, avec pour objectifs un contrôle tensionnel optimal et une réduction de la protéinurie. Si les risques associés aux corticoïdes systémiques en limitent l'utilisation, les corticoïdes à libération entérique pourraient constituer un traitement complémentaire prometteur pour les formes les plus sévères. Dans le futur, l'incorporation de données histologiques spécifiques aux modèles pronostiques actuels (basés sur la protéinurie et la tension artérielle) devrait permettre d'individualiser et d'optimiser l'approche thérapeutique de la néphropathie à IgA (10,11).

RÉFÉRENCES

1. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:677-686.
2. Sevillano AM, Gutiérrez E, Yuste C, Caverio T, Mérida E, Rodríguez P, *et al.* Remission of Hematuria Improves Renal Survival in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:3089-3099.
3. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, *et al.*; STOP-IgAN Investigators. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med.* 2015;373:2225-2236.
4. Rauen T, Fitzner C, Eitner F, Sommerer C, Zeier M, Otte B, *et al.* Effects of Two Immunosuppressive Treatment Protocols for IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:317-325.
5. Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, *et al.*; TESTING Study Group. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318:432-442.
6. Fellström BC, Barratt J, Cook H, Coppo R, Feehally J, de Fijter JW, *et al.*; NEFIGAN Trial Investigators. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2017;389:2117-2127.
7. Floege J. Mucosal corticosteroid therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2017;92:278-280.
8. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, Appel GB, Novak J, Nath KA *et al.* A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1306-1313.
9. Hou JH, Le WB, Chen N, Wang WM, Liu ZS, Liu D, *et al.* Mycophenolate Mofetil Combined With Prednisone Versus Full-Dose Prednisone in IgA Nephropathy With Active Proliferative Lesions: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2017;69:788-795.
10. Haas M, Verhave JC, Liu ZH, Alpers CE, Barratt J, Becker JU, *et al.* A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:691-701.
11. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, *et al.*; IgAN Classification Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Conference Participants. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* 2017;91:1014-1021.

LA NÉPHROTOXICITÉ DES IPP : PLUS FRÉQUENTE QU'ON NE LE PENSAIT ?

Michel Jadoul, Hubert Pissevaux

L'Omeprazole, premier inhibiteur de la pompe à protons (IPP), a été découvert en 1979 et remboursé en Belgique une dizaine d'années plus tard. Le dossier d'enregistrement ne comportait aucune évidence de néphrotoxicité humaine ou animale. La puissance des IPP les a fait rapidement inclure dans la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

Toutefois, dès 1992, des cas de néphrite interstitielle aiguë immuno-allergique sont publiés, d'abord sous Omeprazole, puis sous Lansoprazole et Rabéprazole. La réadministration de l'IPP est suivie dans plusieurs cas

d'une récurrence, confirmant la relation causale. Des données épidémiologiques récentes montrent que les IPP sont devenus la cause numéro 1 de néphrite interstitielle aiguë immuno-allergique médicamenteuse, à égalité avec les antibiotiques et avant les AINS (1). On pensait jusqu'il y a peu que la néphrotoxicité des IPP est rare voire très rare. Ainsi une étude néo-zélandaise enregistre 72 cas de néphrite interstitielle aiguë parmi 560000 sujets sous IPP, soit 1 cas/8000 sujets traités environ (2).

Toutefois, des études toutes récentes ont montré un risque nettement accru de nouveau diagnostic de maladie rénale chronique chez les utilisateurs d'IPP par rapport aux non-utilisateurs ou aux patients prenant un anti-H2 de type Ranitidine. Toutes ces études d'observation reposent sur des analyses multivariées de grandes bases de données de facturation de soins de santé. La première de ces études suggère que par 30 à 60 patients traités pendant 10 ans, l'utilisation d'un IPP causerait un cas de maladie rénale chronique supplémentaire (3). Ce chiffre est donc très éloigné du 1/8000 cité plus haut. Une 2^e étude menée aux USA démontre un risque de néphrotoxicité chronique ou d'insuffisance rénale terminale en analyse multivariée par rapport à un groupe sous anti-H2, même en l'absence de diagnostic clinique de néphrite interstitielle aiguë. Cette étude montre en outre que le risque de néphrotoxicité est dépendant de la durée d'exposition à l'IPP (4). Enfin, une 3^e étude, suédoise, montre une association entre la prise d'un IPP et le risque de progression de la maladie rénale chronique, toujours par comparaison avec un groupe contrôle sous anti-H2. La relation avec la dose cumulée d'IPP est confirmée (5).

Donc, en résumé, plusieurs études d'observation, de qualité et menées avec une analyse statistique multivariée et basées sur des données de facturation (monde réel, et non pas études cliniques) suggèrent fortement, sans pouvoir démontrer la causalité, que la néphrotoxicité des IPP est plus fréquente que l'on ne le pensait. Ceci est d'autant plus important que les IPP sont actuellement en vente libre aux USA et dans certains pays européens, et très largement prescrits, notamment en Belgique, où leur prescription a été multipliée par 8 de 1997 à 2009 ! (6). Si cette néphrotoxicité est bien réelle, son ou ses mécanisme(s) reste(nt) peu clair(s) : néphrite interstitielle aiguë immuno-allergique à bas bruit (les grandes études susnommées ne comportent pas de résultats de biopsie rénale) ou autre(s) mécanismes ? Il n'y a pas de réponse à ce jour en l'absence de modèles expérimentaux.

Quoi qu'il en soit, il paraît sage, au vu de ces données, de conseiller l'arrêt des IPP chez tous les patients chez qui l'indication d'un traitement chronique par IPP est fragile voire inexistante. La sagesse veut d'ailleurs que ce conseil s'applique à tous les médicaments et pas seulement les IPP. Mais il semble bien que cela représente la très grande majorité des patients sous IPP. La maladie du reflux gastro-œsophagien concerne approximativement 28% de la population générale, mais vu son intensité et son caractère fluctuant elle ne justifie certainement pas un traitement continu chez tous (7). De plus, les mesures hygiéno-diététiques, telle la perte de poids chez les patients en surpoids, améliorent les symptômes de bon nombre de patients. En outre, on observe de façon de plus en plus fréquente une escalade de dose qui ne se justifie que dans des cas tout à fait exceptionnels. Il paraît à ce titre utile de rappeler que le reflux gastro-œsophagien, répond habituellement très bien aux doses standard de ce type de traitement. En cas de résistance au traitement, une

révision du diagnostic vers une dyspepsie fonctionnelle est vraisemblablement nécessaire. Cette dernière affection ne répond pas aux IPP. Rappelons aussi que si le diagnostic de maladie du reflux gastro-œsophagien est établi de façon indiscutable, il existe une alternative thérapeutique non-médicamenteuse : l'intervention chirurgicale anti-reflux.

Une autre indication de traitement par IPP au long cours est la prévention des ulcères gastro-duodénaux lors d'une prise chronique d'AINS. Ici aussi doit se poser la question de la pertinence de ces traitements au long cours.

Enfin, il paraît prudent de suivre la fonction rénale des patients sous IPP, au minimum annuellement, et en cas d'apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale, de ne pas hésiter à référer le patient au néphrologue pour discuter une biopsie rénale.

Au total, comme pour tout médicament, une réévaluation du rapport bénéfices/inconvénients est importante lors de la poursuite au long cours d'un traitement par IPP. Certaines indications sont formelles et chez ces patients les IPP ont un impact majeur sur la qualité de vie. Dans ces cas-là, la vigilance est de mise. En cas de doute, un arrêt du traitement suivi d'une réévaluation symptomatique une fois la période de rebond de la sécrétion acide passée, permettra de mesurer l'effet réel du bénéfice des IPP.

RÉFÉRENCES

1. Valluri A, Hetherington L, Mcquarrie E, Fleming S, Kippen D, Geddes CC, Mackinnon B, Bell S. Acute tubulointerstitial nephritis in Scotland. *QJM*. 2015; 108: 527-532.
2. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int*. 2014; 86: 837-844.
3. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, Grams ME. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*. 2016; 176: 238-246.
4. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney Int*. 2017; 91: 1482-1494.
5. Klatter DCF, Gasparini A, Xu H, de Deco P, Trevisan M, Johansson ALV, Wettermark B, Ärnlöv J, Janmaat CJ, Lindholm B, Dekker FW, Coresh J, Grams ME, Carrero JJ. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Progression of Chronic Kidney Disease. *Gastroenterology*. 2017; 153: 702-710.
6. Fraeyman J, Van Hal G, Godman B, Beutels P. The potential influence of various initiatives to improve rational prescribing for proton pump inhibitors and statins in Belgium. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2013; 13: 141-151.
7. Louis E, DeLooze D, Deprez P, Hiele M, Urbain D, Pelckmans P, Devière J, Deltre M. Heartburn in Belgium: prevalence, impact on daily life, and utilization of medical resources. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 14: 279-284.

INNOVATIONS EN NEUROCHIRURGIE QUE RETENIR DE 2017 ?

Le glioblastome (GBM) est la tumeur primitive la plus agressive du SNC. Nous avons analysé les caractéristiques des patients ayant une survie prolongée (LS). Nous avons revu les dossiers de 127 patients qui ont bénéficié d'une chirurgie pour un GBM entre janvier 2002 et novembre 2011 dans notre centre. Nous avons identifié les patients de LS (>3 ans). Les caractéristiques des patients et de leur tumeur ont été analysées et le diagnostic anatomo-pathologique a été revu par un deuxième anatomo-pathologiste. Sur les 127 patients, 101 (79.6%) ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse. Parmi eux 12 ont survécu plus de 36 mois. Le diagnostic de GBM a été confirmé chez 11 (11%) patients (F/M : 4.5, âge moyen : 50 ans (31-68), Karnofsky préopératoire moyen : 82%). La moyenne de survie de ces onze cas est de 74 mois (36-150). 7 patients (63.6%) ont eu une résection complète, 3 (27.3%) une exérèse quasi complète, 1 (9.1%) a eu une résection partielle. Dix patients (10.9%) présentaient une tumeur avec une méthylation du promoteur du gène de la methyl-guanine methyltransferase. Seulement 2 (18.8%) patients présentaient une mutation IDH1. Sept (63.6%) patients ont bénéficié d'un protocole Stupp complet. Huit de ces patients avaient des mauvais facteurs pronostiques pour une survie prolongée (Age, Score Karnofsky faible, IDH non muté). Il reste donc un espoir de survie prolongée pour chaque patient qui développe un glioblastome.

Emmanuel Costa, Tevi Morel Lawson, Julie Lelotte, Edward Fomekong, Geraldo Vaz, Nicolas Whenham, Laurette Renard, Christian Raftopoulos

MOTS-CLÉS ► Glioblastomes, Survie, prolongée, mauvais pronostique

Glioblastoma with prolonged survival despite poor prognosticators

Glioblastoma (GBM) is the most aggressive primary tumor of the central nervous system (CNS), and our study sought to identify the characteristics of patients with prolonged overall survival (OS). To this end, we reviewed the records of 127 patients who underwent surgery in our center for GBM between January 2002 and November 2011. We then identified those patients with prolonged survival (>3years). The characteristics of all these patients and their tumors were analyzed, and the anatomic pathological diagnosis was reviewed by a second anatomical pathologist. Of these 127 patients, 101 (79.6%) underwent excisional surgery, with 12 of these surviving longer than 36 months. The GBM diagnosis was confirmed in 11 (11%) patients (F/M: 4.5; mean age: 50 years (31-68); mean Karnofsky preoperative: 82%). The average survival of these 11 patients was 74 months (36-150); seven patients (63.6%) underwent complete resection, three (27.3%) almost complete resection, and the last one (9.1%) partial resection. Only two (18.8%) patients exhibited an IDH1 mutation. Seven (63.6%) patients benefited from a complete Stupp protocol. Eight of these patients had poor prognostic factors regarding prolonged survival (age, low Karnofsky score, or unmutated IDH). In conclusion, for any patient who develops a GBM, there is some hope that survival may be prolonged, even in the presence of poor prognosticators.

KEY WORDS

glioblastoma, prolonged survival, poor prognosis

SOMMAIRE

Glioblastome de survie prolongée malgré des facteurs de mauvais pronostique

AFFILIATIONS

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Neurochirurgie
B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Pr. Christian Raftopoulos
Christian.raftopoulos@uclouvain.be

GLIOBLASTOME DE SURVIE PROLONGÉE MALGRÉ DES FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIQUE

INTRODUCTION

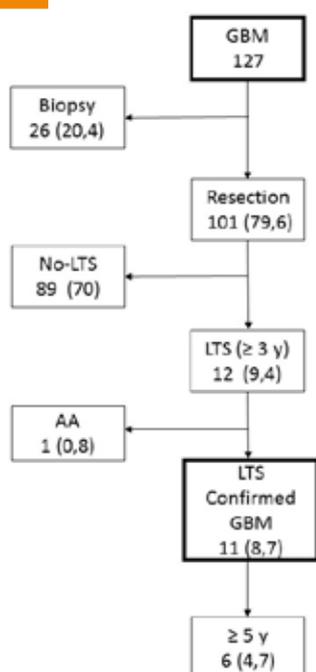
Le glioblastome (GBM) est la tumeur primitive agressive la plus fréquente dans le cerveau adulte. La durée médiane de survie est de 15 mois, si elle est traitée avec au moins une résection quasi totale (RQC) et suivie du protocole Stupp (PS) (1). Avant l'introduction du PS, le taux de survie à long terme (LS, survie d'au moins trois ans) après résection du GBM n'était que de 2,2% (19).

Des études antérieures ont déjà suggéré que l'âge, le score de Karnofsky (KPS), la localisation de la tumeur et la qualité de la résection (QR) peuvent affecter la durée de survie (2-4). Une étude réalisée par le Professeur De Vleeschouwer (5) avait montré que les patients avec des facteurs de mauvais pronostique ne survivaient quasi jamais après une récurrence. Nous avons analysé nos résultats par la suite parce que nous avons observé que quelques patients avec des facteurs de mauvais pronostique avaient survécu plus de 2 ans après des récurrences.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Cent vingt-sept patients ont été opérés d'un GBM dans notre service entre janvier 2003 et décembre 2011. 101 (79,6%) ont subi une résection chirurgicale guidée par neuro-navigation et, si la résection complète (RC) semblait possible et en fonction de l'expérience du neurochirurgien, nous avons réalisé une IRM peropératoire 3 Tesla (IRMio). Vingt-six patients (20,4%) ont eu une biopsie (Figure 1).

Figure 1



Tous les cas sont discutés lors d'une réunion multidisciplinaire avant la chirurgie. Les caractéristiques du patient et de la tumeur (l'âge, le KPS et la localisation) ont été analysées. Après la confirmation du diagnostic par l'anatomopathologiste, le dossier est à nouveau discuté en concertation multidisciplinaire afin de décider du meilleur traitement. Si le patient présente une récurrence, le dossier est à nouveau discuté.

Nous avons réparti les patients dans quatre groupes selon une classification proposée par De Vleeschouwer [5]. Les caractéristiques qui permettent de définir les groupes sont les suivantes : l'âge (avec un seuil à 50 ans), la classification de l'OMS, le score de Karnofsky et le statut mental. Les classes III et IV comprennent les patients ayant le plus mauvais pronostique. Tous les patients étudiés par De Vleeschouwer ont eu au moins deux chirurgies pour un GBM et ont survécu 2 ans après la deuxième chirurgie.

Deux Anatomopathologistes différents ont examiné les prélèvements pour confirmer que chaque patient avec une survie prolongée avait effectivement un GBM. En outre, le KI67, la mutation P53, l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) et la méthylation du promoteur du gène de la méthyl-guanine méthyltransférase (MGMT) ont été analysés.

Le test de Fisher a été utilisé pour les analyses statistiques.

RÉSULTATS

Les caractéristiques des 100 patients opérés d'un GBM sont reprises dans le tableau 1. Dix-neuf patients (19%) ont survécu moins de six mois, 70 (70%) ont survécu entre six mois et trois ans et 11 (11%) ont présenté une LS. Le taux de survie à cinq ans était de 6% (Figure 2). Le ratio femmes / hommes était de 0,46 chez les patients ayant survécu moins de six mois, 0,7 chez les patients ayant survécu entre six mois et trois ans, 4,5 chez les patients ayant survécu au moins trois ans et 5 chez ceux ayant survécu cinq ans et plus. L'âge moyen était de 50 ans chez les patients LS et de 60 ans chez les patients n'ayant pas atteint la LS (Non-LS). Le KPS préopératoire moyen était supérieur à 80 pour les patients LS et inférieur à 80 pour les patients Non-LS. Dans le groupe LS, le taux de résection complète (RC) était de 63,6% (66,7% pour ceux qui ont survécu au moins cinq ans) et le taux RQC était de 27,3% (tableau 1).

Parmi les 12 patients ayant une LS, 11 patients ont été confirmés comme étant des GBMs par les deux anatomopathologistes. La tumeur était localisée en frontal dans 36,3%, dans le lobe temporal dans 27,2% ou dans le lobe pariétal dans 27,2% des cas. Le GBM était multilobaire chez 9% des patients. La localisation n'est pas associée à une longue survie ($P = 0,3626$). Nous avons réalisé une RC dans 63,6% des patients avec longue survie (A deux reprises

l'exérèse a pu être complète en réalisant une IRMio). Huit patients (72,7%) ont eu une récurrence en moyenne 27 mois après la première chirurgie. Une deuxième intervention chirurgicale a été réalisée chez six patients (54,4%), et un patient (9%) a eu une troisième intervention chirurgicale. Le protocole de Stupp n'a pas été réalisé ou était incomplet chez trois (27,2%) de nos 11 patients LS.

Le tableau 2 montre les détails pour les 11 patients LS. La durée de survie la plus longue est de 150 mois pour le patient n° 1 qui avait un GBM dans le lobe frontal. Il a reçu une radiothérapie (60 Gy en 30 fractions) et aucune chimiothérapie. L'examen anatomopathologique a confirmé le diagnostic de GBM avec un Ki67 de 20% et une mutation IDH1. Au total, quatre patients du groupe

Tableau 1 : Caractéristiques des patients avec un glioblastome opéré (N=100, 78.7% des 127* patients)

caractéristiques (%)	< 6 m	6 m > - <3 a	≥ 3a	≥ 5 a	Valeur P**
N. de patients	19 (19)	70 (70)	11 (11)	6 (6)	
Durée de survie (m), Moyenne	33 (0.1-5.5)	16 (6.3-48.4)	74 (36-150)	100 (67-150)	
F/H ratio	0.46	0.7	4.5	5	P=0.0098
Age (année), moyenne	60.8 (19-81)	60.4 (13-81)	50 (31-68)	50 (31-68)	P=0.029
Préop KPS, moyenne	79 (60-90)	78 (30-100)	82 (40-90)	80 (40-90)	
3-mois postop KPS, moyenne	62 (0-90)	77 (40-100)	85 (40-100)	82 (40-100)	
LOCALISATION					
Coté droit	10 (52.7)	40(57.2)	6 (54.4)	4 (66.6)	P=0.3626
Frontal	2 (10.5)	14 (20)	4 (36.3)	3 (50)	
Temporal	4 (21)	25 (35)	2 (18.2)	2 (33.4)	
Pariétal	3 (15.7)	10 (14.2)	3 (27.2)	1 (16.6)	
Multiple	8 (42.1)	15 (21.4)	2 (18.2)	0	
QR					
RC	4 (21)	36 (51.4)	7 (63.6)	4 (66.7)	P=0.1664
RQC	3 (15.7)	15 (21.4)	3 (27.3)	2 (33.3)	
RST	8 (42.1)	9 (12.8)	0	0	
RPR	4 (21)	10(14.2)	1 (9.1)	0	

QR: qualité de la résection ; RC: résection complète ; KPS: Karnofsky performance status ; LS: longue survie ; RQC: résection quasi totale ; RPR: résection partielle ; RST: résection subtotale
 * 1 patient est exclu (Astrocytome anaplasique après relecture anatomopathologique)
 ** <3 ans vs >3 ans

Figure 2 : Kaplan-Meier survival curve for all 100 resected GBM

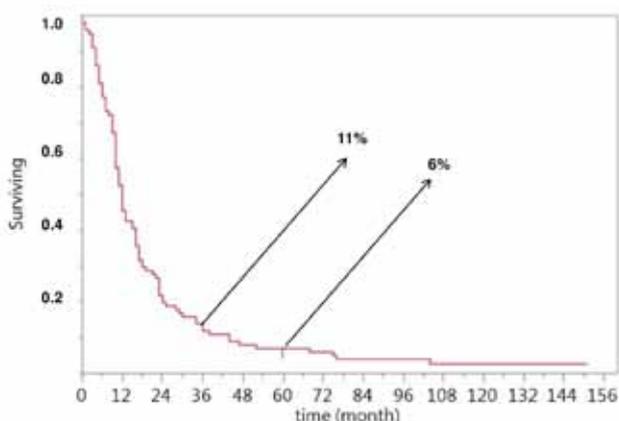


Tableau 2 : Caractéristiques des patients avec glioblastome confirmé et de longue survie ≥ 3 ans (%)

CARACTÉRISTIQUES	
N de patients	11 (11)
Durée de survie (m), moyenne	74 (36-150)
F/H ratio	4.5
Age (a), moyenne	50 (31-68)
Préop KPS, moyenne	82 (40-90)
3 mois postop KPS, moyenne	85 (40-100)
Localisation	
Frontal	4 (36.3)
Temporal	2 (18.2)
Pariétal	3 (27,2)
Multiple	2 (18.2)
QR	
RC	7 (63.6)
RQC	3 (27.3)
RST	0
RPR	1 (9.1)
IRMi	5 (45.4)
Coté droit	6 (54.4)
IDH1 muté	2 (18.2)
MGMT méthylé	10 (91)
Protocole Stupp complet	7 (63.6)
Protocole Stupp incomplet ou absent	3 (27.2)
Récidive	8 (72.7)
Seconde chirurgie	
class III	8 (72.7)
class IV	0 (0)
Troisième chirurgie	1 (9)
Dendritic cell vaccination	1 (9)
Avastin	1 (9)
Postop infection	0

QR : qualité de la résection ; RC : résection complète ; KPS : Karnofsky performance status ; LS : longue survie ; RQC : résection quasi complète ; RPR : résection partielle ; RST : résection subtotale

*** tous les glioblastomes avec une longue survie ont eu une relecture des lames par 2 anatomopathologistes pour confirmer le diagnostic.**

LS sont toujours en vie à 50, 90, 115 et 150 mois après le diagnostic. Seulement deux des 11 patients LS ont montré une mutation IDH1, alors que le MGMT était méthylé chez 10 patients (90,9%).

DISCUSSION

La survie à trois ans a été choisie comme notre définition de base de LS pour comparer facilement nos résultats avec la plupart des données rapportées dans la littérature.

La résection chirurgicale est le premier traitement pour les GBM. D'autres études ont démontré l'importance d'obtenir une RC ou au moins une RQC pour les GBMs (2, 6, 7, 8). En 2006, nous avons développé dans notre institution une salle d'opération hybride avec la possibilité de réaliser une IRMio afin d'augmenter nos taux d'exérèse complète pour les patients atteints de gliomes et de métastases (9-13). En ce qui concerne le GBMs, nous avons rapporté une augmentation du taux de R QC/C de 8,9%, sans morbidité supplémentaire (6). Nous pouvons également confirmer que le taux R QC/C était associé à une augmentation de la survie ($P = 0,1664$). Suite à ces résultats, nous continuons à utiliser l'IRMio pour améliorer la QR chez les patients atteints de GBM. Dans la population de 100 patients avec un GBM réséqué, 90,9% des patients LS avaient un R QC/C alors que cela n'était atteint que dans 57,4% dans le groupe Non-LS (Figure 3). Chez les 11 patients LS, nous avons réalisé un IRMio dans cinq (45,5%) des procédures et avons augmenté la QR dans 2 cas.

Si l'on compte l'ensemble des 126 patients (biopsies incluses) pris en charge dans notre service pour un GBM, les taux de survie à 3 et 5 ans sont de 8,7% et 4,7%. Le pourcentage de patients avec LS de plus de 3 ans oscille entre 2,2 et 13,5% (1,8,14,15) et lorsque le cut-off de la LS est de 5 ans, le pourcentage fluctue entre 2 et 6% (4,16,17). Certaines différences sont probablement liées au taux de R

QC/C et à l'utilisation du témozolomide. Scott, McLendon et Deb ont commencé leur recrutement avant le PS (8,16,17), mais dans les autres études la plupart des patients ont été traités avec le PS (11,12). (tableau 3)

Certaines études montrent un taux élevé de LS, par exemple l'étude de Deb *et al.* (16) et ses 13,5% de LS à trois ans. Cependant, dans cette étude, aucune révision des lames n'a été faite. Il pourrait donc y avoir, parmi ces patients, des patients avec une tumeur de grade inférieur, ce qui donne un biais de sélection. McLendon *et al.* ont également souligné l'importance de confirmer l'histologie. En effet, ils ont rapporté que seulement 53,12% des patients LS avec un GBM enregistré comme tel dans le registre des tumeurs du Duke University Medical Center étaient vraiment des GBMs (17).

La littérature (14,18) montre que les LS sont souvent associées à un âge jeune, à un bon score KPS et au sexe féminin. Nous retrouvons également cela dans notre étude pour l'âge ($P = 0,029$) et pour le sexe féminin ($P=0,0098$). Un ou plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs situés sur le chromosome X pourraient en être la cause (19, 20).

En ce qui concerne les facteurs moléculaires contribuant à la LS (Tableau 2), seuls deux patients (18,1%) ont eu une mutation IDH1 (les deux patients sont toujours en vie). Millward *et al.* (14) ont rapporté un taux (5%) encore plus faible dans leur population. Sarmiento *et al.* ont rapporté un taux de 22,9%, plus proche du nôtre, mais sans impact significatif sur la progression de la survie (15). Inversement, le promoteur de MGMT méthylé, présent chez 90,9% de nos patients LS (Tableau 4), a déjà été rapporté comme facteur de pronostic positif par plusieurs auteurs (1,14,21, 22). Krex *et al.* (22) ont observé que 76% de leurs patients LS présentaient un promoteur MGMT méthylé, tandis que les patients LS de Millward *et al.* étaient méthylés mais avec une faible expression (22,2%) (14).

Figure 3 : EOR for No-LTS and LTS

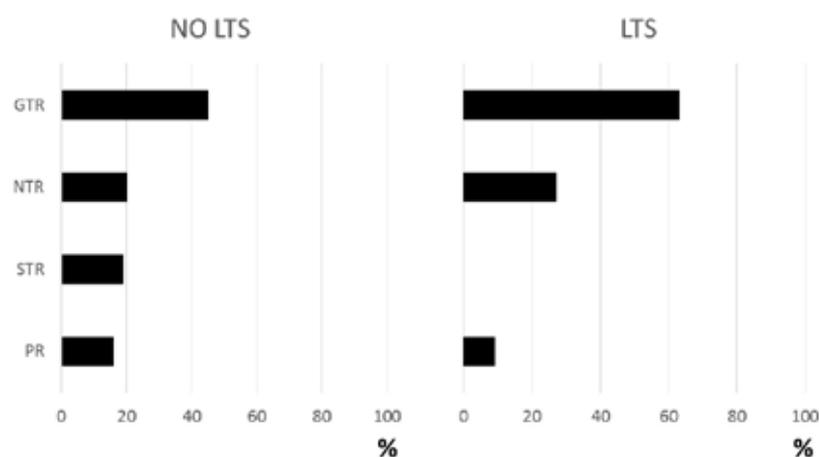


Tableau 3 : Détails des patients avec glioblastome confirmé et de longue survie ≥ 3 ans (%)

Pt	Sexe	Age	symptomes	KPS	Localisation	QR (IRMi/r)	KI 67	IDH1 Mut	MGMT meth	Stupp	TP (m)	2 ^{ème} chir (m/EOR)	2 ^{ème} Rec (m)	3 ^{ème} chir (m/EOR)	Autres Tmt	Temps de survie (m)
1	F	32	Epilepsie	100	L (Fr)	RC	20	+	+	-	-	-	-	-	Rxth	150
2	F	62	Céphalée	80	R (Fr)	RST*	35	-	+	-	5	5 RC	12	-	Rxth BCNU	104 †
3	M	68	aphasie	90	L (Tp)	RQC	<5	-	+	+**	41	43 RC	61	-	TMZ	77 †
4	F	64	Hémi-parésie	40	R (Pr)	RC	<5	-	+	+	-	-	-	-	-	115
5	F	53	Céphalée	90	R (Pr)	RC +/-	<5	-	+	-***	29	-	-	-	-	36 †
6	M	35	Epilepsie	80	L (Tp-occ)	PR +/-	15	-	+	+	23	32 PR	35	-	Rxth TMZ Vth Avastin	44 †
7	F	31	Céphalée	90	R (Fr)	RQC +/-	5	+	ND	+	-	-	-	-	-	90
8	F	48	Parésie Pied	80	R (Pr-Fr)	RC +/-	35	-	+	+	55	57 PR	-	-	TMZ Rxth	67 †
9	F	55	Epilepsie	100	L (Tp)	RC +/-	15	-	+	+	1	1 RC	31	-	-	38 †
10	F	55	Céphalée	90	L (Pr)	RQC	25	-	+	+	30	31 RQC	41	43 NTR	TMZ	45 †
11	F	51	Céphalée	80	R (Fr)	RC	40	-	+	+	3	-	-	-	TMZ	50

QR: qualité de la résection ; RC: résection complète ; KPS: Karnofsky performance status; LS: longue survie ; RQC: résection quasi complète; RPR: résection partielle ; RST: résection subtotale ; Vth: vaccinothérapie ; IRMi /r : IRM intraopératoire / reprise chirurgicale post IRMi. TP: Temps avant la progression. ND: Non disponible

* Devrait être considéré directement comme complet car repris après 5 mois et exérèse complète

** Premier patient après 2005 avec protocole Stupp .

*** Protocol Stupp interrompu à cause d'une thrombopenie

Tableau 4 : Revue de la littérature pour les patients de survie prolongée ayant un GBM(%)

	Type	Patient*	Biopsie	S ≥ 3a	S ≥ 5a
Scott et al, 1999	Multi	689	Na	15 (2.2)	-
Mclendon et al, 2003	Mono	766	Na	-	17 (2)
Deb et al, 2005	Mono	1296	Na	-	6 (0.5)
<i>Avec protocole Stupp</i>					
Stupp et al, 2009	Multi	287	48 (17)	39(13.5)	14 (4.8)
Smoll et al, 2012	Multi	11189	2997 (27)	-	189 (1.6)
Sarmiento et al 2016	Mono	453	Na	40 (8.8)	-
Millward et al, 2016	Mono	100	25 (25)	(9)	(6)
UCL Saint-Luc, 2017	Mono	126	26 (20)	11 (8.7)	6 (4.7)

* Biopsie incluse

Six (54,5%) patients LS ont subi une deuxième intervention chirurgicale au cours du suivi. Deux étaient déjà LS au moment de la récurrence. Le fait que plus de 50% des patients du groupe LS aient eu plusieurs chirurgies montre l'importance potentielle de résections supplémentaires, comme le suggère régulièrement la littérature, mais cela est toujours controversé (23, 24).

Dans l'introduction, nous avons mentionné que dans l'étude réalisée par De Vleeschouwer *et al.* (5) il n'y avait pas de patients LS dans la classe IV et un seul dans la classe III. Après avoir analysé nos patients LS et leurs caractéristiques (Tableau 4), nous avons identifié huit patients appartenant à la classe III et aucun dans la classe IV. Trois patients de la

classe III ont survécu au moins 24 mois après la deuxième intervention chirurgicale. Cela démontre que même les patients ayant un mauvais pronostic peuvent atteindre une LS (les caractéristiques des patients de la classe III sont visibles dans le tableau 5). Cette observation est probablement liée à notre taux élevé de R QC/C (90,9%).

Tableau 5 : Caractéristiques de la classe III

Pt	Age			KPS		MMSE		Temps de survie (m)	
	<50	≥50	<70	70-89	90-100	<27	≥28	Après récidive	Total
2	-	+	-	+	-	-	+	92	104 †
3	-	+	-	-	+	-	+	34	77 †
5	-	+	-	+	-	-	+	7	36 †
6	+	-	-	+	-	-	+	11	44 †
8	+	-	-	+	-	-	+	12	67 †
9	-	+	-	-	+	-	+	37	38 †
10	-	+	-	-	+	-	+	15	45 †
11	-	+	-	+	-	-	+	47	50

KPS : Karnofsky performance status; **MMSE** : Mini mental state examination

CONCLUSION

Parmi les 100 patients qui ont eu une chirurgie d'exérèse d'un GBM, onze (11%) patients ont une LS. 90 % de ces patients avaient une R QC/C et un MGMT méthylé. Seulement 18% avaient une mutation IDH1. Ces résultats nous confortent dans l'importance de maximiser l'exérèse des GBMs. La présence de LS dans les sous-groupes de mauvais pronostic (classe de pronostic médiocre ou PS incomplète) donne de l'espoir à ces patients.

RÉFÉRENCES

- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC *et al*; for, European Organisation for R, Treatment of Cancer Brain T, Radiation Oncology G, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials G. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:459-466.
- Lamborn KR, Chang SM, Prados MD. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis. *Neuro Oncol*. 2004;6:227-235.
- Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, *et al*. Glioma Outcomes I. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg*. 2003;99:467-473.
- Smoll NR, Schaller K, Gautschi OP. Long-term survival of patients with glioblastoma multiforme (GBM). *J Clin Neurosci*. 2013;20:670-675.
- De Vleeschouwer S, Ardon H, Van Calenbergh F, Sciort R, Wilms G, van Loon J, *et al*. Stratification according to HGG-IMMUNO RPA model predicts outcome in a large group of patients with relapsed malignant glioma treated by adjuvant postoperative dendritic cell vaccination. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;61:2105-2112.
- Napolitano M, Vaz G, Lawson TM, Docquier MA, van Maanen A, Duprez T, Raftopoulos C. Glioblastoma surgery with and without intraoperative MRI at 3.0T. *Neurochirurgie*. 2014;60:143-150.
- Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg*. 2011;115:3-8.
- Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM, Fulton D, MacKinnon JA, Hamilton M, *et al*. Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study. *Ann Neurol*. 1999;46:183-188.
- Duprez TP, Jankovski A, Grandin C, Hermoye L, Cosnard G, Raftopoulos C. Intraoperative 3T MR imaging for spinal cord tumor resection: feasibility, timing, and image quality using a "twin" MR-operating room suite. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:1991-1994.
- Fomekong E, Duprez T, Docquier MA, Ntsambi G, Maiter D, Raftopoulos C. Intraoperative 3T MRI for pituitary macroadenoma resection: Initial experience in 73 consecutive patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;126:143-149.
- Jankovski A, Francotte F, Vaz G, Fomekong E, Duprez T, Van Boven M *et al*. Intraoperative magnetic resonance imaging at 3-T using a dual independent operating room-magnetic resonance imaging suite: development, feasibility, safety, and preliminary experience. *Neurosurgery*. 2008;63:412-424; discussion 424-416.
- Jankovski A, Raftopoulos C, Vaz G, Hermoye L, Cosnard G, Francotte F, Duprez T. Intra-operative MRI at 3T: short report. *JBR-BTR*. 2007;90:249-251.

13. Martin XP, Vaz G, Fomekong E, Cosnard G, Raftopoulos C. Intra-operative 3.0 T magnetic resonance imaging using a dual-independent room: long-term evaluation of time-cost, problems, and learning-curve effect. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;109:139-144.
14. Millward CP, Brodbelt AR, Haylock B, Zakaria R, Baborie A, Crooks D, *et al.* The impact of MGMT methylation and IDH-1 mutation on long-term outcome for glioblastoma treated with chemoradiotherapy. *Acta Neurochir (Wien).* 2016;158:1943-1953.
15. Sarmiento JM, Mukherjee D, Black KL, Fan X, Hu JL, Nuno MA, Patil CG. Do Long-Term Survivor Primary Glioblastoma Patients Harbor IDH1 Mutations? *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2016;77:195-200.
16. Deb P, Sharma MC, Mahapatra AK, Agarwal D, Sarkar C. Glioblastoma multiforme with long term survival. *Neurol India.* 2005;53:329-332.
17. McLendon RE, Halperin EC. Is the long-term survival of patients with intracranial glioblastoma multiforme overstated? *Cancer.* 2003;98:1745-1748.
18. Shinojima N, Kochi M, Hamada J, Nakamura H, Yano S, Makino K, *et al.* The influence of sex and the presence of giant cells on postoperative long-term survival in adult patients with supratentorial glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 2004;101:219-226.
19. Plunkett RJ, Lis A, Barone TA, Fronckowiak MD, Greenberg SJ. Hormonal effects on glioblastoma multiforme in the nude rat model. *J Neurosurg.* 1999;90:1072-1077.
20. Seki Y, Suico MA, Uto A, Hisatsune A, Shuto T, Isohama Y, Kai H. The ETS transcription factor MEF is a candidate tumor suppressor gene on the X chromosome. *Cancer Res.* 2002;62:6579-6586.
21. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, *et al.* MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:997-1003.
22. Krex D, Klink B, Hartmann C, von Deimling A, Pietsch T, Simon M, *et al.* Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain.* 2007;130:2596-2606.
23. Robin AM, Lee I, Kalkanis SN. Reoperation for Recurrent Glioblastoma Multiforme. *Neurosurg Clin N Am.* 2017;28:407-428.
24. Zolal A, Juratli TA, Linn J, Podlesek D, Sitoci Ficici KH, Kitzler HH, *et al.* Enhancing tumor apparent diffusion coefficient histogram skewness stratifies the postoperative survival in recurrent glioblastoma multiforme patients undergoing salvage surgery. *J Neurooncol.* 2016;127:551-557.

INNOVATIONS EN ONCO-HÉMATOLOGIE QUE RETENIR DE 2017 ?

Le paysage de la prise en charge du Myélome Multiple est en constante évolution, avec de plus en plus d'options thérapeutiques disponibles. Les nouvelles les plus excitantes viennent probablement d'une nouvelle classe de thérapies ciblant BCMA (B-cell maturation antigen) par différents mécanismes. Des CAR-T cells et des conjugués « anticorps-médicaments » visant cet antigène se révèlent très prometteurs. L'évaluation de la maladie résiduelle (MRD) et le recours aux techniques cytogénétiques et moléculaires nous aideront sans doute dans le futur à sélectionner les traitements les plus appropriés pour nos patients. La prise en charge du MM en phase précoce risque aussi de modifier de façon drastique l'approche que nous avons de cette maladie à l'heure actuelle. En ce qui concerne la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique, les innovations abordées dans cet article concernent l'évolution des thérapies orales et l'intérêt des nouvelles méthodes de stadification.

Marie-Christiane Vekemans, Eric Van Den Neste, Sarah Bailly

MOTS-CLÉS ► Myélome Multiple, leucémie lymphoïde chronique, thérapies ciblées, international prognostic index

Innovations in onco-haematology : What to remember from 2017 ?

The landscape of Multiple Myeloma treatments is rapidly evolving, with more and more potent therapeutic options. The most exciting news are probably those regarding a new class of therapies targeting the B-cell maturation antigen (BCMA) via different mechanisms. CART-cells as well as antibody-drug conjugates targeting this antigen have yielded very promising results. This next-generation MM treatments will probably lead to a paradigm shift from purely "survival-focused" to "quality of-life-focused". Biomarkers of minimal residual disease (MRD) and molecular/cytogenetic techniques will undoubtedly be of great help in redefining treatment goals and selecting appropriate treatments. Treating MM in earlier stages will also impact the way we consider this disease today. The management of chronic lymphocytic leukemia has evolved tremendously over the past years, notably due to the efficacy of new oral therapies and the increased consideration of prognostic factors.

KEY WORDS

Multiple Myeloma, Chronic Lymphocytic Leukaemia, targeted therapies, international prognostic index

SOMMAIRE

**Nouveautés dans le myélome multiple :
que retenir du congrès de la société américaine
d'hématologie de 2017**

Marie-Christiane Vekemans

Leucémie lymphoïde chronique : quoi de neuf ?

Sarah Bailly, Eric Van Den Neste, Marie-Christiane Vekemans

AFFILIATIONS

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

CORRESPONDANCE

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

NOUVEAUTÉS DANS LE MYÉLOME MULTIPLE, QUE RETENIR DU CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ AMÉRICAINE D'HÉMATOLOGIE DE 2017

Marie-Christiane Vekemans

Résumé

Les nouvelles les plus excitantes du Congrès annuel de la Société américaine d'Hématologie concernant le Myélome Multiple (MM) viennent probablement d'une nouvelle classe de thérapies ciblant BCMA (B-cell maturation antigen) par différents mécanismes. Des CAR-T cells et des conjugués « anti-corps-médicaments » visant cet antigène se révèlent très prometteurs.

Le paysage de la prise en charge du MM est en constante évolution, avec de plus en plus d'options thérapeutiques disponibles, ce qui risque de placer les médecins devant des choix thérapeutiques complexes. L'évaluation de la maladie résiduelle (MRD) et le recours aux techniques cytogénétiques et moléculaires nous aideront sans doute dans le futur à sélectionner les traitements les plus appropriés pour nos patients.

La prise en charge du MM en phase précoce risque aussi de modifier de façon drastique l'approche que nous avons de cette maladie à l'heure actuelle.

New developments in multiple myeloma: take-home messages from the American Society of Hematology annual meeting 2017

The most exciting news from the 59th annual meeting of the American Society of Hematology in the field of multiple myeloma (MM) are probably those regarding a new class of therapies targeting the B-cell maturation antigen (BCMA) via different mechanisms. CAR T-cells as well as antibody-drug conjugates targeting this antigen have yielded very promising results. This next-generation MM treatments will probably lead to a paradigm shift from purely "survival-focused" to "quality-of-life-focused". With such a rapidly-evolving landscape of MM treatments, comprising more and more potent therapeutic options, physicians will face the difficult task of choosing the most adequate therapy for their patients. Biomarkers of minimal residual disease (MRD) and molecular/cytogenetic techniques will undoubtedly be of great help in redefining treatment goals and selecting appropriate treatments. Treating MM in earlier stages will also impact the way we consider this disease today.

INTRODUCTION

Avec plus de 900 articles s'intéressant au myélome multiple (MM), le Congrès Annuel de la Société Américaine d'Hématologie 2017 montre une fois de plus le grand intérêt de la communauté scientifique vis-à-vis de cette pathologie, et les efforts qui sont déployés pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et développer de nouveaux traitements.

UNE STRATÉGIE CURATIVE POUR LE MYÉLOME INDOLENT

Le myélome indolent est une dyscrasie plasmocytaire asymptomatique qui se caractérise par un risque de progression vers le myélome variable selon les patients. Chez les patients présentant un risque élevé (>80% à 2 ans), les espagnols ont montré qu'un traitement précoce par lénalidomide et dexaméthasone permettait de ralentir cette progression et d'améliorer la survie (1).

Mateos a proposé une étude de phase 2 à visée curative (CESAR) concernant des patients présentant

un myélome indolent à haut risque de progression (2). Nonante patients âgés de moins de 70 ans et éligibles à l'autogreffe, ont été traités par 6 cycles d'induction de KRd (carfilzomib, lénalidomide, dexaméthasone), suivis par un traitement intensif par melphalan et autogreffe, puis 2 cycles de consolidation par KRd, puis un traitement de maintenance par lénalidomide et dexaméthasone pour une période maximale de 2 ans. La maladie résiduelle (MRD) a été évaluée par cytométrie en flux de nouvelle génération après l'induction, l'autogreffe, la consolidation, puis annuellement ultérieurement. Sur les 43 patients évaluables pour la réponse après l'induction, on note un taux de réponse globale de 98% avec un taux de réponse complète de plus de 46%, de très bonne réponse partielle (VGPR) de 37% et de MRD négative de 38%. En analysant les patients ayant terminé l'induction, la greffe et la consolidation, on note une amélioration constante de la réponse, avec plus de 85% d'entre eux atteignant une réponse complète, avec un profil de toxicité acceptable. Les résultats encourageants de cette étude à visée curative nécessitent évidemment un suivi plus important, mais représentent sans conteste une voie d'avenir intéressante pour ces patients.

MYÉLOME INDOLENT, DOIT-ON ATTENDRE POUR LES TRAITER ?

Hofmeister a rapporté les résultats préliminaires de l'étude CENTAURUS de phase 2 qui évalue 3 dosages de daratumumab administrés chez les patients présentant un myélome indolent de risque intermédiaire ou de haut risque (3). Il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG Kappa dirigé contre le CD38 présent sur les plasmocytes, présentant un mode d'action immuno-modulateur complexe. Les patients éligibles devaient avoir été diagnostiqués avec un myélome indolent endéans les 5 dernières années, présentaient une plasmocytose médullaire entre 10% et 60% et au moins un critère de haut risque. En présence de critères CRAB, les patients étaient exclus. Le daratumumab était administré en monothérapie selon un schéma « long » (une fois par semaine au cycle 1, une fois toutes les 2 semaines aux cycles 2 et 3, une fois toutes les 4 semaines aux cycles 4 à 7, puis une fois toutes les 8 semaines jusqu'au cycle 20), un schéma « intermédiaire » (une fois par semaine pour le cycle 1, une fois toutes les 8 semaines jusqu'au cycle 20) ou un schéma « court » (une fois par semaine pour le cycle 1). Les patients étaient suivis pour la réponse biologique suivant les critères IMWG et par résonance magnétique une fois tous les 6 mois. L'objectif primaire de cette étude était à la fois le taux de réponse complète et le taux de progression. Un total de 123 patients a été enrôlé. Après un suivi médian de 9,6 mois, le taux de réponse globale est supérieur dans le schéma « long » comparé aux deux autres schémas. La survie sans progression (PFS) médiane n'est pas atteinte avec aucun des 3 bras de traitement, mais la PFS à 12 mois est de 95% avec le schéma « long » comparée à 88 et 81% respectivement, pour les schémas « intermédiaire » et « court ». Les données en termes d'efficacité sont en cours d'analyse, un *follow-up* plus long sera nécessaire, mais ces résultats ont déjà suscité la mise sur pied d'une étude de phase 3 qui évaluera l'administration du daratumumab selon un schéma « long », dans sa forme sous-cutanée, chez les patients de haut risque présentant un myélome indolent.

LE DARATUMUMAB EN 1^{ÈRE} LIGNE DE TRAITEMENT DANS LE MYÉLOME MULTIPLE

Le daratumumab s'est révélé d'un grand intérêt dans la prise en charge des patients atteints de MM en rechute ou réfractaire, ces dernières années, en augmentant la PFS et en permettant d'obtenir des réponses profondes quand administré en combinaison avec un traitement standard. Cet anticorps est maintenant testé en première ligne thérapeutique dans l'hypothèse qu'il puisse apporter un bénéfice nettement plus important chez les patients n'ayant jamais été traités.

Mateos a rapporté les résultats de l'étude ALCYON de phase 3 qui évalue la tolérance et l'efficacité du daratumumab

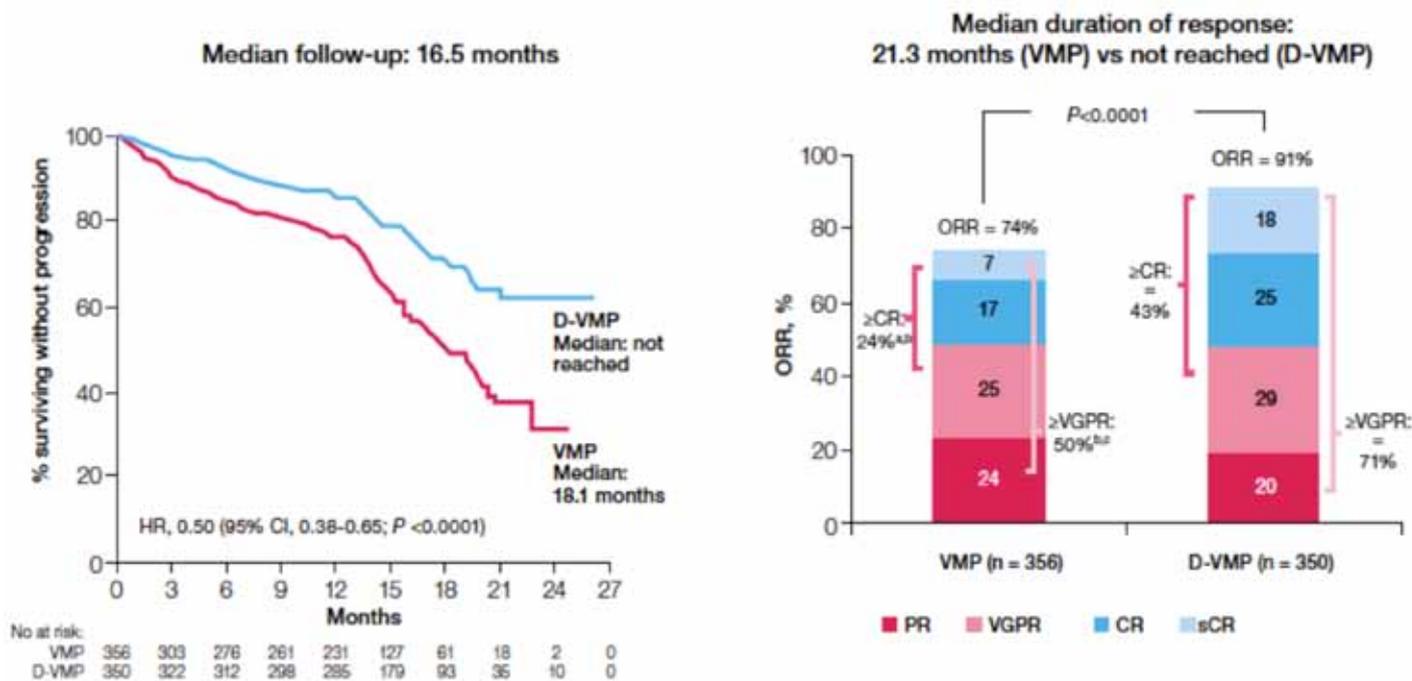
en combinaison avec VMP (bortezomib, melphalan, prednisone) chez des patients de plus de 65 ans non éligibles à l'autogreffe (4). Un total de 706 patients a été randomisé (1:1) pour recevoir soit le VMP soit le VMP en association au daratumumab. Le VMP était administré pour 9 cycles de 6 semaines. Pour les patients randomisés dans le bras investigationnel (D-VMP), le daratumumab était administré à la dose classique de 16 mg/kg une fois par semaine pour le cycle 1, une fois toutes les 2 semaines pour les cycles 2 à 9, puis une fois toutes les 4 semaines à partir du cycle 10 et ce, jusqu'à progression. L'objectif primaire de l'étude était la survie sans progression. Après un suivi médian de 16,5 mois, la combinaison de D-VMP permet d'observer un doublement de la PFS (HR 0,5), ce qui représente une réduction de 50% du risque de progression ou de décès. Un nombre plus important de patients atteint d'excellentes réponses (réponse complète dans 42,6% pour D-VMP versus 24,6% pour VMP), avec un triplement du nombre de patients atteignant une maladie résiduelle négative (22,3% avec D-VMP versus 6,2% avec VMP) (figure 1). Le bénéfice rapporté concerne tous les sous-groupes de patients analysés, y compris les patients âgés de plus de 75 ans, et ceux présentant une maladie à haut risque (stade ISS à 3 et cytogénétique défavorable). L'ajout de daratumumab au traitement standard VMP n'a pas occasionné de toxicité particulière si ce n'est un risque majoré d'infections respiratoires. Bien que les données de survie soient encore immatures, ces résultats semblent encourageants et supportent l'usage du daratumumab en traitement de première ligne chez les patients nouvellement diagnostiqués, non éligibles à la greffe.

TRANSPLANTATION, EN PREMIÈRE LIGNE OU ULTÉRIEUREMENT, SIMPLE OU DOUBLE ?

Le rôle de la transplantation chez les patients nouvellement diagnostiqués avec un MM reste un sujet de débat à l'aire des nouvelles drogues. *Cavo* a présenté les résultats d'une étude internationale conduite par l'*European Myeloma Network* en association avec l'*HOVON* qui compare de façon prospective, l'apport de l'autogreffe versus l'usage d'un inhibiteur du protéasome (PI) (R1, randomisation 1) d'une part, et un traitement de consolidation versus l'absence de consolidation (R2, randomisation 2) d'autre part, suivi d'un traitement de maintenance (5,6).

Dans la première partie de l'étude (5), sur les 1503 patients enrôlés, 1192 étaient éligibles pour R1. Après 3 à 4 cycles d'un traitement d'induction à base de bortezomib, les patients âgés de moins de 65 ans étaient randomisés pour recevoir soit un traitement intensif avec autogreffe soit un traitement standard comportant du VMP pour 4 cycles de 42 jours, chaque cycle comprenant 8 doses de bortezomib. L'objectif primaire était la survie sans progression à partir de R1. En comparaison avec VMP, le traitement intensif suivi d'autogreffe augmente de façon significative la qualité de la réponse et améliore la PFS. Ce bénéfice est observé à

Figure 1 : Survie sans progression (PFS) et survie globale (OS) dans l'étude ALCYONE de phase 3⁴



50% reduction in risk of progression or death, higher ORR, ≥VGPR, ≥CR with D-VMP (P<0.0001)

^AP value calculated with Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test, ^BP<0.0001. PFS, progression-free survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval. ORR, overall response rate; sCR, stringent complete response; CR, complete response; VGPR, very good partial response; PR, partial response; VMP, bortezomib/melphalan/prednisone; D, daratumumab.

travers les différents sous-groupes de patients, quel que soit leur risque. La randomisation pour la greffe est un facteur indépendant prédicteur d'une augmentation de PFS et prolonge de façon significative la survie chez les patients de risque élevé, incluant les stades R-ISS 3 et les patients porteurs des anomalies cytogénétiques t(4;14), t(14;16) et del(17p).

Dans la seconde partie de l'étude (6), on a étudié l'importance de réaliser une simple ou une double autogreffe. La randomisation a été basée sur le fait que certains centres appliquent d'office la politique de la double autogreffe. Les patients ont donc été randomisés pour recevoir soit du VMP soit une autogreffe (ASCT-1) soit une double autogreffe (ASCT-2) (1 :1 :1), cette double autogreffe étant réalisée dans un délai de 2 à 3 mois après la première. L'objectif primaire de l'étude était de déterminer la PFS à partir de R1. Parmi les 618 patients enrôlés dans cette partie du protocole, 203 ont reçu VMP, 208 une greffe, 208 deux greffes. En terme de résultats, la double autogreffe permet d'augmenter la PFS et la survie de l'ensemble de la population, et particulièrement pour les patients présentant une maladie de haut risque (stade R-ISS avancé, profil cytogénétique défavorable).

L'incorporation du bortézomib en R2 permet de gommer le risque de progression ou de décès lié à ces facteurs péjoratifs, particulièrement chez les patients porteurs d'une del(17p).

Cette étude confirme la nécessité de garder en considération la transplantation comme option thérapeutique permettant d'améliorer le devenir des patients.

THÉRAPIE PAR CART-CELLS

L'immunothérapie par CAR (chimeric antigen receptor) T-cell a pris une expansion remarquable dans le traitement de nombreux cancers hématologiques ces dernières années. Pour tester l'efficacité et la toxicité de ce type d'approche dans le MM en rechute ou réfractaire (RR), Berdeja a mis au point un modèle de CAR de seconde génération ciblant BCMA (B-cell maturation antigen) de façon à rediriger les cellules T contre les cellules myélomateuses (7). BCMA est un récepteur de surface de la famille TNF requis pour la survie des cellules plasmocytaires mais aussi exprimé sur les cellules de MM. Dans une étude de phase 1 multicentrique, ce composé a été proposé à des

patients atteints de MMRR, ayant déjà reçu un minimum de 3 lignes de traitement incluant un PI et un agent immunomodulateur (IMiD) ou qui étaient réfractaires à ces 2 classes de médicaments. L'étude imposait en outre que 50% des cellules myélomateuses expriment BCMA pour que le patient puisse être enrôlé. Après leucaphérèse, transduction et expansion, les lymphocytes étaient restitués au patient après une lymphodéplétion induite par 3 jours de fludarabine 30 mg/m² et de cyclophosphamide 300 mg/m² administrés avant l'injection unique des CAR T-cells. L'objectif primaire était de déterminer les effets indésirables dont la dose toxique limitante (DLT). D'autres paramètres ont été évalués tels que la qualité et la durée de la réponse, la MRD, la PFS et la survie. Sur les 21 patients qui ont reçu les CAR T, 18 se sont révélés évaluable pour la réponse. Ils avaient reçu une moyenne de 7 lignes de traitement, tous avaient subi une autogreffe, et 57% d'entre eux présentaient un profil cytogénétique défavorable.

Après un suivi médian de 15.4 semaines à partir de l'infusion des CAR T, aucune DLT n'a été constatée. Il n'y a pas eu d'incidence accrue de complications neurologiques. Des syndromes de relargage de cytokines (CRS), essentiellement de grade 1 ou 2, ont été rapportés, de résolution rapide endéans les 24 heures. Un patient est décédé des suites d'un arrêt cardiaque 4 mois après l'infusion de CAR T, alors que sa maladie était tout à fait contrôlée, mais dans un contexte d'antécédents cardiovasculaires chargés. Le taux de réponse globale était de 89%, voire 100% pour les patients ayant reçu des doses plus élevées (actives) de CART. Dix patients ont atteint une réponse complète, avec une MRD négative chez 9 d'entre eux. Ces résultats impressionnants supportent l'usage des CAR T comme nouvelle arme thérapeutique chez les patients porteurs d'un MMRR.

UN CONJUGUÉ « ANTICORPS-MÉDICAMENT » CONTRE BCMA

GSK2857916 est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 dirigé contre BCMA et lié à un agent ciblant les microtubules. Ce composé est rapidement internalisé et développe une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), conduisant à la mort cellulaire.

Dans une étude de phase 1, ce composé a été investigué chez 35 patients présentant un MMRR, multitraité, déjà exposés aux alkylants, PI et IMiDs (8). La plupart des patients étaient réfractaires à ces 2 classes de médicaments, et plus de 57% d'entre eux avaient reçu au moins 5 lignes thérapeutiques dont des anticorps monoclonaux. Administré en monothérapie, ce conjugué a permis d'obtenir un taux de réponse de plus de 60% (1 réponse complète stringente, 2 réponses complètes, 15 VGPR et 3 réponses partielles), le taux de réponses partielles étant de plus de 51%, la durée médiane de réponse n'étant pas atteinte, et la PFS avoisinant les 8 mois. Les effets secondaires se sont révélés acceptables, portant essentiellement sur

des thrombopénies et des atteintes cornéennes. Quand on se reporte aux taux de réponses globales de 30% observés avec le daratumumab monothérapie il y a quelques années, les taux de 60% rapportés avec ce composé se révèlent extrêmement prometteurs. La FDA a d'ailleurs accordé un statut particulier à ce produit pour le rendre accessible à des patients atteints de MMRR, en échec après 3 lignes de traitement, incluant un PI, un IMiD et un anticorps anti-CD38.

TESTER LA MALADIE RÉSIDUELLE FAIT PARTIE INTÉGRANTE DU SUCCÈS D'UN TRAITEMENT

L'évaluation de la maladie résiduelle dans le MM est devenue un objectif primaire dans toutes les études cliniques. Des techniques sensibles sont actuellement nécessaires pour monitorer cette MRD après traitement. *Avet-Loiseau* a analysé la MRD dans le protocole IFM/DFCI 2009 (9), en utilisant 2 techniques, la cytométrie en flux et le NGS (*next-generation sequencing*) (10). Dans cette étude, 700 patients nouvellement diagnostiqués ont été randomisés pour recevoir ou non, après une induction par VRD (bortezomib, lenalidomide, dexaméthasone), un traitement de chimiothérapie intensive suivi d'autogreffe puis d'une maintenance par lenalidomide administré pendant 12 mois. La MRD a été évaluée avant et après la maintenance par une technique NGS particulièrement sensible, ciblant un gène de l'immunoglobuline, et permettant de détecter une cellule tumorale sur un million de cellules médullaires. Les résultats ont été corrélés avec la PFS et la survie. La MRD a pu être évaluée chez les 269 patients qui avaient atteint une VGPR, ceux n'atteignant pas la VGPR étant considérés comme MRD-positifs. Les patients atteignant un taux de MRD inférieur à 10⁻⁶ ont obtenu la meilleure PFS, raison pour laquelle cette valeur a été choisie comme cutoff de MRD-. Après un *follow-up* médian de 55 mois, avec ce cutoff, la PFS médiane n'a pas été atteinte pour les patients atteignant une MRD négative, alors qu'elle n'était que de 29 mois pour ceux ne l'atteignant pas. Les patients atteignant la MRD- sans transplantation présentaient une évolution identique à ceux transplantés. Parallèlement, les patients à haut risque cytogénétique atteignant une MRD- présentaient une évolution identique aux patients avec risque standard en MRD+. Finalement, le statut de MRD- était associé à une meilleure survie. Dans le futur, la MRD sera sans aucun doute retenue comme nouveau biomarqueur dans l'évaluation imposée par les études cliniques, le cutoff de 10⁻⁶ semblant être le meilleur facteur discriminant en termes de PFS et de survie.

RÉFÉRENCES

1. Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P, *et al.* Lenalidomide plus dexaméthasone versus observation in patients with high-risk smoldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 8: 1127-36.
2. Mateos MV, Lopez JM, Rodriguez-Otero P, *et al.* Curative strategy for high-risk smoldering myeloma (GEM-CESAR): Carfilzomib, lenalidomide and dexaméthasone (KRd) as induction followed by HDT-ASCT, consolidation with KRd and maintenance with Rd. American Society of Hematology 59th Annual meeting 2017; abstract 402.
3. Hofmeister C, Chari A, Cohen YC, *et al.* Daratumumab monotherapy for patients with intermediate or high-risk smoldering multiple myeloma (SMM): CENTAURUS, a randomized, open-label, multicenter phase 2 study. American Society of Hematology 59th Annual meeting 2017; abstract 510.
4. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, *et al.* Phase 3 randomized study of Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone (D-VMP) versus bortezomib, melphalan, and prednisone (VMP) in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients (pts) ineligible for transplant (ALCYONE). American Society of Hematology 59th Annual meeting 2017; abstract LB4.
5. Cavo M, Hajek R, Pantani L, *et al.* Autologous stem cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone for newly diagnosed multiple myeloma: second interim analysis of the phase 3 EMN02/HO95 study. American Society of Hematology 59th Annual meeting 2017; abstract 397.
6. Cavo M, Gay FM, Patriarca F, *et al.* Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 study. American Society of Hematology 59th Annual meeting 2017; abstract 401.
7. Berdeja JG, Lin Y, Raje N, *et al.* Durable clinical responses in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma: updated results from a multicenter study of bb2121 Anti-BCMA CAR T cell therapy. American Society of Hematology 59th Annual meeting 2017; abstract 740.
8. Trudel S, MD, Lendvai N, Popat R, *et al.* Deep and durable responses in patients (Pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (MM) treated with monotherapy GSK2857916, an antibody drug conjugate against B-cell maturation antigen (BCMA): preliminary results from part 2 of study BMA117159. American Society of Hematology 59th Annual meeting 2017; abstract 741.
9. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, *et al.* Lenalidomide, bortezomib, and dexaméthasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1311-1320.
10. Avet-Loiseau H, Lauwers-Cances V, Corre J, *et al.* Minimal residual disease in multiple myeloma: final analysis of the IFM2009 trial. American Society of Hematology 59th Annual meeting 2017; abstract 435.

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE, QUOI DE NEUF ?

Sarah Bailly, Eric Van Den Neste, Marie-Christiane Vekemans

Résumé

La prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique a énormément évolué ces dernières années. L'efficacité des nouvelles thérapies orales et l'importance des facteurs pronostiques en sont les principaux témoins.

Chronic lymphocytic leukemia:

What's new?

The management of chronic lymphocytic leukemia has evolved tremendously over the past years, notably due to the efficacy of new oral therapies and the increased consideration of prognostic factors.

INTRODUCTION

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est caractérisée par un excès de prolifération d'une population lymphocytaire B mature infiltrant le sang, la moelle et les organes lymphoïdes. En Belgique, elle occupe la seconde place en incidence des maladies lymphoprolifératives B après les lymphomes B diffus à grandes cellules, et représente la forme la plus commune de leucémie. Elle touche principalement une population âgée, avec un pic aux

alentours de 70 ans et un sexe ratio d'environ 2 hommes pour une femme. La LLC est souvent de découverte fortuite, asymptomatique. À peu près un tiers des patients ne nécessitera jamais de traitement spécifique. Les enjeux sont multiples en termes de diagnostic, de stadification, d'indications et d'options thérapeutiques.

SUCCÈS DES THÉRAPIES CIBLÉES

Dans les années 2000, l'arrivée du Rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, associé aux analogues des purines avait permis d'améliorer de manière significative la survie des patients traités. Une dizaine d'années plus tard, l'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton (ITKB) et de la phosphatidylinositol-3-kinase delta (Idelalisib) a révolutionné la prise en charge de la LLC. Ces thérapies orales ont fait preuve de leur efficacité, notamment chez les patients porteurs d'une mutation de mauvais pronostic telle que la délétion 17p ou mutation TP53, et/ou en rechute après chimiothérapie. Avec le recul, nous savons que la réponse à ces molécules n'est pas « éternelle » et que de nouvelles options thérapeutiques sont nécessaires.

Le dernier arrivant, le Venetoclax, agent oral anti-BCL2 approuvé en 2016, offre en monothérapie, une rémission profonde et durable à des patients porteurs d'une délétion 17p réfractaires/en rechutes après inhibiteurs de tyrosine kinase ou progressifs après leur arrêt. Ces traitements sont disponibles en Belgique sous certaines conditions. À l'heure actuelle, les principaux enjeux de ces nouvelles options thérapeutiques portent sur la gestion des effets secondaires, la compliance des patients ainsi que sur la

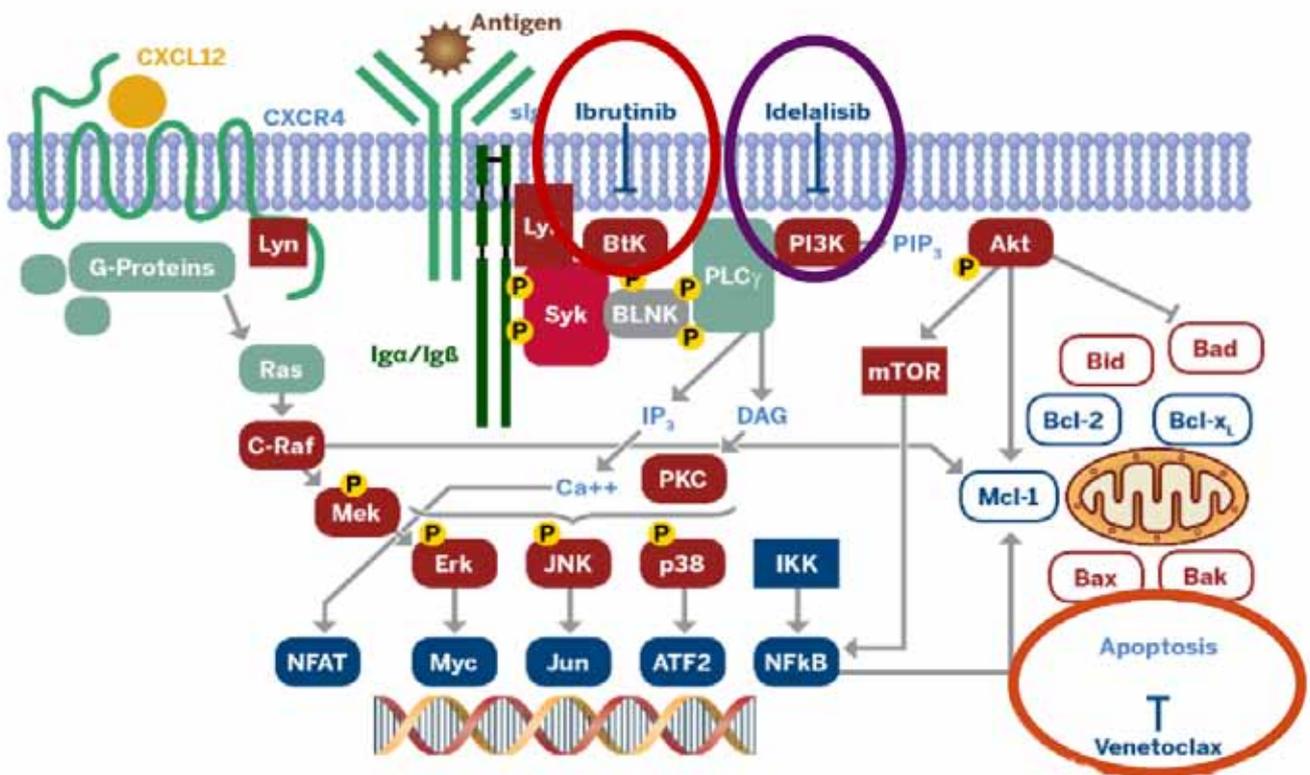
durée du traitement qui, jusqu'à présent, est poursuivi jusqu'à progression ou intolérance. De nouvelles armes telles que les IMiDs, les anti-PD1 ou les CAR-T offrent de belles perspectives pour l'avenir (figure 1).

LES FACTEURS PRONOSTIQUES

Les facteurs pronostiques dans la LLC sont multiples et complexes. Au diagnostic, il existe une ou plusieurs anomalies génétiques dans près de 80% des cas, avec différents impacts sur la survie globale des patients. Les essais thérapeutiques encouragent l'utilisation de scores pronostiques tels que l'IPI-CLL afin de stadifier au mieux la maladie. Ce score se base sur l'existence ou non d'une mutation des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgVH), la présence d'une délétion 17p, le taux de beta-2 microglobuline, le stade RAI et/ou Binet et l'âge.

Cette stadification a un impact pronostique, mais également thérapeutique. Par exemple, l'existence d'une configuration IgVH mutée offre un meilleur pronostic en termes de survie globale et de survie sans progression, et conférerait une sensibilité à la chimiothérapie. La présence d'une délétion 17p est de mauvais pronostic, associée à un temps moyen de latence avant traitement de 9 mois et un caractère de résistance à la chimiothérapie. Les patients

Figure 1 : Mécanisme d'action des nouveaux agents oraux (12)



porteurs de cette anomalie ont avantage à être traités par ITKB (Ibrutinib), Idelalisib, et anti-BCL2 (Venetoclax).

Les données récentes suggèrent que le traitement par ITKB offre des résultats qui ne dépendent pas de la présence ou de l'absence de certains facteurs pronostiques tels que le statut IgVH, la présence d'une délétion 11q, d'une trisomie 12 ou d'un caryotype complexe (>3 anomalies) mais que cela ne serait pas le cas pour la délétion 17p et le caryotype complexe (>5 anomalies).

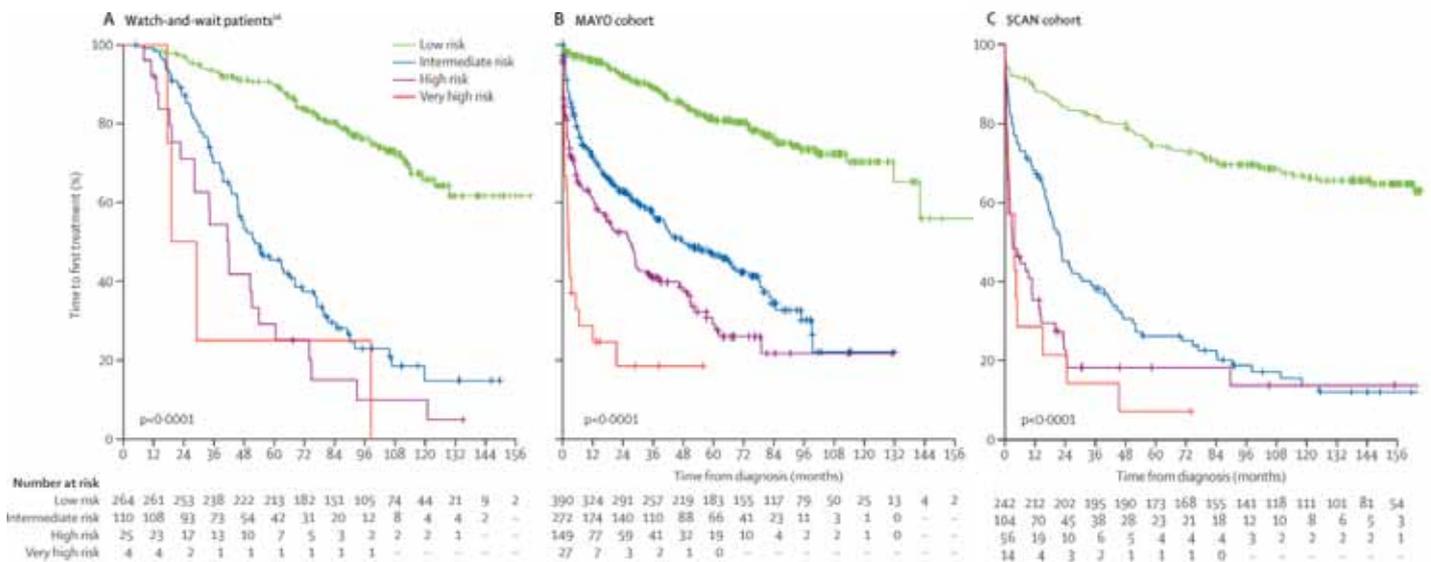
Par ailleurs, on observe souvent lors des rechutes une évolution clonale avec prolifération de sous clones entraînant un caractère d'agressivité de la maladie et nécessitant une prise en charge adaptée. La notion de maladie résiduelle en fin de traitement semble également être un marqueur pronostique important à prendre en considération (figure 2).

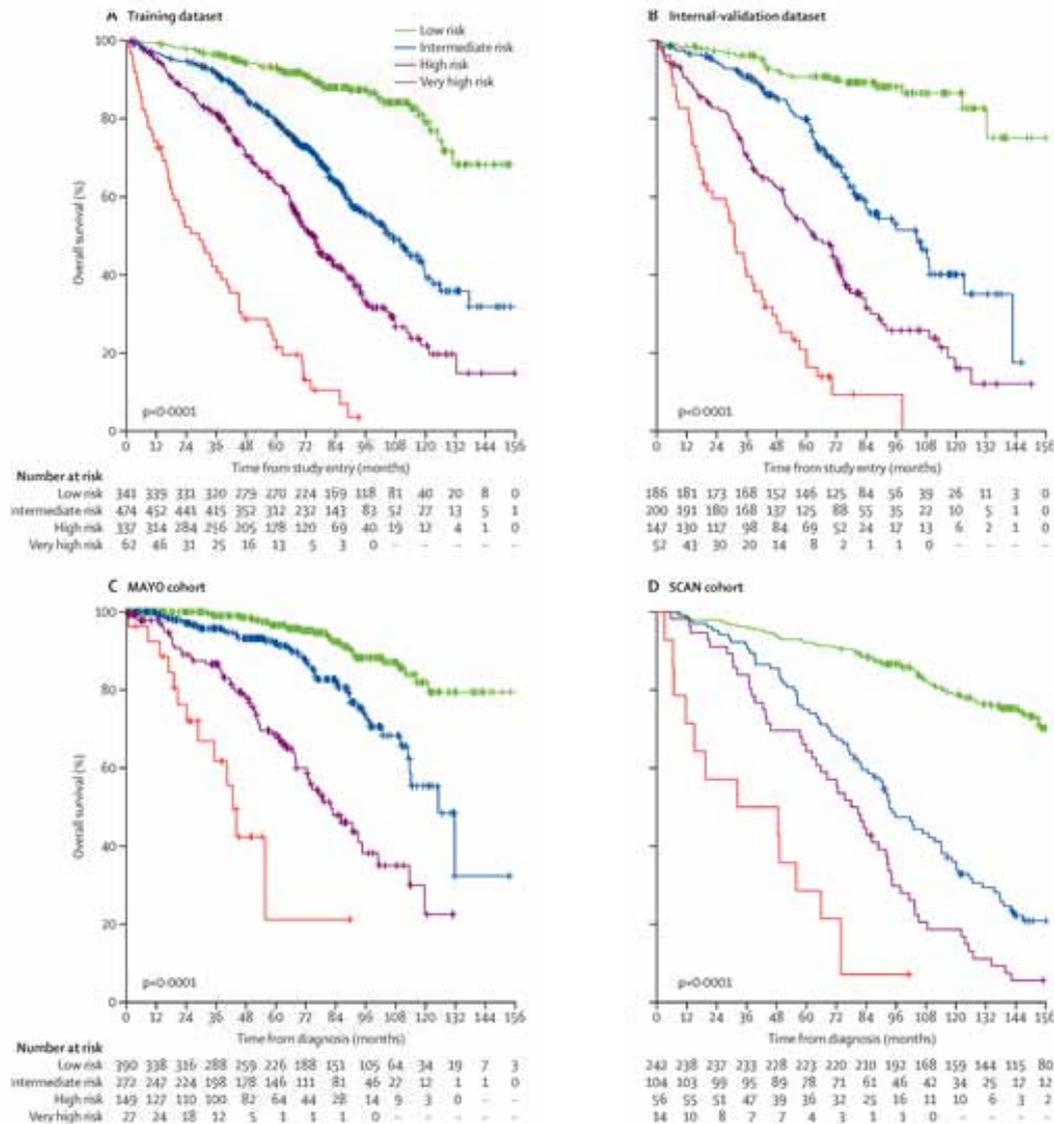
Figure 2 : CLL – International Prognostic Index (1).

CLL - International Prognostic Index (CLL-IPI)				
Variable		HR	Grading	
17p del/p53 mut	No or Yes	4.2	4	
IgV _H	Mut or Unmut	2.6	2	
B2 microglobulin	≤ or > 3.5 mg/dl	2	2	
Stage	Rai 0 vs 1-4 Binet A vs B-C	1.6	1	
Age	≤ or > 65y	1.7	1	
Risk group		%	5y TTFT	5y OS
low	0-1	47	80%	94%
intermediate	2-3	33	47%	91%
high	4-6	18	29%	68%
very high	7-10	3	19%	21%

International CLL-IPI working group, Lancet Oncol 2016

TTFT





RÉFÉRENCES :

1. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data; *Lancet Oncol.* 2016.
2. Kipps T, Fraser G, Coutre S, *et al.* Integrated analysis: outcomes of ibrutinib-treated patients with CLL/SLL with igh-risk prognostic factors; *Hematol Oncol.* 2017;35 S2:109-111.
3. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, *et al.* Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definition, association with others biomarkers and clinical impact; a retrospective study on behalf of ERIC; *Haematologica.* 2017; 102, S2: S461.
4. Stilgenbauer S, Chyla B, Eichhorst BN, *et al.* Venetoclax in relapsed/refractory CLL with 17p deletion: outcome and minimal residual disease from the full population of the pivotal M13-982 trial; *Haematologica.* 2017;102, S2:S771.
5. Janssens A. Highlights in chronic lymphocytic leukemia; *Belgian Journal of Hematology.* 2017 ; vol8 129-132.
6. O'Brien S, Richard R, Coutre E, Flinn I *et al.* Five-year experience with single-agent ibrutinib in patients with previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. *Blood.* 2016 ; 128:233.
7. Moreno C, Ritgen M, Rawstron A. Is MRD eradication a desirable goal in CLL? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2010 Mar;23(1):97-107.
8. Döhner H *et al.*; Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia; *N Engl J Med.* 2000 Dec 28;343(26):1910-6.
9. Figure 34 mature B-cell neoplasms: incidence by subtype; *Belgian cancer registry, 2004-2012.*
10. Dighiero G. *CLL biology and prognosis*; ASH Education Program Book, 2005.
11. Hallek M *et al.* Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open label, phase 3 trial; *Lancet* Oct. 2010.
12. Hallek M. *et al.* Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies; *Blood.* 2013.

INNOVATIONS EN ONCOLOGIE MÉDICALE QUE RETENIR DE 2017 ?

Encore une année qui a enthousiasmé les oncologues par la confirmation de l'activité ou l'avènement de nouvelles thérapeutiques améliorant le pronostic de nos malades. Nous ne pouvons pas tout décrire dans ce numéro, cependant nous avons décidé de faire le point sur certaines avancées. L'immunothérapie par l'administration d'anticorps bloquant l'interaction PD-1/PD-L1 est devenue le standard de soins pour de nombreux patients atteints de cancers métastatique avec pour certains un bénéfice en survie de très longue durée (nous n'osons pas encore parler de guérison). L'administration de ces anticorps est associée à une toxicité bien spécifique. Cette toxicité auto-immune peut être redoutable voire fatale si elle n'est pas reconnue précocement et prise en charge rapidement. Par ailleurs, l'éventail des différentes thérapies ciblées ne cesse de grandir avec l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques telles que les inhibiteurs de CDK4/6 et les inhibiteurs de PARP. Notre compréhension des mécanismes de résistance aux thérapies ciblées s'améliore et permet le développement de nouveaux médicaments tels que l'osimertinib permettant de contrecarrer la résistance induite par les inhibiteurs des tyrosines kinases anti-EGFR de première génération dans le cancer du poumon. Nous assistons également à une désescalade de nos traitements de chimiothérapie. Tous ces traitements sont disponibles à l'Institut Roi Albert II ainsi que de nouveaux traitements encore à l'étude qui seront probablement les traitements standard de demain.

Jean-François Baurain, François Duhoux, Astrid De Cuyper, Frank Cornélis, Jean-Pascal Machiels, Thierry Pieters

MOTS-CLÉS ► Immunothérapie, thérapies ciblées, chimiothérapie

Immunotherapy and targeted therapies are standard of care in oncology

2017 was again a great year for oncologists, as the efficacy of new promising drugs and treatment modalities could be confirmed, thus improving the prognosis of our patients. Since we cannot describe all highlights here, we decided to focus on some major advances. Immunotherapy with anti-PD-1/PD-L1 antibodies has become a standard of care in many metastatic patients, with a long-term survival benefit reported for some of them (yet it is too early to talk about cure). However, the administration of these antibodies is associated with a very specific auto-immune toxicity that may have serious or even fatal consequences if not recognized and treated early. Moreover, the range of available targeted therapies is continuously growing, with the advent of new therapeutic classes, such as the CDK 4/6 and PARP inhibitors. Thanks to our better understanding of the mechanisms underlying resistance to targeted therapies, new drugs have been developed (e.g. osimertinib) and have proved able to overcome the resistance observed with the first-generation tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. There is also a trend toward decreasing the aggressiveness of chemotherapeutic regimens. All these treatments are available at the King Albert II Cancer Institute, along with new treatments that are currently being investigated and might become the standard of care of tomorrow.

KEY WORDS

Immunotherapy, targeted therapies, chemotherapy

SOMMAIRE

L'immunothérapie et les thérapies ciblées sont devenues des traitements standard en oncologie !

AFFILIATIONS

Institut Roi Albert II,
Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

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

L'IMMUNOTHÉRAPIE ET LES THÉRAPIES CIBLÉES SONT DEVENUES DES TRAITEMENTS STANDARD EN ONCOLOGIE !

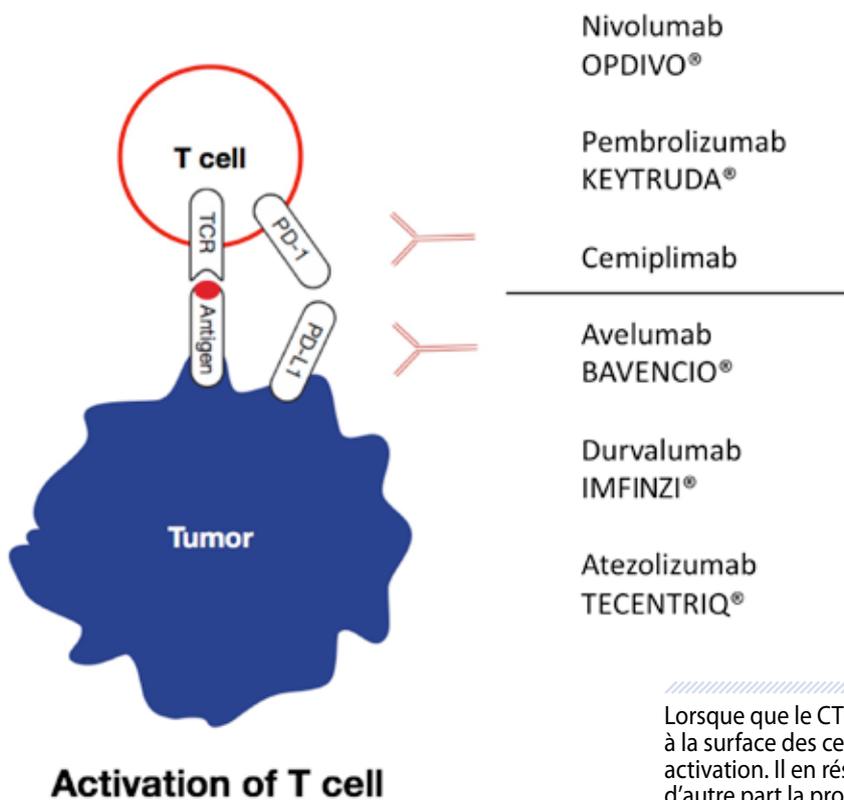
INTRODUCTION

L'immunothérapie par inhibition des points de contrôle lymphocytaire (PD-1/PD-L1) est devenu un traitement standard dans de nombreux cancers parfois même en première intention. Ce traitement est bien toléré dans la majorité des cas et améliore de façon très significative le pronostic de certains malades. L'éventail des thérapies ciblées ne cesse de grandir. Outre les inhibiteurs des tyrosines kinases bloquant la transduction intracellulaire du signal, d'autres concepts ont vu le jour tels que des inhibiteurs du cycle cellulaire (CDK4/6), de la létalité synthétique (PARP) ou des produits de translocation (ALK). Tous ces médicaments amènent des bénéfices de survie pour nos patients tout en maintenant une excellente qualité de vie.

FOCUS SUR LE CANCER DU POUMON

Les cellules tumorales dans le cancer du poumon possèdent de nombreuses mutations favorisées par la consommation tabagique. Ces mutations peuvent créer des nouveaux antigènes qui sont reconnus par notre système immunitaire. Cependant, rapidement des phénomènes de tolérance immunitaire vont apparaître. Ils semblent médiés principalement par l'interaction des récepteurs PD-1 et PD-L1 (Figure 1). L'industrie pharmaceutique a développé des anticorps monoclonaux bloquant cette interaction; des **anticorps anti PD-1** : Nivolumab, Pembrolizumab et Cemiplimab ou des **anticorps anti PD-L1** : Atezolizumab, Durvalumab et Avelumab. Certains de ces anticorps sont le traitement standard des cancers du poumon non à petites cellules métastatiques en première et deuxième ligne de traitement.

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



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

Le nivolumab et le pembrolizumab sont disponibles à partir de la seconde ligne. Si le second requiert une expression de PD-L1 d'au moins 1% des cellules tumorales, il n'en va pas de même du premier où la réponse bien que corrélée à l'expression de PD-L1 n'est pas soumise pour le remboursement à sa présence. Les résultats sont à l'avantage de l'immunothérapie par rapport à une chimiothérapie telle que le docetaxel tant pour les carcinomes épidermoïdes que non-épidermoïdes (étude Checkmate 017, 057 et Keynote 010). Le gain de survie médiane est supérieur de 3 mois avec l'immunothérapie, ce qui peut paraître dérisoire, mais chose extraordinaire, les courbes de survie ne rejoignent plus la ligne du 0% mais forment un plateau, chose impensable dans le cancer du poumon. Actuellement, nous suivons des patients en stade IV sous immunothérapie depuis 3 ans. Pour rappel, sous docetaxel, la survie médiane n'était que de 7 mois. En première ligne, seul le pembrolizumab a montré à ce jour un intérêt plus que majeur (étude Keynote 024). Dans une population de patients atteints de cancer non à petites cellules, épidermoïdes et non-épidermoïdes, sélectionnée par une expression de PD-L1 $\geq 50\%$, on observe respectivement une diminution de 50% et de 40% du risque de progression et de décès par rapport à une combinaison de chimiothérapie habituelle (1). Ces résultats sont indépendants de l'âge ou de la présence de métastases cérébrales, facteurs de mauvais pronostic présents chez près de 10 à 20% des patients dès le diagnostic.

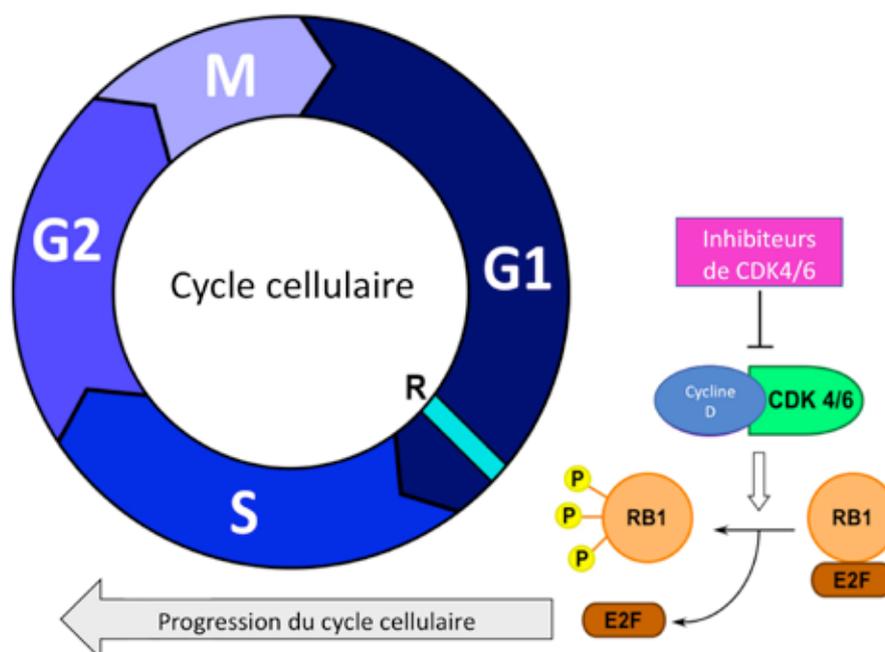
La marche en avant de l'immunothérapie ne s'arrête pas au stade métastatique (stade IV). Un pas décisif vient d'être franchi par la présentation au congrès de l'ESMO à Madrid en septembre 2017 de l'étude de phase 3 PACIFIC montrant pour la première fois l'intérêt de l'immunothérapie et plus particulièrement du durvalumab dans le cancer bronchique au stade III (2). Le pronostic du cancer bronchique au stade III bien que meilleur que celui du stade IV avec des possibilités de guérison n'a pas évolué de façon importante au cours des trois dernières décennies. Dans les années 1980, la radiothérapie en monothérapie offrait une survie médiane de 10 mois. Dans les années 1990, l'adjonction de la chimiothérapie apportait un gain de survie de 4 mois. Plus récemment, le traitement concomitant de radio-chimiothérapie amenait la survie médiane à 18 mois, la survie sans progression à 8 mois et un taux de survie à 5 ans de 15%. Au cours de la dernière décennie, les modifications de doses de radiothérapie, l'utilisation de drogues cytotoxiques plus modernes ou de thérapies ciblées n'ont pas pu modifier ces données. Dans l'étude PACIFIC, 713 patients ayant un bon indice de performance (ECOG 0-1) qui ne progressent pas après une chimio-radiothérapie concomitante avec un sel de platine

ont été randomisés 2:1 pour recevoir tantôt du durvalumab ou un placebo. La survie sans progression était de 16,8 mois pour les patients sous durvalumab et de 5,6 mois pour ceux recevant le placebo soit 3 fois moins (HR=0.52; $p < 0.0001$). A 12 et 18 mois, le taux de survie sans progression était également au bénéfice du durvalumab : 55.9% vs. 35.3% et 44.2% vs. 27% respectivement. Un nombre significativement plus important de patients atteignent un taux de réponse objective avec le durvalumab par rapport au placebo : 28.4% vs. 16%. Le traitement est disponible en usage compassionnel.

Pour une dizaine de pourcent des cancers non-épidermoïdes, les effets d'une mutation oncogénique peuvent être bloqués par des thérapies ciblées prises oralement. Les mutations activatrices de l'EGFR et les translocations ALK ou ROS-1 sont recherchées systématiquement dans les cancers au stade IIIB et IV. Les traitements ciblant ces mutations sont efficaces plus longtemps que la chimiothérapie. La survie sans progression est de 9 mois *versus* 6 mois. La survie médiane est améliorée de 5 mois soit une réduction du taux de décès de 22% (3). Après un an environ, des mécanismes de résistances apparaissent. Ils sont de mieux en mieux connus, souvent ce sont de nouvelles mutations. Suite au traitement avec des **inhibiteurs de tyrosine kinase** de première et deuxième génération (respectivement, géfitinib, erlotinib, et afatinib) des mutations dans l'exon 19 ou 21 de l'EGFR apparaissent. L'osimertinib est actif sur la mutation de résistance T790M. Cette molécule démontre un avantage aussi bien en deuxième ligne qu'en première ligne, avant même que la mutation de résistance n'apparaisse. Les mêmes bénéfices sont observés dans les translocations ALK avec l'alectinib par rapport au crizotinib. Dans les deux situations, les nouvelles molécules s'avèrent plus efficaces sur les métastases cérébrales.

FOCUS SUR LE CANCER DU SEIN

Les patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant métastatique ont désormais accès à une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs du cycle cellulaire (Figure 2). Le palbociclib, un **inhibiteur de CDK4/6**, est ainsi remboursé en Belgique depuis le 1^{er} décembre 2017 en combinaison avec un inhibiteur de l'aromatase ou le fulvestrant. Cette année encore, des études cliniques majeures ont été publiées ou présentées dans des congrès internationaux et ont démontré l'intérêt de l'ajout de cette classe thérapeutique à une hormonothérapie classique, que ce soit pour le palbociclib, le ribociclib ou l'abemaciclib. La survie sans progression (PFS) est à chaque fois quasiment doublée, avec un profil

Figure 2* : Mécanisme d'action des inhibiteurs CDK 4/6


Le cycle cellulaire et son contrôle via la voie de la cycline D-CDK 4/6-RB1. CDK 4/6 : kinases dépendantes des cyclines 4 et 6; E2F : facteurs de transcription du gène E2F; G : phase de croissance; M : mitose; R : point de restriction; RB1 : protéine du rétinoblastome 1; S : synthèse de l'ADN.

* Adaptée de Lallemand L, Duhoux FP. CDK 4/6 inhibitors in the treatment of advanced breast cancer. Belg J Med Oncol. 2017;11(5):234-241

de toxicité qui reste bien en deçà de celui observé avec les chimiothérapies. La dernière étude en date, l'étude Monaleesa-7, présentée au symposium de San Antonio en décembre 2017 (4), a mis en évidence une augmentation de PFS en première ligne métastatique chez les patientes préménopausées : les patientes traitées par hormonothérapie seule (létrozole ou tamoxifène, en combinaison avec la goséréline) avaient une PFS médiane de 13,0 mois, l'ajout du ribociclib faisant passer la PFS médiane à 23,8 mois ! La question qui se pose à présent est de savoir quel est le sous-groupe de patientes qui ne bénéficie pas du traitement ; de nombreuses études évaluant cette question sont actuellement en cours.

Pour les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif non métastatique, la question à l'ordre du jour cette année était celle du **double blocage de HER2**. En situation métastatique, l'ajout du pertuzumab à un traitement standard comportant une taxane et le trastuzumab avait permis d'augmenter la survie globale de 15,7 mois (étude Cleopatra). L'étude Aphinity avait pour objectif d'évaluer l'ajout

du pertuzumab à une chimiothérapie adjuvante comportant du trastuzumab (5). L'objectif principal de l'étude (la survie sans maladie invasive à 3 ans - iDFS) a été atteint, puisque l'iDFS est passé de 93,2% à 94,1% avec l'ajout du pertuzumab ($p=0,045$). On peut néanmoins légitimement se poser la question de la signification clinique d'un tel résultat. La réponse réside probablement dans une sélection rigoureuse des patients devant bénéficier d'une telle approche, comme p.ex. les patients ayant une atteinte ganglionnaire.

A contrario, l'année 2017 a aussi été celle de la confirmation de la désescalade thérapeutique pour les patientes atteintes de petites tumeurs HER2 positives (moins de 3 cm, sans atteinte ganglionnaire). En effet, avec un suivi médian de maintenant 6,5 ans, parmi les 410 patientes incluses dans l'étude APT et traitées avec une chimiothérapie ne contenant pas d'anthracyclines (paclitaxel hebdomadaire pendant 3 mois, et trastuzumab pendant 1 an), seules 4 ont eu une récurrence à distance (6) !

Enfin, le concept de la létalité synthétique a été confirmé par les études Olympiad et Embraca. Dans ces deux études, les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et porteuses de mutations sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2* avaient une PFS plus élevée avec un inhibiteur de PARP (l'olaparib ou le talazoparib) qu'avec une chimiothérapie classique. Bien qu'il soit évident que ces médicaments vont intégrer dans les mois qui viennent notre arsenal thérapeutique, l'avantage en valeur absolue n'est cependant pas majeur, puisqu'ils font passer la PFS de 4,2 à 7 mois pour l'olaparib et de 5,6 à 8,6 mois pour le talazoparib.

FOCUS SUR LE MÉLANOME

Nous retiendrons en 2017, une désescalade dans le traitement chirurgical du mélanome. Le traitement du mélanome primaire consiste en une reprise large dont l'extension dépend de l'épaisseur du mélanome ainsi que la recherche du ganglion sentinelle. Cette dernière est effectuée pour tous les mélanomes ayant une épaisseur ou indice de Breslow supérieur à 0,8 mm. Cette attitude avait été validée par l'étude MSLT-1 qui recommandait en outre de réaliser un curage complémentaire s'il y avait un envahissement ganglionnaire. Cette année, l'étude MSLT-2 a été présentée et publiée (7). Presque 2000 patients atteints d'un mélanome avec un envahissement de leur ganglion sentinelle ont été randomisés entre un curage complémentaire *versus* une surveillance par échographie. La survie liée au mélanome à 3 ans était identique dans les deux groupes (86%). Cependant, le curage complémentaire augmente le taux de contrôle local au niveau du site ganglionnaire à 3 ans : 92% *vs.* 77 % ($p < 0,0001$) mais au prix d'un lymphœdème plus important 24% *vs.* 6%. Dès lors, il n'y a plus d'indication de curage ganglionnaire complémentaire post ganglion sentinelle positif sauf en cas d'envahissement macroscopique de ce dernier, ces patients n'ayant pas été inclus dans l'étude.

Pour les patients atteints d'un envahissement ganglionnaire, soit un stade III, nous pouvons diminuer le risque de rechute et de décès grâce à un traitement adjuvant. En 2016, il avait été montré que l'ipilimumab, un anticorps anti CTLA-4 (un autre point de contrôle immunitaire), pouvait augmenter la survie à 5 ans de 11% des patients atteints d'un mélanome stade III traités par chirurgie mais à haut risque de rechute (65,4% *vs.* 54,4% ; $HR=0,72$; $p=0,001$). Cette année à l'ESMO, les résultats d'une autre étude en situation adjuvante ont été présentés (8). Neuf cent six patients ont été randomisés entre l'administration d'un anticorps anti PD-1, le nivolumab, ou d'un anticorps anti CTLA-4, l'ipilimumab. La survie sans

rechute à 1 an est améliorée de 10% en faveur du nivolumab (71% *vs.* 61% ; $HR=0,65$; $p < 0,0001$) et au prix d'une toxicité beaucoup moins grande. Les anticorps anti PD-1 vont être un des traitements standard des mélanomes de stades III. L'autre traitement standard sera les inhibiteurs MEK associés aux inhibiteurs BRAF pour les patients présentant une mutation BRAF V600. Dans l'étude présentée à l'ESMO et publiée concomitamment, 870 patients ayant un mélanome de stade III en rémission complète post chirurgie ont été randomisés entre la double thérapie ciblée et un placebo (9). La survie sans rechute à 3 ans est augmentée de 19% (58% *vs.* 39% ; $HR=0,47$; $p < 0,001$) et la survie globale à 3 ans de presque 10% (86% *vs.* 77%, $HR=0,57$; $p=0,0006$).

Le traitement standard de la maladie métastatique reste une immunothérapie à base d'anticorps anti PD-1, nivolumab ou pembrolizumab. Pour les patients exprimant une mutation de BRAF V600, une double thérapie ciblée, inhibiteurs BRAF et MEK peut être proposée. La nouveauté en 2017 est de constater que ces médications fonctionnent également et tout aussi bien chez les patients atteints de métastases cérébrales asymptomatiques et ne nécessitant pas de corticoïdes (étude ABC, COMBI-MB). Cependant, presque 60% des patients atteints d'un mélanome métastatique ne répondent pas à une immunothérapie. De nouveaux médicaments bloquant d'autres mécanismes d'immunosuppression sont étudiés. Nous attendons la confirmation de leur activité pour 2018. Le traitement du mélanome métastatique va donc encore évoluer et la survie de nos patients va nettement s'améliorer tout en maintenant une excellente qualité de vie.

FOCUS SUR LES CANCERS DIGESTIFS

Malgré une résection chirurgicale complète de bonne qualité, nombreux cancers digestifs opérés à des stades précoces récidivent dans les premières années de leur suivi. L'administration d'une chimiothérapie en péri- ou post-opératoire permet généralement de diminuer ce risque. Cette année 2017 fut riche en communication et nouveautés dans ce domaine. C'est le cas par exemple des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique opérable, de stade Ib à III, pour lesquels on propose une chimiothérapie périopératoire par ECF (épirubicine, cisplatine, 5-fluorouracile). Les résultats d'une étude de phase II/III comparant ce traitement standard (ECF) à un nouveau schéma de chimiothérapie de type FLOT (5-fluorouracile, leucovorin, oxaliplatine, docétaxel) ont été présentés à l'ASCO en juin 2017. Cette nouvelle combinaison a permis d'augmenter la survie globale de 15 mois

(médiane de survie de 50 mois avec le schéma FLOT *versus* 35 mois avec le schéma standard; $p=0,012$, HR = 0,77) et la survie sans progression de 12 mois (30 *versus* 18 mois; HR 0,75 ; $p=0,001$). Une autre étude, intéressant cette fois-ci les cancers des voies biliaires opérés, a également été communiquée à l'ASCO en 2017. Il s'agissait de l'étude anglaise de phase III BILCAP qui a comparé l'administration d'une chimiothérapie par capecitabine pendant 6 mois, à une surveillance simple, chez 447 patients opérés d'un cancer des voies biliaires, toute origine confondue (vésicule biliaire, cholangiocarcinome intra- ou extra-hépatique). Les résultats ont montré une amélioration de la survie globale, avec une médiane de survie atteignant 53 mois *versus* 36 mois pour les patients sans traitement (HR 0,75 ; $p= 0,028$). Le profil de toxicité était tout à fait acceptable et connu avec cette molécule utilisée régulièrement pour le traitement d'autres cancers. Enfin, les résultats tant attendus de la collaboration internationale IDEA (*International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy*) évaluant la durée du traitement adjuvant du cancer du côlon ont été dévoilés l'an dernier. Ils sont sujets à nombreux débats. Depuis l'étude MOSAIC publiée en 2004, les patients opérés d'un cancer du côlon de stade III reçoivent un traitement adjuvant par FOLFOX (5-fluorouracile et oxaliplatine) pendant 6 mois. Ce traitement permet de réduire la mortalité de 20%. Même s'il est souvent bien toléré, il existe un risque non négligeable de neuropathie sensitive liée à l'oxaliplatine, potentiellement irréversible. L'étude IDEA a évalué la non-infériorité de 3 mois de chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine (FOLFOX ou XELOX, au choix de l'investigateur) par rapport aux 6 mois standard. Pour que l'étude soit positive, l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) de l'hazard ratio (HR) pour la non-infériorité de la survie sans maladie à 3 ans devait être inférieur à 1,12. Ce travail de grande ampleur a inclus 12834 patients, répartis dans six études prospectives de phase III. Les résultats portant sur l'ensemble de la population de l'étude se sont malheureusement révélés négatifs (IC95% HR = 1,00-1,15). L'analyse de sous-groupes a cependant identifié un groupe de patients pouvant bénéficier d'une chimiothérapie pendant 3 mois. Il s'agissait des patients avec une tumeur T1-3/N1 traités par XELOX pendant trois mois (IC95%, HR 0.85). Comme attendu, la toxicité neurologique de grade 3 était nettement moindre chez les patients traités pendant 3 mois (16% *versus* 3% pour les patients traités par Folfox ; $p<0,001$).

Cette année 2017 a également été marquée par l'avènement de l'immunothérapie en oncologie digestive. Deux études de phase II/III ont en effet montré des résultats très encourageants avec l'utilisation d'anti PD-1 dans le traitement des

néoplasies œsogastriques avancées. Tout d'abord, l'étude Attraction 2 qui a comparé un traitement par nivolumab à l'administration d'un placebo, chez 493 patients asiatiques atteints d'un cancer de la jonction œsogastrique/estomac non opérable, et pré-traités par au moins deux lignes de chimiothérapie (7). Le nivolumab a permis de doubler la survie à un an, et d'augmenter significativement la médiane de survie globale (5.26 mois *versus* 4.14 mois, HR 0.63, $p<0.001$). L'étude Keynote 059 est la deuxième étude de phase II, dont la cohorte 1 (259 patients, non asiatique) traitée par pembrolizumab, a montré des taux de réponse objective intéressants, avec des durées de réponse prolongées, comparable à celle de l'étude asiatique Attraction 2. À ce jour, l'expression de PD-L1 ne semble pas être un biomarqueur prédictif de la réponse à l'immunothérapie pour ce type de cancer.

Certains cancers digestifs ou non-digestifs, présentent une anomalie génétique particulière, appelée instabilité des microsatellites (MSI). Ce statut MSI est lié à une déficience d'un des systèmes de réparation de l'ADN, le MMR (*Mismatch Repair*). Ces tumeurs ont la particularité de présenter une charge mutationnelle élevée. La première étude à avoir montré l'efficacité de l'immunothérapie dans ce type de tumeur a été publiée en 2015. On y observait des taux de réponse objective de 40% pour le traitement des cancers colorectaux métastatiques MSI traités par pembrolizumab, alors qu'aucune réponse objective n'était observée dans la cohorte de patients présentant un cancer colorectal MSS (microsatellite stable). Ces résultats ont été confirmés en 2017 dans des études de phase II ayant testé d'une part le pembrolizumab dans des cancers MSI métastatiques (primitifs variés : colon, endomètre, estomac etc.), et d'autre part le nivolumab dans des cancers colorectaux MSI de stade IV (11,12). Les résultats observés sont assez exceptionnels en terme de réponse objective, contrôle de la maladie, survie sans progression et survie globale, chez des patients généralement lourdement pré-traités. A titre d'exemple, on a pu observer des cancers du pancréas et des voies biliaires en réponse complète après un traitement par pembrolizumab ! À l'instar des réponses à l'immunothérapie dans les autres cancers, les réponses étaient souvent très prolongées. En pratique, l'instabilité des microsatellites ne représente qu'un petit pourcentage des cancers digestifs (Tableau 1) mais mérite certainement d'être recherchée actuellement dans notre pratique clinique au vu de l'efficacité importante de l'immunothérapie dans ce sous-groupe de tumeur.

Tableau 1 : Fréquence de l'instabilité des microsatellites dans les cancers digestifs

Cancer	Fréquence de MSI
Cancer colorectal	12-17%
Cancer de l'estomac	8-37%
Carcinome hépatocellulaire	0-18%
Cancer du pancréas	0-13%
Cholangiocarcinome intra-hépatique	10%
Cancer de la vésicule biliaire	0-42%
Ampullome malin	0-22%

selon Yuza K et al . Oncotarget. 2017, Vol. 8, (No. 67), pp: 112103-112115

FOCUS SUR LES CANCERS UROLOGIQUES

L'abiraterone, inhibiteur de la synthèse des androgènes, associé à la prednisone et à la castration par agoniste de la LHRH, améliore le devenir des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible. Deux larges études randomisées de phase 3 (Latitude et Stampede) ont évalué cette association en comparaison avec la castration seule.

L'étude Latitude a inclus 1199 patients présentant au moins 2 parmi 3 facteurs de mauvais pronostic : score de Gleason ≥ 8 , présence de ≥ 3 métastases osseuses, présence d'une métastase viscérale mesurable. Après un suivi médian de 30,4 mois, un bénéfice significatif a été observé en faveur du bras Abiraterone + castration vs. placebo + castration en termes de survie globale (médiane non atteinte vs. 34,7 mois ; HR=0,62 ; P<0,001), de survie sans progression et de délai avant un évènement osseux symptomatique.

L'étude Stampede a inclus 1917 patients atteints d'un cancer de prostate localement avancé ou métastatique qui débutaient un traitement par castration au long cours. Un avantage a également été observé dans le bras abiraterone + castration vs. castration seule en termes de survie globale (survie à 3 ans : 83% vs. 76% ; HR=0,63 ; P<0,001) et de survie sans progression.

Les effets secondaires de grade ≥ 3 étaient plus fréquents dans les bras Abiraterone + castration vs. castration seule (63% vs. 48% dans l'étude Latitude, 47% vs. 33% dans l'étude Stampede), dont l'hypertension artérielle, l'hypokaliémie et l'élévation des transaminases (13,14).

Une évaluation de la qualité de vie dans l'étude Latitude démontre un avantage significatif en faveur de l'association abiraterone – agoniste de la LHRH, notamment concernant la douleur et la fatigue.

L'abiraterone rejoint donc la chimiothérapie par docetaxel comme option thérapeutique dans cette indication. Une comparaison prospective de deux bras de l'étude Stampede (castration vs. castration + docetaxel et castration vs. castration + abiraterone) a porté sur 566 patients atteints d'un cancer de prostate localement avancé ou métastatique hormonosensible (dont 189 patients traités par docetaxel et 377 traités par abiraterone). Après un suivi médian de 4 ans, la survie globale n'était pas significativement différente mais la survie sans progression était meilleure pour l'Abiraterone (HR=0,65). La fréquence d'effets secondaires de grade ≥ 3 était semblable avec des profils de toxicité différents. Des marqueurs prédictifs de la réponse aux inhibiteurs du signal androgénique et à la chimiothérapie seront nécessaires pour déterminer la séquence ou la combinaison thérapeutique la plus efficace. Le choix sera également guidé par le profil du patient, sa préférence, voire par le coût du traitement (3300 € par mois pour l'abiraterone) et sa durée (4 mois pour le docetaxel, indéfinie pour l'abiraterone).

Le pembrolizumab s'impose comme traitement de 2^{ème} ligne du cancer urothélial métastatique en progression après chimiothérapie à base de platine. L'étude Keynote 045 (phase 3 randomisée, 542 patients inclus) a évalué dans cette indication le Pembrolizumab en comparaison à la chimiothérapie choisie par l'investigateur (paclitaxel, docetaxel ou

vinflunine). Un bénéfice significatif a été observé dans le bras pembrolizumab vs. le bras chimiothérapie en termes de survie globale (médiane 10,3 mois vs. 7,4 mois ; HR=0,73 ; P=0,002) et de taux de réponse objective (21,1% vs. 11,4% ; P=0,001). Ce bénéfice était indépendant du degré d'expression de PD-L1 sur la tumeur. Les réponses obtenues dans le bras Pembrolizumab étaient plus durables (durée médiane non atteinte après un suivi de 14,1 mois). La survie sans progression n'était pas significativement différente. Les effets secondaires de grade ≥ 3 étaient moins fréquents dans le bras Pembrolizumab vs. le bras chimiothérapie (15,0% vs. 49,4%). Les effets secondaires les plus fréquents liés au Pembrolizumab étaient : prurit, fatigue, nausées, diarrhée et dysthyroïdies (15). Avec ce profil de toxicité plus favorable, le pembrolizumab apparaît comme un traitement mieux adapté à cette population de patients souvent plus âgés, présentant des fragilités et des comorbidités.

L'association Nivolumab (anti PD-1) + Ipilimumab (anti CTLA-4) pourrait bientôt devenir le traitement standard de 1^{ère} ligne du carcinome rénal à cellules claires métastatique, en particulier pour les patients à risque intermédiaire ou élevé. L'étude Checkmate 214 (phase 3 randomisée, 1096 patients inclus) a évalué cette immunothérapie combinée (Nivolumab + Ipilimumab pour 4 cures puis Nivolumab toutes les 2 semaines) en comparaison au Sunitinib (4 semaines sur 6). Après un suivi de 17,5 mois, un avantage significatif a été observé en faveur de l'immunothérapie combinée vs. le Sunitinib en termes de taux de réponse globale (41,6% vs. 26,5% ; P<0,0001, dont 9,4% vs. 1,2% de réponses complètes), de durée médiane de la réponse (non atteinte vs. 18,2 mois) et de survie globale (médiane non atteinte vs. 26 mois, HR=0,63 ; P<0,0001) chez les patients à risque intermédiaire ou élevé selon le score IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*). La survie sans progression n'était pas significativement différente. Le bénéfice de l'immunothérapie combinée était significativement plus important en cas d'expression de PD-L1 $\geq 1\%$ sur la tumeur vs. PD-L1 $< 1\%$, en termes de taux de réponse globale et de survie sans progression. Chez les patients à risque favorable, le taux de réponse globale et la survie sans progression étaient meilleurs dans le bras Sunitinib. Les effets secondaires de grade ≥ 3 étaient plus fréquents dans le bras Sunitinib vs. Nivolumab + Ipilimumab (63% vs 54%).

RÉFÉRENCES

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, *et al.* KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375:1823-1833.
2. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, *et al.* PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Nov 16;377:1919-1929.
3. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, *et al.* Biomarkers France contributors. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet.* 2016 Apr 2; 387:1415-1426.
4. Ribociclib Extends Survival in HR+ Breast Cancer. *Cancer Discov.* 2017 Dec 11. 10.1158/2159-8290.
5. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, *et al.* Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 13;377(2):122-131.
6. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.511
7. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, *et al.* Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Jun 8;376(23):2211-2222.
8. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, *et al.* Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *NEJM*; Published online September 10, 2017.
9. Long GV, Hauschild A, Santinami M, *et al.* Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9;377(19):1813-1823.
10. Kang YK, Boku N, Satoh T, *et al.* Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Dec 2;390(10111):2461-2471.
11. Le DT, Durham JN, Smith KN, *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017 Jul 28;357(6349):409-413.
12. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, *et al.* Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):1182-1191.
13. Fizazi K, Tran N, Fein L, *et al.* Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377: 352-60.
14. James ND, de Bono JS, Spears MR, *et al.* Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med.* 2017; 377: 338-51.
15. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, *et al.* Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1015-1026.

MÉDECINE GÉNÉRALE

24, 25, 26
mai 2018

Jeudi 24 mai

Vendredi 25 mai

CHIRURGIE BARIATRIQUE

- » Pour qui, pour quoi ?
- » Complications et adaptations diététiques
- » Table ronde

UROLOGIE

- » Cancer de la prostate : traitement moderne
- » Lithiase rénale : comment éviter la récurrence ?
- » Troubles fonctionnels urinaires

LES URGENCES (Ethique)

- »
- » Session AMA (Détails prochainement)
- »

LA HANCHE

- » Examen clinique
- » Tendinopathie
- » Quand opérer ?

PÉDIATRIE

- » Mon bébé a mal au ventre et régurgite
- » Mon enfant a de la fièvre
- » Mon enfant a les fesses rouges

LES E-OUTILS (Ethique)

- »
- » Session AMA (Détails prochainement)
- »

INFECTIOLOGIE

- » Quand arrêter l'antibiotique ?
- » Traiter le VIH en 2018
- » VIH/hépatites : prévention post exposition

GASTROENTÉROLOGIE

- » Crohn et RCUH : quelles stratégies thérapeutiques ?
- » Maladie coeliaque : le vrai, le faux
- » La NASH en 2018

Samedi 26 mai

OUTILS DIAGNOSTIQUES

- » ECG pour les nuls
- » Prescrire et interpréter les tests biologiques
- » Cancers : quel dépistage pour quel patient ?

NEUROLOGIE

- » AVC : du contemplatif à l'interventionnel
- » Maladie de Parkinson : stratégie thérapeutique
- » Polyneuropathie : à quoi penser ?

SAVE THE DATE

UCL Bruxelles

Auditoires cliniques
Roi Baudouin B
Avenue Mounier
1200 Bruxelles

**Programme détaillé et inscriptions
prochainement**

Informations :

[http://sites.uclouvain.be/ecu-ucl/
secretariat-ecu@uclouvain.be](http://sites.uclouvain.be/ecu-ucl/secretariat-ecu@uclouvain.be)



Louvain Medical est la revue médicale mensuelle de l'École de médecine de l'Université catholique de Louvain (UCL)

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

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

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

SOUSSION DES ARTICLES

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

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

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

ARTICLES

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

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

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

Il comprendra

- Un résumé circonstancié de 200-250 mots maximum structuré reprenant les points essentiels et/ou messages clés de l'article. Cet abstract sera la vitrine de l'article dans les bases de données internationales. Une version anglaise conforme à la version française doit être fournie.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre de manière courte et télégraphique (petit encadré) à deux questions en français et en anglais : 1. Que savons-nous à ce propos ? What is already known about the topic? 2. Que nous apporte cet article? What does this article bring up for us?

DIRECTIVES AUX AUTEURS

- Un encart de « **Recommandations pratiques** » de 3,4 lignes, en fin de texte.
- Les **tableaux, graphiques et figures** suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.
- Les **photos** devront être enregistrées sous format JPG, Gif, Tiff, sur une résolution de 300 DPI.

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

- **Coordonnées des auteurs**

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

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

- **Cas cliniques**

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

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

LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

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

On ne mentionnera que les six premiers auteurs suivis de *et al.* en italique.

Exemple :

Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med.* 2014; 133 (9): 634-638.
Citations de livres : Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.
Citations de chapitres : Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

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

DROITS D'AUTEUR

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

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

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

PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

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

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

CONFLITS D'INTÉRÊTS

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

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans
Rédacteur en chef
de la revue Louvain Médical

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Les manuscrits doivent être transmis par email à la rédaction :

isabelle.istasse@uclouvain.be



Louvain Médical is the monthly medical review of the medical school of the Université catholique de Louvain (UCL).

GUIDELINES FOR AUTHORS

Louvain Médical is the monthly medical review (published in paper form and online in 10 editions per year) of the medical school of the Université catholique de Louvain (UCL).

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

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

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

ARTICLE SUBMISSION

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

PEER-REVIEW PROCESS AND ACCEPTANCE OF ARTICLES

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

ARTICLES

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

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

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

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

It will include

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

GUIDELINES FOR AUTHORS

- It is to contain a “Practical Recommendations” insert of three to four lines at the end of the text.
- The tables, graphs and figures followed by their legends are to be reproduced on separate pages.
- Photos are to be saved in JPG, GIF or TIFF format in 300 dpi resolution.
NB: images taken from the internet will not be of good quality.
- Author contact details
Authors should include both first and last names (in full) as well as their professional contact details (department and institution).
For the corresponding author, the full address should be included (with telephone number and email address).
- Clinical case reports
Clinical case reports will only be accepted for publication if they provide an up-to-date and practical summary of a clinical problem of general interest introduced and illustrated by a concise clinical vignette. The abstract should summarize the general content of the manuscript and its relevant messages without detailing the clinical vignette.

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

REFERENCES

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

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

Only the first six authors are to be cited followed by *et al.* in italics.

Exemple :

Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med.* 2014; 133 (9): 634-638.
Citing books: Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.
Citing chapters: Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

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

COPYRIGHT

The author is responsible for indicating and citing all sources.

The author is responsible for using scientifically-recognized sources.

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

PROTECTING PATIENT PRIVACY

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

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

CONFLICTS OF INTEREST

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

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Manuscripts must be submitted by email to the editing team :

isabelle.istasse@uclouvain.be