

JUIN-JUILLET-AOÛT 2014

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



Louvain médical

PROCLAMATION : 177^e promotion

SPORT ET TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE

ANESTHÉSIE : récurrences de cancer

CAS CLINIQUES : Diagnostics méconnus
- syndrome CADASIL
- syndrome cannabinoïde

CARTE BLANCHE : à propos du cholestérol

ONCOLOGIE MÉDICALE :
25 ans de clinique,
thérapeutique et recherche sur le cancer

Pradaxa[®]

dabigatran etexilate



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

www.louvainmedical.be



Sommaire
Juin, juillet
et août 2014

ÉDITORIAL

LE LOUVAIN MÉDICAL ET LA PROMOTION DES MÉDECINS 2014

C. Hermans 375

ACTUALITÉ FACULTAIRE

UNE JOURNÉE 2014 INOUBLIABLE POUR LES JEUNES DIPLOMÉS DE LA 177^e PROMOTION DES MÉDECINS DE L'UCL

D. Vanpee, S. Clément de Cléty,
A. Kartheuser, D. Thillaye du Boullay 376

FLASH ECU-UCL

CONGRES ECU-UCL DES 22, 23 ET 24 MAI 2014: UN GRAND CRU !

P. Hainaut 380

ARTICLES ORIGINAUX

PRÉEXCITATION VENTRICULAIRE (WOLFF-PARKINSON-WHITE) ET ARYTHMIES EN GÉNÉRAL DANS LE CONTEXTE D'UNE PRATIQUE SPORTIVE

V. Hamoir, A. Dubois, A. Nebhi, G. Di Prinzio,
J-L. Ronveau, J-Y. Tricquet, L. Labaki 381

UNE SEULE DOSE PEROPÉRATOIRE DE KETOROLAC POUR PRÉVENIR LES RÉCIDIVES DE CANCER : SERAIT-CE TROP SIMPLE ?

P. Forget, M. De Kock 391

CAS CLINIQUES

CADASIL (ARTÉRIOPATHIE CÉRÉBRALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE AVEC INFARCTUS SOUS-CORTICAUX ET LEUCOENCÉPHALOPATHIE) : DÉMARCHES DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES APPROPRIÉES

G. Verstraete, F. London, P. Laloux, Y. Vandermeeren 397

VOUS AVEZ DIT SYNDROME CANNABINOÏDE ?

X. Muschart, J. Flament 403

CARTE BLANCHE

RÉPONSE DU BELGIAN SOCIETY OF ATHEROSCLEROSIS/BELGIAN LIPID CLUB À L'ÉMISSION DE "QUESTIONS À LA UNE" INTITULÉE "LE CHOLESTÉROL, FAUX PROBLÈME OU VRAI BUSINESS"

O. Descamps, J. Ducobu 407

COMITÉ D'HONNEUR

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

D. LAMY
▶ Président de l'AMA-UCL

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

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

S. GRANDJEAN
▶ Président du Cercle Médical St-Luc

RÉDACTION

Rédacteur en chef ▶ C. HERMANS
Rédacteur en chef adjoint ▶ A. PASQUET

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

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

Administrateurs :

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

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

- Étudiants Bacs et Masters 45 € TVAC
- Jeunes promus et Maccs 55 € TVAC
- Médecins 90 € TVAC

COORDINATION DE L'ÉDITION

ISABELLE ISTASSE

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

▶ J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

www.louvainmedical.be

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

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

ÉDITEUR RESPONSABLE

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

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com



**CENTRE DU CANCER
ET D'HÉMATOLOGIE**

Cliniques universitaires SAINT-LUC | UCL Bruxelles

**Centre du cancer et d'hématologie
25 ANS D'ONCOLOGIE MÉDICALE**

ÉDITORIAL :

« L'ONCOLOGIE MÉDICALE : HIER, AUJOURD'HUI ET DEMAIN »

M. Symann, J.P. Machiels 409

**LA VÉRITABLE HISTOIRE DE LA CANCÉROLOGIE À L'UNIVERSITÉ
CATHOLIQUE DE LOUVAIN : DE L'INSTITUT DU CANCER À
LOUVAIN AU CENTRE DU CANCER ET D'HÉMATOLOGIE DES
CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC: PRESQUE UN SIÈCLE !**

M. Hamoir 411

**LA GÉNOMIQUE EN CANCÉROLOGIE EXPLIQUÉE À
L'OMNIPRATICIEN**

Fr. Duhoux, M. Vikkula 417

**THÉRAPIES CIBLÉES ANTICANCÉREUSES ET MÉDECINE
PERSONNALISÉE : PROMESSES ET ÉCUEILS**

J.L. Canon, J.P. Machiels, M. Symann 423

**LE TRAITEMENT MÉDICAL DU CANCER DU SEIN :
LE CARREFOUR DE TOUS LES PROGRÈS**

Fr. Duhoux, M. Bertière 431

L'ENVOI DE L'IMMUNOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE

N. van Baren, J.-F. Baurain, P.G. Coulie 435

**LA RECHERCHE CLINIQUE EN ONCOGÉRIATRIE :
MYTHE OU RÉALITÉ ?**

Fr. Cornélis 443

INFORMATIONS FACULTAIRES 451-452

Directives 455

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

www.louvainmedical.be



CAS CLINIQUES
ONLINE

CAS CLINIQUES ONLINE*

INFECTION AIGÜE À CYTOMÉGALOVIRUS, THROMBOSE VEINEUSE PORTALE, EMBOLIE PULMONAIRE

L. Montfort www.louvainmedical.be

POLLICISATION DE L'INDEX EN CAS D'HYPOPLASIE SÉVÈRE DU POUCE: À PROPOS D'UN CAS

G. El Houry, O. Barbier www.louvainmedical.be

ANALYSE DE LA COURSE D'UN PATIENT AMPUTÉ ÉQUIPÉ D'UNE PROTHÈSE À LAME

J.-M. Vanmarsenille, E. Pitrebois, E. Verbraeken, G. Mauroy,
D. De Jaeger, PA Willems www.louvainmedical.be



* Pour découvrir nos articles en ligne, rendez-vous sur notre site : www.louvainmedical.be
Cliquez ensuite sur l'onglet "Rubriques" et enfin sur le sous-menu "Cas Cliniques"

Ou rendez-vous directement à cette adresse :

<http://www.louvainmedical.be/index.php/fr/rubriques/cas-cliniques>



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

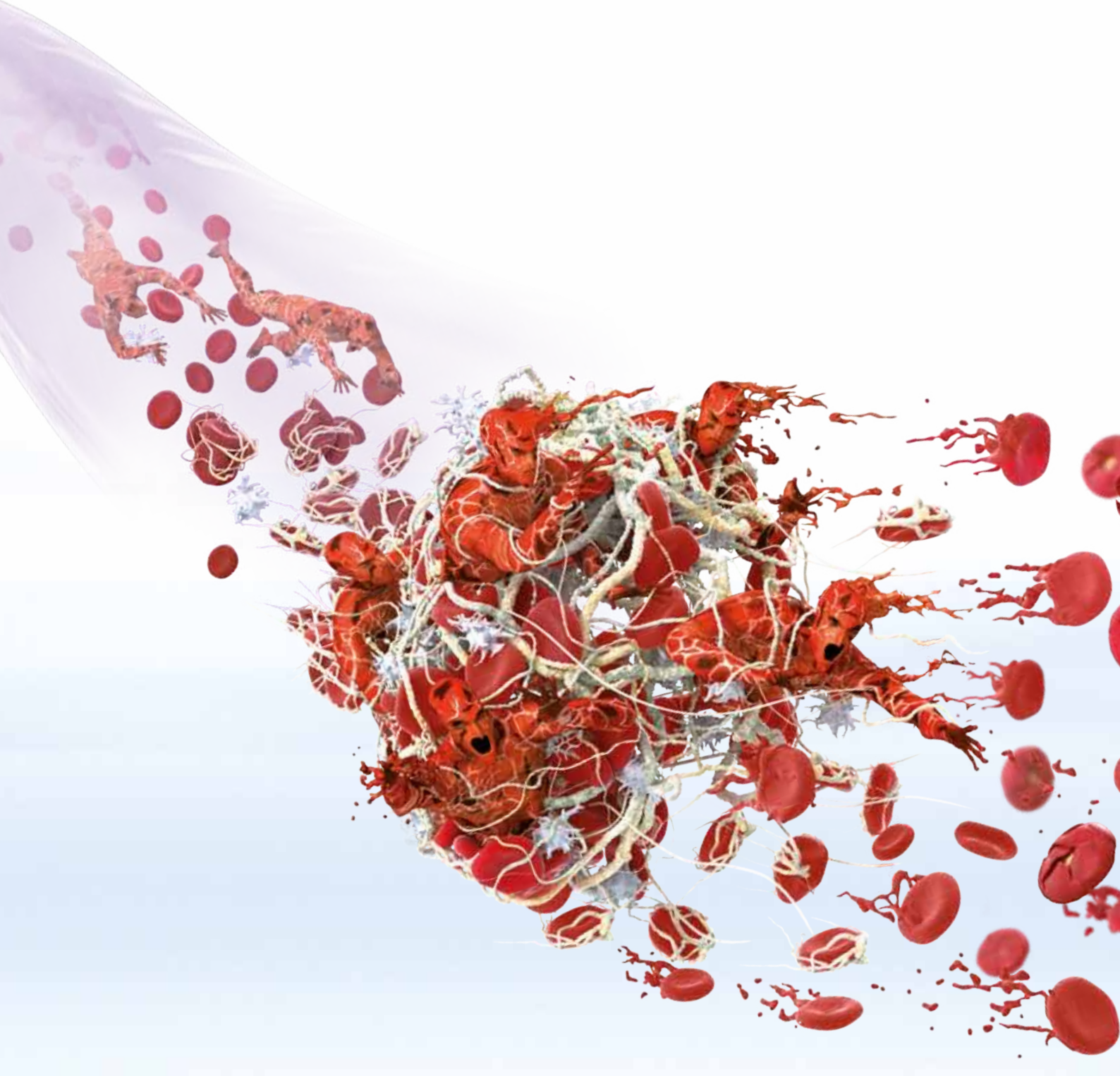
Lettre d'information à destination des médecins généralistes et spécialistes, la Luc@rne est une fenêtre sur l'actualité des Cliniques universitaires Saint-Luc. Innovations, projets de recherche et événements scientifiques y sont relatés à travers des articles rédigés en collaboration avec des spécialistes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

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



Xarelto[®]

rivaroxaban



► **PRÉEXCITATION VENTRICULAIRE (WOLFF-PARKINSON-WHITE) ET ARYTHMIES EN GÉNÉRAL DANS LE CONTEXTE D'UNE PRATIQUE SPORTIVE**

V. Hamoir, A. Dubois, A. Nebhi, G. Di Prinzio,
J-L. Ronveau, J-Y. Tricquet, L. Labaki

Louvain Med. 2014; 133 (6): 381-390

La décision d'autoriser une pratique sportive doit être bien réfléchiée. Des recommandations internationales existent pour nous y aider. Toutefois chaque situation est spécifique et nécessite une attention particulière avec une anamnèse et un examen clinique classiques et orientés. Un ECG systématique est vivement recommandé. D'autres examens sont parfois indiqués en fonction du bilan initial. L'attitude à adopter en cas d'arythmie ou de situation arythmogène est discutée en développant plus la préexcitation ventriculaire (Wolff-Parkinson-White) où les recommandations orientent souvent d'emblée vers une attitude invasive.

► **UNE SEULE DOSE PEROPÉRATOIRE DE KETOROLAC POUR PRÉVENIR LES RÉCIDIVES DE CANCER : SERAIT-CE TROP SIMPLE ?**

P. Forget, M. de Kock

Louvain Med. 2014; 133 (6): 391-395

L'accélération périopératoire de la croissance des tumeurs est associée à des phénomènes inflammatoires. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, en particulier le kétorolac, sont des pistes à explorer pour améliorer le pronostic des patients.

► **CADASIL (ARTÉRIOPATHIE CÉRÉBRALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE AVEC INFARCTUS SUBCORTICAUX ET LEUCOENCÉPHALOPATHIE) : DÉMARCHES DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES APPROPRIÉES**

G. Verstraete, F. London, P. Laloux,
Y. Vandermeeren

Louvain Med. 2014; 133 (6): 397-402

CADASIL, acronyme pour « Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy ») est la cause héréditaire la plus commune d'AVC menant progressivement à une démence vasculaire. Ce case-report illustre cette pathologie souvent sous-diagnostiquée, à laquelle il faut songer surtout en l'absence de facteur de risque cardiovasculaire. Nous rapportons le cas d'un patient de 62 ans admis pour antécédents d'AVC et AIT multiples et démence progressive. L'IRM cérébrale révéla de nombreuses anomalies typiques du CADASIL. La physiopathologie de cette artériopathie génétique, sa prise en charge et l'intérêt des examens complémentaires sont discutés en regard des données récentes de la littérature.

► **VOUS AVEZ DIT SYNDROME CANNABINOÏDE ?**

X. Muschart, J. Flament

Louvain Med. 2014; 133 (6): 403-405

Nous présentons un cas de syndrome cannabinoïde caractérisé par cette triade: consommation chronique et quotidienne de cannabis, douleur abdominale chronique et nausées-vomissements cycliques. Ce syndrome est méconnu et donc sous diagnostiqué. Les examens complémentaires sont inutiles dans le cas où le patient répond à certains critères spécifiques. Le traitement consiste en l'arrêt de la consommation de cannabis.



**CENTRE DU CANCER
ET D'HÉMATOLOGIE**

Cliniques universitaires SAINT-LUC | UCL Bruxelles

**Centre du cancer et d'hématologie
25 ANS D'ONCOLOGIE MÉDICALE**

► **LA VÉRITABLE HISTOIRE DE LA CANCÉROLOGIE À L'UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN : DE L'INSTITUT DU CANCER À LOUVAIN AU CENTRE DU CANCER ET D'HÉMATOLOGIE DES CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC: PRESQUE UN SIÈCLE !**

M. Hamoir

Louvain Med. 2014; 133 (6): 411-415

En 1923, la mise à disposition de radium en Belgique permet à Joseph Maisin de se voir confier la tâche de traiter les patients cancéreux, à Louvain. Joseph Maisin va obtenir l'autorisation de construire un le premier Institut du cancer en Belgique. Inauguré en 1927, il a la vocation d'être un « Comprehensive Cancer Center ». Avec la constitution de l'Union Internationale contre le Cancer (UICC) en 1934, J. Maisin donne à l'Institut une dimension internationale.

En 1964, Henri Maisin lui succède et mène en 1978 le transfert de Louvain aux Cliniques universitaires Saint-Luc à Bruxelles. L'Institut du Cancer est transformé en Service des Tumeurs et de Radiothérapie. Il faudra attendre plus de 20 ans avant que la création d'un Centre multidisciplinaire de cancérologie redevienne une nécessité.

L'histoire de la chimiothérapie commence avec la découverte de l'action des moutardes azotées à la fin de la seconde guerre mondiale. La chimiothérapie anticancéreuse prend son essor.

À l'Université catholique de Louvain, Le Ludwig Institute for Cancer Research (LICR) s'installe en 1978, hébergé par l'« Institute of Cellular Pathology ». L'Onco-logie Médicale va voir le jour en 1978 avec la nomination de Michel Symann comme « Associate medical director » du LICR et l'ouverture des lits de recherche aux Cliniques universitaires Saint Luc. En 1988, l'unité d'Oncologie clinique est officialisée. En 1995, le service d'oncologie médicale est créé avec Michel Symann comme premier chef de service.

En 2000, le Centre du Cancer est officiellement inauguré, basé sur le concept de structure regroupant au sein d'un hôpital académique général les compétences et les infrastructures nécessaires à la prise en charge des patients atteints de cancer.

► **LA GÉNOMIQUE EN CANCÉROLOGIE EXPLIQUÉE À L'OMNIPRATICIEN**

Fr. Duhoux, M. Vikkula

Louvain Med. 2014; 133 (6): 417-421

Nous aborderons dans cet article les techniques génétiques les plus récentes dans les domaines constitutionnel et somatique, au départ d'exemples concrets ayant trait au cancer du sein. Le séquençage de nouvelle génération permet d'étudier rapidement et simultanément un grand nombre de gènes. Cette technique s'applique aussi bien aux domaines constitutionnel que somatique. Dans ce dernier domaine, on utilise également entre autres les microarrays d'ARN messager et les techniques d'analyse épigénétique. Ces techniques ont permis de mettre en évidence une grande hétérogénéité intra-tumorale, mais aussi des similitudes insoupçonnées entre différents types tumoraux.

► **THÉRAPIES CIBLÉES ANTICANCÉREUSES ET MÉDECINE PERSONNALISÉE : PROMESSES ET ÉCUEILS**

J.L. Canon, J.P. Machiels, M. Symann

Louvain Med. 2014; 133 (6): 423-429

L'espoir d'aboutir à une prise en charge thérapeutique individualisée est né avec la caractérisation d'anomalies génétiques et moléculaires propres aux cancers et objets de thérapies ciblées disponibles en nombre croissant. Certaines sont associées à des biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement permettant de sélectionner les patients les plus susceptibles de bénéficier de cette approche. Ces progrès sont le fruit d'avancées technologiques dans le séquençage des gènes, réalisables aujourd'hui dans des délais compatibles avec la pratique clinique. Toutefois de nombreux défis restent à relever : réussir l'implémentation clinique des avancées des techniques de séquençage, triompher de l'hétérogénéité intratumorale, surmonter la résistance aux traitements ciblés, innover dans le domaine des essais cliniques de nouvelles molécules ou de combinaisons d'agents ciblés entre eux ou avec les classiques drogues cytotoxiques.

► LE TRAITEMENT MÉDICAL DU CANCER DU SEIN : LE CARREFOUR DE TOUS LES PROGRÈS

Fr. Duhoux, M. Berlière

Louvain Med. 2014; 133 (6): 431-434

Le cancer du sein est une maladie fréquente, dont le taux de survie ne cesse de croître grâce non seulement au dépistage mais aussi à des traitements de plus en plus efficaces, que ce soit en situation adjuvante ou métastatique. Dans cet article, nous aborderons brièvement les grandes lignes du traitement des différents sous-types de cancer du sein: les luminaux A et B, HER2 positif et triple négatif. Nous aborderons entre autres les inhibiteurs du cycle cellulaire et de mTOR, les traitements ciblant HER2 et les inhibiteurs de PARP.

► L'ENVOL DE L'IMMUNOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE

N. van Baren, J.-F. Baurain, P.G. Coulie

Louvain Med. 2014; 133 (6): 435-440

L'immunothérapie du cancer se distingue des traitements classiques en oncologie (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie) par le fait qu'elle cible non pas les cellules cancéreuses, mais agit sur le système immunitaire du patient cancéreux, en essayant de stimuler son action contre la tumeur. Nous savons que les patients cancéreux montrent des réponses lymphocytaires T spontanées contre des antigènes présents sur leur tumeur, et nous comprenons mieux pourquoi ces réponses ne parviennent pas à contrôler la progression tumorale, du moins chez les patients avancés. Plusieurs approches thérapeutiques sont développées: les vaccinations par antigènes tumoraux, le transfert adoptif de lymphocytes T anti-tumoraux amplifiés ex vivo, et les anticorps immunostimulants. Des progrès thérapeutiques très prometteurs ont été obtenus récemment, en particulier en terme de réponses prolongées. L'immunothérapie est en passe de trouver une place de choix dans l'arsenal thérapeutique en oncologie.

► LA RECHERCHE CLINIQUE EN ONCOGÉRIATRIE : MYTHE OU RÉALITÉ ?

Fr. Cornélis

Louvain Med. 2014; 133 (6): 443-450

Le vieillissement de la population des pays développés laisse prévoir une augmentation importante du nombre de patients âgés atteints de cancer au cours des prochaines décennies.

Outre une collaboration étroite entre les équipes de gériatrie et d'oncologie, la qualité de la prise en charge de ces patients est conditionnée par l'existence de données scientifiques validées spécifiquement pour cette population.

Or, jusqu'il y a peu, la représentation des malades âgés cancéreux dans les essais cliniques était faible, d'où un manque cruel de lignes de conduite pour étayer leur prise en charge.

Heureusement, depuis quelques années, le nombre d'études cliniques spécifiquement dédiées aux malades âgés cancéreux est en croissance continue.

Cet article passe en revue les principaux axes de développement actuel de la recherche en oncogériatrie.



► INFECTION AIGÛ À CYTOMÉGALOVIRUS, THROMBOSE VEINEUSE PORTALE, EMBOLIE PULMONAIRE

L. Montfort

L'association d'une thrombose veineuse et d'une primo infection à CMV ne paraît pas fortuite. Nous rapportons deux cas, une embolie pulmonaire et une thrombose portale, d'évolution rapidement favorable sous anticoagulant et respectivement associés à la prise d'une contraception orale et d'une mutation hétérozygote du facteur V de Leiden. Les mécanismes physiopathologiques rapportés dans la littérature sont multiples : atteinte endothéliale, activation plaquettaire, génération d'anticorps anti phospholipides et stimulation de la formation de thrombine.

Mots-clés

Infection CMV, thrombose portale, embolie pulmonaire

► POLLICISATION DE L'INDEX EN CAS D'HYPOPLASIE SÉVÈRE DU POUCE: À PROPOS D'UN CAS

G. El Khoury, O. Barbier

La pollicisation consiste à transférer un doigt pour créer un nouveau pouce fonctionnel. C'est le traitement de choix dans la reconstruction des hypoplasies sévères du pouce. Nous rapportons le cas d'une pollicisation de l'index chez un enfant de 17 mois ayant une hypoplasie de type IV selon Blauth. L'apparence de la nouvelle main est bien acceptée par les parents. Le nouveau pouce est fonctionnel, avec cependant une diminution de l'amplitude de mouvement et de la force musculaire par rapport à l'état normal. Pour pouvoir bien informer et guider leurs patients, il est important que les pédiatres soient familiers avec les modalités de ce traitement.

Mots-clés

Hypoplasie du pouce, pollicisation, cas clinique

► ANALYSE DE LA COURSE D'UN PATIENT AMPUTÉ ÉQUIPÉ D'UNE PROTHÈSE À LAME

J.-M. Vanmarsenille, E. Pitrebois, E. Verbraeken, G. Mauroy, D. De Jaeger, PA Willems

L'appareillage d'un patient amputé est complexe sur le plan technique et nécessite une réadaptation adaptée. Rares sont les amputés dont l'appareillage permet la reprise d'activités sportives. Dans le présent article, nous présentons le cas d'un adulte actif amputé traumatique au niveau du genou. Celui-ci a pu bénéficier d'une prothèse classique mais également d'une prothèse à lame qui lui a permis de reprendre la course à pied. Une analyse biomécanique a été effectuée de manière à mieux comprendre les caractéristiques de cette course.

Mots-clés

Amputation, course, réadaptation, prothèse à lame

COVERAM[®]

COVERSYL[®] PLUS

COVERSYL[®]

Preterax[®]



Louvain Médical

TRANSMETTRE DES CONNAISSANCES PAR LE BIAIS D'ARTICLES SCIENTIFIQUES ORIGINAUX ET D'ACTUALITÉS

Outil indispensable à votre formation
Partenaire de votre carrière

CONTACT

Isabelle.Istasse@uclouvain.be

Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
B-1200 Bruxelles – Belgique
Tél. : 02-764 52 65 – Fax : 02-764 52 80

ABONNEMENT 2014

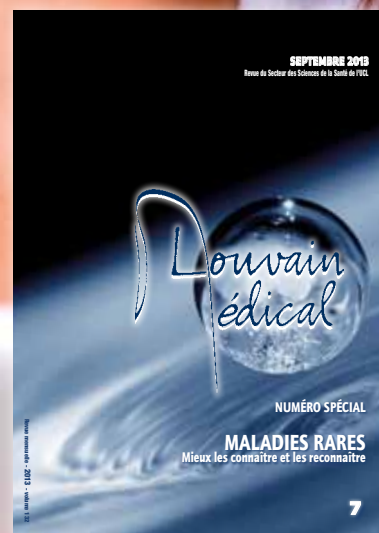
Etudiants 45 € TVAC

Maccs 55 € TVAC

L'accès «espace abonné» online
est gratuit pour les étudiants
et les assistants de 1^{re} et 2^e année

Médecins 90 € TVAC

Revue ET accès « espace abonné »
online avec login
et mot de passe



UN SITE INTERNET PRATIQUE
INTERACTIF, PERSONNEL

www.louvainmedical.be

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



LE LOUVAIN MÉDICAL ET LA PROMOTION DES MÉDECINS 2014

C.HERMANS

Ce numéro de juin du Louvain Médical vous parviendra quelques jours après la proclamation 2014 des médecins de l'UCL, un événement auquel notre revue s'est étroitement associée en apportant son soutien à l'organisation d'une cérémonie d'une exceptionnelle qualité et surtout en offrant à chaque nouveau promu une publication récente et une invitation d'abonnement.



Bien au-delà de la proclamation, c'est tout au long de l'année académique que le Louvain Médical se positionne comme un outil de formation et d'information scientifique médicale de qualité.

La revue s'adresse sans aucun doute à nos étudiants. En attestent, les multiples initiatives en cours motivées par ce souci de satisfaire et de répondre aux multiples attentes d'un jeune lectorat :

- ▶ une stratégie éditoriale favorisant les articles didactiques et de synthèse
- ▶ un libre accès au site web pour les étudiants et les assistants
- ▶ l'identification explicite par un logo des articles à valeur didactique ajoutée
- ▶ l'opportunité pour les étudiants de soumettre au cours de leur formation leur propre contribution, que ce soit sous forme de case-report, de résumés de mémoires cliniques ou de porto-folios, d'articles de synthèse
- ▶ l'intégration dans le comité éditorial d'un représentant des étudiants afin de faire entendre la voix des auditoires



- ▶ une ouverture de la revue vers des articles tantôt généraux tantôt hautement spécialisés, couvrant toutes les disciplines, sans restriction
- ▶ la valorisation du contenu du Louvain Médical comme source et support d'informations de qualité pour les cours et les préparations aux examens
- ▶ le souci d'ouverture vers des disciplines moins connues et des problématiques sociétales avec lesquelles les futurs médecins doivent se familiariser



Même si cette liste n'est pas exhaustive, elle démontre la volonté et le souhait renouvelé chaque mois du comité éditorial, des auteurs et des experts, de produire une revue de qualité contribuant à l'éducation scientifique des médecins tout au long de leur formation jusque leur promotion et bien au-delà. Au titre de rédacteur en chef, j'é mets en effet le souhait que nombreux seront les jeunes promus qui, au-delà de juin 2014, apporteront et communiqueront leur soutien et leur confiance au Louvain Médical.

Professeur Cédric HERMANS
Rédacteur en Chef

UNE JOURNÉE 2014 INOUBLIABLE POUR LES JEUNES DIPLOMÉS DE LA 177^e PROMOTION DES MÉDECINS DE L'UCL



Le samedi 28 juin 2014, plus de 70 professeurs et enseignants et plus de 1500 invités, parents, familles et amis, ont entouré et acclamé les 292 jeunes promus de la 177^{ème} Promotion des Médecins de l'UCL en présence du Recteur.

Les anciens étudiants de Namur ont été honorés par la présence du Doyen, le Professeur Bernard Mase-reel, et de plusieurs enseignants de la Faculté de Médecine ; ceux de Mons l'ont été par la présence de la Vice-Doyenne de la Faculté de Médecine, le Professeur Laurence Ris.



La journée a commencé par une messe préparée et chantée par les étudiants, et concélébrée par l'Abbé Claude Lichtert, aumônier du site de Louvain-en-Woluwe et enseignant en Médecine, et l'Abbé Guibert Terlinden, aumônier des Cliniques universitaires Saint-Luc.



Le grand rassemblement de plus de 350 étudiants et enseignants en toges, sur la Grand Place de Louvain-la-Neuve pour la traditionnelle photo de promo-



tion a impressionné les nombreux parents et invités présents. L'introduction des toques et des toges, plébiscitée par les étudiants eux-mêmes, a donné tout à la fois un caractère plus solennel et plus festif à cette journée académique. La tradition du port de toques et toges est en fait née en Europe aux XII et XIIIèmes siècles, a été maintenue dans de nombreux pays anglo-saxons tandis qu'elle disparaissait dans nos pays. Elle revient de plus en plus en Europe, dans plusieurs universités du pays et même dans plusieurs facultés de notre Université.



Après un mot d'accueil du Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine Dentaire, la cérémonie a débuté par la conférence du Docteur Thierry Janssen, Médecin promu de l'UCL et diplômé en urologie aux Cliniques universitaires Saint-Luc. Le conférencier



s'est adressé avec beaucoup d'émotions aux futurs « soignants » avec plusieurs messages forts sous le titre « Présence à soi, présence à l'autre : la clé d'une relation thérapeutique réussie ».



Après avoir été solennellement proclamé par le Président du Jury, le Professeur Alex Kartheuser, chacun des 292 jeunes promus a été félicité individuellement par le Recteur de l'UCL, le Professeur Bruno Delvaux, le Vice-Recteur du Secteur des Sciences de la Santé, le Professeur Jacques Melin et le Doyen de la



Faculté de Médecine et Médecine Dentaire, le Professeur Dominique Vanpee. Chacun a ensuite reçu son diplôme provisoire avant d'être photographié. Cette photo a permis de fixer les visages remplis de bonheur, de joie et de fierté. Les parents et amis de chaque promu devaient être animés des mêmes émotions.

Dès la fin de la Proclamation, les jeunes médecins ont prêté ensemble le serment d'Hippocrate devant tous les témoins présents.



Au cours de la cérémonie de proclamation, 8 étudiants ont été récompensés pour leurs travaux cliniques et de recherche par la remise de 6 prix. Le prix de l'Académie Royale de Médecine de Belgique a été remis par le Professeur Jacques Melin, Vice-Président de l'Académie, celui de l'Ecole de Médecine par le Professeur Stéphan Clément de Cléty, Président de l'Ecole, celui du Centre académique de Médecine Générale par le Docteur Didier Thillaye du Boullay, Président du Centre, celui des Cliniques universitaires Saint-Luc par Monsieur Renaud Mazy, Administrateur délégué des Cliniques, celui du CHU de Dinant-Godinne - UCL Namur par le Professeur Patrick De Coster, Directeur général du CHU, et enfin celui de l'Ordre des Médecins du Brabant francophone par le Docteur Jacques Machiels, Président de l'Ordre.

Trois films-vidéo avaient été préparés par les étudiants ; ils avaient comme thème les cours magistraux et cliniques, les stages intra et extra-muros et la vie estudiantine. La vidéo sur les stages internationaux aux 4 coins du monde, sans aucun doute un des points forts de la cérémonie, a été très acclamée et représente une formidable image d'ouverture de notre Faculté et de notre Université sur le monde.

Trois discours traditionnels ont aussi ponctué et marqué la cérémonie : celui de l'Association des Médecins Alumni de l'UCL (AMA-UCL), celui des étudiants et celui du Recteur. La cérémonie s'est clôturée par l'instant magique et tant attendu du lancer des toques.

Cette cérémonie qui a eu lieu dans le cadre prestigieux de l'Aula Magna de Louvain-la-Neuve restera un moment de vie inoubliable pour tous ces jeunes arrivés au terme de 7 longues années d'études de médecine.

Une réception conviviale propice à une rencontre entre enseignants, jeunes promus, parents et familles, a clôturé cette longue et belle journée de proclamation 2014.



Une brochure, agrémentée de photos et reprenant le programme détaillé de la cérémonie, a été remise à tous les participants de la Proclamation 2014 et est aussi disponible sur le site de l'UCL. Les responsables des organes principaux du site de Louvain-en-Woluwe et des deux hôpitaux universitaires y ont chacun exprimé un message pour les jeunes promus et leurs familles. Tous les étudiants de Master 4 de l'année académique 2013-2014 ainsi que les 8 lauréats des différents prix y sont cités. Le serment d'Hippocrate





prêté par les jeunes promus en séance ainsi qu'un très beau texte écrit par les étudiants y sont associés. Enfin tous ceux qui ont soutenu ce bel évènement de la Proclamation 2014 sont cités et remerciés.

Grâce au soutien de l'AMA-UCL, la cérémonie a pu être entièrement filmée. Un reportage photos et vidéos complet de la proclamation ainsi que la traditionnelle photo de promotion avec enseignants et étudiants peuvent être consultés sur le site de l'UCL : <http://www.uclouvain.be/471100.html> et seront offerts à chaque jeune promu sous forme d'un DVD.



Tout cela n'aurait pu voir le jour sans un long travail préparatoire de tout un comité d'organisation et le soutien de nombreux mécènes. Grâce à leur participation intense, exprimée par la voix de leurs quatre représentants, à la préparation, à la conceptualisation et à la réalisation de cet évènement, les étudiants ont fait de cette fête, leur fête.



La Faculté de Médecine et Médecine Dentaire invite d'ores et déjà ses professeurs et enseignants à la proclamation de la 178ème Promotion des Médecins de l'UCL qui aura lieu **le samedi 27 juin 2015 à l'Aula Magna** de Louvain-la-Neuve.

Professeur DOMINIQUE VANPEE,
*Doyen de la Faculté de Médecine
et Médecine Dentaire*

Professeur STÉPHAN CLÉMENT de CLÉTY,
Président de l'Ecole de Médecine

Professeur ALEX KARTHEUSER,
*Directeur de l'Administration des Stages
Président du Jury de Master 4*

Docteur DIDIER THILLAYE du BOULLAY,
*Président du Centre Académique
de Médecine Générale
Secrétaire du Jury Master 4*

CONGRES ECU-UCL DES 22, 23 ET 24 MAI 2014

UN GRAND CRU !



Vous avez été très nombreux à répondre à l'invitation de l'ECU (Enseignement Continu Universitaire) – UCL, lors du récent congrès annuel sur le site de Louvain-en-Woluwe.

Le congrès élargi cette année à 5 demi-journées a permis à de nombreux orateurs talentueux de vous offrir des synthèses de qualité dans les domaines de la thérapeutique, la cardiologie, l'oncologie, la gynécologie, la gastro-entérologie, la dermatologie, l'allergologie et la rhumatologie. Les exposés et les riches échanges qui ont suivi ont eu une portée pratique, directement exploitable dans la vie professionnelle.

Le congrès fut l'occasion de publier un numéro spécial du Louvain Médical, le plus épais jamais édité grâce aux compléments d'informations que les orateurs ont voulu partager. Les exposés ont également été podcastés pour permettre aux participants de revisiter certaines présentations via internet.

La participation de nombreux jeunes collègues de Médecine Générale témoigne de l'intérêt suscité par ce type d'événement.

Comme à l'accoutumée, l'ambiance s'est voulu cordiale et conviviale.

Nous tenons à remercier particulièrement nos sponsors -les sociétés AstraZeneca, Bayer, Boehringer, Janssen, Apotex, Pfizer et Daiichi dont le soutien a permis la bonne tenue de cette réunion.

Je souhaite également remercier tous les collègues de la Commission de l'ECU de même que tous les orateurs.



Pr. Philippe HAINAUT
Responsable académique de l'ECU-UCL

PRÉEXCITATION VENTRICULAIRE (WOLFF-PARKINSON-WHITE) ET ARYTHMIES EN GÉNÉRAL DANS LE CONTEXTE D'UNE PRATIQUE SPORTIVE

V. Hamoir¹, A. Dubois², A. Nebhi¹, G. Di Prinzio², J-L. Ronveau³, J-Y. Tricquet¹, L. Labaki¹

La décision d'autoriser une pratique sportive doit être bien réfléchie. Des recommandations internationales existent pour nous y aider. Toutefois chaque situation est spécifique et nécessite une attention particulière avec une anamnèse et un examen clinique classiques et orientés. Un ECG systématique est vivement recommandé. D'autres examens sont parfois indiqués en fonction du bilan initial. L'attitude à adopter en cas d'arythmie ou de situation arythmogène est discutée en développant plus la préexcitation ventriculaire (Wolff-Parkinson-White) où les recommandations orientent souvent d'emblée vers une attitude invasive.

INTRODUCTION

La décision d'autoriser ou de contre-indiquer une pratique sportive n'est pas toujours facile à prendre. Il faut être particulièrement vigilant dans ce domaine qui concerne des personnes de différents âges qui s'estiment souvent, a priori, en bonne santé.

Les accidents cardiaques, lors de la pratique d'un sport, ne sont heureusement pas très fréquents en proportion du nombre d'adeptes mais chaque fois ils nous interpellent, surtout chez les plus jeunes.

Le problème peut être complexe en cas de détection ou de suspicion d'arythmie ou lors de la découverte d'une anomalie à l'électrocardiogramme (ECG) chez une personne pratiquant ou souhaitant pratiquer une activité physique. Nous allons tenter de faire le point à partir d'un exemple rencontré récemment.

PRÉEXCITATION VENTRICULAIRE

1. Le cas clinique

Une jeune personne de 18 ans, de sexe féminin, se présente en consultation de cardiologie afin de savoir si elle peut pratiquer un sport. Son médecin traitant et elle-même se posent la question car on a parlé d'un souffle cardiaque dans la petite enfance. Elle signale tout au plus une dyspnée d'effort légère, non inquiétante. L'examen clinique est normal. L'échographie cardiaque ne décèle pas d'anomalie mais l'ECG (Figure 1) met en évidence une préexcitation ventriculaire qui était jusqu'alors méconnue. Elle n'a jamais ressenti jusqu'à présent de palpitations ou de malaises. Dans le cadre d'une telle découverte fortuite, peut-on autoriser toutes activités physiques, seulement certaines ou faut-il les déconseiller?

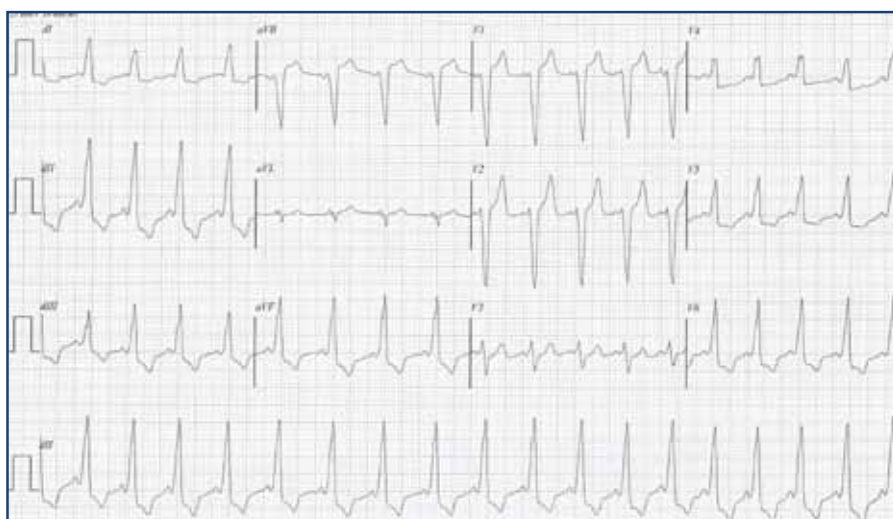


Figure 1 ► Tracé ECG: préexcitation ventriculaire: délai auriculo-ventriculaire (espace P-R) court et empâtement initial du pied du complexe ventriculaire (onde delta).

2. Quelques définitions et risques liés à l'existence d'une préexcitation ventriculaire

- Les niveaux auriculaire et ventriculaire sont normalement isolés électriquement l'un de l'autre par les anneaux fibreux des valves mitrale et tricuspide, sauf au niveau du nœud auriculo-ventriculaire (nœud AV) d'Aschoff-Tawara qui permet la transmission électrique habituelle.

Il y a préexcitation ventriculaire lorsque les ventricules sont dépolarisés totalement ou partiellement plus précocement que si l'influx électrique atrial suivait la voie de conduction nodale normale. Le type le plus fréquent de préexcitation est réalisé par la présence d'une bandelette de tissu musculaire (appelée voie accessoire ou faisceau de Kent) établissant une jonction supplémentaire véloce reliant directement une oreillette à un ventricule, constituant ainsi un véritable court-circuit à conduction électrique plus rapide que le nœud AV. L'existence d'une telle connexion auriculo-ventriculaire induisant une préexcitation électrique ventriculaire détermine un aspect particulier au niveau de l'ECG, qualifié d'aspect électrocardiographique de Wolff-Parkinson-White (WPW) ou pattern WPW. A noter que dans environ 10 % des cas, coexistent plusieurs voies accessoires chez un même individu.

Le syndrome de Wolff-Parkinson-White (syndrome WPW) est quant à lui défini par la présence d'arythmies paroxystiques chez un patient ayant à l'ECG un pattern WPW (1).

- La prévalence de la préexcitation à l'ECG au sein de la population générale varie de 0,1 à 0,3 % et n'est pas différente dans la population sportive (1, 2). Cela signifie que chaque année, on découvre environ 4 nouveaux cas dans une population de 100000 habitants. Cet aspect de WPW peut apparaître chez plusieurs membres d'une même famille, dans une ou plusieurs générations successives et il peut être associé, en particulier, à une cardiomyopathie obstructive. On estime que les parents du 1^{er} degré ont un risque au moins 4 fois plus élevé d'être atteints que dans la population générale avec une incidence plus élevée de voies accessoires multiples (1, 3). La prévalence du WPW est plus élevée chez l'enfant car la préexcitation ventriculaire peut disparaître spontanément, souvent avant l'âge de 12 ans.

- Les arythmies liées au syndrome WPW incluent les tachycardies par réentrée auriculo-ventriculaire (réentrée AV) orthodromiques ou antidromiques, la fibrillation atriale (FA) ou le flutter auriculaire et rarement la fibrillation ventriculaire (FV). Les tachycardies par réentrée AV sont les plus fréquentes mais en cas de préexcitation de type WPW, la densité extrasystolique atriale est souvent plus élevée qu'habituelle-

ment et le risque de développer de la FA ou du flutter est plus important que dans la population générale.

- Le danger le plus important d'un WPW consiste en la survenue d'accès de FA ou de flutter auriculaire en présence d'une voie accessoire à conduction ultra-rapide. Il peut en résulter une fréquence ventriculaire très élevée parfois à 300/min ou plus, les impulsions atriales n'étant plus soumises à la conduction décrementielle protectrice du nœud AV et étant insuffisamment bloquées au niveau de la voie accessoire trop perméable. Cette réponse ventriculaire ultra-rapide peut mener à une syncope et même à une FV et être responsable d'une mort subite cardiaque (MSC). Ce risque réel n'est pas fréquent mais ne peut être négligé.

Environ un tiers des patients WPW (2) développe un jour de la FA ou du flutter auriculaire. La survenue d'une FA en cas de WPW peut être favorisée par l'existence d'une vulnérabilité atriale accrue ou de propriétés électriques particulières des veines pulmonaires (4, 5) mais son déclenchement peut aussi être provoqué par un épisode de tachycardie par réentrée AV. La distension auriculaire pendant la tachycardie jointe à l'instabilité électrique due à la fréquence rapide peut effectivement prédisposer les oreillettes à la fibrillation.

Le risque de MSC en cas de préexcitation ventriculaire est estimé entre 0,15 et 0,20 % mais est plus élevé, atteignant 2,2 %, chez les personnes symptomatiques. Il est donc surtout le fait de faisceaux accessoires à conduction très rapide avec période réfractaire antérograde courte, classiquement inférieure à 250 msec (6).

Certains critères non invasifs peuvent, s'ils sont présents, être en faveur d'une voie accessoire peu rapide et ainsi plaider pour sa bénignité, à savoir pour un très faible risque de MSC. Cela n'exclut pas le risque de tachycardie par réentrée AV ni celui de FA mais dans ce dernier cas l'arythmie est considérée comme ayant peu de risques de dégénérer en FV (1). Ces éléments sont :

- ▶ un aspect de préexcitation intermittente spontanément en rythme sinusal sur l'ECG simple (faire un long tracé en 12 dérivations simultanées si possible) ou au Holter (en choisissant des dérivations où les ondes delta de préexcitation sont bien visibles) ;
- ▶ ou surtout la disparition abrupte du pattern WPW quand la fréquence cardiaque s'accélère à l'effort. Il s'agit du meilleur indicateur non invasif de bénignité (1) mais cela peut parfois être difficile à bien distinguer car la stimulation sympathique induite par l'effort raccourcit classi-

quement le temps de conduction au niveau du nœud AV.

Ces éléments sont toutefois rarement présents. À ceux-ci on peut encore ajouter les tests médicamenteux comme le blocage de la préexcitation par l'injection intraveineuse d'ajmaline ou de procainamide (1) mais de tels tests doivent être réalisés avec précautions dans un environnement approprié permettant une éventuelle réanimation.

Il faut aussi signaler que ni les tests pharmacologiques ni l'aspect éventuel de WPW intermittent ne permettent de juger du comportement de la voie accessoire dans des circonstances comme l'effort (plus encore en compétition), l'émotion, l'anxiété ou la prise d'excitants, situations où le tonus sympathique augmente ce qui peut favoriser un raccourcissement de la période réfractaire de la voie accessoire et dès lors accroître le risque rythmique.

3. Conduite à tenir devant la découverte d'un WPW chez une personne souhaitant pratiquer un sport

Les attitudes en cas de découverte d'un WPW dans ce contexte peuvent *a priori* être les suivantes :

- interdire tous sports ;
- proposer de limiter les activités physiques ;
- proposer des examens complémentaires non invasifs ;
- proposer des examens complémentaires dont une étude électrophysiologique cardiaque pour déter-

miner les caractéristiques anatomiques (localisation, multiplicité éventuelle) et électriques du faisceau accessoire et pour essayer d'évaluer le risque d'arythmie atriale ;

- proposer une étude électrophysiologique cardiaque en y associant d'emblée une ablation (si faisabilité).

Quelle décision prendre et en fonction de quels critères?

La position de la société européenne de cardiologie (ESC) (2) est résumée dans le tableau 1.

Les recommandations européennes et américaines diffèrent quelque peu (2, 7, 8) quant à l'attitude à adopter.

- Selon l'ESC (2, 8), tous les patients doivent subir une évaluation complète de leurs risques avec au moins anamnèse, examen clinique, ECG, échocardiographie (pour exclure une anomalie structurelle cardiaque associée telle une cardiopathie hypertrophique ou une anomalie d'Ebstein) et également d'emblée une étude électrophysiologique invasive.

- Pour les Américains, selon les recommandations de la 36^{ème} conférence de Bethesda (7, 8), les examens complémentaires doivent au moins comprendre un ECG à 12 dérivations, un test d'effort (pour recherche d'arythmie inducible et voir si disparition brusque de la préexcitation à l'effort) et une échocardiographie. Un enregistrement Holter avec activités physiques peut être un complément utile. Une étude électrophysiologique n'est ici jugée indispensable qu'en cas de symptômes (maaises importants, syncopes,

Tableau 1 principales recommandations en cas de WPW, adaptées de l'ESC (2)

Arythmie/anomalie	Evaluation de base	Critères / situation	Recommandations pour les sports
Préexcitation ventriculaire et a) tachycardie par réentrée AV (TRAV) b) FA ou flutter c) préexcitation asymptomatique	a, b, c) Anamnèse, Examen clinique, ECG, Echo, EEP	a, b) Ablation nécessaire et si pas de récurrence > 3 mois après ablation et pas d'autre affection cardiaque c) Ablation recommandée mais non imposée	a, b) Après ablation, tous sports autorisés si les conditions sont bien respectées. c) chez patients non ablatés, asymptomatiques et à faible risque (après tests non invasifs et invasifs), sports autorisés sauf ceux qui sont considérés comme étant à risque accru en cas de syncope (cf. tableau 2).

ECG : électrocardiogramme à 12 dérivations, Echo : échocardiographie, EEP : étude électrophysiologique cardiaque

FA : fibrillation auriculaire, ESC : société européenne de cardiologie

palpitations durables ou rapides). Toutefois une telle étude est quand même conseillée chez les patients asymptomatiques qui souhaitent pratiquer des sports de niveau modéré à élevé (Tableau 2).

- Selon les deux sociétés scientifiques, en cas de voie accessoire jugée à risque lors de l'exploration, l'ablation par cathéter est considérée comme nécessaire.

- En cas d'arythmie documentée (tachycardie par réentrée AV, FA ou flutter auriculaire), l'ablation par cathéter est considérée comme le plus souvent nécessaire pour les deux écoles et elle sera alors réalisée habituellement dans le même temps que l'étude électrophysiologique, toujours indiquée dans une telle situation.

- Selon l'ESC, en cas de préexcitation asymptomatique, l'ablation reste recommandée mais elle n'est pas considérée comme impérative.

- Selon l'ESC, chez les patients non ablatés (car refus ou procédure jugée dangereuse), asymptomatiques et considérés comme étant à faible risque après réalisation de tests non invasifs et invasifs, les sports sont autorisés sauf ceux qui sont considérés comme étant à risque accru en cas de syncope (Tableau 2).

- Pour les Américains, il n'y a pas de restriction formelle en cas de pattern WPW asymptomatique, sans anomalie structurale cardiaque, quand le risque est considéré comme faible, même sans réalisation d'une étude électrophysiologique, bien qu'une telle exploration devrait être conseillée en cas de souhait de pratiquer un sport d'intensité modérée à élevée (Tableau 2), en particulier chez les plus jeunes. Cela reste sujet à discussions.

- Pour les Américains la reprise du sport peut être envisagée quatre semaines après une ablation réussie s'il n'y a pas d'autre anomalie et après s'être assuré de l'absence de récurrence. Pour les Européens il faut attendre trois mois après la procédure.

QU'EN EST-IL POUR LES AUTRES ARYTHMIES DÉCOUVERTES OU POTENTIELLES?

La pratique physique régulière a bien sûr des effets bénéfiques sur la santé. Toutefois une pratique sportive intense augmente transitoirement le risque d'accident cardiovasculaire aigu. L'activité physique est l'un des principaux facteurs susceptibles de provoquer une mort subite. La mort subite des jeunes sportifs reste quand même peu fréquente si on la rapporte au grand nombre de sportifs. Son incidence est néanmoins deux fois plus élevée chez les sujets âgés de 12 à 35 ans et sportifs que chez leurs homologues sédentaires (9). Les morts subites non

traumatiques sur les terrains de sport sont dans 85-90 % des cas d'origine cardiovasculaire et sont le plus souvent secondaires à une arythmie cardiaque (9, 10), d'où l'importance d'essayer de déceler les sujets arythmiques ou à risque d'arythmie, d'en établir la dangerosité et de savoir quelle attitude adopter.

La 36^e conférence de Bethesda (7, 8) et le consensus de l'ESC (2, 8) constituent encore aujourd'hui les principales références reconnues concernant les sports de compétition. Leurs recommandations peuvent être transposées avec quelques nuances à toutes les activités physiques d'une certaine intensité.

L'attitude à suivre dépend de l'arythmie elle-même, de son contexte cardiaque, ainsi que de son traitement éventuel mais aussi du type d'activité physique envisagé. Ce dernier point va d'abord être abordé.

1. Classification des activités sportives

Les sports peuvent être classés en fonction de plusieurs critères : selon le niveau de l'élément dynamique, selon l'importance de la contrainte statique, selon le risque encouru en cas de malaise ou de syncope ou encore selon le risque de collision corporelle ou de traumatisme.

La classification la plus utilisée est celle de Mitchell (11), reprise ici avec de légères adaptations (tableau 2).

La composante dynamique (ou isotonique) est définie en termes de pourcentage estimé de la consommation maximale d'oxygène (VO₂ max) mesurée lors d'un test d'effort sur cycloergomètre ou tapis roulant et correspond surtout à un accroissement du débit cardiaque: composante dynamique faible = < 40 % de la VO₂ max; composante dynamique modérée = 40-70 % de la VO₂ max; composante dynamique élevée = > 70 % de la VO₂ max.

La composante statique (ou isométrique) est traduite par le pourcentage estimé de la contraction maximale volontaire (CMV) mesurée comme étant la force musculaire développée lors d'un exercice isométrique contre la résistance d'un capteur de force et résulte essentiellement en une majoration de la tension artérielle: composante statique faible = < 20 % de la CMV; composante statique modérée = 20-50 % de la CMV; composante statique élevée = > 50 % de la CMV.

La notion de compétition doit également être prise en compte et elle doit être considérée comme un élément supplémentaire augmentant en soi le risque d'arythmie, ne fut-ce qu'en raison d'une réaction adrénergique plus importante que lors de la pratique d'activités physiques de loisir. (2, 9, 11)

Tableau 2 Classification des sports, adaptée de Mitchell (11)

	A. Niveau dynamique faible	B Niveau dynamique modéré	C. Niveau dynamique élevé
I. Niveau de contrainte statique faible	Billard Bowling Cricket Curling Golf Pétanque Tir au fusil	Base-ball/Softball* Escrime Tennis de table Volley-ball	Badminton Course à pied (longue distance) Course d'orientation Football* Hockey sur gazon* Marche sportive Ski de fond (classique) Squash/Racquetball Tennis
II. Niveau de contrainte statique modéré	Course automobile* ** Course à moto* ** Equitation* ** Plongeon* ** Tir à l'arc	Course à pied (sprint) Football américain* Jumping Natation synchronisée** Patinage artistique* Rodéo* ** Rugby* Surf* **	Basket-ball* Course à pied (moyenne distance) Hand-ball Hockey sur glace* Hockey type la Crosse canadienne* Natation Ski de fond (free skate)
III. Niveau de contrainte statique élevé	Arts martiaux* Bobsleigh/Luge* ** Gymnastique* ** Escalade Haltérophilie* ** Planche à voile* ** Ski nautique* ** Sports de lancer Voile	Body building* ** Lutte* Planche à roulettes* ** Ski alpin* ** Snowboard* **	Aviron Boxe* Canoë/Kayak Cyclisme* ** Décathlon Patinage de vitesse* ** Triathlon* **

* Danger de collision corporelle ou de traumatisme, ** Risque accru en cas de syncope

La contrainte cardio-vasculaire est donc la moindre (moindre élévation de la TA et du débit cardiaque) pour les activités physiques appartenant à la fois au niveau A et au niveau 1 (case A I). Elle est la plus élevée pour le groupe C III. Elle est modérée-basse pour les activités des cases A II et B I, modérée-moyenne pour celles des cases A III, B II, C I et modérée-haute pour les cases B III et C II.

2. Recommandations pour la pratique d'activités sportives en fonction des arythmies découvertes ou potentielles et des conditions arythmogènes

Les recommandations européennes diffèrent quelque peu des directives américaines publiées la

même année mais globalement les textes sont assez similaires. Une comparaison critique a été effectuée en 2008 par des auteurs européens et américains (8). Les tableaux généraux ci-dessous (tableaux 3a et 3b) résument les propositions européennes avec de légères adaptations. Les recommandations concernant le WPW ont été détaillées auparavant et résumées dans le tableau 1. Elles n'ont dès lors pas été reprises dans ces tableaux généraux.

Si un autre type d'arythmie est rencontré, lors d'une situation différente de celles décrites ou en cas de critères non remplis, l'avis d'un rythmologue est souvent nécessaire.

Tableau 3a Arythmies principales (sauf WPW cf. tableau 2) et recommandations, adaptées de l'ESC (2)

Arythmie/anomalie/manifestation	Evaluation de base	Critères / situation	Recommandations pour les sports
Bradycardie sinusale marquée (<40/min) et/ou pauses sinusales ≥ 3 sec symptomatiques	Anamnèse, Examen clinique, ECG, Effort, Holter de 24 h, Echo	a) si présence de symptômes ¹ b) > 3 mois après disparition des symptômes ¹ sans traitement	a) interruption temporaire des sports b) tous sports autorisés
Bloc AV du 1 ^{er} degré ou du 2 ^{ème} degré, type 1	Anamnèse, Examen clinique, ECG, Effort, Holter de 24 h, Echo	a) si pas de symptômes ¹ ni d'autre affection cardiaque et si disparition du Bloc à l'effort b) dans le cas contraire	a) tous sports autorisés b) évaluation plus approfondie et interruption temporaire des sports
Bloc AV du 2 ^{ème} degré type 2 ou du 3 ^{ème} degré	Anamnèse, Examen clinique, ECG, Effort, Holter de 24 h, Echo, et le plus souvent évaluation plus approfondie	a) si pas de symptômes ¹ ni d'autre affection cardiaque ni d'arythmie ventriculaire induite par l'effort et si la fréquence cardiaque de repos reste > 40 /min b) si symptômes ¹ ou cardiopathie	a) certains sports peuvent être autorisés : ceux à contrainte dynamique ou statique légère à modérée (groupes AI, AII et BI, BII, cfr tableau 2) implantation d'un PM à discuter après évaluation plus approfondie b) implantation d'un PM recommandée
Extrasystoles supraventriculaires	Anamnèse, Examen clinique, ECG, fonction thyroïdienne	a) si pas de symptômes ¹ ni d'autre affection cardiaque ni de dysthyroïdie b) si symptômes ¹ ou suspicion de cardiopathie	a) tous sports autorisés b) évaluation plus approfondie
Tachycardies supraventriculaires paroxystiques : tachycardies par réentrée au niveau du nœud auriculo-ventriculaire (TRNAV) ou tachycardies par réentrée auriculo-ventriculaire (TRAV) orthodromiques (voie accessoire) ou tachycardies atriales ectopiques	Anamnèse, Examen clinique, ECG, Echo, EEP	Ablation recommandée a) pas de récurrence > 3 mois après ablation et pas d'autre affection cardiaque b) si pas d'ablation et TRNAV sporadique, sans autre affection cardiaque, sans conséquences hémodynamiques et sans relation avec l'effort	Ablation recommandée a) tous sports autorisés b) tous sports autorisés (si tous les critères sont présents) sauf sports présentant un risque accru en cas de syncope (cf. tableau 2)
Fibrillation auriculaire (FA) (paroxystique, permanente)	Anamnèse, Examen clinique, ECG, Echo, Effort, Holter de 24 h	a) après FA paroxystique : si pas d'autre affection cardiaque, pas de WPW et rythme sinusal stable > 3 mois b) FA permanente, si pas d'autre affection cardiaque ni de WPW : évaluer la fréquence cardiaque et la fonction VG à l'effort	a) tous sports autorisés b) évaluation au cas par cas; si ACO, éviter en tous cas les sports à danger de collision corporelle (cf. tableau 2)
Flutter auriculaire	Anamnèse, Examen clinique, ECG, Echo, EEP (pour diagnostic de Flutter isthmo-dépendant et ablation)	Ablation nécessaire Si pas de récurrence > 3 mois après ablation, pas de symptômes ¹ , pas d'autre affection cardiaque ni de WPW et sans traitement	Après ablation, tous sports autorisés si toutes conditions remplies; si ACO, éviter en tous cas les sports à danger de collision corporelle (cf. tableau 2)

ECG : électrocardiogramme à 12 dérivations, Echo : échocardiographie, EEP : étude électrophysiologique cardiaque, ACO : anticoagulant oral

¹ Symptômes incluant pré-syncope, étourdissements, syncope, fatigue à l'effort

² situations arythmogènes incluant cardiomyopathies, dysplasies arythmogènes ventriculaires droites, maladies cardiaques ischémiques et canalopathies

Tableau 3b Arythmies principales (sauf WPW cf. tableau 2) et recommandations, adaptées de l'ESC (2) (suite)

Arythmie/anomalie/manifestation	Evaluation de base	Critères / situation	Recommandations pour les sports
Extrasystoles ventriculaires	Anamnèse, Examen clinique, ECG, Echo, Effort, Holter de 24 h (et dans certains cas autres tests requis tels IRM, angiographie coronaire, biopsie myocardique, EEP)	En l'absence de : cardiopathie ou situation arythmogène ² , histoire familiale de mort subite, symptômes ¹ , relation avec efforts, ESV denses et/ou polymorphes et/ou fréquents doublets avec intervalle R-R court	Si toutes conditions remplies, tous sports autorisés
Tachycardie ventriculaire non soutenue (TVNS) : ≥ 3 battements ventriculaires successifs et < 30 secondes.	Anamnèse, Examen clinique, ECG, Echo, Effort, Holter de 24 h et dans certains cas autres tests tels IRM, angiographie coronaire, biopsie myocardique, EEP	En l'absence de : cardiopathie ou situation arythmogène ² , histoire familiale de mort subite, symptômes ¹ , relation avec efforts, fréquents épisodes de TVNS avec intervalle R-R court	Si toutes conditions remplies, tous sports autorisés
Tachycardie ventriculaire (TV) lente (< 100/min ou rythme idio-ventriculaire accéléré), TV bénigne fasciculaire, TV bénigne infundibulaire droite.	Anamnèse, Examen clinique, ECG, Echo, Effort, Holter de 24 h (et dans certains cas autres tests dont IRM, EEP pour certitude diagnostique et éventuelle ablation)	Si certitude diagnostique et en l'absence de : cardiopathie ou situation arythmogène ² , histoire familiale de mort subite, symptômes ¹ , épisodes de TV maligne	Tous sports autorisés sauf ceux avec un risque accru en cas de syncope (cf. tableau 2). Ablation recommandée en cas de TV bénigne fasciculaire ou infundibulaire droite
Syncope	Anamnèse, Examen clinique, ECG, Echo, Effort, Holter de 24 h, Tilt test (et dans certains cas EEP surtout si association à palpitations)	a) neurocardiogénique b) arythmique ou liée à une cardiopathie	a) tous sports autorisés sauf ceux présentant un risque accru en cas de syncope (cf. tableau 2) b) en fonction de l'arythmie ou de la cardiopathie
Syndrome du QT long	Anamnèse, Examen clinique, ECG, biologie (ionogramme...), (Effort, Holter de 24 h, tests génétiques)	Syndrome du QT long démontré	Pas de sports de compétition (ni d'activités physiques importantes) même en l'absence d'évènement rythmique majeur suspecté.
Syndrome de Brugada	Anamnèse, Examen clinique, ECG, test de provocation si nécessaire (tests génétiques)	Syndrome de Brugada démontré	Pas de sports de compétition (ni d'activités physiques importantes)
Pace Maker (PM) implanté	Anamnèse, Examen clinique, ECG, Echo, Effort, Holter de 24 h	Si accélération normale de la fréquence cardiaque à l'effort, pas d'arythmies significatives, fonction cardiaque normale	Certains sports peuvent être autorisés : ceux à contrainte dynamique légère à modérée et statique légère (groupes A1 et B1), sauf ceux à danger de collision corporelle (cf. tableau 2)
Défibrillateur implanté (DI)	Anamnèse, Examen clinique, ECG, Echo, Effort, Holter de 24 h	Si absence de TV maligne, fonction cardiaque normale, au moins 6 mois après l'implantation	Certains sports peuvent être autorisés : ceux à contrainte dynamique légère à modérée et statique légère (groupes A1 et B1), sauf ceux à danger de collision corporelle (cf. tableau 2)

ECG : électrocardiogramme à 12 dérivations, Echo : échocardiographie, EEP : étude électrophysiologique cardiaque, IRM : imagerie par résonance magnétique nucléaire

¹ Symptômes incluant pré-syncope, étourdissements, syncopes, fatigue à l'effort

² situations arythmogènes incluant cardiomyopathies, dysplasies arythmogènes ventriculaires droites, maladies cardiaques ischémiques et canalopathies

Avant de donner une autorisation à la pratique d'un sport, il faut au moins une bonne anamnèse, un examen clinique détaillé, un ECG à 12 dérivations et certains autres examens selon l'anomalie détectée ou suspectée.

- L'anamnèse est importante et doit comporter une enquête familiale fouillée (morts subites, cardiopathies et situations arythmogènes familiales ...). Il faut bien sûr aussi rechercher des pathologies extracardiaques (épilepsie, asthme, troubles psychiatriques...) Il faut bien s'enquérir de symptômes comme des palpitations, des malaises, des syncopes, des précordialgies, une fatigue anormale, une dyspnée, en particulier à l'effort. En cas de syncope, il faut une description claire et précise de la perte de connaissance : circonstances, brutalité, durée, récupération, symptômes d'accompagnement (surtout cardiaques et neurologiques). Il faut connaître les médications éventuellement prises et bien questionner sur l'hygiène de vie, la prise d'excitants ou de substances dopantes.

- L'examen clinique est également essentiel et ne doit pas se limiter à un simple examen cardio-vasculaire consciencieux. Sur le plan général, il ne faut pas oublier la prise de la tension artérielle aux 2 bras et dans différentes positions. Il faut être attentif aux aspects pulmonaire, neurologique et musculo-squelettique. Dans le contexte des arythmies il faut aussi, entre autres, bien rechercher des signes objectifs de prise d'excitants, de drogues ou de produits dopants, rechercher des traces éventuelles d'injections ...

- L'intérêt de l'ECG simple, de repos, est démontré. Il permet la détection de 60% des sujets à risque potentiel contre 3 à 6% pour un examen clinique seul (9, 12, 13, 14). Il devrait donc être systématique. Il est utilement complété par un ECG long tracé en 12 dérivations simultanées. La découverte d'une anomalie à l'ECG doit conduire à des explorations complémentaires, tout en sachant que les faux positifs ne sont pas rares chez des sportifs sains, en particulier de haut niveau. D'autre part il faut garder à l'esprit qu'une anomalie électrocardiographique peut parfois précéder de plusieurs mois ou quelques années la manifestation de l'affection cardiaque (15), en particulier en ce qui concerne les troubles de la repolarisation. Il y a donc lieu de demeurer prudent et attentif dans ce cas même si le bilan complémentaire s'avère initialement rassurant et prévoir une surveillance au long cours de ces personnes.

Si l'ECG est bien interprété, les faux négatifs dans la détection des pathologies cardiovasculaires potentiellement létales sont relativement rares, estimées à environ 5% (9, 12, 13, 16, 17, 18). Ils peuvent se rencontrer en cas d'expression phénotypique retardée d'une anomalie génétique, d'où la nécessité de répéter l'ECG au moins jusqu'à l'âge adulte. Ils peuvent

aussi concerner des pathologies sans expression au niveau de l'ECG de repos comme certaines coronaropathies et en particulier les anomalies congénitales de naissance et/ou de trajet des artères coronaires, la tachycardie ventriculaire catécholergique, les valvulopathies débutantes et les maladies de l'aorte dont le syndrome de Marfan. Ces deux derniers exemples montrent bien qu'un examen clinique rigoureux est indispensable et doit toujours accompagner la pratique systématique de l'ECG (9).

- En cas d'arythmies suspectées ou démontrées, le test d'effort et l'échographie cardiaque sont, en dehors de l'ECG de repos, les examens complémentaires les plus réalisés. Ces examens sont essentiels en cas de symptômes, d'anamnèse familiale suspecte, d'anomalie à l'examen clinique ou à l'ECG de base, du suivi de certaines cardiopathies, de présence d'au moins deux facteurs de risque, de pratique compétitive et/ou d'âge supérieur à 35 ans. Après 35ans, les coronaropathies deviennent les étiologies principales des accidents cardiaques survenant lors de la pratique sportive (9, 12, 19), d'où une attention particulière à la recherche d'une ischémie myocardique d'effort alors. Il faut bien sûr respecter les contre-indications habituelles des tests d'effort.

- Un enregistrement Holter d'au moins 24 heures est également souvent recommandé en cas d'arythmies découvertes ou suspectées ou de conditions arythmogènes.

- Une biologie générale est un complément souvent utile (en particulier: ionogramme, hormones thyroïdiennes dans le domaine des arythmies, mais aussi: glycémie, fonction rénale, lipidogramme, uricémie, fonction thyroïdienne, tigelette urinaire, pour déterminer l'aptitude aux sports de manière générale).

En cas de découverte ou de suspicion d'une cardiopathie sous-jacente (cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée, valvulopathie...), d'une insuffisance coronarienne, d'une autre maladie, d'une anomalie génétique (par exemple syndrome de Marfan), une mise au point complémentaire doit le plus souvent être effectuée et d'autres critères et recommandations sont alors d'application (2, 19).

Il faut noter qu'en cas de tachycardie ventriculaire (TV) maligne, non reprise dans les tableaux 3a et 3b, la compétition sportive (ou activités physiques importantes) est bien sûr contre-indiquée et cela le plus souvent définitivement (2). Sont incluses dans le groupe «TV malignes»: les TV soutenues (≥ 30 secondes), les TV polymorphes, les TV de type «torsades de pointes» et la FV.

Enfin, la question la plus importante à garder toujours à l'esprit, est celle de la bénignité ou non du trouble rythmique. Le but principal du bilan n'est pas de dé-

terminer l'aptitude mais essentiellement de rechercher des éventuelles contre-indications à la pratique sportive.

CONCLUSIONS

Les arythmies posent problème quant à l'autorisation de pratiquer un sport. Nous avons tous en tête des exemples de mort subite chez de jeunes sportifs qui nous interpellent et nous incitent à la prudence. Le sport est souvent bénéfique mais il existe des contre-indications à respecter. Les certificats de non contre-indication au sport doivent être établis avec circonspection. Cet article essaye de préciser l'attitude à

adopter devant une arythmie patente ou suspectée ou encore en cas de situation arythmogène, en examinant en particulier la situation de la découverte à l'ECG d'une préexcitation ventriculaire (WPW).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

La question de l'aptitude ou non aux activités physiques est fréquemment posée en consultation et il est parfois difficile d'y répondre. Il y a lieu d'être prudent et il est préférable, si l'examen ne décelé pas d'anomalie, de faire un certificat de non contre-indication : «l'examen effectué n'a pas décelé d'anomalie contre-indiquant l'activité envisagée».

RÉFÉRENCES

1. Wellens HJ. When to Perform Catheter Ablation in Asymptomatic Patients With a Wolff-Parkinson-White Electrocardiogram. *Circulation* 2005; 112: 2201-2207.
2. Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D *et al.* Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease. A consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1422-1445.
3. Vidaillet HJ Jr, Pressley JC, Henke E, Harroll FE, German LD. Familial occurrence of accessory atrioventricular pathways (pre-excitation syndrome). *N Engl J Med* 1987; 317: 65-71.
4. Centurion OA, Shimizu A, Isomoto S, Konoe A. Mechanisms for the genesis of paroxysmal atrial fibrillation in the Wolff Parkinson-White syndrome: intrinsic atrial muscle vulnerability vs. electrophysiological properties of the accessory pathway. *Europace* 2008; 10(3): 294-302.
5. Derejko P, Szumowski LJ, Sanders P, Krupa W, Bodalski R, Orczykowski M *et al.* Atrial fibrillation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome: role of pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23 (3): 280-286.
6. Pappone C, Santinelli V. Catheter Ablation Should Be Performed in Asymptomatic Patients With Wolff-Parkinson-White Syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2207-2215.
7. Zipes DP, Ackerman MJ, Estes NAM, Grant AO, Myerburg RJ, Van Hare G. 36th Bethesda Conference: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. Task Force 7: Arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (8): 1354-1363.
8. Pelliccia A, Zipes DP, Maron BJ. Bethesda Conference #36 and the European Society of Cardiology Consensus Recommendations Revisited. A Comparison of U.S. and European Criteria for Eligibility and Disqualification of Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1990-1996.
9. Carré F, Brion R, Douard H, Marcadet D, Leenhardt A, Marçon F *et al.* Recommendations concernant le contenu du bilan cardiovasculaire de la visite de non-contre-indication à la pratique du sport en compétition entre 12 et 35 ans. Société française de cardiologie. *Recommandations SFC* 2009; www.sfc cardio.fr/recommandations SFC.
10. Bille K, Figueiras D, Schamasch P, Kappenberger L, Brenner JI, Meijboom FJ *et al.* Sudden cardiac death in athletes: the Lausanne Recommendations. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13(6): 859-875.
11. Mitchell JH, Haskell W. 36th Bethesda Conference. Task Force 8: Classification of Sports. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (8): 1364-1367.
12. Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH, Vanhees L, Biffi A, Borjesson M *et al.* Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 516-524.
13. Myerburg RJ, Vetter VL. Electrocardiograms should be included in preparticipation screening of athletes. *Circulation* 2007; 116: 2616-2626.

14. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Pelliccia A, Thiene G. Pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1981–1989.
15. Pelliccia A, Di Paolo FM, Quattrini FM, Basso C, Culasso F, Popoli G *et al.* Outcomes in athletes with marked ECG repolarization abnormalities. *N Engl J Med* 2008; 358:152-161.
16. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michielli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006; 296: 1593-1601.
17. Lawless CE, Best TM. Electrocardiograms in athletes: interpretation and diagnostic accuracy. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40: 787–798.
18. Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM, Accettura D, Cantore R, Castagna W *et al.* Prevalence of abnormal electrocardiograms in a large, unselected population undergoing pre-participation cardiovascular screening. *Eur Heart J* 2007; 28: 2006-2010.
19. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol*.2003; 42: 1959-1963.
20. Maron BJ, Zipes DP. 36th Bethesda Conference: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (8): 1313-1375.

SUMMARY

The decision to allow sport activities to be practiced must be well thought out. International recommendations are available to assist us in the decision-making process. However, each situation is different and each patient requires a special attention, with an oriented clinical history and a standardized physical examination. A routine ECG is highly recommended. Other tests are at times indicated depending on the initial assessment. Various strategies pertaining to arrhythmia cases or patients with an arrhythmogenic context are discussed in this article. The case of ventricular pre-excitation (Wolff-Parkinson-White syndrome) is further developed, as recommendations often encourage an invasive approach.

KEY WORDS

Arrhythmias, preexcitation, Wolff-Parkinson-White, sport

AFFILIATIONS

1. Service de Cardiologie
2. Service de Médecine Interne
3. Service des Soins Intensifs

Centre hospitalier de Wallonie picarde, site Notre-Dame, B-7500 Tournai

Correspondance :
DR. VINCENT HAMOIR

Centre Hospitalier de Wallonie Picarde, site
clinique Notre-Dame
Service de Cardiologie
Avenue Delmée 9
B-7500 Tournai

UNE SEULE DOSE PÉRIOPÉRAtoire DE KETOROLAC POUR PRÉVENIR LES RÉCIDIVES DE CANCER: SERAIT-CE TROP SIMPLE?*

P. Forget, M.D. Ph.D, M. De Kock, M.D. Ph.D. (1)

L'accélération périopératoire de la croissance des tumeurs est associée à des phénomènes inflammatoires. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, en particulier le kétorolac, sont des pistes à explorer pour améliorer le pronostic des patients.

INTRODUCTION

Chaque jour, de nouveaux cancers sont diagnostiqués. Il en résulte un important problème de santé publique. Pour les tumeurs solides, la chirurgie permet de soigner certains de ces patients. Malheureusement, des récidives rapides sont observées après la chirurgie avec, parfois, une accélération évidente de la croissance tumorale (1). Il y a plus de 10 ans, une survenue bimodale de la fréquence des récidives de cancer en postopératoire a été observée. Ceci a été montré, entre autres, chez des patientes opérées d'un cancer du sein sans autre traitement par différentes équipes (2, 3, 4, 5). L'analyse de ces bases de données a montré un pic de récidives précoces pendant les deux premières années. La plupart de ces récidives (50-80%) sont observées lors de ce premier pic. Le moment de survenue des récidives précoces semble être chronologiquement lié à la chirurgie. Est-ce surprenant ? Pas tellement si nous nous rappelons que la chirurgie promeut certaines voies de l'inflammation qui ne sont pas seulement nécessaire pour la cicatrisation des plaies mais aussi classiquement décrites comme associées à la croissance tumorale (Figure 1) (6). Par conséquent, il existe un rationnel solide pour envisager des interventions périopératoires qui permettraient de contrôler la réponse inflammatoire afin de prévenir l'accélération de la croissance tumorale et les récidives précoces.

Parmi les possibles techniques déjà utilisées par les anesthésistes-réanimateurs, une d'entre elle a retenu notre attention: les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). Les AINS interfèrent avec la croissance des tumeurs au niveau de toutes les voies évoquées plus haut. En effet, en plus de leur effet d'épargne morphinique, les AINS ont un profil potentiel anticancéreux prometteur, agissant possiblement sur la prolifération et la dissémination des cellules tumorales. Ces effets thérapeutiques ont été décrits lors d'utilisations chroniques d'AINS dans de nombreux carcinomes, avec une grande concordance entre les études. Si le rôle des AINS dans la prévention du cancer reste incertain, c'est plus à cause de leurs effets secondaires en utilisation chronique qu'à cause du manque de données cliniques (7, 8).

Dans des modèles chirurgicaux chez l'animal, des données concordantes ont été publiées, suggérant un effet spécifique direct des AINS sur le cancer, via une action sur la survie et la prolifération des cellules tumorales circulantes et/ou des micrométastases (9, 10). Malheureusement, les études cliniques sur les techniques analgésiques périopératoires souffrent de problèmes méthodologiques empêchant de conclure quant à leurs effets à long terme. Ces problèmes concernent, entre autres, le choix des critères d'efficacité et, le plus souvent, l'absence de données rapportées sur l'utilisation d'AINS (11). Nous avons donc réalisé différents travaux, utilisant des cohortes existantes de patients et des bases de données de bonne qualité, dans les chirurgies du cancer du sein, de la prostate, du poumon et du rein (12).

LES AINS DANS LA CHIRURGIE DU CANCER DU SEIN

En 2010, une étude incluant 327 patientes ayant subi une mastectomie avec curage des ganglions axillaires entre 2003 et 2008 a montré une grande différence en termes de risque de récidive précoce en faveur des patientes qui avaient reçu une dose unique de kétorolac avant l'incision chirurgicale (selon les préférences de l'anesthésiste-réanimateur en charge de la patiente), comparé aux patientes qui

* Traduit et adapté de l'article " Forget P. A single dose of ketorolac during surgery may suppress cancer relapse: something for nothing? *P Belg Roy Acad Med* 2014;3:53-60."

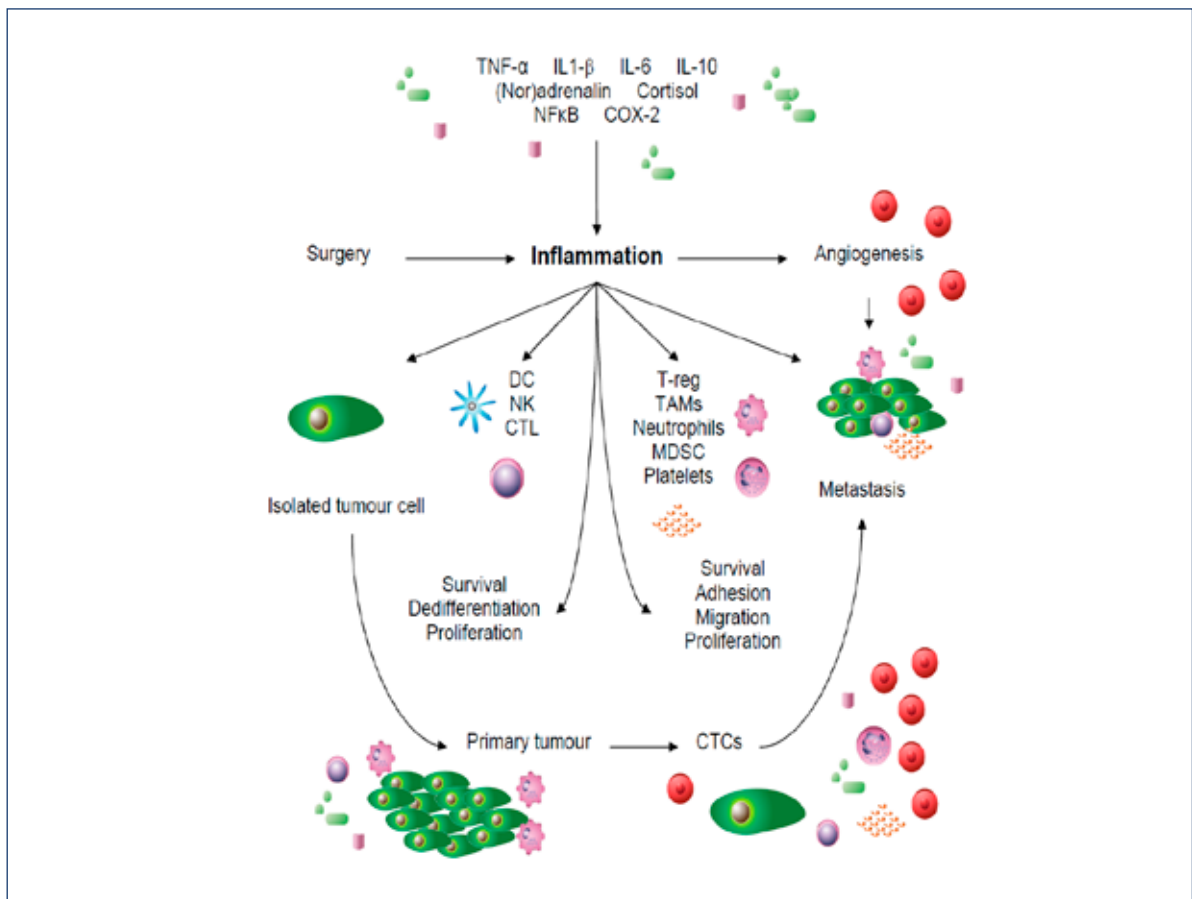


Figure 1 ► La chirurgie et la réponse inflammatoire sont intimement liées, et associées à des mécanismes promoteurs de la croissance tumorale. Au moment de la résection d'une tumeur, l'incidence des cellules tumorales circulantes (CTCs) dépend de nombreux mécanismes, y compris le microenvironnement inflammatoire autour de la tumeur. Certaines composantes de l'inflammation promeuvent leur libération dans le flux sanguin, ainsi que la croissance des métastases. Les plaquettes peuvent être impliquées dans le processus de dissémination, par des mécanismes d'adhésion et/ou par la synthèse de médiateurs. Les cellules immunitaires peuvent aussi participer à l'élimination des cellules néoplasiques (les cellules Natural Killer - NK, les lymphocytes T cytotoxiques - CTL, les cellules dendritiques - DC) ou, au contraire, à un certain degré d'immunosuppression (les lymphocytes T régulateurs, T reg, les macrophages associés aux tumeurs, les neutrophiles, et les myeloid-derived suppressor cells - MDSC). L'enzyme COX-2 est surexprimée dans les cellules tumorales et les cellules répressives de l'immunité, comme certains macrophages. Les prostaglandines E2 (PGE2) peuvent aussi favoriser la croissance des tumeurs, directement ou indirectement via une diminution de l'immunité cellulaire. Les cytokines interleukine-1β (IL-1β), interleukine-6 (IL-6) et tumor necrosis factor (TNF-α) peuvent réprimer directement l'activité des cellules immunitaires et augmenter le nombre et l'activité des cellules répressives. D'autres facteurs, augmentés par la chirurgie, accentuent ces phénomènes, par exemple les taux de catécholamines (adrénaline et noradrénaline) et de cortisol. L'anesthésie *per se* ou par son effet sur la réponse inflammatoire induite par la chirurgie est susceptible d'interférer avec beaucoup de ces mécanismes (avec autorisation, d'après Forget *et al.*, *Acta Anaesthesiol Belg* 2013).

n'en avaient par reçu. Cette observation intrigante restait significative en utilisant un modèle multivarié de Cox (Hazard ratio – HR – pour la survie sans récurrence : 0.37;95%CI[0-0.79],P=0.019) plaidant en faveur d'un effet indépendant du kétorolac (13). Réanalysant ces données en utilisant une courbe lissée de risque de récurrence, nous avons montré que cet effet était prédominant sur le pic de récurrence précoce, en ligne avec l'hypothèse initiale (14).

LES AINS DANS LA CHIRURGIE DU CANCER DE LA PROSTATE

En 2011, en utilisant une méthodologie semblable, une étude a permis d'observer une absence d'effet du kétorolac peropératoire sur la survie sans récurrence biologique chez 1111 patients subissant une prostatectomie radicale par voie ouverte pour un cancer (HR pour la survie sans récurrence biologique: 1.11;95%CI[0.71-1.51],P=0.60) (15).

Cette discordance entre les données chez les patientes opérées d'un cancer du sein et les patients opérés d'un cancer de la prostate pourrait trouver plusieurs explications qui ne s'excluent pas mutuellement. En premier, il ne s'agit évidemment pas des mêmes patients. L'âge, le statut hormonal, les comorbidités, sont des différences entre ces deux populations qui pourraient être liées à un effet différent des AINS. Deuxièmement, le cancer du sein et le cancer de la prostate sont deux maladies très différentes. Ceci pourrait expliquer aussi une différence dans l'effet d'une intervention périopératoire. Enfin, une chose importante qui n'a pas été investiguée dans ces deux études est l'interaction entre le patient et sa tumeur. L'hypothèse peut être faite que l'interaction hôte-tumeur est liée au risque de récurrence postopératoire précoce et/ou à un effet différent d'une intervention peropératoire comme, dans ce cas-ci, l'administration d'un AINS.

Pour évaluer l'interaction hôte-tumeur, un des paramètres les plus sensibles a été choisi parmi ceux qui sont proposés par les oncologues: le neutrophil:lymphocyte ratio (NLR) (16). Le NLR a été indépendamment associé à l'évolution du cancer, en particulier la mortalité précoce, quel que soit le type de cancer et le stade de la maladie. Néanmoins, sa valeur pronostique en périopératoire restait incertaine. C'est un facteur pronostique de mortalité précoce dans le cancer du sein curable (17). Mais, dans cette dernière étude, le NLR était corrélé à l'âge et à la taille de la tumeur. Par ailleurs, le moment de la chirurgie n'était pas renseigné. Pour pallier à ces limites, des études ont été faites pour évaluer la valeur pronostique indépendante du NLR, obtenu juste avant la chirurgie oncologique du sein, du poumon et de la prostate pour des maladies curables. Dans ce contexte, la valeur pronostique de l'administration peropératoire de kétorolac ou de diclofénac a été évaluée (6).

LE NLR ET LES AINS DANS LA CHIRURGIE DU CANCER DU SEIN, DU POU MON ET DU REIN

Dans la chirurgie du cancer du sein, 357 patientes ont été opérées dans deux hôpitaux. Dans le premier centre, la puissance était suffisante pour réaliser l'analyse des facteurs pronostiques. Le NLR préopératoire était clairement un facteur pronostique indépendant (HR pour la survie sans récurrence pour les patients avec un $NLR \geq 4$: 2.46;[95%CI: 1.03-5.89], $P=0.04$). Ceci était vrai aussi dans le cancer du poumon. Chez les 227 patients avec un cancer du poumon, le NLR préopératoire était associé à une tendance vers un risque plus important de métastases à distance (HR chez les patients avec un $NLR \geq 5$: 1.78;[95%CI: 1.0-3.19], $P=0.05$). Dans le cancer du rein, la même ob-

servation a été faite concernant le risque de décès (HR=1.67;[95%CI:1.0-2.81]; $P=0.05$).

Dans ce contexte, l'effet potentiel des AINS intraopératoires a été étudié. Chez les patientes opérées d'un cancer du sein, le risque de récurrence et de décès étaient plus bas quand les patientes recevaient un AINS peropératoires (respectivement HR:0.17;[95%CI:0.07-0.43], $P=0.0002$, en analyse uni- et multivariée, et HR:0.25;[95%CI:0.08-0.75], $P=0.01$, en univariée). La même observation a été faite chez les patients atteints d'un cancer du poumon et ayant reçu un AINS pendant leur chirurgie, avec une tendance vers un risque plus bas de métastases à distance et de décès (respectivement HR:0.48;[95%CI:0.23-0.98], $P=0.04$ et HR:0.55;[95%CI:0.31-0.95], $P=0.03$). Il est intéressant de noter que cette diminution du risque semble encore plus importante quand l'AINS était donné en début de chirurgie plutôt qu'en fin de chirurgie (HR:0.16;[95%CI:0.04-0.63], $P=0.009$). Finalement, nous avons fait l'hypothèse que l'effet des AINS pourrait être particulièrement plus important chez les patients qui présentent une réponse inflammatoire plus marquée. Nous avons donc exploré l'effet des AINS chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et qui avaient un $NLR \geq 4$. Nous y avons observé une réduction deux fois plus importante du risque de récurrence associée aux AINS, même si il faut garder à l'esprit qu'il s'agit d'une analyse exploratoire.

LE NLR, UN MARQUEUR D'AGRESSIVITÉ TUMORALE OU DE LA RÉPONSE DU PATIENT?

Même si le NLR est un facteur pronostique robuste et indépendant, cette observation ne permet pas de savoir s'il s'agit d'un marqueur d'agressivité de la tumeur ou si, quelles que soient les caractéristiques de la tumeur, c'est un marqueur d'une meilleure réponse du patient associée à un meilleur taux de guérison et une meilleure survie. Ces deux hypothèses peuvent être vraies. Néanmoins, un argument qui permet de dire que le NLR est, au moins en partie, un marqueur de la réponse du patient, provient de l'observation de l'évolution postopératoire du NLR après une chirurgie pour un cancer du poumon. À ce moment, alors que la tumeur primaire a été réséquée chez tous les patients, le NLR peut être calculé en dehors de la présence de celle-ci. En comparant les patients survivant pendant toute la durée du suivi à ceux qui décèdent lors de celui-ci, on observe une grande différence dans l'évolution postopératoire du NLR. Les survivants présentent une valeur nettement plus basse de NLR, une semaine après la chirurgie, comparés aux non-survivants (moyenne +/-DS: 5.2 +/-8.7 vs 8.4 +/-9.0, $P=0.02$). L'interprétation qui peut en être faite est que les survivants pourraient présenter une meilleure capacité à faire face à un challenge

inflammatoire, qu'il s'agisse de la présence d'une tumeur mais aussi de son traitement chirurgical.

CONCLUSIONS

Le NLR peut être reconnu comme un facteur pronostique indépendant de récurrence précoce et de mortalité après chirurgie oncologique du sein, du poumon et du rein. Dans ce contexte, les AINS ont été montrés comme une piste prometteuse pour prévenir les récurrences postopératoires. Ces données sont issues d'études rétrospectives qui sont importantes, tant

pour améliorer notre compréhension de la physiopathologie du cancer pendant la période périopératoire, que pour identifier des sous-groupes de patients plus à risque. Les biomarqueurs comme le NLR peuvent déjà être intégrés dans des essais cliniques prospectifs visant à moduler certaines composantes de la réponse inflammatoire périopératoire, comme dans l'essai clinique belge, randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle, *Ketorolac in Breast Cancer trial* (NCT01806259), même si la place du NLR pour le clinicien reste encore imparfaitement définie.

RÉFÉRENCES

1. Demicheli R, Retsky MW, Hrushesky WJM, Baum M. Tumor dormancy and surgery-driven dormancy interruption in breast cancer: learning from failures. *Nature Clin Pract Oncol* 2007; 4:699-710.
2. Retsky MW, Demicheli R, Hrushesky WJ, Baum M, Gukas ID. Dormancy and surgery-driven escape from dormancy help explain some clinical features of breast cancer. *APMIS* 2008;116(7-8):730-41.
3. Jatoi I, Tsimelzon A, Weiss H, Clark GM, Hilsenbeck SG. Hazard rates of recurrence following diagnosis of primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89(2):173-8.
4. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, Chamness GC, Osborne CK, Clark GM. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52(1-3):227-37.
5. Baum M, Demicheli R, Hrushesky W, Retsky M. Does surgery unfavourably perturb the "natural history" of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastases? *Eur J Cancer* 2005; 41(4):508-15.
6. Forget P, Coullie PG, Retsky M, Demicheli R, Machiels JP, De Kock M. Is there a rationale for an anesthesiologist's role against cancer recurrence? *Acta Anaesthesiol Belg* 2013; 64:15-24.
7. Holmes MD, Chen WY, Li L, Hertzmark E, Spiegelman D, Hankinson SE. Aspirin intake and survival after breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(9):1467-72.
8. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, et al; CAPP2 Investigators. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 378(9809):2081-7.
9. Forget P, Collet V, Lavand'homme P, De Kock M. Does analgesia and condition influence immunity after surgery? Effects of fentanyl, ketamine and clonidine on natural killer activity at different ages. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27(3):233-40.
10. Forget P, De Kock M. Could anaesthesia, analgesia and sympathetic modulation affect neoplastic recurrence after surgery? A systematic review centred over the modulation of natural killer cells activity. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009; 28(9):751-68.
11. Forget P, Leonard D, Kartheuser A, De Kock M. Choice of Endpoint and Not Reporting All the Analgesics Used May Render Inconclusive Studies on Oncological Outcome. *Anesthesiology* 2011; 114(3):717.
12. Forget P, Machiels JP, Coullie PG, Berlière M, Poncelet AJ, Tombal B, et al. Neutrophil:lymphocyte ratio and intraoperative use of ketorolac or diclofenac are prognostic factors in different cohorts of patients undergoing breast, lung and kidney cancer surgery. *Ann Surg Oncol* 2013 *In Press*.
13. Forget P, Vandenhende J, Bertiere M, Machiels JP, Nussbaum B, Legrand C, De Kock M. Do intraoperative Analgesics Influence Breast Cancer Recurrence After Mastectomy? A Retrospective Analysis. *Anesth Analg* 2010 ;110(6):1630-5.
14. Retsky M, Rogers R, Demicheli R, Hrushesky WJM, Gukas I, Vaidya JS, et al. NSAID analgesic ketorolac used perioperatively may suppress early breast cancer relapse: particular relevance to triple negative subgroup. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134(2):881-8.
15. Forget P, Tombal B, Scholtès JL, Nzimbala J, Meulders C, Legrand C, et al. Do intraoperative analgesics influence oncological outcomes after radical prostatectomy for prostate cancer? *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28(12):830-5.
16. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, O'Reilly DS, Foulis AK, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* 2011; 47(17):2633-41.
17. Azab B, Bhatt VR, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, Widmann WD. Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Short- and Long-Term Mortality in Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19:217-224.

SUMMARY

Perioperative tumor growth acceleration is associated with inflammatory pathway activation. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, particularly ketorolac, are a promising way to improve patient outcome.

KEY WORDS

Ketorolac, postoperative cancer recurrence, inflammation

REMERCIEMENTS

À la Fondation Saint-Luc, le Service d'Anesthésiologie des Cliniques universitaires Saint-Luc, la Commission du Patrimoine de l'Université catholique de Louvain, la Société Belge d'Anesthésie-Réanimation, ayant supportés ce travail.

AFFILIATIONS

(1) Dr Patrice Forget, Pr Marc De Kock, Service d'Anesthésiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Institute of Neuroscience (pole CEMO), Université catholique de Louvain.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les auteurs attestent n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec le sujet de ce travail.

Correspondance :
Dr PATRICE FORGET
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Anesthésiologie
Avenue Hippocrate 10-1821
B-1200 Bruxelles, Belgique
tel : +3227641821
fax : +3227643699
E-mail : forgetpatrice@yahoo.fr



LIPITOR®

Totalement TOTALIP®

Depuis le 1^{er} janvier 2014, **LIPITOR** également en **Chapitre I**
TOTALIP & LIPITOR en Chapitre I - remboursés en B - sans formalités



LIPITOR 10 mg x 28 comprimés	€ 11,94
LIPITOR 10 mg x 84 comprimés	€ 20,46
LIPITOR 20 mg x 28 comprimés	€ 16,21
LIPITOR 20 mg x 84 comprimés	€ 34,83
LIPITOR 40 mg x 84 comprimés	€ 37,24
LIPITOR 80 mg x 98 comprimés	€ 42,33
TOTALIP 10 mg x 30 comprimés	€ 11,67
TOTALIP 10 mg x 100 comprimés	€ 23,50
TOTALIP 20 mg x 30 comprimés	€ 15,79
TOTALIP 20 mg x 100 comprimés	€ 36,88
TOTALIP 40 mg x 100 comprimés	€ 43,06
TOTALIP 80 mg x 100 comprimés	€ 43,06

131129 - January 2014



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



DENOMINATION DU MEDICAMENT Totalip 10mg comprimés pelliculés Totalip 20mg comprimés pelliculés Totalip 40mg comprimés pelliculés Totalip 80mg comprimés pelliculés. **DENOMINATION DU MEDICAMENT** Lipitor 10 mg comprimés pelliculés Lipitor 20 mg comprimés pelliculés Lipitor 40 mg comprimés pelliculés Lipitor 80 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 5,6 mm, avec la mention '10' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 7,1 mm, avec la mention '20' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 9,5 mm, avec la mention '40' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 11,9 mm, avec la mention '80' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : **Hypercholestérolémie** TOTALIP/LIPITOR est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. TOTALIP/LIPITOR est également indiqué pour diminuer les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires**. Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à risque élevé de survenue de premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risques. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : **Posologie**: Avant de commencer un traitement par TOTALIP/LIPITOR, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par TOTALIP/LIPITOR. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-cholestérol, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient. La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra être effectuée en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour. **Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte)** Une dose de 10 mg d'atorvastatine en une seule prise est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après deux semaines de traitement, l'effet maximum étant atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé. **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote** Le traitement par TOTALIP/LIPITOR doit débuter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40 mg d'atorvastatine par jour. **Hypercholestérolémie familiale homozygote** Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1). Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese du LDL-cholestérol) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires** Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cible du LDL-cholestérol (LDL) fixés par les recommandations en vigueur. **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4). **Insuffisance hépatique** TOTALIP/LIPITOR doit être utilisé avec précaution chez patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). TOTALIP/LIPITOR est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3). **Utilisation chez le sujet âgé** Chez les patients âgés de plus de 70 ans traités aux doses recommandées, l'efficacité et la sécurité d'emploi sont similaires à celles observées dans la population générale. **Population pédiatrique** **Hypercholestérolémie** : L'utilisation pédiatrique doit être mise en œuvre seulement par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès. Pour les patients âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour, et peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour. Cette augmentation de dose doit être effectuée en fonction de la réponse et de la tolérance des patients pédiatriques au traitement. Les données de sécurité des patients pédiatriques traités avec une dose supérieure à 20 mg, soit environ 0,5 mg/kg, sont limitées. L'expérience est limitée chez les enfants âgés de 6 à 10 ans (voir rubrique 5.1). L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. D'autres formes pharmaceutiques/doses peuvent être plus appropriées pour cette population. **Mode d'administration** TOTALIP/LIPITOR est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quelque soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas. **CONTRE INDICATIONS** TOTALIP/LIPITOR est contre-indiqué chez les patients : présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament; atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale ; chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables **EFFETS INDESIRABLES** Les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par TOTALIP/LIPITOR ; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo. Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issus d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit. Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000). **Infections et infestations** Fréquent : nasopharyngite. **Affections hématologiques et du système lymphatique** Rare : thrombocytopénie. **Affections du système immunitaire** Fréquent : réactions allergiques. Très rare : anaphylaxie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Fréquent : hyperglycémie Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie. **Affections psychiatriques** Peu fréquent : cauchemars, insomnie. **Affections du système nerveux** Fréquent : céphalées. Peu fréquent : vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie. Rare : neuropathie périphérique. **Affections oculaires** Peu fréquent : vision floue. Rare : troubles visuels. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** Peu fréquent : acouphènes. Très rare : perte d'audition. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis. **Affections gastro-intestinales** Fréquent : constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée. Peu fréquent : vomissements, douleurs abdominales hautes et basses, éructation, pancréatite. **Affections hépatobiliaires** Peu fréquent : hépatite. Rare : cholestase. Très rare : insuffisance hépatique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Peu fréquent : urticaire, éruption cutanée, prurit, alopecie. Rare : œdème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** Fréquent : myalgies, arthralgies, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale. Peu fréquent : douleur cervicale, fatigue musculaire. Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture. **Affections des organes de reproduction et du sein** Très rare : gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur thoracique, œdème périphérique, fatigue, pyrexie. **Investigations** Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase. Peu fréquent : leucocyturie. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant TOTALIP/LIPITOR. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par TOTALIP/LIPITOR. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous TOTALIP/LIPITOR, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par TOTALIP/LIPITOR (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** La base de données cliniques de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 249 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 14 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 228 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. **Affections du système nerveux** Fréquent : Céphalées **Affections gastro-intestinales** Fréquent : Douleur abdominale **Investigations** Fréquent : Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez l'enfant sont attendus identiques à ceux chez l'adulte. L'expérience concernant la sécurité à long terme dans la population pédiatrique est actuellement limitée. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : Troubles sexuels. Dépression. Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme. Diabète sucré : La fréquence dépendra de la présence ou l'absence de facteurs de risque (diabète à jeun ≥ 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglycérides élevés, antécédents d'hypertension). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE184082 / LIPITOR 10 mg comprimés pelliculés (en flacons) ; BE184064 / LIPITOR 20 mg comprimés pelliculés (en flacons) ; BE184073 / LIPITOR 40 mg comprimés pelliculés (en flacons) ; BE184074 / LIPITOR 80 mg comprimés pelliculés (en flacons) ; BE232933 / LIPITOR 80 mg comprimés pelliculés (en flacons) ; BE307754 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** LIPITOR : Date de première autorisation : Lipitor 10 mg, Lipitor 20 mg et Lipitor 40 mg : 23/06/1997. Lipitor 80 mg : 11/03/2002. Date de renouvellement de l'autorisation : 21/01/2008. TOTALIP Date de première autorisation : 12/10/2011 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 08/2013 **DELIVRANCE** Sur prescription médicale.

CADASIL (ARTÉRIOPATHIE CÉRÉBRALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE AVEC INFARCTUS SOUS-CORTICAUX ET LEUCOENCÉPHALOPATHIE) : DÉMARCHES DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES APPROPRIÉES

G. Verstraete, F. London, P. Laloux, Y. Vandermeeren⁽¹⁾

CADASIL, acronyme pour « Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy ») est la cause héréditaire la plus commune d'AVC menant progressivement à une démence vasculaire. Ce case-report illustre cette pathologie souvent sous-diagnostiquée, à laquelle il faut songer surtout en l'absence de facteur de risque cardiovasculaire. Nous rapportons le cas d'un patient de 62 ans admis pour antécédents d'AVC et AIT multiples et démence progressive. L'IRM cérébrale révéla de nombreuses anomalies typiques du CADASIL. La physiopathologie de cette artériopathie génétique, sa prise en charge et l'intérêt des examens complémentaires sont discutés en regard des données récentes de la littérature.

INTRODUCTION

Le CADASIL (« Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy ») est une maladie héréditaire, de transmission autosomique dominante, due à une mutation du gène *NOTCH3* et touchant principalement les artérioles cérébrales pénétrantes et leptoméningées (1). Il est caractérisé par une récurrence d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques de type lacunaire chez des patients ne présentant habituellement aucun facteur de risque cardiovasculaire (2). L'expressivité de cette pathologie est variable au sein des familles (3); raison pour laquelle elle est souvent sous-diagnostiquée (4). Il existe des formes sporadiques dont la fréquence n'est pas établie (5). Sa prévalence est de 0.8-2 pour 100000 individus (6) et la plupart des cas ont été identifiés en Europe (3). Le CADASIL a été observé chez 2% des patients âgés de moins de 65 ans présentant des AVC lacunaires avec leucoaraiose et chez 11% des patients de moins de 45 ans (2).

L'étude menée par Cocho *et al.* (2) conclut que 6.6% des patients âgés de moins de 65 ans sans hypertension artérielle ni diabète de type 2 et qui présentent un premier infarctus lacunaire sont atteints de CADASIL. Bien que cette étude soit rétrospective et basée

sur un échantillon faible (30 patients), le but des auteurs était de montrer qu'un screening pour cette maladie devait être envisagé en présence d'infarctus lacunaires surtout chez des « jeunes » patients sans facteur de risque cardiovasculaire, ce que nous illustrons dans ce cas clinique. L'intérêt de cette observation est également de rappeler brièvement la physiopathologie du CADASIL, ainsi que la démarche diagnostique et thérapeutique à adopter. Il est aussi important de noter que l'on trouve de plus en plus de patients ayant un phénotype caractéristique d'un CADASIL mais n'ayant pas la mutation *NOTCH3*.

CAS CLINIQUE

Un patient de 62 ans est admis pour dégradation de son état neurologique depuis trois mois. La marche est devenue quasiment impossible ; une incontinence urinaire et fécale est également apparue. De plus, son entourage note une altération de la mémoire surtout épisodique, une labilité émotionnelle et une apathie. Parmi ses antécédents personnels, on retient des accidents ischémiques transitoires (AIT) multiples et de nombreux AVC constitués dont le dernier, survenu un an auparavant, s'est soldé par une hémiparésie gauche séquellaire. Il a également présenté une dépression il y a quelques années et a une vasculopathie hypertensive de type II au fond d'œil ainsi qu'une polyneuropathie des membres inférieurs. Hormis un tabagisme et un éthylysme chronique, stoppés depuis quelques mois, ainsi que cette vasculopathie hypertensive, il ne présente pas de facteurs de risque cardiovasculaire (pas de diabète, pas d'hypercholestérolémie, pas de syndrome des apnées du sommeil, BMI à 24 kg/m²). D'une hétéro-anamnèse familiale peu fiable, on retiendra qu'une de ses sœurs aurait des troubles psychiatriques et/ou mnésiques ; et qu'il n'y aurait pas eu d'antécédents personnels ni familiaux de migraines. Son traitement comprend notamment du clopidogrel, du dipyridamole 150mg et de l'escitalopram.

L'examen clinique révèle un syndrome pyramidal gauche (séquellaire), la présence de réflexes archaïques (succion, palmo-mentonnier) et un rire et

pleurer spasmodique. Le *Mini-Mental State Examination* est significativement altéré avec un score de 13/30. Les autres tests cognitifs de dépistage sont également significativement inférieurs aux normes. Les sérologies infectieuses (HIV, syphilis, HCV, Borrelia, HZV) sont négatives. Les anticorps FAN et ANCA, l'angiotensine convertase et le lysozyme, de même que le dosage des acides gras à longue chaîne et l'homocystéine se sont tous montrés normaux. Il n'a pas de carence en vitamine B12 ni en acide folique. L'IRM cérébrale (Figure 1) montre une leucoaraiose très sévère, périventriculaire et sous-corticale avec une atteinte des lobes temporaux antérieurs bilatéraux, des capsules externes et du tronc cérébral (pont). On note également la présence de nombreux infarctus lacunaires cérébraux, des lésions hémorragiques thalamiques bilatérales ainsi qu'une atrophie sous-corticale. L'IRM ne plaide pas en faveur d'une angiopathie amyloïde. La mise au point cardiovasculaire (ECG-Holter, écho-doppler des vaisseaux carotidiens) n'a pas mis en évidence de troubles de rythme ni d'athéromatose significative.

Vu les éléments cliniques et radiologiques ainsi que l'exclusion de la plupart des causes de leucoencéphalopathie (Tableau 1) chez l'adulte, un CADASIL est fortement suspecté. De plus, malgré une anamnèse incomplète, un score prédictif de 16 en faveur d'un CADASIL a été calculé sur base de l'échelle mise au point par Pescini *et al.* en 2012 (10). Cette échelle (Tableau 2, cut-off > 14 avec une sensibilité à 96.7% et une spécificité de 74.2%), basée sur les manifestations cliniques et radiologiques les plus typiques, est proposée comme test de screening pour sélectionner les patients pour lesquels il est raisonnable de pratiquer une analyse génétique pour le gène *NOTCH 3*. Cette dernière a donc été demandée et confirma la présence d'une mutation faux-sens c.421C>T ou p.Arg141Cys dans l'exon 4.

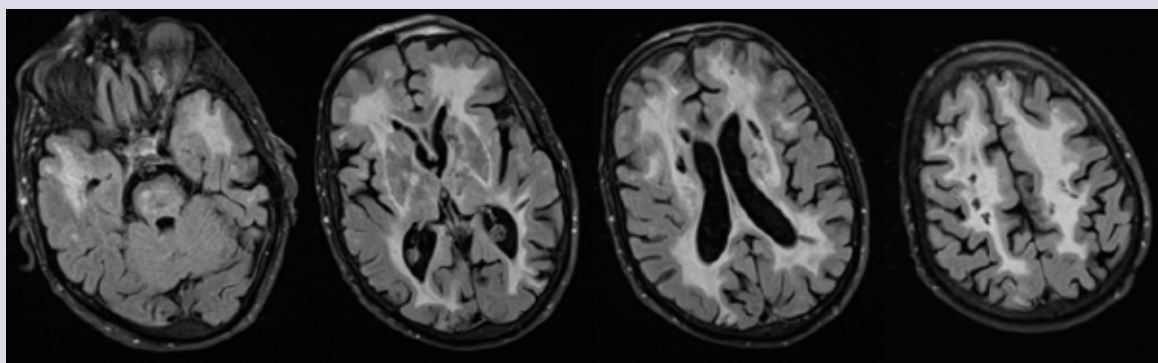
DISCUSSION

Physiopathologie

Avant de discuter des démarches diagnostique et thérapeutique appropriées, nous proposons un bref rappel de la physiopathologie de la maladie. Le gène muté est *NOTCH3* (situé sur le chromosome 19) (3) codant pour une protéine NOTCH3, récepteur transmembranaire exprimé de manière prédominante dans les cellules musculaires lisses vasculaires (1,4) et critique pour la différenciation et le développement de celles-ci (6). Ce récepteur est un hétérodimère composé de deux domaines : intracellulaire et extracellulaire (comprenant une répétition de 34 « Epidermal Growth Factor Repeats » ou EGFR, eux-mêmes comportant chacun six résidus cystéines). *NOTCH3* est constitué de 33 exons mais la plupart des mutations donnant un tableau de CADASIL touche les exons 2 à 24 codant les 34 EGFR (1). Plus de 50% des mutations ont lieu dans l'exon 4 (4). Il s'agit dans plus de 95% des cas de mutations « faux sens » qui aboutissent à un nombre impair de résidus cystéines pour un EGFR donné (1). Le gain ou la perte de résidus cystéines altère le nombre de ponts disulfures liant les résidus cystéines entre eux, responsables de la configuration tridimensionnelle de la protéine (2).

En l'absence de mutation, la liaison du ligand au récepteur NOTCH3 entraîne la libération du domaine intracellulaire qui est alors transloqué dans le noyau où il interagit avec le facteur de transcription RBP-Jk et des co-activateurs ; ce qui active la transcription de gènes-cibles. En revanche, la mutation de *NOTCH3* entraîne une diminution de la quantité des récepteurs hétérodimériques matures à la surface cellulaire, avec pour conséquence une désorganisation généralisée des cellules musculaires lisses vasculaires (4) ainsi que l'accumulation des ectodomains

Figure 1. IRM – Séquence FLAIR (*Fluid-Attenuated Inversion Recovery*)



Leucoencéphalopathie périventriculaire et sous-corticale, diffuse et confluyente avec large atteinte des lobes temporaux bilatéraux antérieurs, des capsules externes bilatérales et du pont. Présence de multiples infarctus lacunaires cérébraux (> 10). Atrophie prédominante en sous-cortical.

Tableau 1. Diagnostic différentiel du CADASIL.		
Le tableau ci-dessous, non exhaustif, reprend les principales causes de leucoencéphalopathie chez l'adulte et quelques caractéristiques qui les différencient du CADASIL (5,7,11)		
Causes	Maladies	Quelques différences avec le CADASIL
Inflammatoires	Sclérose en plaques	Apparaît chez les sujets jeunes. N'épargne pas la moelle épinière ni les nerfs crâniens. Absence de lésions ischémiques au niveau des noyaux gris centraux.
	Encéphalomyélite aiguë disséminée	Contexte post-infectieux ou vaccinal
	LED, Behçet, sarcoidose, Wegener, Sjögren,...	Pathologies souvent multi-systémiques
Vasculaires	CARASIL	Similaire au CADASIL mais transmission récessive et associée à une alopécie et des anomalies squelettiques.
	Maladie de Binswanger (« multiple subcortical infarction » ou « lacunar state »)	Microangiopathie chronique cérébrale sporadique principalement liée à l'hypertension artérielle (souvent sévère) mais aussi à l'âge et au diabète. Pas d'histoire familiale. Pas d'hyperintensité de la substance blanche au niveau des pôles temporaux à l'IRM.
	Angiopathie amyloïde	Patients souvent plus âgés. Parfois, à l'IRM, leucoencéphalopathie et microhémorragies cérébrales surtout postérieures.
Infectieuses	Leucoencéphalopathie progressive multifocale	Apparaît la plupart du temps dans un contexte d'immuno-dépression cellulaire.
	VIH, syphilis, toxoplasme, borreliose,...	
Toxiques	Radiation, CO, hypoxie, drogues, chimiothérapie, cyanide,...	
Métaboliques	Déficit en vitamine B12 ou acide folique, PRES syndrome (localisation surtout pariéto-occipitale),...	
Héréditaires	Leucodystrophies lysosomiales, peroxysomiales (adrénoleucodystrophie), mitochondriales	Chez les sujets jeunes avec présence de signes extra-neurologiques.
	(MELAS- Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like syndrome)	Augmentation plasmatique des acides gras à très longues chaînes (adrénoleucodystrophie) ; souvent augmentation des lactates sériques et du pyruvate dans les mitochondriopathies et « ragged-red fibers » à la biopsie musculaire.
Tumorales	Lymphomes, gliomes, ...	

Tableau 2. Echelle CADASIL (10)	
Migraine	1
Migraine avec aura	3
Accident ischémique transitoire ou AVC	1
Survenue AIT ou AVC < 50 ans	2
Désordres psychiatriques	1
Déclin cognitif / Démence	3
Leucoencéphalopathie	3
Leucoencéphalopathie étendue aux lobes temporaux	1
Leucoencéphalopathie étendue à la capsule externe	5
Infarctus sous-corticaux	2
Histoire familiale (c'est-à-dire au moins un des éléments suivants : mal de tête, AIT/AVC, déclin cognitif, désordre psychiatrique) dans au moins une génération	1
Histoire familiale dans au moins 2 générations	2
TOTAL	16 / 25

de NOTCH3 qui forment, à proximité des dépôts de matériel granulaire osmiophile (GOM), pathognomoniques de la maladie, des agrégats microscopiques autour de la couche de cellules musculaires lisses dégénérées (1). Ceci provoque un épaississement de la paroi des artères menant à une sténose luminale (1). Les dépôts de GOM pourraient être dérivés des cellules musculaires lisses étant donné leur étroite proximité (4).

Clinique

D'un point de vue clinique, le patient présente ou a présenté globalement quatre des cinq principales manifestations de la maladie : [1] AIT/AVC à répétition (manifestation la plus fréquente présente chez 60-85% (1) des CADASIL – incidence de 10.4/100patients/an – le plus souvent ischémique et de type lacunaire, dont la répétition peut aboutir à l'apparition d'un syndrome pseudobulbaire) (5), [2] dépression (troubles de l'humeur chez 20% des CADASIL) (1), [3] déficit cognitif/démence (deuxième manifestation la plus fréquente présente chez plus de 60% des patients CADASIL âgés de plus de 60 ans (5), accompagnée d'un syndrome pseudo-bulbaire et d'une incontinence), et [4] apathie (dans 40% des cas) (1). En revanche, le patient n'a pas présenté durant l'âge adulte de migraine avec aura qui est généralement le symptôme le plus précoce de la maladie et que l'on retrouve dans 20 à 40% des cas (1, 5). L'ensemble de ces symptômes apparaissent souvent de manière successive au cours des années (Tableau 3) et seraient plus précoces en cas d'hyperhomocystéinémie (5). D'autres manifestations cliniques (1,3,6) telles que l'épilepsie, des hémorragies intracérébrales, un retard mental, des anomalies du nerf optique ou de la rétine ou encore un «CADASIL coma» (encéphalopathie aiguë réversible) apparaissent plus rarement. Cette artériopathie touche toutes les petites artères des organes du corps mais la maladie ne s'exprime

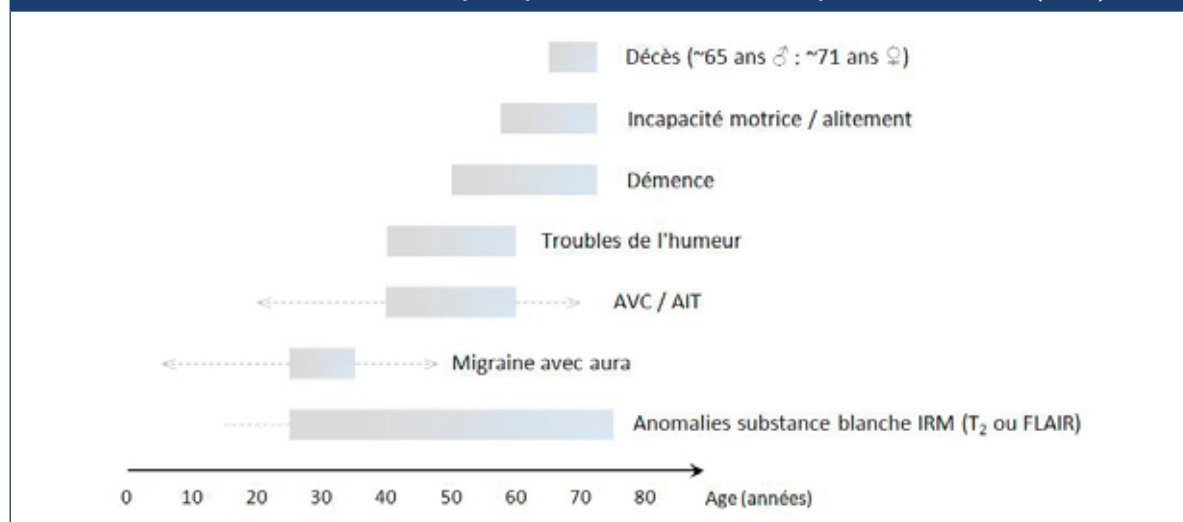
que rarement hors du cerveau (lésions rétinienes décrites par certains auteurs) (5). Certaines études montreraient aussi un risque augmenté d'infarctus de myocarde chez les patients porteurs de la mutation mais cela reste débattu (6).

La présence de facteurs de risque cardiovasculaire peut exacerber la sévérité de la maladie et entraîner un risque accru d'AVC. L'hypertension artérielle augmente ce risque (OR : 2.57) de même que le nombre d'UAP tabac (OR : 1.07) (6). Le nombre d'AVC symptomatiques n'est pas la principale cause de démence ; celle-ci peut apparaître en leur absence (5). Le syndrome cognitif du CADASIL se manifeste par la détérioration précoce des fonctions exécutives, ensuite par celle des autres domaines cognitifs avec l'âge (6). Chez ces patients, les tests neuropsychologiques montrent des déficits dans les fonctions exécutives ainsi qu'une diminution de la vitesse du processus cognitif et de la fluence verbale (6). En revanche, la mémoire sémantique et la reconnaissance sont souvent préservées (5).

Imagerie cérébrale

L'IRM cérébrale a été déterminante pour orienter le diagnostic au vu des lésions suggestives de la maladie. Il s'agit de la meilleure technique et la seule imagerie nécessaire dans la mise au point du CADASIL. L'IRM permet notamment de mettre en évidence des manifestations infra-cliniques de la maladie. L'anomalie la plus précoce est l'apparition d'une hyperintensité du signal IRM en séquence T2 ou FLAIR au niveau périventriculaire dans un premier temps, puis au niveau des capsules externes et de la partie antérieure des lobes temporaux (dans environ 90% des cas de CADASIL) (1,2). Parmi les autres anomalies, on retrouve des infarctus lacunaires (prédominants dans les ganglions de la base, le thalamus et le pont) (6), des microsaignements cérébraux (dont la probabilité

Tableau 3. Histoire naturelle des principales manifestations cliniques de la maladie (1,5,6)



de survenue et le nombre augmentent avec l'âge, l'hypertension artérielle, le taux d'hémoglobine glycosylée et l'étendue de la leucoencéphalopathie) et une atrophie cérébrale (progressant trois fois plus rapidement chez ces patients) (1). Parmi tous ces marqueurs radiologiques, celui qui jouerait le rôle le plus important dans le handicap fonctionnel et le déficit cognitif serait l'atrophie cérébrale, sauf au stade précoce de la maladie où les lésions lacunaires exerceraient une plus forte influence (8).

Diagnostic

Le test permettant de confirmer le diagnostic est le séquençage du gène *NOTCH3* qui dépiste les mutations dans les 23 exons codant pour les 34 EGFR (1). Toutefois, le screening génétique n'est pas sensible à 100% et chez près de 4% des patients CADASIL (6), le séquençage de ces exons codant pour les domaines EGFR n'identifie pas la mutation car il existe des variantes n'impliquant pas les résidus cystéines (1). De plus, il existe également des tableaux «CADASIL-like» non liés à une mutation du gène *NOTCH3* (5).

Une autre méthode grâce à laquelle le diagnostic peut être posé et qui est indiquée chez les patients ayant un test génétique négatif mais un tableau clinique et une imagerie hautement suggestifs d'un CADASIL, est une biopsie de peau. Cette dernière peut mettre en évidence des dépôts de matériel granulaire osmiophile (GOM) au niveau de la média des artères, qui sont pathognomoniques de la maladie comme déjà mentionné précédemment (1,2). Le « GOM test » présente donc une spécificité de 100% mais une sensibilité variable car «anatomopathologiste-dépendant» (3). La sensibilité pourrait être augmentée par l'utilisation de l'immunohistochimie via un anticorps monoclonal anti-*NOTCH3* (Sp 100%, Sn 96%) (4).

Prise en charge

Le traitement est empirique en raison d'une absence d'efficacité prouvée par des études randomisées. Il repose sur le contrôle des différents symptômes et sur la prévention de récurrences d'AVC.

Le traitement aigu des migraines avec aura consiste en la prise d'analgésiques ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ; les dérivés de l'ergot et les triptans sont contre-indiqués car ils induisent une vasoconstriction. Un traitement prophylactique par β -bloquants ou anti-épileptique est rarement nécessaire (1). L'acetazolamide semblerait également être efficace dans leur prévention. Une étude pilote (9), réalisée sur 16 patients, montrait l'amélioration de l'hémodynamique cérébrale (augmentation du flux sanguin cérébral et de la vasoréactivité cérébrale) après un traitement avec 250 mg/jour d'acetazolamide durant 24 semaines et une diminution des symptômes

cérébraux grâce à une meilleure oxygénation cérébrale. La labilité émotionnelle avec un rire et pleurer spasmodique peut répondre, quant à elle, aux SSRI (inhibiteur de la recapture de la sérotonine) (6).

La prévention secondaire des accidents ischémiques est comparable à la stratégie de prévention classique des AVC même si l'efficacité pour le CADASIL n'est pas prouvée (6). D'une part, elle consiste sur l'instauration d'antiagrégants plaquettaires (aspirine à faible dose) et non d'anticoagulants vu le risque plus élevé d'hémorragies cérébrales. D'autre part, elle inclut le traitement des facteurs de risque cardiovasculaire : sevrage tabagique, antihypertenseurs en cas d'hypertension artérielle systolique, statines si hypercholestérolémie, traitement antidiabétique si l'hémoglobine glycosylée est supérieure à 7, limitation des boissons alcoolisées, contrôle du poids, activités physiques régulières, régime riche en fruits et légumes, produits laitiers pauvres en matière grasse.

De plus, comme pour toute maladie chronique débilissante, une revalidation, des soins de nursing ainsi qu'un support psychologique pour le patient et la famille sont à considérer (1).

Étant donné un test génétique positif, un conseil génétique sera donc indiqué chez les membres de la famille adultes asymptomatiques avant toute autre procédure telle qu'une IRM cérébrale (6). Cependant, il est à noter qu'il fait l'objet des mêmes préoccupations psychologiques, légales et éthiques que d'autres maladies neurologiques autosomiques dominantes telles que la maladie de Huntington où il n'existe pas non plus de traitement modifiant son évolution (1,6). Il doit être réalisé suivant une concertation pluridisciplinaire (au minimum, présence d'un psychologue, d'un neurologue et d'un généticien) (5). Le conseil génétique n'est en outre pas recommandé chez les enfants asymptomatiques (1).

CONCLUSIONS

Le CADASIL est une pathologie aux phénotypes variés. Devant des symptômes typiques personnels et familiaux, qui ne peuvent être expliqués par une autre cause vasculaire et qui sont confortés par des anomalies typiques à l'IRM, le CADASIL doit être envisagé. Un test génétique à la recherche d'une mutation *NOTCH3* sera réalisé en première intention suivi éventuellement d'une biopsie cutanée afin de visualiser les dépôts de GOM. Bien que d'efficacité non prouvée, le traitement de base sera symptomatique mais aussi préventif (antiagrégants et contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire). La maladie ayant une implication familiale (transmission autosomique dominante), un screening génétique doit être discuté avec l'ensemble des membres de la famille.

RÉFÉRENCES

1. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, & Bousser M-G. CADASIL. *Lancet Neurol* 2009 ; 8 :643-653.
2. Cocho D, Martí-Fàbregas J, Baiget M, Gallardo E, Rio E, Arboix A *et al.* Diagnosis of CADASIL disease in normotensive and non-diabetics with lacunar infarct. *Neurología* 2011; 26(6): 325-330.
3. Mosca L, Marazzi R, Ciccone A, Santilli I., Bersano A, Sansone V *et al.* NOTCH3 gene mutations in subjects clinically suspected of CADASIL. *J Neurol Sci* 2011; 307: 144-148.
4. Kalaria RN, Viitanen M, Kalimo H, Dichgans M, Tabira T. The pathogenesis of CADASIL : an update. *J Neurol Sci* 2004 ; 226: 35-39.
5. Mawet J, Chabriat H, Bousser MG. CADASIL. *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats*, 2007 ; 31 : 43-63.
6. Dichgans, M. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). 2013. In www.uptodate.com.
7. Bonthius D, Bonthius N. CADASIL. 2011. In www.medmerits.com.
8. Viswanathan A, Godin O, Jouvent E, O'Sullivan M, Gschwendtner A, Peters N *et al.* Impact of MRI markers in subcortical vascular dementia: A multi-modal analysis in CADASIL. *Neurobiol Aging* 2010; 31: 1629-1636.
9. Huang L, Yang Q, Zhang L, Chen X, Huang Q, Wang H. Acetazolamide improves cerebral hemodynamics in CADASIL. *J Neurol Sci* 2010; 292: 77-80.
10. Pescini F, Nannuci S, Bertaccini B, Salvadori E, Bianchi S, Ragno M *et al.* The Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) Scale : A Screening Tool to Select Patients for NOTCH3 Gene Analysis. *Stroke* 2012; 43:2871-2876.
11. Tamraz J, Outin C, Forjaz Secca M, Soussi B. *Principes d'imagerie par résonance magnétique de la tête, de la base du crâne et du rachis : Approche anatomo-clinique et guide d'interprétation*, Paris, Editions Springer-Verlag France, 2004.

SUMMARY

CADASIL, acronym for "cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy" is the most common inherited cause of stroke. This condition gradually leads to vascular dementia. This case report draws attention to this disease, which is often under-diagnosed and must especially be considered in the absence of cardiovascular risk factors. This paper reports the case of a 62-year-old patient admitted to our unit for multiple stroke and transient ischemic attacks, with progressive dementia. MRI revealed multiple abnormalities suggestive of CADASIL. The physiopathology and management of this genetic arteriopathy, as well as the usefulness of further investigations, are discussed in this article, taking into account the most recent literature.

KEY WORDS

CADASIL, stroke, physiopathology, diagnosis, management

AFFILIATIONS

⁽¹⁾ CHU Dinant-Godinne UCL, Service de Neurologie, B-5530 Yvoir

VOUS AVEZ DIT SYNDROME CANNABINOÏDE ?

X .Muschart, J. Flament ⁽¹⁾

Nous présentons un cas de syndrome cannabinoïde caractérisé par cette triade: consommation chronique et quotidienne de cannabis, douleur abdominale chronique et nausées-vomissements cycliques. Ce syndrome est méconnu et donc sous diagnostiqué. Les examens complémentaires sont inutiles dans le cas où le patient répond à certains critères spécifiques. Le traitement consiste en l'arrêt de la consommation de cannabis.

INTRODUCTION

Le chanvre ou cannabis ou marijuana ou haschich ou skuff est l'une des drogues les plus connues et répandues. Cette drogue « douce » peut être consommée de différentes façons: fumée, mangée, ... Le -9-tétrahydrocannabinol (THC) est la molécule du cannabis qui possède son caractère psychotrope.

Pourtant, le cannabis n'est pas seulement utilisé pour son effet psychotrope. Le cannabis est aussi reconnu pour son usages agricole, industriel de même qu'un usage médical (antalgique, stimulant alimentaire, psychoactif, ...). Nous remarquons qu'en fonction de sa consommation aiguë ou chronique et probablement en fonction de la quantité consommée, ses effets peuvent varier et ce sans explication actuellement satisfaisante.

OBSERVATION

Un homme de 33 ans se présente au service des urgences pour douleurs abdominales et vomissements cycliques. Il accuse également un amaigrissement important (61kg au lieu de 83kg habituellement pour une taille de 1.65m). Ses crises de douleur et de vomissements surviennent depuis 6 ans, avec une fréquence moyenne de 4x/an. La crise débute par une douleur abdominale épigastrique avec secondairement nausées puis vomissements, sudations, sensation de chaud froid, et besoin de se rafraîchir

avec soulagement de la douleur par des douches ou bains chauds. Le patient consomme 10gr par jour de cannabis depuis plusieurs années.

Le patient présente un examen clinique sans particularité hormis une sensibilité épigastrique. Ses paramètres se révèlent rassurant (Tension artérielle: 120/60 ; T° de 36.3°C ; Fréquence respiratoire de 12/m ; Fréquence cardiaque de 85/min et Saturation en oxygène de 98%).

La biologie sanguine est sans particularité hormis une hyperleucocytose neutrophile (12.250 leucocytes/microlitre). Un électrocardiogramme montre un rythme sinusal régulier à 65/minute. La radiographie thoracique est normale.

De par la clinique du patient, les examens complémentaires rassurant et surtout la connaissance du syndrome, nous posons le diagnostic de syndrome cannabinoïde ou de syndrome vomissement-douche ou *cannabinoïd hyperemesis syndrome* (CHS). Ceci révèle un syndrome méconnu et sous diagnostiqué de même que cela illustre aussi la difficulté de ne pas réaliser d'examen complémentaires même en connaissant ce syndrome auparavant!

DISCUSSION

Définition du syndrome cannabinoïde

Le syndrome cannabinoïde (SC), premièrement décrit en 2004 par Allen *et al.* (1) est constitué par une triade : vomissements cycliques, consommation chronique de cannabis et douleur abdominale chronique améliorée par un comportement compulsif de douches ou bains chauds, soulageant les douleurs. Le SC est une cause rare, méconnue et donc sous diagnostiquée. Il doit être impérativement recherché dans le cadre du diagnostic différentiel de vomissements - douleurs abdominales chroniques et cycliques, le cannabis étant la drogue la plus consommée à l'échelle planétaire (2).

Diagnostic, physiopathologie et traitement

En 2012, une étude rétrospective sur 98 patients a permis de mieux caractériser ce syndrome méconnu: douleur abdominale présente dans 86% des cas, prédominante en épigastrique (61%) et d'apparition matinale (71%), les nausées-vomissements sont présents chez tous les patients avec, dans 20% des cas, des sudations profuses (3). L'élément essentiel et indispensable est que le patient fume du cannabis de façon chronique. Ceci a permis d'établir des critères cliniques spécifiques permettant de confirmer ce diagnostic (Tableau 1). Le syndrome cannabinoïde doit être connu et reconnu afin de proposer un traitement adapté après avoir posé le diagnostic mais surtout afin d'éviter la réalisation d'actes invasifs, irradiants et coûteux dans la cadre de ce syndrome (tels que biologie, scanner abdominal, gastroscopie à répétition) (4,5). Il faudra évoquer la possibilité de ce syndrome cannabinoïde dans le cadre d'un diagnostic différentiel large concernant les vomissements-douleurs abdominales tel que pancréatite, cholécystite, gastro-entérite, pathologie digestives obstructives, etc.

Le mécanisme physiopathologique du syndrome cannabinoïde n'est pas encore totalement éclairci. Plusieurs hypothèses sont actuellement avancées faisant intervenir les récepteurs endocannabinoïdes (CB1 et CB2) au sein du système nerveux central (axe hypothalamo-hypophysaire, régulateur thermique central; cervelet), au sein du système nerveux du tractus gastro intestinal et également au sein du système parasympathique (ganglions pré-synaptique

(6-8). Notons le rôle connu du cannabis pour son effet antinauséeux dans le cadre de néoplasie via le ralentissement de l'activité motrice gastrique (9) pourtant ici considéré comme pro-nauséeux.

Le traitement du syndrome cannabinoïde consiste simplement à l'arrêt de l'utilisation du cannabis avec ou sans l'aide médico-psychologique (4,5).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

En présence de cette triade, consommation chronique et quotidienne de cannabis, douleur abdominale accompagnée de nausées-vomissements chroniques et cycliques, le diagnostic de syndrome cannabinoïde doit être évoqué.

Le fait de pouvoir évoquer le syndrome cannabinoïde dans ce type de diagnostic différentiel et ensuite de le confirmer permettra d'éviter des examens complémentaires coûteux, invasifs, et potentiellement néfastes au patient.

Tableau 1. Critères cliniques pour poser le diagnostic de syndrome cannabinoïde (SC) (selon Douglas A. Simonetto) (3)

Critères essentiels :	- Consommation chronique de cannabis
Critères majeurs :	- Nausées-vomissements cycliques - Résolution du SC avec arrêt du cannabis - Diminution des symptômes avec la prise de douche-bains chaud - Douleur abdominale, péri-ombilicale ou épigastrique. - Usage hebdomadaire de cannabis
Critères mineurs :	- Age < 50 ans - Perte de poids > 5kg - Symptômes à prédominance matinaux - Transit normal - Examens complémentaires normaux (biologie, radiographie et gastroscopie)

RÉFÉRENCES

1. Allen JH, de Moore GM, Heddle R, Twartz JC. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. *Gut* 2004; 53(11):1566-70.
2. United Nations On Drugs And Crimes. *World Drug Report*, 2013.
3. Simonetto DA, Oxentenko AS, Herman ML, Szostek JH. Cannabinoid hyperemesis: a case series of 98 patients. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(2):114-9.
4. Sontineni SP, Chaudhary S, Sontineni V, Lanspa SJ. Cannabinoid hyperemesis syndrome: Clinical diagnosis of an underrecognised manifestation of chronic cannabis abuse. *World J Gastroenterol* 2009; 15(10): 1264-1266.
5. Fabries P, Ribaud N, Puidupin A, Coton T. Syndrome cannabinoïde. *Presse Med* 2013; 42(11) :1531-3.
6. Croxford JL. Therapeutic potential of cannabinoids in CNS disease. *CNS Drugs* 2003;17(3):179-202.
7. González S, Cebeira M, Fernández-Ruiz J. Cannabinoid tolerance and dependence: a review of studies in laboratory animals. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 81(2):300-318.
8. Izzo AA, Sharkey KA. Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. *Pharmacol Ther* 2010;126(1):21-38.
9. Krowiki ZK. Involvement of hindbrain and peripheral prostanoids in gastric motor and cardiovascular responses to delta-9-tetrahydrocannabinol in the rat. *J Physiol Pharmacol* 2012; 63(6):581-8.

SUMMARY

We report herein a case of cannabinoid hyperemesis syndrome (CHS). CHS is characterized by chronic daily use of cannabis associated with recurrent vomiting, abdominal pain, and nausea. This syndrome is underdiagnosed and underreported because of a lack of awareness. CHS is completely reversible upon cessation of cannabis use.

KEY WORDS

Cannabinoid hyperemesis syndrome, abdominal pain, triad, cannabis

AFFILIATIONS

⁽¹⁾ CHU Dinant-Godinne UCL Namur, Service d'urgence, Avenue G. Thérasse 1, B-5530 Yvoir

CONFLITS D'INTÉRÊTS

aucun

Correspondance :
Dr XAVIER MUSCHART
CHU Dinant-Godinne UCL Namur
Service d'urgence
Avenue G. Thérasse 1
B-5530 Yvoir
E-mail : xavier.muschart@uclouvain.be

NOUVEAU !

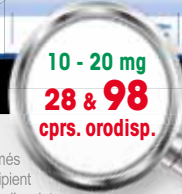
RETROUVEZ VOTRE SOURIRE

ESCITALOPRAM APOTEX®

Jusqu'à **35%*** moins cher
par rapport à l'original

Emballage

de 28 & **98 cprs. orodis.** en 10 & 20 mg



*Ticket modérateur (ACT) p.r.à Siprolexa® – CBIP 30/5/2014

DENOMINATION DU MEDICAMENT Escitalopram Apotex® 10 mg comprimés orodispersibles Escitalopram Apotex® 20 mg comprimés orodispersibles

Escitalopram Apotex 10 mg : Chaque comprimé contient 10 mg d'escitalopram, équivalent à 12,775 mg d'oxalate d'escitalopram. Excipient de lactose monohydraté

Escitalopram Apotex 20 mg : Chaque comprimé contient 20 mg d'escitalopram, équivalent à 25,55 mg d'oxalate de lactose monohydraté

FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé orodispersible

Escitalopram Apotex 10 mg : comprimés ronds, de blanc à blanc cassé, plats, avec bords biseautés et un diamètre de 9 mm, avec «10» gravé d'un côté.

Escitalopram Apotex 20 mg : comprimés ronds, de blanc à blanc cassé, plats, avec bords biseautés et un diamètre de 12 mm, avec «20» gravé d'un côté.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- Traitement des épisodes de dépression majeure
- Traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie
- Traitement du trouble de l'anxiété généralisée (TAG)
- Traitement des troubles obsessionnels compulsifs (TOC)
- Traitement du trouble de l'anxiété sociale (phobie sociale)

Posologie et mode d'administration La sécurité de doses quotidiennes supérieures à 20 mg n'a pas été démontrée. Escitalopram Apotex est administré sous forme de dose quotidienne unique et peut être pris avec ou sans nourriture. Le comprimé doit être placé sur la langue, où il se désintègre rapidement, et peut être avalé sans eau. Le comprimé orodispersible est fragile et doit être manipulé avec soin. Escitalopram Apotex comprimé orodispersible est bioéquivalent aux comprimés pelliculés d'escitalopram, avec un degré et une étendue d'absorption analogues. Sa dose et sa fréquence d'administration sont les mêmes que celles des comprimés pelliculés d'escitalopram. Escitalopram Apotex comprimés orodispersibles peuvent être utilisés comme alternative aux comprimés pelliculés d'escitalopram. Le comprimé orodispersible est la forme la plus adaptée pour le patient ayant des difficultés à avaler les comprimés traditionnels, ou dans des situations où un liquide n'est pas disponible.

Posologie

- Épisodes de dépression majeure** La dose habituelle est de 10 mg une fois par jour. En fonction de la réponse d'un patient individuel, la dose peut être portée à un maximum de 20 mg quotidiennement. Généralement, il faut compter 2 à 4 semaines avant d'obtenir une réponse antidépressive. Quand les symptômes sont résolus, un traitement de 6 mois au moins est nécessaire pour consolider la réponse.
- Trouble panique avec ou sans agoraphobie** Une dose initiale de 5 mg est recommandée pendant la première semaine, avant de porter la dose à 10 mg quotidiennement. La dose peut encore être augmentée par la suite, à concurrence d'un maximum de 20 mg par jour, en fonction de la réponse du patient individuel. L'efficacité maximale est atteinte après 3 mois environ. Le traitement dure plusieurs mois.
- Trouble de l'anxiété sociale** La dose habituelle est de 10 mg une fois par jour. Généralement, il faut compter 2 à 4 semaines avant d'obtenir un soulagement des symptômes. La dose peut ultérieurement être ramenée à 5 mg ou portée à un maximum de 20 mg quotidiennement, en fonction de la réponse du patient individuel. Le Trouble de l'anxiété sociale est une maladie qui suit un cours chronique et un traitement de 12 semaines est recommandé pour consolider la réponse. Un traitement à long terme des répondeurs a été étudié pendant 6 mois et, à titre individuel, peut être considéré comme prévenant la rechute; les bénéfices du traitement doivent être réévalués à intervalles réguliers. Le trouble de l'anxiété sociale est une terminologie diagnostique bien définie d'un trouble spécifique, qui ne doit pas être confondu avec une réserve excessive. La pharmacothérapie n'est indiquée que si le trouble intervient de manière significative avec les activités professionnelles et sociales. Le rang de ce traitement par rapport à la thérapie comportementale cognitive n'a pas été évalué. La pharmacothérapie fait partie d'une stratégie thérapeutique globale.
- Trouble de l'anxiété généralisée** La dose de départ est 10 mg une fois par jour. En fonction de la réponse du patient individuel, la dose peut être portée à un maximum de 20 mg quotidiennement. Le traitement à long terme des répondeurs a été étudié pendant au moins 6 mois chez les patients recevant 20 mg/jour. Les bénéfices du traitement et de la dose doivent être réévalués à intervalles réguliers.
- Troubles obsessionnels compulsifs** La dose de départ est 10 mg une fois par jour. En fonction de la réponse du patient individuel, la dose peut être portée à un maximum de 20 mg quotidiennement. La TOC est une maladie chronique. Les patients doivent être traités pendant assez longtemps pour s'assurer qu'ils n'ont plus de symptômes. Les bénéfices du traitement et de la dose doivent être réévalués à intervalles réguliers.
- Patients âgés (> 65 ans)** La dose de départ est 5 mg une fois par jour. En fonction de la réponse du patient individuel, la dose peut être portée à un maximum de 20 mg quotidiennement. L'efficacité de l'escitalopram dans le trouble de l'anxiété sociale n'a pas été étudiée chez les patients âgés.
- Population pédiatrique** Escitalopram Apotex ne doit pas être utilisé pour traiter les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.
- Fonction rénale réduite** L'adaptation de la dose n'est pas nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence est recommandée chez les patients atteints d'une fonction rénale gravement réduite (CL_{cr} inférieure à 30 ml/min).
- Fonction hépatique réduite** Une dose de départ de 5 mg par jour pendant les deux premières semaines du traitement est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. En fonction de la réponse du patient individuel, la dose peut être portée à un maximum de 20 mg quotidiennement. Une prudence spéciale et une dose supplémentaire soigneusement calculée est conseillée chez les patients atteints de fonction hépatique gravement réduite.
- Faibles métaboliseurs du CYP2C19** Pour les patients connus comme étant de faibles métaboliseurs relativement au CYP2C19, une dose de départ de 5 mg quotidiennement pendant les deux premières semaines du traitement est recommandée. En fonction de la réponse du patient individuel, la dose peut être portée à un maximum de 20 mg quotidiennement.
- Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement** Un arrêt brutal du traitement doit être évité. Quand le traitement par escitalopram est arrêté, la dose doit progressivement être réduite au cours d'une période d'une à deux semaines au moins, afin de réduire le risque de symptômes de sevrage. Si des symptômes intolérables surviennent suite à une diminution de la dose ou lors de l'arrêt du traitement, il est peut-être nécessaire d'envisager de rétablir la dose prescrite au préalable. Ultérieurement, le médecin peut continuer à réduire la dose, mais plus graduellement.
- Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. – Le traitement concomitant avec des inhibiteurs irréversibles non sélectifs de la monoamine oxydase (inhibiteurs de MAO) est contre-indiqué, en raison du risque du syndrome sérotoninergique avec agitation, tremblements, hyperthermie, etc. – L'association de l'escitalopram avec des inhibiteurs de MAO-A réversibles (par ex. moclobémide) ou avec le linézoïde, inhibiteur de MAO réversible non-sélectif, est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique. – L'escitalopram est contre-indiqué chez les patients connus comme ayant une prolongation de l'intervalle QT ou souffrant du syndrome congénital de long QT. – L'escitalopram est contre-indiqué ensemble avec des médicaments connus pour leur capacité à prolonger l'intervalle QT.
- Effets indésirables** – Les effets indésirables sont les plus fréquents au cours de la première ou de la deuxième semaine de traitement et, généralement, leur intensité et leur fréquence diminuent avec un traitement continu. Les effets indésirables connus pour les ISRS et également rapportés pour l'escitalopram dans des études cliniques contrôlées par placebo ou sous forme d'événements rapportés spontanément post-commercialisation figurent ci-dessous et sont classés par systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences proviennent d'études cliniques ; elles ne sont pas corrigées par placebo. Les fréquences sont déterminées comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (≥ 1/10 000), ou indéterminé (la fréquence ne peut être estimée d'après les données disponibles).
- Affections hématologiques d'organe et du système lymphatique** Indéterminé : Thrombocytopénie
- Affections du système immunitaire** Rare : Réaction anaphylactique
- Affections endocriniennes** Indéterminé : Sécrétion inappropriée de l'ADH
- Troubles du métabolisme et de la nutrition** Fréquent : Perte de l'appétit, augmentation de l'appétit, gain de poids
- Peu fréquent : Perte de poids
- Indéterminé : Hyponatrémie, anorexie
- Affections psychiatriques** Fréquent : Anxiété, agitation, rêves anormaux, diminution de la libido. Femme : anorgasme
- Peu fréquent : Bruxisme, agitation, nervosité, crise de panique, état de confusion
- Rare : Aggression, dépersonnalisation, hallucination
- Indéterminé : Manie, idées suicidaires, comportement suicidaire
- Affections du système nerveux** Très fréquent : Céphalées
- Fréquent : Insomnie, somnolence, étourdissements, paresthésie, tremblements
- Peu fréquent : Altération du goût, troubles du sommeil, syncope
- Rare : Syndrome sérotoninergique
- Indéterminé : Dyskinésie, troubles moteurs, convulsions, agitation psychomotrice/akathisie
- Affections oculaires** Peu fréquent : Mydriase, troubles de la vision
- Affections de l'oreille et du labyrinthe** Peu fréquent : Acouphène
- Affections cardiaques** Peu fréquent : Tachycardie
- Rare : Bradycardie
- Indéterminé : Electrocardiogramme, intervalle QT prolongé, arythmie ventriculaire y compris torsade de pointes
- Affections vasculaires** Indéterminé : Hypotension orthostatique
- Affections respiratoires, thoraciques et médianales** Fréquent : Sinusite, bâillements
- Peu fréquent : Épistaxis
- Affections gastro-intestinales** Très fréquent : Nausées
- Fréquent : Diarrhée, constipation, vomissements, bouche sèche
- Peu fréquent : Hémorragies gastro-intestinales (y compris hémorragies rectales)
- Affections hépatobiliaires** Indéterminé : Hépatite, test de fonctionnement hépatique anormal
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Fréquent : Sudation accrue
- Peu fréquent : Urticaire, alopecie, éruption cutanée, prurit
- Indéterminé : Ecchymose, angio-œdème
- Affections musculo-squelettiques et systémiques** Fréquent : Arthralgie, myalgie
- Affections du rein et des voies urinaires** Indéterminé : Rétention des urines
- Affections des organes de reproduction et du sein** Fréquent : Homme : troubles de l'éjaculation, impotence
- Peu fréquent : Femme : métrorragie, ménorragie
- Indéterminé : Galactorrhée
- Homme : priapisme
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquent : Fatigue, pyrexie
- Peu fréquent : Œdème
- ¹ Ces effets indésirables ont été rapportés pour la classe thérapeutique des ISRS.
- ² Des cas d'idées suicidaires et de comportement suicidaire ont été rapportés au cours de la thérapie par escitalopram ou peu de temps après l'arrêt du traitement

Déclaration des effets indésirables suspects La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles Site internet : www.afmps.be e-mail : adversedrugreactions@agg-afmps.be

Durée de conservation 30 mois

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE Apotex Europe B.V. Darwinweg 20 2333 CR Leiden Nederland

NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE Escitalopram Apotex 10 mg comprimés orodispersibles : BE442425 Escitalopram Apotex 20 mg comprimés orodispersibles : BE442434

MODE DE DELIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE Date de mise à jour du texte : 01/2014



ESCITALOPRAM APOTEX®, Générique de Siprolexa®

MVG/17/2014

RÉPONSE DU BELGIAN SOCIETY OF ATHEROSCLEROSIS/ BELGIAN LIPID CLUB À L'ÉMISSION DE "QUESTIONS À LA UNE" INTITULÉE "LE CHOLESTÉROL, FAUX PROBLÈME OU VRAI BUSINESS?"

Olivier Descamps, MD, PhD., Jean Ducobu, MD.



À l'attention de :

Monsieur Bruno Clément, Responsable de l'émission « Questions à la une »

Monsieur Jean-Paul Philippot, Administrateur Général de la RTBF

Messieurs,

La Société Belge d'Athérosclérose que nous représentons, avec la Société Belge de Cardiologie, le Working group on Cardiovascular Prevention and Rehabilitation et l'Association Belge du Diabète s'associent pour vous transmettre ce message commun à propos de votre émission « Questions à la une » du 9 avril 2014 intitulée « Le cholestérol: faux problème ou vrai business ? ».

Dans cette émission, vous déclarez en substance que le corps médical est influencé par des lobbies dont le seul but est le profit. Par ce jugement, le monde médical se sent attaqué dans sa rigueur scientifique et surtout de nombreux patients en perdant leur confiance envers leurs médecins risquent d'arrêter des traitements dont ils ont besoin, s'exposant ainsi à un risque accru de maladies cardiovasculaires.

Les scientifiques que nous sommes sont évidemment choqués par un tel reportage irresponsable. Nous souhaiterions que le public belge soit éclairé de manière objective sur les 8 points suivants :

1. S'il est vrai que le cholestérol est important pour les fonctions vitales, il faut comprendre que le taux moyen de cholestérol en Belgique comme dans les autres pays européens est très largement au-dessus de ce qui est "nécessaire" à la vie et que les réductions produites même par les médicaments les plus puissants ne compromettent en rien ces fonctions vitales.

2. L'importance de prendre en charge les patients qui ont trop de cholestérol dans le sang est clairement établie par des données scientifiques nombreuses et cohérentes : une élévation du LDL-cholestérol sanguin (le "mauvais cholestérol") est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire ; de surcroît, une diminution de la cholestérolémie par le traitement diététique puis par des médicaments est associée à une diminution du risque cardiovasculaire. Ce principe est clairement illustré dans la maladie appelée « hypercholestérolémie familiale » dont la compréhension a été couronnée par un prix Nobel de médecine en 1987 (Michael Brown et Joseph Goldstein). Sans traitement, des accidents cardiaques parfois mortels surviennent très précocement chez ces personnes qui naissent avec un taux très anormalement élevé de cholestérol.

3. Les multiples recommandations rédigées dans divers pays et par des instances aussi bien médicales que publiques, en toute indépendance des sociétés pharmaceutiques et agroalimentaires, sont concordantes et préconisent que les patients à haut risque cardiovasculaire doivent bénéficier d'un traitement par statine quand ils ont un taux de cholestérol trop élevé.

4. Les statines sont parmi les médicaments les mieux étudiés. Elles font l'objet de très nombreuses publications, par de multiples équipes scientifiques, avec une méthodologie de grande qualité, sur de très importantes cohortes de patients. On peut conclure sans appel que les statines entraînent une augmentation de l'espérance

et de la qualité de vie grâce à une réduction estimée à 20 % des accidents vasculaires chaque fois qu'elles réduisent le taux LDL (le mauvais) cholestérol de 40 mg/dl.

5. Soutenir les propos de Philippe Even risque d'encourager les personnes qui ont un risque cardiovasculaire élevé à refuser ou interrompre un traitement susceptible d'améliorer leur qualité de vie et d'hypothéquer leur espérance de vie. Prendre des médicaments au long cours est contraignant, et tous les efforts doivent être faits pour encourager les patients à poursuivre leur traitement, quand celui-ci est utile. Tout arrêt du traitement chez des patients qui ont déjà eu un accident cardiovasculaire peut s'accompagner d'une augmentation significative du risque de récurrence de l'accident cardiovasculaire.

6. Comme votre émission l'a toutefois bien fait remarquer, les recommandations diététiques sont très importantes à préconiser. La base en est la réduction des apports excessifs en "mauvaises" graisses, dites saturées. Cette approche est cependant difficile à mettre en place si elle ne doit dépendre que de l'action ponctuelle et courte d'une consultation classique d'un médecin. Elle demande un effort permanent de la part de chaque individu mais relève également de la responsabilité des systèmes d'éducation, des pouvoirs publics et des médias.

7. Enfin, le cholestérol n'est pas le seul facteur de risque de maladie cardio-vasculaire. Lutter contre les maladies cardiovasculaires nécessite une approche dite multifactorielle dirigée contre la sédentarité, le déséquilibre alimentaire, l'excès de poids, le tabagisme l'hypertension artérielle et le diabète. D'autres facteurs de risque tels que la précarité nécessiteront plus d'efforts encore. Toutefois, comme chacun de ces facteurs, l'hypercholestérolémie n'est pas une simple « goutte dans un océan ». Si l'on pouvait seulement corriger les facteurs de risque facilement modifiables (parmi lesquels le taux de cholestérol sanguin), l'incidence des maladies cardiovasculaires diminuerait considérablement.

8. Le fait que tous ces points avaient été abordés lors des interviews des Professeurs Jean Ducobu et Yvon Carpentier et qu'ils aient été supprimés au montage pour ne laisser qu'apparaître les seuls points de vue du Professeur Philippe Even, et de la revue Prescrire est regrettable et n'offre pas une information équilibrée, susceptible de construire une juste opinion chez vos téléspectateurs. Ceci est d'autant plus regrettable de la part d'une chaîne publique comme la Rtbf.

Nous aimerions connaître la suite que vous comptez apporter à notre courrier

En attendant de vous lire, nous vous prions, messieurs, de recevoir nos salutations distinguées.

Olivier Descamps, MD, PhD.

Directeur du Centre de Recherche Médicale de Jolimont, Hôpital de Jolimont.

Vice-Président de la Société Belge d'Athérosclérose

159, Rue Ferrer

7100 Haine Saint-Paul

Jean Ducobu, MD.

Chef de service honoraire de Médecine Interne, CHU Tivoli La Louvière

Chargé de cours honoraire ULB et UMon

Past President du Belgian Lipid Club

101, rue de Beaulieu

7021 Havré

Au nom de

- la Société Belge d'Athérosclérose (Président : Prof. Michel Langlois),
- la Société Belge de Cardiologie (Président : Prof. Guy Van Camp),
- le Working group on Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (Président : Dr. Hubert Dereppe)
- l'Association Belge du Diabète (ABD) (Président : Martin Buysschaert)

ÉDITORIAL

L'ONCOLOGIE MÉDICALE : HIER, AUJOURD'HUI ET DEMAIN

M. Symann et J.-P. Machiels

D'abord, de quoi parle-t-on ? L'oncologie médicale se définit comme la spécialité dédiée à la prise en charge des traitements anticancéreux médicamenteux, qu'ils soient systémiques ou locaux, ainsi qu'à l'établissement des soins de support avec un accent essentiel portant sur la multidisciplinarité et la continuité des soins.

Il s'agit d'une jeune spécialité médicale dont l'histoire est intimement liée au développement de la chimiothérapie anticancéreuse. La naissance de celle-ci s'est faite au son du canon. Les observations de cytopénies secondaires à l'utilisation des gaz de combat vésicants (ypérite ou gaz moutarde) pendant la Première Guerre mondiale ainsi que l'observation d'aplasie médullaire chez les marins exposés aux éclaboussures de sulfure de moutarde lors du bombardement de leur navire à Bari Harbor durant la Seconde Guerre mondiale sont à l'origine des études pharmacologiques concernant ces composés (1). L'intérêt a d'abord été militaire avant de devenir médical ! Il fallut attendre la fin de la guerre pour que les premiers résultats médicaux obtenus dès 1943 soient rendus publics et que la chimiothérapie anticancéreuse prenne son essor avec l'utilisation des alkylants dans les lymphomes (1946) et des antimétabolites dans les leucémies aiguës des enfants (1948) (2,3).

Jusque dans les années 1960, la chirurgie et la radiothérapie ont été les armes essentielles utilisées dans le traitement des tumeurs solides. Le début de la chimiothérapie anticancéreuse a eu comme décor principal l'hématologie où sont nées ultérieurement quasi toutes les grandes avancées des traitements systémiques du cancer. Il n'est dès lors pas étonnant que les pionniers de l'oncologie médicale aient été au départ des hématologues. Il se disait dans les années 1970, chez Monsieur Jean Bernard, que les princes soignent les leucémies, les gentilshommes les hématosarcomes et le tiers état les tumeurs solides ! Mais ensuite, les succès croissants de la chimiothérapie anticancéreuse dans les tumeurs solides ont fait du futur oncologue médical un acteur obligé et incontournable de l'interdisciplinarité.

L'oncologie médicale a été reconnue aux États-Unis dès 1972 comme sous-spécialité de la médecine interne (4). À cette époque, beaucoup de médecins s'orientaient vers une double certification à la fois en hématologie et en oncologie médicale. Depuis, l'histoire de l'oncologie médicale couplée à celle de l'hématologie oncologique est jalonnée d'avancées conceptuelles et scientifiques : la démonstration de la supériorité de la combinaison d'agents anticancéreux sur les monochimiothérapies, la documentation de rémissions et de cures, la preuve de l'efficacité des chimiothérapies adjuvantes post chirurgicales, les chimiothérapies néoadjuvantes, etc.

L'hormonothérapie anticancéreuse médicamenteuse est venue compléter l'arsenal de l'oncologue médical avec l'approbation du tamoxifène par la FDA en 1977 et la reconnaissance du caractère pronostique et prédictif des récepteurs hormonaux dans les cancers du sein, premiers jalons des développements que nous connaissons aujourd'hui (5).

Parallèlement, l'essor de l'oncologie médicale a accompagné le développement et le suivi des essais thérapeutiques de nouveaux médicaments anticancéreux avec tous les progrès méthodologiques et les considérations éthiques que cela a impliqués. Monsieur Jean Bernard écrivait, en 1978, « la cancérologie et, en particulier, le traitement médicamenteux du cancer se sont constitués comme une pratique médicale fondée sur l'expérimentation clinique souvent perçue comme une activité nécessairement immorale et moralement nécessaire » (6).

Nous vivons aujourd'hui l'heure des thérapies moléculaires ciblées dont les prémices remontent aux progrès de la biologie cellulaire dans la compréhension des systèmes de contrôle de la prolifération et de la mort cellulaires avec la découverte des facteurs de croissance cellulaires et de leurs récepteurs, des molécules de signalisation, des protéines de contrôle du cycle cellulaire, des modulateurs de l'apoptose, etc. (7). Depuis l'achèvement du séquençage du génome humain en 2003, les projecteurs ont été braqués sur les altérations génétiques responsables de la transformation cancéreuse et de la progression tumorale

MOTS-CLÉS ► Histoire, oncologie médicale, chimiothérapie, hormonothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie anticancéreuses.

(8). Dans la foulée, de nombreuses cibles moléculaires susceptibles de corrections thérapeutiques et des biomarqueurs à valeur pronostique ou prédictive de la réponse au traitement ont été identifiés (9). L'actualité est faite de l'exploitation de ces connaissances et du développement clinique de nouvelles molécules ciblées.

Le demain prévisible (nous n'avons pas de boule de cristal) de l'oncologie médicale sera façonné par les nombreux défis à relever, à savoir réussir l'implémentation clinique des avancées des techniques de séquençage, triompher de l'hétérogénéité intratumorale, surmonter la résistance aux traitements ciblés, innover dans le domaine des essais cliniques de nouvelles molécules ou de combinaisons d'agents ciblés entre eux ou avec les classiques drogues cytotoxiques, etc. Et tout cela, sans parler du coût sociétal du progrès.

En outre, se profilent à l'horizon de nouvelles armes que l'oncologue médical devra apprendre

à utiliser : les modulateurs de la réponse immunitaire antitumorale.

L'ensemble de ces sujets, en passant de la génomique, aux traitements ciblés dans l'une ou l'autre pathologie tumorale, aux progrès de l'hormonothérapie, à l'envol de l'immunothérapie et à l'émergence de l'oncogériatrie, est abordé dans ce numéro de la Newsletter.

Ce n'est qu'en septembre 2007 que l'oncologie médicale a été reconnue comme spécialité en Belgique ; pour l'Union européenne, il a fallu attendre mars 2011 (10). Il serait vain aujourd'hui d'analyser la nature des résistances qui ont fait obstacle à ce que l'exemple américain de 1972 soit rapidement suivi. Mais cela nous permet de conclure en citant Claude Bernard. « *Le progrès est une roue immense, qui élève ceux qui la poussent et qui écrasent ceux qui veulent l'arrêter* » (11). Il voyait ainsi, en 1865, la science animée par la force irrésistible du progrès, l'accumulation des connaissances, la collecte des faits et la méthode.

RÉFÉRENCES

1. De Vita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 2008, 68 :8643-53.
2. Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W et al. Nitrogen mustard therapy. *JAMA* 1946, 132 : 126-132.
3. Farber S, Diamond LK : Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med* 1948, 238 : 787-793.
4. Kennedy BJ. Medical Oncology : its origin, evolution, current status, and future. *Cancer* 1999, 85 : 1-8.
5. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998, 339 : 1609-18.
6. Bernard J. *L'espérance ou le nouvel état de la médecine*. Paris : Buchet Chastel, 1978.
7. De Vita V, Rosenberg SA. Two hundred years of cancer research. *N Engl J Med* 2012, 366 : 2207-14.
8. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu et al. Cancer genome landscapes. *Science* 2013 ;339 : 1546-58.
9. Symann M, Machiels JP. L'ère des molécules intelligentes : de la chimiothérapie anticancéreuse classique aux traitements ciblés et à la médecine personnalisée. *Louvain Med* 2012 ; 131 : 179-85.
10. Casali PG. Medical oncology : the long-awaited prize of recognition. *Annals of oncology* 2011, 22 : 1695-97.
11. Bernard C. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale (1865) <http://dx.doi.org/doi:10.1522/cia.bec.int>.

KEY WORDS

History, medical oncology, cancer chemotherapy, endocrine therapy, targeted therapy, immunotherapy.

LA VÉRITABLE HISTOIRE DE LA CANCÉROLOGIE À L'UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN : DE L'INSTITUT DU CANCER À LOUVAIN AU CENTRE DU CANCER ET D'HÉMATOLOGIE DES CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC : PRESQUE UN SIÈCLE !

25 ANS
D'ONCOLOGIE
MÉDICALE

M. Hamoir

En 1923, la mise à disposition de radium en Belgique permet à Joseph Maisin de se voir confier la tâche de traiter les patients cancéreux, à Louvain. Joseph Maisin va obtenir l'autorisation de construire un le premier Institut du cancer en Belgique. Inauguré en 1927, il a la vocation d'être un « Comprehensive Cancer Center ». Avec la constitution de l'Union Internationale contre le Cancer (UICC) en 1934, J. Maisin donne à l'Institut une dimension internationale.

En 1964, Henri Maisin lui succède et mène en 1978 le transfert de Louvain aux Cliniques universitaires Saint-Luc à Bruxelles. L'Institut du Cancer est transformé en Service des Tumeurs et de Radiothérapie. Il faudra attendre plus de 20 ans avant que la création d'un Centre multidisciplinaire de cancérologie redevienne une nécessité.

L'histoire de la chimiothérapie commence avec la découverte de l'action des moutardes azotées à la fin de la seconde guerre mondiale La chimiothérapie anticancéreuse prend son essor.

A l'Université catholique de Louvain, Le Ludwig Institute for Cancer Research (LICR) s'installe en 1978, hébergé par l'« Institute of Cellular Pathology ». L'Oncologie Médicale va voir le jour en 1978 avec la nomination de Michel Symann comme « Associate medical director » du LICR et l'ouverture des lits de recherche aux Cliniques universitaires Saint Luc. En 1988, l'unité d'Oncologie clinique est officialisée. En 1995, le service d'oncologie médicale est créé avec Michel Symann comme premier chef de service.

En 2000, le Centre du Cancer est officiellement inauguré, basé sur le concept de structure regroupant au sein d'un hôpital académique général les compétences et les infrastructures nécessaires à la prise en charge des patients atteints de cancer.

C'est le 6 décembre 1922 que le Times annonce l'existence d'un programme d'utilisation du radium congolais défini à Bruxelles. Le 3 décembre, Le Soir

a en effet relaté le fruit des discussions qui se sont tenues entre Émile Francqui, administrateur délégué de l'Union Minière du Haut Katanga et président de la Fondation universitaire et Louis Franck, ministre des colonies. Leur volonté est de faire profiter les patients belges des bienfaits de la radiothérapie, dans des conditions particulièrement avantageuses. L'Union minière a décidé de réserver les premiers grammes produits en priorité aux hôpitaux et universités belges. En 1923, les huit premiers grammes de bromure de radium produits à l'usine d'Oolen, spécialement construite pour permettre la production industrielle de radium, sont offerts par l'Union Minière à la Fondation universitaire afin d'être mis à la disposition des quatre universités belges.

Quelques années avant, Joseph Maisin (1893-1971) a vu le jour à Néthen (Brabant Wallon), au sein d'une famille de cultivateurs. Alors qu'il a commencé ses études de médecine à l'Université catholique de Louvain, celles-ci sont interrompues quatre ans suite à la première guerre mondiale, période qu'il passera d'abord, comme soldat, derrière l'Yser et dès 1916, comme élève officier médecin dans l'actuelle Tanzanie. Il termine ses études et obtient en 1921 son diplôme à l'Université catholique de Louvain, avec la plus grande distinction. Son séjour en Afrique aura comme conséquence décisive qu'il s'inscrit comme étudiant chercheur au laboratoire du Pr Richard Bruynoghe, à l'époque en charge du laboratoire de bactériologie, d'anatomopathologie et de cancérologie. Il décide alors de s'initier à la cancérologie clinique et expérimentale, à



Figure 1 ► Joseph Maisin (1893-1971), vers 1935

l'étude des radiations que l'on commence à utiliser depuis peu dans le traitement du cancer et à l'anatomopathologie. Il est lauréat d'une bourse qui lui permet de recevoir une formation de la part de cancérologues et pathologistes réputés : G. Roussy et C. Regaud à Paris, P. Masson à Strasbourg, J. Fibiger à Copenhague, J.B. Murphy au Rockefeller Institute et J. Ewing au Memorial Hospital (qui deviendra le Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) à New York.

En 1923, Mgr Paulin Ladeuze, recteur magnifique de l'UCL, qui a été informé de la mise à disposition de radium pour les universités belges, fait revenir à Louvain Joseph Maisin, alors au Rockefeller Institute. J. Maisin sera chargé de l'enseignement de l'anatomopathologie, de la radiologie et de la cancérologie et, en outre, il se verra confier la tâche de traiter les patients cancéreux dans une salle de 20 lits, à l'hôpital Saint-Pierre de Louvain. Joseph Maisin dispose de 75 mg de radium enfermés dans des tubes entreposés dans des coffrets de plomb. La radioprotection en est encore à ses balbutiements. Les médecins qui manipulent le radium lors des traitements se protègent essentiellement par la rapidité d'application et la distance.



Figure 2 ► Mgr Paulin Ladeuze (1870-1940), Recteur Magnifique de l'Université catholique de Louvain universitaire de 1909 à 1940

La situation s'avérant inadéquate pour hospitaliser et traiter les patients, en 1924, J. Maisin va obtenir du recteur Ladeuze l'autorisation de construire un Institut du cancer, le premier en Belgique et l'un des premiers au monde. L'université achète un terrain composé de champs et de vieilles granges près de l'hôpital St Pierre de l'autre côté de la Dyle, au Kapucijnenvoer. Vu l'ampleur des dépenses, le recteur lance via les journaux un appel au public belge. Chacun peut contribuer au financement de l'Institut

en achetant symboliquement une pierre pour cinq Francs Belges. En quelques mois, 2.000.000 de FB sont récoltés et le 1er mai 1925, cinq siècles après la création de l'Université, la première pierre est posée en présence du Cardinal Mercier. Joseph Maisin est nommé professeur ordinaire et devient directeur de l'Institut du Cancer.

Le 29 juin 1927, l'Institut du cancer est inauguré par les autorités universitaires en présence des évêques de Belgique et avec la participation de Johannes Fibiger qui vient de recevoir le Prix Nobel de médecine en 1926, et de James B. Murphy, pionnier de la recherche en cancérologie au Rockefeller Institute.



Figure 3 ► L'Institut du Cancer en 1927 à Louvain, Kapucijnenvoer

Le discours prononcé par Mgr P. Ladeuze lors de l'inauguration de l'Institut du cancer est remarquablement visionnaire. Certaines phrases, prononcées de nos jours, seraient considérées comme provocatrices et politiquement incorrectes. *« C'est dans un Institut universitaire que doivent être traités les cancéreux, parce que ce traitement, pour être complet et pour pouvoir être perfectionné au cours des observations, demande la collaboration non seulement du chirurgien, du radiologue et du médecin, mais encore du physicien et du chimiste, bref d'un ensemble de compétences que, dans le fait, seule une Université réunit. »*

L'Institut du cancer, bâtiment de quatre étages, a d'emblée la vocation d'être pluridisciplinaire. Il comporte un service de radiologie, un service d'anatomopathologie, une polyclinique, des unités d'hospitalisation pour mises au point, traitements chirurgicaux et radiologiques ainsi que des laboratoires de recherche. Il est doté d'un auditoire de 400 places. Des salles pour l'expérimentation animale sont situées en sous-sol. Dès 1927, l'Institut du cancer de Louvain est réellement un « Comprehensive Cancer Center », désignant par cet anglicisme les ins-

titutions pluridisciplinaires de recherche, d'enseignement, de mise au point et de traitement du cancer.

La première bombe de radium de 1,4 gramme est la plus importante du pays. Les premiers malades sont traités dès juillet 1926, quinze mois après la pose de la première pierre. Plus de 500 patients seront traités la première année. J. Maisin est secondé par quelques collaborateurs, dont Gérard van der Schueren (1908-1978) qui fut son premier assistant.

J. Maisin va donner à l'Institut une notoriété internationale. Il est ainsi, avec ses collègues français, à l'origine de l'Union Internationale contre le Cancer (UICC) constituée en 1934 dont le siège est situé à Paris et dont les actes sont publiés, dès 1935, à Louvain. J. Maisin en sera le président du comité de rédaction jusqu'en 1965, lorsque le siège de l'UICC sera transféré à Genève. J. Maisin a été secrétaire général de l'UICC de 1947 à 1954 et président de 1954 à 1958.

En 1964, à l'éméritat de Joseph Maisin, près de 40 000 patients ont été traités à l'Institut du cancer. Henri Maisin succède à son père en 1964. L'Institut du cancer s'appelle désormais Centre des Tumeurs et de Radiothérapie. Henri Maisin poursuit jusqu'en 1978 à Louvain l'oeuvre de son père, avec la collaboration de Christian Deckers, Jacques Van de Merckt et André Wambersie en clinique et au laboratoire, de Jacques Keusters, et Gilbert Mazy en clinique et de Anta Dunjic et Paul Maldague au laboratoire. Jacques Longueville, qui deviendra plus tard le bras droit de Michel Symann à Louvain en Woluwe, rejoint l'Institut en 1966 pour développer la chimiothérapie et l'hormonothérapie du cancer, discipline qui gagne en importance dans la politique pluridisciplinaire du traitement.

La programmation de l'ensemble hospitalier de Woluwe débute en décembre 1965. En octobre 1965, fut instaurée par les autorités académiques une commission « Planning de la Médecine » présidée par P. De Somer pour la section flamande et F. Lavenne pour la section francophone. La construction des Cliniques universitaires Saint- Luc démarre en 1969 et l'inauguration a lieu en 1976. En 1978, H. Maisin mène le transfert de la vallée de la Dyle à la vallée de la Woluwe, et le Centre des Tumeurs et de Radiothérapie va être transformé en Service des Tumeurs et de Radiothérapie. Le Centre des Tumeurs et de Radiothérapie, de pavillonnaire et pluridisciplinaire qu'il était à Louvain, fut muté en Service et s'intégrer au niveau clinique, recherche et facultaire, dans les structures unicistes de Louvain-en-Woluwe

afin de réaliser un transfert en accord avec les exigences de la monodisciplinarité des services. Le service des Tumeurs fut limité à la radiothérapie et la

chimiothérapie, en conservant une polyclinique et des unités d'hospitalisation.

Aujourd'hui encore, la continuité avec l'Institut du cancer de Louvain peut être identifiée par la plaque de marbre commémorative de l'inauguration de l'Institut en 1927 qui a été sauvée par A. Dunjic, anatomopathologiste nostalgique du passé de l'Institut du cancer, pour être fixée au 8e étage, à l'entrée des unités d'hospitalisation 83 et 84 des Cliniques universitaires Saint- Luc où sont désormais hospitalisés les patients. Il faudra attendre près de 25 ans pour que les autorités réalisent enfin l'indispensable nécessité d'un Centre multidisciplinaire de cancérologie.

L'histoire de la chimiothérapie commence en 1942 à Yale. Louis Goodman et Alfred Gilman, constatent que les soldats exposés au gaz moutarde souffrent, ont un taux anormalement bas de globules blancs dans le sang. Celui-ci induit une importante hypoplasie lymphoïde associée à une myélosuppression. Ils supposent que l'action mesurée d'un produit similaire pourrait causer une régression de tumeurs lymphatiques. Le traitement d'un patient souffrant d'un lymphome non hodgkinien par une moutarde azotée établit le principe qu'une molécule administrée par voie systémique peut induire une régression tumorale. Des essais ultérieurs sur des patients atteints de lymphome et de leucémie qui n'ont pas répondu à la radiothérapie démontrent l'efficacité du traitement. En 1946, le gouvernement américain autorise le Dr Goodman à publier le premier article sur l'utilisation de moutarde azotée dans le traitement du cancer. La chimiothérapie anticancéreuse va prendre son essor. Les moutardes azotées serviront de modèle pour la découverte d'autres médicaments anticancéreux. Vers 1950, des antimétabolites analogues folates sont synthétisés (aminoptérine et l'améthoptérine mieux connu sous le nom de méthotrexate), devinrent les premières molécules à permettre la rémission complète chez l'enfant atteint de leucémie lymphoïde aiguë. Les rémissions étaient de courte durée, mais montrèrent clairement que les folates pouvaient supprimer la prolifération de cellules malignes, permettant le rétablissement du fonctionnement normal de la moelle osseuse. Le méthotrexate se révèle efficace sur une grande variété de tumeurs épithéliales : sein, ovaire, vessie, tête et cou. En 1958, le National Cancer Institute découvre l'action du méthotrexate sur les choriocarcinomes. Ce fut la première tumeur solide à être guérie par chimiothérapie chez l'Homme. En 1962, Georges Mathé avec Henri Tagnon, Silvio Garattini, Dirk van Bekkum et d'autres fondent le « Groupe Européen de Chimiothérapie Anticancéreuse » (G.E.C.A.). Georges Mathé sera le premier Président du GECA qui deviendra l'EORTC en 1968. En 1972, conséquence du développement de la chimiothérapie anticancéreuse, l'Oncologie médicale est reconnue comme une sous spécialité de la médecine interne aux USA. En Europe, en 1975,

sous l'impulsion des Français G. Mathé & G. Schneider, est fondée la Société de Médecine interne Cancérologique dont le nom original reflète bien le rôle d'interniste de l'Oncologue médical. Elle deviendra par après l'ESMO.

Pour l'Université catholique de Louvain, une opportunité unique va s'offrir en 1978 avec l'installation du Ludwig Institute for Cancer Research (LICR), hébergé par l'« Institute of Cellular Pathology » de Christian de Duve, sur le site de la Faculté de Médecine à Louvain en Woluwe, là même où les Cliniques universitaires Saint-Luc viennent d'ouvrir. À la même époque, le Professeur Michel Symann, qui a passé un an à Paris dans le service du célèbre Professeur Jean Bernard à l'hôpital St Louis et deux ans en tant que « Research Fellow in Hematology & Instructor in medicine » à la Tufts University chez Frederic Stholman Jr. à Boston, revient à Louvain en Woluwe. Il est nommé en 1976, chef de travaux dans l'unité de recherche des maladies du sang. Il est expert dans le domaine des facteurs de croissance hématopoïétiques.



Figure 4 ► Michel Symann, alors qu'il présidait à Bruxelles, en 1994, le premier congrès de l'European Haematology Association (EHA)

En 1978, il devient « Associate medical director » du LICR. Cette nomination va permettre l'ouverture de lits de recherche au huitième étage des Cliniques à l'unité 83. C'est le tout début de l'oncologie médicale, il y a juste 35 ans. Cette nomination marque un tournant dans sa carrière, elle est déterminante car elle va l'intéresser à une nouvelle discipline qui en est encore à ses balbutiements : l'Oncologie médicale.

En 1988, l'unité facultaire d'oncologie est créée sous sa responsabilité et l'unité d'Oncologie clinique est officialisée avec sa nomination comme chef de service associé. En 1995, le service d'oncologie médicale est créé avec Michel Symann comme premier chef de service. Aujourd'hui, le service d'Oncologie médicale est dirigé par Jean-Pascal Machiels.



Figure 5 ► Le laboratoire d'Oncologie Médicale en 1994

Le **Centre du Cancer** a été officiellement inauguré en 2000, basé sur le concept de structure regroupant au sein d'un hôpital académique général les compétences et les infrastructures nécessaires à la prise en charge des patients atteints de cancer. La prise en charge des patients atteints de cancer s'avérant de plus en plus complexe et sollicitant la totalité de l'infrastructure hospitalière, le véritable défi consistait à coordonner l'action des différents spécialistes auprès du même patient.

Nous pensons innover alors que tout avait déjà été imaginé et créé 75 ans auparavant. Le premier collège de direction fut présidé par le Prof Pierre Scalliet, chef du service de Radiothérapie oncologique, auquel succéda en 2005 votre serviteur.

Une des plus grandes réussites du Centre du Cancer actuel est d'avoir assuré une vraie multidisciplinarité au sein des 16 groupes pluridisciplinaires qui sont la véritable charpente du Centre. Il ne reste plus maintenant qu'à trouver une toiture à cette charpente, dernière étape indispensable afin de pouvoir abriter patients et soignants dans des lieux spécifiquement dédiés. Convenons modestement que tout avait déjà été imaginé et conçu il y a près de 90 ans...

Pour conclure, deux phrases me viennent à l'esprit : celle réaliste provenant du Livre d'Isaïe « *Pour voir le futur, il faut regarder derrière soi.* » et celle redoutable de Jean Cocteau « *L'avenir n'appartient à personne. Il n'y a pas de précurseurs, il n'y a que des retardataires.* »

RÉFÉRENCES

1. J Vanderlinden. Marie Curie et le radium belge. In *Marie Skłodowska Curie et la Belgique*, pp. 91-108. Université libre de Bruxelles, Bruxelles, 1990.
2. Henri Maisin. Joseph Maisin. In « *50 ans de médecine à l'UCL* » Ed. Racine - Bruxelles , 2002.
3. Henri Maisin. La cancérologie . L'histoire à l'UCL de 1923 à 2000 . In « *50 ans de médecine à l'UCL* » Ed. Racine - Bruxelles , 2002.
4. Chabner BA, Roberts TG Jr Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer*. 2005; 5(1):65-72.

SUMMARY

Following the implementation of radium therapy in medicine, Joseph Maisin was first charged in 1923 with treating cancer patients at the Catholic University of Louvain in Leuven. He initiated the creation of the first Cancer Institute in Belgium. Since its very beginning, the Cancer Institute, inaugurated in 1927, was a comprehensive cancer center. In 1934, whilst constituting the International Union against Cancer (UICC), Joseph Maisin provided an international dimension to the Cancer Institute. Henri Maisin succeeded him in 1964, leading and supervising the 1978 transfer of the Cancer Institute from Leuven to the Cliniques universitaires Saint-Luc in a suburb of Brussels. The Cancer Institute was then transformed into a tumor and radiotherapy service center. It took more than 20 years to recreate a multidisciplinary cancer center.

The history of chemotherapy began with the discovery of nitrogen mustard's potential in cancer therapy at the end of World War II. In 1978, the Ludwig Institute for Cancer Research (LICR) was hosted in the building of the Institute of Cellular Pathology. Medical Oncology started with the appointment of Michel Symann as LRCI's Associate Medical Director and the assignment of hospital beds to cancer research at the Cliniques universitaires Saint Luc. The creation of the Clinical Oncology Unit in 1988 was followed by that of the Medical Oncology Service in 1995, with Michel Symann as first chairman. In 2000, the Cancer Center was officially inaugurated based on the concept of a structure bringing together all the skills, knowledge, and values that are necessary for cancer patient care in a large and general academic hospital.

KEY WORDS

History of cancer, cancer center, radiation therapy, chemotherapy

Correspondance :
Pr MARC HAMOIR

Cliniques universitaires Saint-Luc
Directeur du Centre du Cancer
E-mail : marc.hamoir@uclouvain.be

UNI DIAMICRON® 60mg



Un traitement de choix
pour les diabétiques de type 2

Jusqu'à
2 cp
au petit
déjeuner



DENOMINATION DU MEDICAMENT: UNI DIAMICRON 60 mg, comprimés à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient à effet notoire: lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc, sécable gravé sur les deux faces: «DIA 60». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** La dose quotidienne de UNI DIAMICRON 60 mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). **Dose initiale:** La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour. (1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de UNI DIAMICRON 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de UNI DIAMICRON 30 mg. La sécabilité de UNI DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. **Relais de DIAMICRON 80 mg comprimés par UNI DIAMICRON 60 mg comprimés à libération modifiée:** Un comprimé de DIAMICRON 80 mg est comparable à 30 mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de UNI DIAMICRON 60mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. **Relais d'un autre antidiabétique oral par UNI DIAMICRON 60 mg:** UNI DIAMICRON 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30 mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfamide hypoglycémiant à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par UNI DIAMICRON 60 mg, c'est à dire de commencer à la posologie de 30 mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. **Association aux autres antidiabétiques:** UNI DIAMICRON 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec UNI DIAMICRON 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. **Populations particulières:** Sujets âgés: UNI DIAMICRON 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. **Patients insuffisants rénaux:** chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. **Patients à risque d'hypoglycémie:** états de dénutrition ou de malnutrition, pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), sevrage d'une corticothérapie prolongée et/ou à forte dose, pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte cardiovasculaire sévère, pathologie vasculaire diffuse); il est recommandé de débuter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. **Population pédiatrique:** la sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS:** - hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants de UNI DIAMICRON 60mg, aux autres sulfonyles, aux sulfamidés; - diabète de type 1; - pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique; - insuffisance rénale ou hépatique sévère: dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline; - traitement par le miconazole; - allaitement. **MISES EN GARDE:** des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfamides hypoglycémiant, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique sévère. Une hospitalisation et un resucrage peuvent s'avérer nécessaire pendant plusieurs jours. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer un exercice physique régulier et de contrôler régulièrement la glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez ces patients déficients en G6PD. Excipients: contient du lactose. **INTERACTIONS:** **risque d'hypoglycémie** - *contre-indiqué:* miconazole; **déconseillés:** phénylbutazone, alcool; **précaution d'emploi:** autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs-H2, IMAO, sulfamidés, clarithromycine et AINS. **Risque d'hyperglycémie** - *déconseillé:* danazol; **précaution d'emploi:** chlorpromazine à fortes posologies, glucocorticoïdes, nitroïne, salbutamol, terbutaline. Majoration de l'effet anticoagulant (p.e. warfarine), une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. **FÉCONDITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** **grossesse:** il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. **Allaitement:** contre-indiqué. **APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES:** les patients devront être sensibilisés sur les symptômes d'hypoglycémie et devront être prudents en cas de conduite et/ou utilisation de machines, spécialement en début de traitement. **EFFETS INDÉSIRABLES:** Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés: **Hypoglycémies:** Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiant, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont: céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénérergiques peuvent être observés: hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamidés hypoglycémiant montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. **Autres effets indésirables:** • Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés: • Troubles de la peau et du tissu sous-cutané: rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (comme le syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique). • Troubles hématologiques et du système lymphatique: ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopenie, granulocytopenie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. • Troubles hépto-biliaires: élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. • Troubles visuels: des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. • Effet de classe: comme pour les autres sulfonyles, les effets indésirables suivants ont été observés: cas d'érythrocytopenie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de pancytopenie, de vasculite allergique, d'hyponatémie, taux élevés d'enzymes hépatiques et même altération de la fonction hépatique (par ex., avec cholestase et jaunisse) et hépatite qui a régressé après l'arrêt de la sulfonyle ou qui a évolué en une hépatopathie potentiellement létale dans des cas isolés. **SURDOSAGE:** les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate du patient. Le patient doit recevoir une injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et doit être étroitement surveillé. **PROPRIÉTÉS:** UNI DIAMICRON 60mg diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion, et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires. **PRÉSENTATIONS:** boîtes de 30 ou 90 comprimés d'UNI DIAMICRON 60mg en plaquette thermoformée. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57. 1070 Bruxelles. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** BE354137. **MODE DE DELIVRANCE:** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 07/2012. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE:** 09/2012 *Pour une information complète se référer au RCP

LA GÉNOMIQUE EN CANCÉROLOGIE EXPLIQUÉE À L'OMNIPRATICIEN

25 ANS
D'ONCOLOGIE
MÉDICALE

F Duhoux^{1,2}, M Vikkula²

GLOSSAIRE

Driver : Abrégé pour « Driver gene mutation », mutation qui confère un avantage sélectif de croissance cellulaire et joue un rôle essentiel dans l'acquisition du phénotype malin.

Épigénétique : Terme décrivant les phénomènes non mutationnels (c'est à dire sans altération des séquences de l'ADN) comme la méthylation de l'ADN, le marquage biochimique des histones ou encore les ARNs non codants qui modifient l'expression d'un gène. Les événements épigénétiques, de près ou de loin, modulent la conformation chromatidienne du génome, régulent son expression ainsi que sa réplication et sa réparation.

Exon : Région d'un gène dont la séquence nucléotidique code les acides aminés des protéines.

Exome : Ensemble des exons du génome

Génome : Ensemble des molécules d'ADN d'une cellule.

Génomique : Branche de la génétique qui étudie le génome, à savoir les fonctions et les interactions de tous les gènes en ce compris leurs interactions avec les facteurs environnementaux.

Microarray : Batterie miniature d'ADN ou de séquences oligonucléotidiques régulièrement espacés imprimée sur un support solide utilisée pour des mesures d'hybridation. Cet outil permet d'effectuer un très grand nombre de mesures en parallèle en une seule manipulation.

Passenger : Abrégé pour « Passenger mutation », mutation qui n'a aucun effet direct ou indirect sur l'avantage prolifératif de la cellule dans laquelle elle survient.

Techniques de séquençage de nouvelle génération : Méthodes qui déterminent une séquence d'ADN à partir de simples molécules d'ADN et du séquençage simultané de centaines de millions de fragments d'ADN réalisés en une seule fois sur la même plateforme.

Nous aborderons dans cet article les techniques génétiques les plus récentes dans les domaines constitutionnel et somatique, au départ d'exemples concrets ayant trait au cancer du sein. Le séquençage de nouvelle génération permet d'étudier rapidement et simultanément un grand nombre de gènes. Cette technique s'applique aussi bien aux domaines constitutionnel que somatique. Dans ce dernier domaine, on utilise également entre autres les microarrays d'ARN messenger et les techniques d'analyse épigénétique. Ces techniques ont permis de mettre en évidence une grande hétérogénéité intra-tumorale, mais aussi des similitudes insoupçonnées entre différents types tumoraux.

INTRODUCTION

Depuis deux décennies se développe une nouvelle discipline, l'*oncogénomique*, qui a pour ambition de décrire à l'échelle du *génome* les caractéristiques génétiques et *épigénétiques* des cancers. Nous allons voir ici, et dans les articles de ce numéro de la Newsletter du Centre du Cancer, qu'une nouvelle nosologie moléculaire transforme la classification histologique classique des cancers et que l'arsenal thérapeutique des oncologues médicaux est considérablement enrichi par des thérapies ciblant les défauts moléculaires spécifiques de chaque tumeur. En outre, mais ce n'est pas l'objet de cette monographie, les connaissances déjà engrangées par l'oncogénomique modifient considérablement notre compréhension des mécanismes de la genèse d'une tumeur et de sa dissémination métastatique.

Le paradigme classique dans le traitement du cancer, tel le cancer du sein que nous prendrons comme exemple et fil conducteur dans cet exposé, consiste à traiter la maladie en fonction du tissu et du type cellulaire qui s'est cancérisé. On parle ainsi d'un cancer du sein métastatique, même si le seul organe touché par la récurrence de la maladie après un traitement local au niveau mammaire est le foie. Les traitements seront ceux du cancer du sein, adaptés au sous-type tel que déterminé par l'expression

MOTS-CLÉS ► Génétique, cancer, constitutionnel, somatique, séquençage de nouvelle génération, microarrays d'ARN messenger, épigénétique, hétérogénéité intratumorale

du récepteur à l'œstrogène et l'amplification du gène HER2 (cf l'article consacré au traitement médical du cancer du sein dans cette édition de la Newsletter).

À l'avenir, la caractérisation de plus en plus fine des tumeurs permettra, on l'espère, de déterminer le traitement le plus adéquat en fonction des anomalies moléculaires identifiées dans la tumeur à traiter. Il s'agit là d'un domaine nouveau qu'on appelle « théranostique ». Pour les oncologues médicaux, le terme désigne l'association d'un test diagnostique, qui permet de sélectionner les patients les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement avec une molécule innovante, à un traitement moléculaire ciblé (cf dans ce numéro, « Thérapies ciblées anticancéreuses et médecine personnalisée : promesses et écueils ». En effet, chaque tumeur est constituée d'un mélange de cellules qui ont acquis des changements génétiques différents. Ces mutations sont propres aux cellules tumorales, et elles déterminent la sensibilité de la tumeur aux traitements.

L'objet de cet article est de familiariser le lecteur à l'utilisation des techniques de génomique les plus modernes, à l'aide d'exemples concrets d'applications pratiques. Nous débuterons par les applications dans le domaine constitutionnel et aborderons ensuite le domaine somatique. Comme annoncé, nous prendrons chaque fois comme point de départ le cancer du sein, qui reste encore aujourd'hui le cancer le plus fréquent et la première cause de mortalité par cancer chez la femme dans notre pays (1).

LA GÉNOMIQUE EN CANCÉROLOGIE DANS LE DOMAINE CONSTITUTIONNEL

Le risque de développer certains types de cancers dépend du terrain familial. On parle dans certains cas de prédisposition héréditaire (2). Les gènes dont la mutation engendre de façon constitutionnelle, c.-à-d. héréditaire, un risque majoré de cancer sont actuellement de mieux en mieux connus, et l'évolution des techniques permet d'aller de plus en plus vite et d'être de plus en plus exhaustif lorsqu'il s'agit de rechercher une mutation génétique chez un individu.

Depuis le milieu des années 1990, on sait que certaines femmes ont un risque accru de développer un cancer du sein ou de l'ovaire du fait d'une mutation sur les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Une surveillance mammaire accrue par mammographie, échographie mammaire et IRM mammaire est recommandée pour ces personnes, ainsi qu'un suivi clinique dans le cadre d'une consultation FAR (femmes à risque) comme celle que nous venons d'ouvrir aux Cliniques universitaires Saint-Luc (3). Il est par ailleurs recommandé une annexectomie prophylactique à un âge qui dépend de la nature de la mutation

identifiée et de l'histoire personnelle de la patiente (4). Certains traitements tels que les inhibiteurs de PARP (cf l'article consacré au traitement médical du cancer du sein dans cette édition de la Newsletter) sont par ailleurs testés en priorité chez les patientes atteintes d'un cancer du sein porteuses d'une mutation sur *BRCA1* ou *BRCA2* (5).

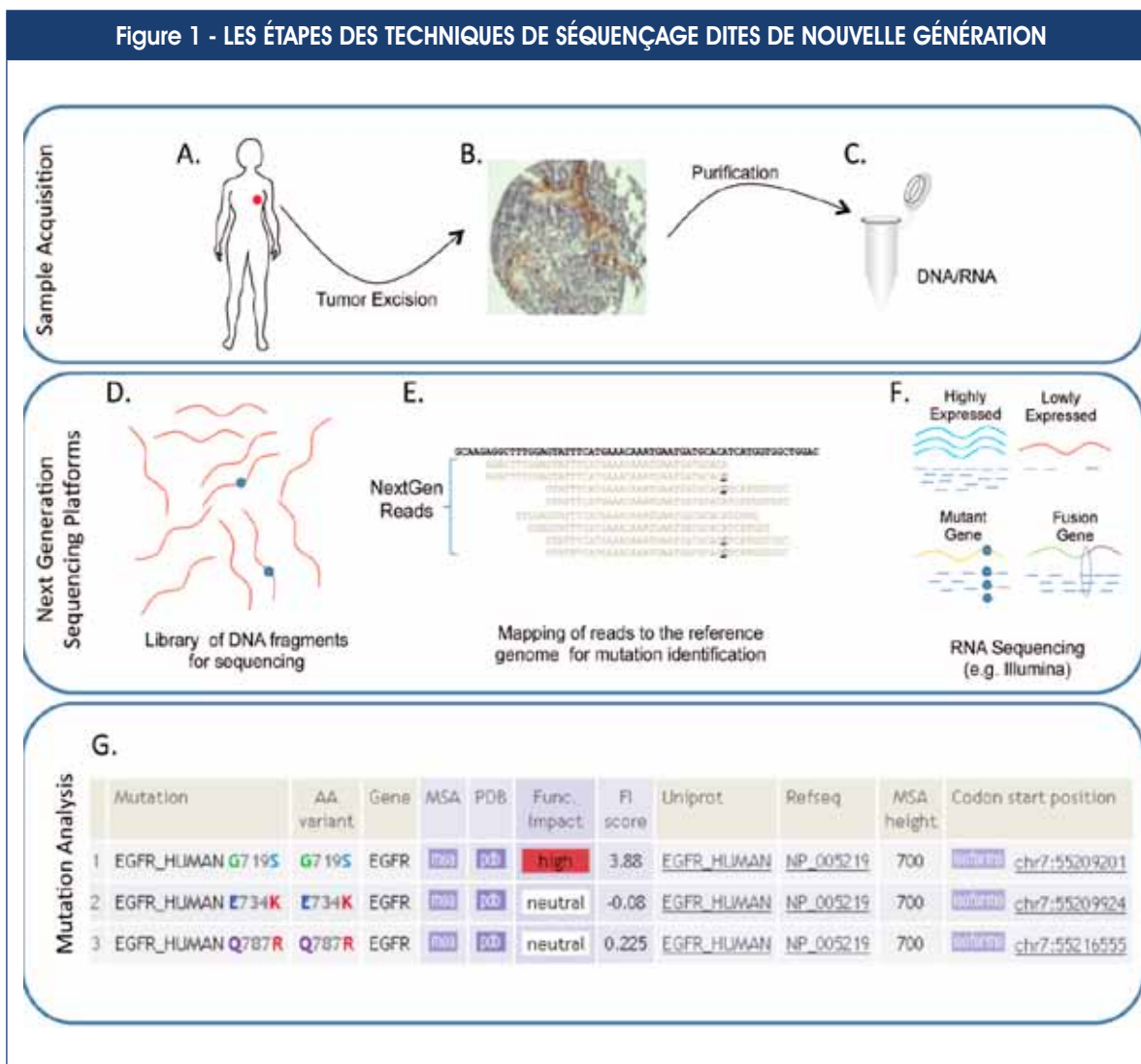
Jusqu'il y a peu, ces mutations étaient dépistées par la technique de séquençage de type Sanger. À partir de l'ADN extrait des leucocytes, les gènes *BRCA1* et *BRCA2* étaient séquencés morceau par morceau, ce qui nécessitait de multiples manipulations par les technologues de laboratoire et expliquait le délai très long de rendu du résultat. Il va de soi qu'un délai de 6 mois à un an est inacceptable lorsque le résultat est attendu pour décider du traitement optimal pour un patient. Fort heureusement, les techniques de séquençage de nouvelle génération sont apparues il y a quelques années et sont à présent disponibles dans un nombre croissant d'institutions, dont la nôtre (Figure 1). Grâce à ces techniques, au lieu de séquencer bout par bout le long filament d'ADN, de multiples petits fragments d'ADN du patient sont séquencés en même temps, en parallèle. Cela limite fortement le nombre de manipulations effectuées par les technologues, augmente la quantité d'information obtenue par expérience et permet ainsi un rendu de résultat plus rapide, ce qui est très appréciable pour les patients.

Cette technique permet également d'étudier un grand nombre de gènes simultanément. Par conséquent, lorsque l'histoire familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire est très lourde et qu'aucune mutation n'a été identifiée sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, il est aujourd'hui possible de rechercher des mutations sur d'autres gènes de prédisposition au cancer (à titre scientifique, par une technique de séquençage de l'exome entier non remboursée par l'INAMI). De tels projets de recherches sont actuellement effectués par nous-mêmes en vue d'identifier un facteur favorisant la survenue d'un cancer du sein et de pouvoir ensuite réaliser des tests ciblés chez les apparentées afin d'une part de surveiller de façon plus rapprochée les patientes les plus à risque et d'autre part de rassurer les patientes qui n'ont pas hérité d'une mutation accroissant le risque de cancer du sein.

LA GÉNOMIQUE EN CANCÉROLOGIE DANS LE DOMAINE SOMATIQUE

C'est dans ce domaine que les progrès scientifiques ont été les plus importants ces dernières années. Même si la façon d'administrer les traitements n'a pas encore tellement évolué, les connaissances scientifiques que nous sommes en train d'amasser grâce à l'application du séquençage de nouvelle génération nous permettent jour après jour d'approfondir nos

Figure 1 - LES ÉTAPES DES TECHNIQUES DE SÉQUENÇAGE DITES DE NOUVELLE GÉNÉRATION



Adapté de Sparano JA, Ostrer H and Kenny PA. Translating genomic research into clinical practice : promise and pitfalls. 2013 ASCO Educational Book. asco.org/edbook

Résumé des étapes intervenant dans diverses approches de séquençage de nouvelle génération.

(A-C) Un échantillon tumoral est techniqué pour en extraire soit l'ADN (pour les analyses concernant le génome, l'exome ou la méthylation), soit l'ARN (pour les études d'expression génique).

(D) Une librairie de courts fragments d'ADN est préparée au départ de l'échantillon. Pour l'analyse RNA-Seq, l'ARN est converti en ADN complémentaire (plus stable que l'ARN). Certains fragments peuvent contenir des mutations (cercles).

(E) Les séquences sont alignées avec le génome de référence humain. Ici, nous avons représenté une partie de la séquence de référence du gène PIK3CA, avec plusieurs produits de séquençage alignés. Certaines séquences présentent une mutation ponctuelle A>G en position 3140.

(F) Les séquences lues par RNA-Seq sont alignées de la même façon qu'en E. Cette approche fournit des informations sur le niveau d'expression d'un gène ainsi que sur la présence de mutations et de fusions.

(G) Exemple d'analyse provenant de mutationassessor.org représentant trois mutations différentes du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). L'effet sur la fonction de la protéine est prédit comme « neutre » pour deux de ces trois mutations, alors que le logiciel prédit que la mutation G719S a un effet élevé sur la fonction de la protéine. Il est à noter que ce type de programme ne permet de prédire facilement si une mutation est pathogénique que pour les mutations connues. La tâche est beaucoup plus ardue pour les mutations non décrites précédemment.

connaissances sur la nature des différents sous-types de cancer. D'autres techniques, complémentaires, sont également appliquées. Les « *microarrays* » d'ARN messenger étudient l'expression des gènes, qui peut être normale, augmentée ou diminuée. Ceci donne une indication sur les voies de signalisation qui sont activées ou désactivées dans les cellules tumorales. L'*épigénétique*, quant à elle, étudie la modification du profil d'expression des gènes sans qu'il y ait de modification de la séquence nucléotidique. Ceci peut être dû, par exemple, à la méthylation de l'ADN. Si un gène est méthylé, il ne peut pas être exprimé, alors que le contraire est vrai s'il est déméthylé.

Deux informations apparemment contradictoires ressortent de toutes ces analyses génétiques :

D'une part, au sein même d'une entité telle que le cancer du sein, il apparaît que chaque cancer a une carte d'identité génétique qui lui est propre. Sur plus de 500 tumeurs mammaires primitives analysées, le consortium international « The Cancer Genome Atlas (TCGA) » a identifié plus de 30.000 mutations somatiques (6). Parmi ces mutations, 619 étaient localisées dans 177 gènes connus pour être impliqués dans le cancer. Environ 10.000 autres avaient quant à elles une forte probabilité d'être délétères. Ce n'est que grâce aux progrès récents de l'informatique que toutes ces données ont pu être obtenues. Malheureusement, nous ne disposons pas encore d'outils nous permettant de déterminer lesquelles de ces mutations ont lieu dans des gènes que l'on doit considérer comme des « *drivers* », c'est-à-dire conducteurs, responsables du développement du cancer, et lesquelles sont tout simplement « *passengers* ou *bystanders* » c'est-à-dire spectatrices, insignifiantes pour le développement de la tumeur. Il ressort en tout cas de ces données que parmi une grande série de cancers du sein, il n'y en avait pas deux qui avaient exactement les mêmes altérations moléculaires.

D'autre part, ce même consortium TCGA a étudié 3299 tumeurs de 12 types différents et a réussi à créer une classification des tumeurs indépendante du tissu d'origine, basée sur des altérations génétiques et épigénétiques (7,8). Dans un premier temps, ces chercheurs ont analysé des milliers d'altérations génétiques et les ont résumées en 500 événements dits « fonctionnels » (*selected functional events* :

SFE). Ils ont ensuite stratifié les tumeurs sur base de patterns de SFE et ont constaté des similitudes entre différents types tumoraux. Un même traitement pourrait donc être efficace dans deux tumeurs dont la cellule d'origine est différente, alors qu'il pourrait ne pas l'être dans deux tumeurs dont la cellule d'origine est la même.

PERSPECTIVES ET CONCLUSION

Les techniques les plus modernes de la biologie moléculaire permettent maintenant de repousser les limites de nos connaissances dans les domaines de la génétique constitutionnelle et de la génétique somatique. Les nouvelles connaissances scientifiques qui en découlent nous obligent néanmoins à réfléchir à leurs applications pratiques. Ainsi, dans le domaine constitutionnel, les techniques de séquençage de nouvelle génération, en permettant de séquencer quasiment tous les gènes en une seule fois, livreront aux cliniciens une multitude d'informations concernant non seulement la prédisposition aux maladies pour lesquelles le patient a consulté son médecin, mais aussi des maladies pour lesquelles il ne s'attend pas être prédisposé. Dans ce cas, le consensus international va vers la divulgation au patient des prédispositions aux maladies graves pour lesquelles il existe des moyens de prévention (9). On comprend aisément qu'outre les problèmes éthiques, il deviendra indispensable de modifier nos consultations cliniques pour incorporer cet aspect de conseil génétique dans la prise en charge de nos patients.

Par ailleurs, dans le domaine somatique, la transition d'un traitement basé sur les altérations génétiques identifiées, la *théranostique*, plutôt que sur le type cellulaire d'origine semble logique, mais encore faudra-t-il disposer des traitements moléculaires ciblés correspondants et démontrer que cette approche procure des résultats supérieurs aux traitements conventionnels.

Au total, les nouvelles techniques de génétique moléculaire sont disponibles, mais il nous reste à déterminer la façon optimale de les utiliser pour le bien du patient.

RÉFÉRENCES

1. Registre du Cancer. [cited 2013 05/10/2013] ; Available from : http://www.registreducancer.org/Statistiques_publications#Rapports.
2. Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(2):154-62.
3. Le-Petross HT, Whitman GJ, Atchley DP, Yuan Y, Gutierrez-Barrera A, Hortobagyi GN, *et al*. Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious BRCA mutations at high risk of breast cancer. *Cancer* 2011; 117(17):3900-7.
4. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, *et al*. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008; 26(8):1331-7.
5. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, *et al*. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009; 361(2):123-34.
6. TCGA. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490(7418):61-70.
7. Ciriello G, Miller ML, Aksoy BA, Senbabaoglu Y, Schultz N, Sander C. Emerging landscape of oncogenic signatures across human cancers. *Nat Genet* 2013; 45(10):1127-33.
8. Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C *et al*. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature* 2013; 502:333-339.
9. Lolkema MP, Gadella-van Hooijdonk CG, Bredenoord AL, Kapitein P, Roach N, Cuppen E, *et al*. Ethical, legal, and counseling challenges surrounding the return of genetic results in oncology. *J Clin Oncol* 2013; 31(15):1842-8.

SUMMARY

The most recent genetic techniques from the constitutional and somatic fields are highlighted in this article. We have taken real-life examples pertaining to breast cancer. Next-generation sequencing enables the rapid and simultaneous analysis of multiple genes and this procedure is used in both the constitutional and the somatic fields. For the latter, messenger RNA microarrays and epigenetic techniques are also employed, in addition to several others. These techniques have been instrumental in demonstrating both significant intra-tumor heterogeneity and striking inter-tumor similarities.

KEY WORDS

Genetics, cancer, constitutional, somatic, next-generation sequencing, messenger RNA microarrays, epigenetics, intra-tumor heterogeneity

AFFILIATIONS

(1) Centre du Cancer,
Service d'Oncologie médicale,
Cliniques universitaires Saint-Luc
(2) Laboratoire de Génétique moléculaire humaine,
Institut de Duve,
Université catholique de Louvain

Correspondance :
Dr FRANÇOIS DUHOUX
Cliniques universitaires Saint-Luc
Clinique du Sein
Centre du Cancer
Service d'Oncologie médicale
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
E-mail : francois.duhoux@uclouvain.be

daflon[®] 500 MICRONISÉ

Prix public (= à charge du patient)	
120 comprimés	: 35,98 €
90 comprimés	: 30,72 €
60 comprimés	: 22,75 €
30 comprimés	: 14,23 €

Parce que la maladie veineuse chronique évolue...

NEW
120_{cp}



UN PHLÉBOTROPE DE RÉFÉRENCE¹ POUR UN TRAITEMENT EFFICACE À UN PRIX PLUS AVANTAGEUX



DENOMINATION DU MEDICAMENT:

DAFLON 500 mg, comprimé pelliculé.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

Fraction flavonoïque purifiée, micronisée (500 mg) comprenant 450 mg de diosmine et 50 mg de flavonoïdes exprimés en hespéridine. Pour la liste complète des excipients, voir le résumé des caractéristiques du produit.

FORME PHARMACEUTIQUE :

Comprimés pelliculés ovales, de couleur saumon.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES:

- Traitement des manifestations de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle ou organique: sensation de pesanteur, douleur, crampes nocturnes, œdème, troubles trophiques.

- Traitement de la crise aiguë de la maladie hémorroïdaire, et proposé dans le traitement de fond des manifestations fonctionnelles et objectives de la maladie hémorroïdaire.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION: Posologie:

Maladie veineuse: Posologie usuelle : 2 comprimés par jour en une prise ou deux prises séparées, au moment des repas. - **Maladie hémorroïdaire:**

Crise aiguë: 6 comprimés par jour pendant les quatre premiers jours, puis 4 comprimés par jour pendant trois jours. **Traitement de fond:** 2 comprimés par jour. **Mode d'administration:** Voie orale

CONTRE-INDICATIONS:

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du produit.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI*:

L'administration de ce produit en traitement symptomatique de la crise hémorroïdaire ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.

INTERACTION(S)*:

aucune interaction n'a été rapportée jusqu'à ce jour.

FECONDITE* -GROSSESSE / ALLAITEMENT*:

Par mesure de précaution,

il est préférable d'éviter l'utilisation de Daflon 500 pendant le 1^{er} trimestre de grossesse. Daflon 500 ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES* - EFFETS INDESIRABLES:

Les effets ou événements indésirables suivants ont été rapportés et sont classés en fonction de la fréquence suivante :

très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$); fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles):

Affections du système nerveux:

rare: vertiges, céphalées, malaise. **Affections gastro-intestinales:**

fréquents: diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement - *peu fréquents*: colite. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:**

rare: rash, prurit, urticaire - *fréquence indéterminée*: œdème isolé du visage, des lèvres, des paupières. Exceptionnellement œdème de Quincke. **SURDOSAGE* PROPRIETES*:** Vasculoprotecteur et veinotonique. Daflon 500 mg exerce une action sur le système vasculaire de retour: au niveau des veines, il diminue la distensibilité veineuse et réduit la stase veineuse; au niveau de la microcirculation, il normalise la perméabilité capillaire et renforce la résistance capillaire; au niveau lymphatique, il augmente le débit lymphatique. **PRESENTATION*:** Boîte de 30, 60, 90 ou 120 comprimés pelliculés **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles, Belgique **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** BE145153 **MODE DE DELIVRANCE:** Libre. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** date de l'approbation: 01/2013 date de révision: 09/2013 *pour une information complète, se référer au RCP

1. Nicolaidis et al. International Angiology Vol. 27, 2008



Votre partenaire en phlébologie

THÉRAPIES CIBLÉES ANTICANCÉREUSES ET MÉDECINE PERSONNALISÉE : PROMESSES ET ÉCUEILS

J.L. Canon¹, J.P. Machiels², M.Symann²

L'espoir d'aboutir à une prise en charge thérapeutique individualisée est né avec la caractérisation d'anomalies génétiques et moléculaires propres aux cancers et objets de thérapies ciblées disponibles en nombre croissant. Certaines sont associées à des biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement permettant de sélectionner les patients les plus susceptibles de bénéficier de cette approche. Ces progrès sont le fruit d'avancées technologiques dans le séquençage des gènes, réalisables aujourd'hui dans des délais compatibles avec la pratique clinique. Toutefois de nombreux défis restent à relever : réussir l'implémentation clinique des avancées des techniques de séquençage, triompher de l'hétérogénéité intratumorale, surmonter la résistance aux traitements ciblés, innover dans le domaine des essais cliniques de nouvelles molécules ou de combinaisons d'agents ciblés entre eux ou avec les classiques drogues cytotoxiques.

LA MÉDECINE PERSONNALISÉE EN CANCÉROLOGIE : D'HIER A AUJOURD'HUI

Date mémorable dans les annales de la médecine, le jour de Noël 1891, un enfant a été sauvé du croup par l'utilisation d'antitoxines diphtériques. La sérothérapie, avant même que le terme de *thérapie ciblée* n'apparaisse, valut à Emil Adolf von Behring, en 1901, le premier prix Nobel de médecine (Figure 1). En cancérologie, le concept de thérapie ciblée et de *médecine moléculaire*, sans en porter le nom, un peu comme Monsieur Jourdain et la prose, a été appliqué dans le cancer du sein à la suite de la découverte en 1958 du récepteur des œstrogènes par Elwood Jensen et du développement du tamoxifène par les laboratoires ICI (1). Il est anticipé que l'on pourra vraiment parler de *médecine personnalisée en cancérologie* quand la prise en charge thérapeutique, entièrement sur mesure pour un individu donné, sera déterminée par l'intégration des données panomiques de la tumeur (génomique, épigénomique, protéomique, etc.), avec celles du génome de l'hôte qui l'héberge en ce compris la



Figure 1 ► Saignée d'un cheval à l'Institut Pasteur de Lille pour la préparation d'un sérum antivenimeux. http://www.lilledantan.com/institut_pasteur_saignee_d_un_cheval.png

pharmacogénétique, et les données anatomocliniques classiques.

Nous avons revu en 2012, les progrès spectaculaires de la génétique et de la biologie moléculaire du cancer qui ont rendu possible le développement de thérapies moléculaires ciblées depuis plus de trois décennies (2). En bref, nous connaissons bien mieux aujourd'hui les altérations du génome impliquées dans la cancérogenèse, les mécanismes d'activation des récepteurs de facteurs de croissance, de la transmission des signaux intracellulaires, du contrôle de la transcription des gènes, du contrôle du cycle cellulaire, de l'apoptose, de l'angiogenèse, du phénomène de dissémination métastatique, etc.

D'ores et déjà, on peut parler de *médecine de précision* quand l'identification d'une cible d'intérêt préside aux choix d'un traitement moléculaire ciblé, ce qui correspond au *théranostic* décrit dans l'article de F.Duhoux et M. Vikkula : « La génomique en cancérologie expliquée à l'omnipraticien ». En effet, des molécules telles que l'imatinib, le trastuzumab, l'erlotinib, le gefitinib, le crizotinib ou encore le vemurafenib ciblent de façon spécifique des mécanismes moléculaires clés dans la biologie des cellules tumorales (Tableau 1).

MOTS-CLÉS ► Médecine personnalisée, traitements ciblés anticancéreux, rétrospectives, perspectives

Tableau 1 - BIOMARQUEURS POUR TRAITEMENTS CIBLÉS, 2013

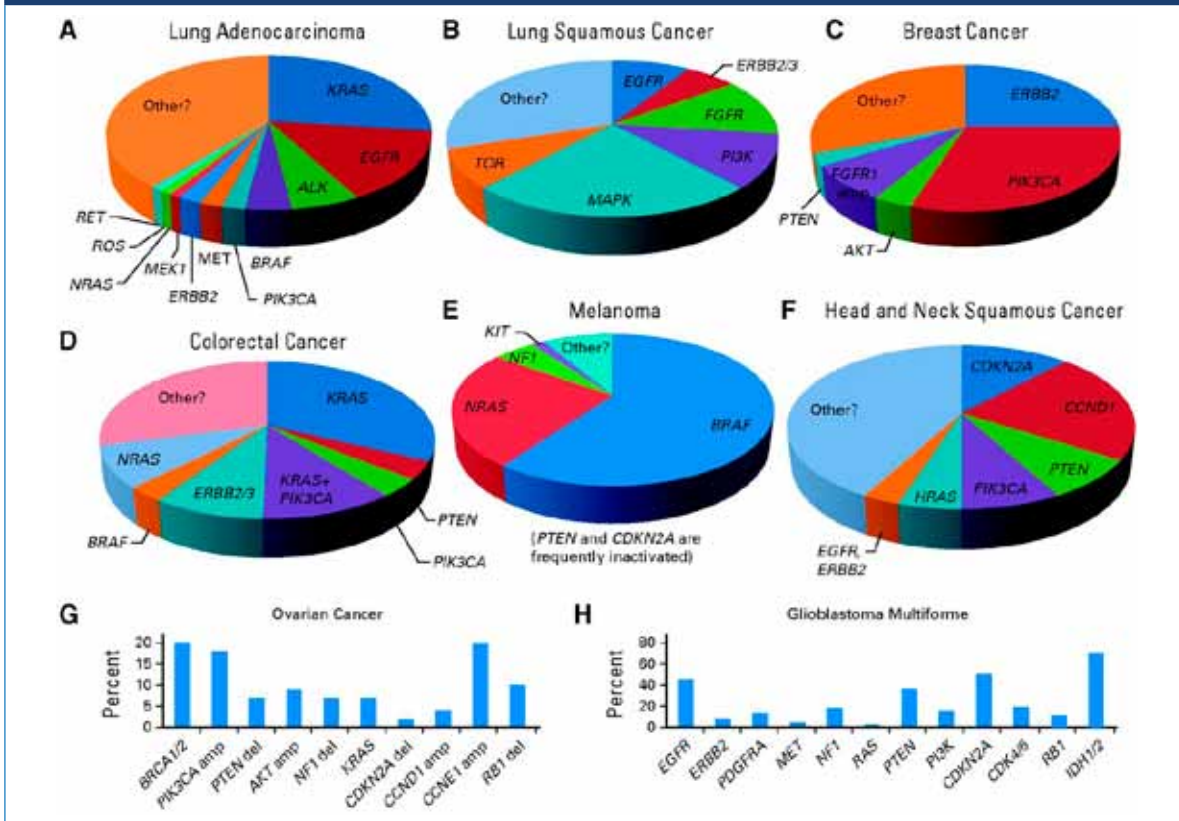
Pathologie	Mutation/Amplification	Traitement
Leucémie myéloïde chronique	translocation de <i>BCR-ABL</i>	imatinib dasatinib nilotinib bosutinib
Leucémie aiguë lymphoblastique	translocation de <i>BCR-ABL</i>	ponatinib
GIST	mutation de <i>KIT</i> mutation de <i>PDGFR</i>	imatinib
Cancer du sein	amplification de <i>HER2</i>	trastuzumab lapatinib pertuzumab trastuzumab-DM1
Cancer gastrique	amplification de <i>HER2</i>	trastuzumab
Cancer colorectal métastatique	mutations de <i>RAS</i>	panitumumab cetuximab
Cancer du poumon non à petites cellules	mutations d' <i>EGFR</i> translocation <i>EML-4/ALK</i>	gefitinib erlotinib crizotinib
Mélanome	mutations V600 de <i>BRAF</i>	vemurafenib

Conséquence logique de ce qui précède, l'identification d'altérations moléculaires spécifiques au sein de certaines tumeurs nous oblige à repenser la taxonomie des cancers. Aujourd'hui, une tumeur cancéreuse ne peut plus être classifiée uniquement en terme d'anatomopathologie classique, c'est-à-dire en fonction de l'organe, des tissus et de la cellule dans lesquels elle prend son origine. Il faut également prendre en compte le résultat de son profilage moléculaire. La Figure 2 détaille les altérations moléculaires des voies de transduction des signaux identifiées dans une série de tumeurs solides communes. Par exemple, l'adénocarcinome bronchique doit actuellement être subdivisé en fonction de la présence d'une mutation de l'*EGFR* (10 %), d'une translocation *EML4-ALK* (3 %), d'une amplification *MET* (3 %), d'une amplification *HER2* (1 à 2 %), d'une amplification *BRAF* (3 %) ou d'une mutation *K-RAS* (20 à 30 %) qui influencera non seulement son évolution, mais également sa prise en charge thérapeutique (3-6). La Figure 3 illustre la supériorité du crizotinib sur la chimiothérapie standard en cas de réarrangement *ALK* dans le cancer du poumon non à petites cellules avancé et déjà traité.

« Last but not least », comme vous avez pu le lire dans l'article précédent, un même traitement moléculaire peut être efficace dans des tumeurs dont la cellule d'origine est différente, alors qu'il pourrait ne pas l'être dans des tumeurs d'origine cellulaire identique si la cible manque dans certaines d'entre elles.

En effet, certaines molécules inhibitrices de synthèse peuvent cibler plusieurs kinases. C'est ainsi que l'imatinib (Glivec®), originellement développé pour cibler la tyrosine kinase résultant de la fusion *BCR-ABL* dans la leucémie myéloïde chronique, présente également une activité sur la tyrosine kinase de la protéine *C-Kit* et du *PDGFR*. La tyrosine kinase du *C-Kit* est anormalement activée dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) et l'imatinib est devenu le traitement du GIST non opérable auparavant résistant à tout traitement. Le sorafenib (Nexavar®) et le sunitinib (Sutent®), inhibiteurs de la néoangiogenèse, sont d'autres exemples d'inhibiteurs de protéine-kinases multiples principalement prescrits dans le carcinome rénal.

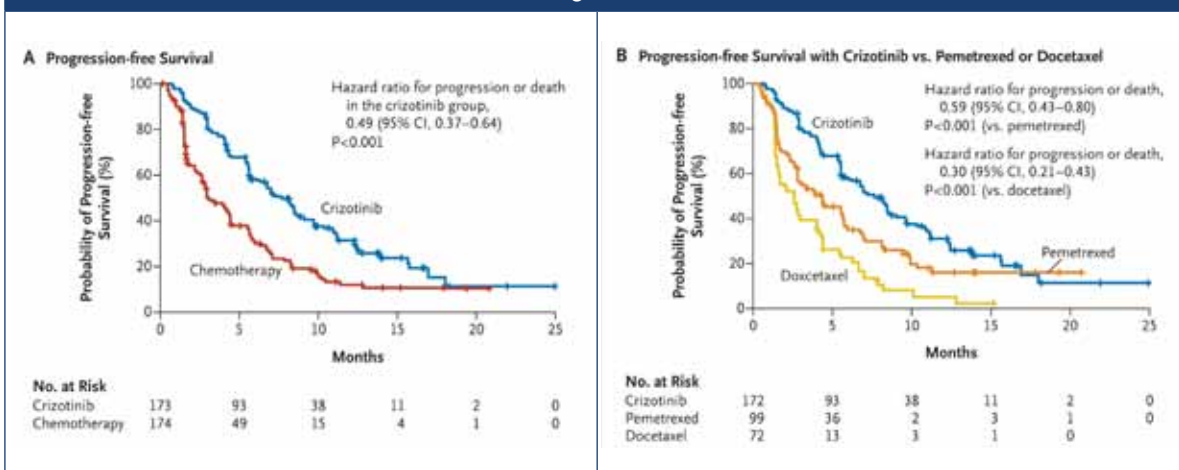
Figure 2 - Altérations génomiques touchant des voies de transduction de signaux de prolifération dans diverses tumeurs solides.



Adapté de Garraway LA. J Clin Oncol. 2013; 31: 1806-14

Figure 2 ► Distribution, dans des tumeurs solides communes, de mutations conductrices (driver) récurrentes de voies de signalisation susceptibles d'être ciblées par des molécules déjà approuvées ou en cours de développement.

Figure 3



Adapté de Shaw AT et al. N Engl J Med 2013 ; 368 : 2385-94

Figure 3 ► Survie sans progression de cancers du poumon non à petites cellules antérieurement traités par une combinaison à base de platine. Comparaison du traitement par crizotinib à, soit la chimiothérapie regroupée (volet A), soit au traitement par pemetrexed ou par docetaxel (volet B).

LE FUTUR DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE EN CANCÉROLOGIE : ESPOIR ET ÉCUEILS

L'espoir

Le séquençage du génome humain complété en mars 2003 et les développements de l'oncogénomique permettent d'estimer qu'il y a environ 127 gènes dont les mutations « conductrices ou motrices » sont impliquées dans la transformation maligne initiale et sa progression (7,8). Ce relatif petit nombre suggère qu'un nombre restreint de mutations « conductrices » est nécessaire pour qu'un cancer se développe et qu'à terme un catalogue des anomalies génétiques permettra de définir une stratégie thérapeutique personnalisée pour chaque patient.

Le « Next generation sequencing » porte la promesse de nouvelles classifications plus précises et cliniquement utiles des cancers. Il accélérera le développement de nouveaux agents thérapeutiques reposant sur l'identification d'anomalies moléculaires spécifiques. Il sera ainsi possible de sélectionner de mieux en mieux les patients candidats à des traitements pour lesquels un bénéfice est espéré.

En résumé, les progrès de la recherche fondamentale et l'intégration de l'ensemble des connaissances accumulées dans l'élaboration de modèles explicatifs de la biologie des cancers de plus en plus sophistiqués ouvrent la voie à la découverte de nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques, de nouvelles cibles thérapeutiques et à la synthèse de molécules ciblant spécifiquement et efficacement les anomalies moléculaires d'une tumeur qui lui confèrent un avantage prolifératif sélectif. Ces développements nous permettent d'espérer traiter nos patients avec plus d'efficacité, mais également avec une plus grande innocuité grâce à des agents antitumoraux présentant un index thérapeutique supérieur à ceux utilisés actuellement. En effet, la toxicité habituellement moindre des médicaments ciblés comparée aux agents chimiothérapiques classiques permet d'envisager des traitements prolongés, dans certains cas durant le reste de la vie du patient, pratique inconcevable avec les traitements cytotoxiques actuels.

Les écueils

De la recherche à la routine clinique

Les plateformes de séquençage dites de nouvelle génération sont en constante évolution et leur prix d'achat comme leur coût de fonctionnement diminuent rapidement. En revanche, l'énorme volume des données engendré par les études génomiques, transcriptomiques et épigénétiques rend leur exploi-

tation extrêmement complexe et difficile dans un contexte de routine clinique. Les progrès de la bio-informatique et des stratégies d'analyse plus restreinte basée sur les anomalies moléculaires les plus significatives identifiées par les efforts du consortium « The Cancer Genome Atlas » apporteront vraisemblablement une réponse au challenge de la médecine personnalisée. Il s'agira d'accorder le bon patient (pharmacogénétique : analyse du code génétique du malade pour prévoir chez lui la résorption, le métabolisme et la distribution d'un agent anticancéreux) et le bon cancer avec la bonne drogue.

L'hétérogénéité intratumorale, un défi à la médecine personnalisée

La transformation maligne d'une cellule est le résultat de l'addition de multiples altérations génétiques et épigénétiques qui se sont progressivement accumulées. Avec le temps, le même processus donne naissance à des sous-clones de cellules tumorales aux propriétés nouvelles comme la capacité de métastaser ou de résister à la chimiothérapie. Un article récent du *New England Journal of Medicine*, déjà commenté dans notre précédente revue, nous rappelle l'existence déjà connue d'une hétérogénéité spatiale de la tumeur, mais documentée cette fois-ci en clinique avec les techniques modernes de séquençage (2, 9-11).

Cette étude a exploré chez 4 patients l'homogénéité spatiale du statut mutationnel par séquençages ADN/ARN au sein de prélèvements de la tumeur primitive de cancer du rein et de biopsies de métastases avant et pendant traitement par everolimus (Afinitor®). Les résultats sont sans appel : en dehors de l'inactivation du gène de von Hippel Lindau (VHL), caractéristique du carcinome rénal à cellules claires, retrouvée dans toutes les régions tumorales, il existe une très forte hétérogénéité de l'ordre de 63 à 69 % des mutations génétiques selon les zones spatiales testées. En outre, des signatures génétiques de bon comme de mauvais pronostic sont décrites au sein de la même tumeur primitive. L'évolution clonale n'apparaît donc pas linéaire, mais de type darwinien : un tronc commun et des branches à ramifications multiples qui coexistent. Il semble donc qu'adapter le traitement sur la base d'une mutation ou d'une signature moléculaire caractéristique d'une seule biopsie tumorale n'est pas gage de réussite assurée puisqu'il existe une formidable hétérogénéité intratumorale. Une seule biopsie revient à s'exposer au risque de proposer une chimiothérapie ciblée efficace seulement sur une sous-population de la tumeur. Dans le même ordre d'idée, établir un pronostic en s'appuyant sur des données génomiques partielles risque de conduire à de fausses conclusions.

Le choix d'une thérapeutique ciblée nécessitera donc le séquençage répété dans le temps de mul-

tiples échantillons tissulaires à la fois de la tumeur primitive et de ses métastases afin de déterminer la ou les anomalies génétiques à cibler, si possible l'anomalie initiatrice à la base de l'oncogenèse de l'ensemble du processus tumoral, la voie de signalisation VHL dans l'exemple du cancer du rein. Cette multiplication et répétition des prélèvements à effectuer imposera également le développement de techniques d'échantillonnage de matériel génétique tumoral plus aisées et acceptables que la réalisation de biopsies répétées. On attend dans ce domaine des progrès dans les techniques de recherche de cellules tumorales ou d'ADN circulants (11, 12).

Émergence de résistances thérapeutiques

Tous les traitements anticancéreux sont limités par le développement de résistances aux médicaments. On distingue la résistance primaire, qui apparaît rapidement après le début du traitement, de la résistance acquise qui se manifeste après une première réponse. La résistance primaire tant à la chimiothérapie cytotoxique qu'aux agents moléculairement ciblés est un problème largement irrésolu en raison du grand nombre de mécanismes potentiellement impliqués. Pour ce qui est des traitements ciblés, dans le cadre d'essais cliniques, le profilage génomique systématique, avant et après traitement et lors des rechutes, a permis d'identifier quelques mutations mises en jeu et de comprendre certains mécanismes de résistance acquise (13). La Figure 4 décrit quelques mécanismes de résistance acquise aux inhibiteurs de kinase, la classe la plus nombreuse de médicaments anticancéreux ciblés. On peut anticiper qu'une connaissance de plus en plus fine de ces

mécanismes mènera à la combinaison rationnelle de plusieurs traitements ciblés employés dès le traitement initial ou lors des rechutes.

Le nombre théorique de combinaisons de traitements ciblés est élevé, les hiérarchiser rationnellement sur base de la biologie du cancer nous conduit à la frontière de la recherche fondamentale et de la recherche translationnelle. La recherche fondamentale évoluera vers la biologie structurale avec les modélisations tridimensionnelles des molécules et de leurs interactions et vers la biologie des systèmes qui s'attachera à la compréhension du fonctionnement des réseaux et des réseaux de réseaux des composants moléculaires de la cellule. Pour les cliniciens, il s'agira de repenser les méthodologies existantes des essais cliniques et d'innover dans le domaine.

Synthèse de nouvelles molécules ciblées et identification de biomarqueurs prédictifs

À ce jour, seule une douzaine d'aberrations moléculaires peuvent faire l'objet d'un traitement ciblé avec une haute probabilité de bénéfice thérapeutique pour le patient. Une vingtaine de molécules inhibitrices des voies de transduction des signaux de prolifération cellulaire sont approuvées par la FDA (13) et huit biomarqueurs différents conditionnent l'emploi de ces molécules dans sept localisations tumorales (Tableau 1).

De nombreuses anomalies moléculaires ne connaissent pas encore de riposte médicamenteuse. En particulier, la perte d'activité de gènes suppresseurs de tumeur (ex. : TP53) n'est toujours pas

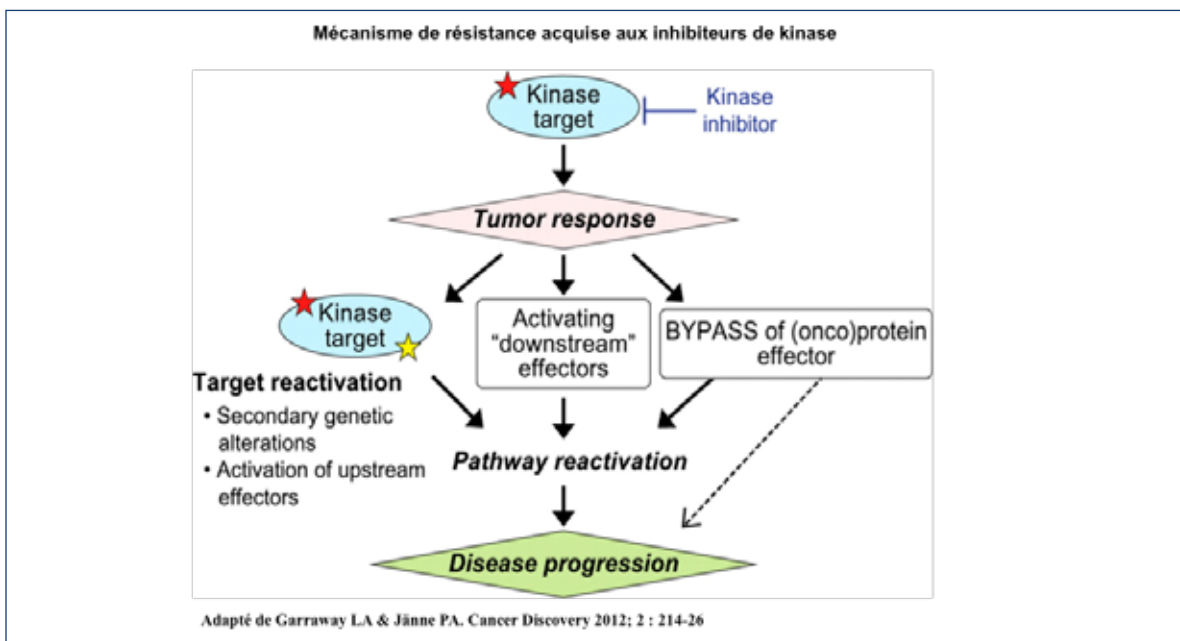


Figure 4 ► Les mécanismes de résistance aux inhibiteurs de kinase mettent en jeu soit la réactivation de la cible par une seconde mutation, soit l'activation d'effecteurs d'amont ou d'aval, soit l'activation d'oncoprotéines contournantes, soit une combinaison des mécanismes précédents.

corrigible. Elle devra probablement être réinstaurée indirectement par le blocage d'intermédiaires moléculaires actifs en raison du silence du gène suppresseur ou par l'inhibition de régulateurs négatifs de p53 tels que MDM2.

Les informations protéomiques et génomiques complexes, issues des efforts entre autres du consortium CGAN, combinées avec les données anatomocliniques traditionnelles devraient aboutir à l'identification de biomarqueurs efficaces et à la synthèse de nouvelles molécules thérapeutiques ciblées. Le développement clinique de ces nouveaux biomarqueurs et agents thérapeutiques devra également s'inspirer de concepts différents de ceux en usage actuellement et les méthodologies comme les règlements des essais cliniques devront être revus, voire réinventés. Par exemple, la recherche d'une dose maximale tolérée, classique dans les études de phase I du développement d'un agent cytotoxique conventionnel, perd de son sens dès que pour une molécule ciblée l'effet biologique recherché est atteint. Autre exemple, la plupart des thérapies ciblées utilisées à ce jour ont un effet plus cytostatique que cytolytique, ce qui peut faire penser que la durée de la réponse serait un meilleur indice d'activité que l'évaluation de la réponse selon les critères RECIST classiquement utilisés en phase II.

Le coût de l'innovation médicale

Ces nouvelles perspectives thérapeutiques présentent malheureusement un coût élevé tant par l'ensemble des équipements et techniques à mettre en œuvre que par le prix des quelques médicaments ciblés déjà sur le marché (14). En conséquence, il n'est pas démontré qu'une approche personnalisée apportant une plus grande efficacité thérapeutique avec une moindre toxicité s'avérera socio-économiquement plus avantageuse que la démarche empirique et pragmatique qui guide actuellement nos traitements « one size fits all ». En effet, parce qu'elles sont ciblées, les nouvelles molécules ne concernent qu'un nombre restreint de patients. Dès lors, aujourd'hui, les inconnues sont de taille. Quels sont les ratios coûts/bénéfices de ces médicaments ? Quels retours sur investissement peut-on en attendre en matière de progrès à long terme ? Quel peut être l'impact économique des gains en durée de vie permettant aux patients une reprise de l'activité professionnelle ? Etc.

Des essais thérapeutiques comme l'étude SHIVA, lancée par l'Institut Curie, devraient permettre d'apporter quelques lumières. Dans cette étude qui recrutera 1000 patients, il est d'abord recherché dans une métastase une altération génétique (potentiellement conductrice), parmi une quarantaine d'anomalies moléculaires pour lesquelles il existe des traitements ciblés. Si une de ces altérations est iden-

tifiée (le nombre de 200 patients est visé), la randomisation se fait entre un traitement ciblant l'altération identifiée ou une chimiothérapie conventionnelle au choix de l'investigateur. Dans cette étude, un patient atteint d'un cancer de la gorge pourra être traité, par exemple, avec une molécule ciblée employée le plus souvent dans le cancer du sein.

L'objectif est de comparer la survie sans progression entre ces deux groupes.

Si le prix des agents médicamenteux utilisés apparaît difficilement compressible, la création au niveau national de larges plateformes de diagnostic moléculaire rassemblant l'ensemble des qualités requises et accessibles à tous, telle l'initiative de l'Institut National du Cancer (INCa) en France, permettrait une rationalisation et une maîtrise des coûts dans le domaine tout en offrant à chaque patient atteint d'une pathologie cancéreuse un accès éventuel à une thérapie personnalisée.

CONCLUSIONS

Avec l'ère des molécules intelligentes s'ouvre un chapitre révolutionnaire de l'histoire du traitement du cancer. La démonstration de l'efficacité d'une trentaine de molécules ciblées utilisées seules ou en association avec la chimiothérapie conventionnelle, l'identification de biomarqueurs pour la sélection de patients susceptibles de répondre aux traitements ciblés, l'intégration de ces progrès dans les algorithmes de prise en charge de la maladie cancéreuse au stade étendu, voire au stade précoce, sont autant d'avancées majeures.

Il faut espérer que rapidement en Belgique une majorité de patients cancéreux ait accès à une plateforme de séquençage dite de dernière génération dont le fonctionnement rapide orientera le plan de traitement et dont l'activité sera en lien avec des centres d'essai clinique et sera couplée à la collection prospective des données cliniques pertinentes pour des études d'épidémiologie moléculaire et des analyses médico-économiques.

En un mot comme en cent, tant les progrès qui façonnent la médecine cancérologique aujourd'hui que l'espoir d'avancées à venir dans l'amélioration et l'allongement de la vie de nos patients, sont et seront le fruit de la recherche biomédicale qu'elle soit fondamentale, translationnelle ou clinique.

Soutenir la recherche est la priorité des priorités.

Puissent nos responsables politiques en être convaincus !

RÉFÉRENCES

1. Jensen EV, Jordan VC. The estrogen receptor : a model for molecular medicine. *Clin Cancer Res* 2003; 9 :1980-9.
2. Symann M, Machiels JP. L'ère des molécules intelligentes : de la chimiothérapie anticancéreuse classique aux traitements ciblés et à la médecine personnalisée. *Louvain Med* 2012 ; 131 : 179-85.
3. Garraway LA. Genomics-driven oncology : framework for an emerging paradigm. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1806-14.
4. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC *et al.* Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 353 : 133-44.
5. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR *et al.* Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363 : 1693-1703.
6. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K *et al.* Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368 : 2385-94.
7. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu *et al.* Cancer genome landscapes. *Science* 2013; 339 : 1546-58.
8. Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, *et al.* Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature* 2013; 502:333-39.
9. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S *et al.* Intratumoral heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012; 366: 883-92.
10. Marusyk A, Almendo V, Polyak K. Intra-tumour heterogeneity : a looking glass for cancer ? *Nat Rev Cancer* 2012; 12 : 323-34.
11. Aparicio S, Caldas C. The implications of clonal genome evolution for cancer medicine. *N Engl J Med* 2013; 368 : 842-51.
12. Dawson SJ, Tsui DWY, Murtaza M, *et al.* Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 1199-1209.
13. Garraway LA, Jänne P. Circumventing cancer drug resistance in the era of personalized medicine. *Cancer Discovery* 2012; 2 : 214-26.
14. AACR Cancer Progress Report 2013 p82. www.cancerprogressreport.org
15. Jackson DB, Sood AK. Personalized cancer medicine : advances and socio-economic challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8:735-41.

SUMMARY

The promise of personalized medicine has been predicated upon the identification of genetic and molecular targets resulting in the launching of numerous targeted therapies, with for some of them, the availability of biomarkers that identify patients who will most likely benefit from treatment. This approach has been made possible by new technologies and our increased capacity to sequence genes in a clinically meaningful time frame. However, there are still several challenges ahead with regard to interpreting and integrating genomic data, addressing tumor heterogeneity, circumventing resistance to therapy, appropriately combining existing therapies, and designing novel clinical trials in the cancer genome era.

KEY WORDS

Personalized medicine, targeted therapies, retrospectives, perspectives

AFFILIATIONS

¹ Service d'Oncologie-Hématologie, Grand Hopital de Charleroi

² Centre du Cancer. Service d'Oncologie médicale, Cliniques universitaires Saint-Luc

Correspondance :
Dr JEAN-LUC CANON
Grand Hopital de Charleroi
Service d'Oncologie-Hématologie
Grand'Rue, 3
B-6000 Charleroi
E-mail : jean_luc.canon@ghdc.be

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Trajenta 5 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient 5 mg de linagliptine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimé pelliculé rouge clair, rond, de 8 mm de diamètre, portant le code « D5 » gravé sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Trajenta est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes: **En monothérapie** chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et la pratique d'une activité physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale. **En association** à la metformine lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. • à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie par ces médicaments, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. • à l'insuline, avec ou sans metformine, lorsque ce traitement seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie La posologie de la linagliptine est de 5 mg une fois par jour. Lorsque la linagliptine est associée à la metformine, la posologie de la metformine doit être maintenue et la linagliptine administrée de façon concomitante. Lorsque la linagliptine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie. Populations particulières **Patients insuffisants rénaux** Chez les patients insuffisants rénaux, aucune adaptation posologique de Trajenta n'est nécessaire. **Patients insuffisants hépatiques** Les études pharmacocinétiques suggèrent qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique, mais aucune expérience clinique n'est disponible dans cette population de patients. **Sujets âgés** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, l'expérience clinique chez les patients âgés de plus de 80 ans est limitée et la prudence est requise lorsque l'on traite cette population. **Population pédiatrique** La tolérance et l'efficacité de la linagliptine chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Trajenta peut être pris au cours ou en dehors des repas à n'importe quel moment de la journée. Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. Il ne doit pas prendre une dose double le même jour. **CONTRA-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (« Liste des excipients ») du RCP. **EFFETS INDESIRABLES** Résumé du profil de sécurité La tolérance de Trajenta a été évaluée chez 6 602 patients atteints de diabète de type 2, parmi lesquels 5 955 ont reçu la dose cible de 5 mg. Dans les études contrôlées versus placebo, 6 666 patients ont été inclus et 4 302 patients ont été traités à la dose thérapeutique de 5 mg de linagliptine. 3 964 patients ont reçu la linagliptine 5 mg une fois par jour pendant au moins 12 semaines. Dans l'analyse poolée des études contrôlées versus placebo, l'incidence globale des événements indésirables chez les patients sous placebo a été similaire à celle observée avec la linagliptine 5 mg (63,1 % versus 60,3 %). Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été plus fréquents chez les patients sous placebo que chez ceux traités par la linagliptine 5 mg (4,4 % versus 3,3 %). L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie observée avec la trithérapie linagliptine plus metformine plus sulfamide hypoglycémiant, avec une incidence de 14,6 % versus 7,6 % pour le placebo. Dans les études contrôlées versus placebo, 6,2 % des patients ont présenté une « hypoglycémie » comme effet indésirable sous linagliptine. 5,1 % des patients ont présenté une hypoglycémie d'intensité légère, 1,0 % une hypoglycémie d'intensité modérée et 0,1 % une hypoglycémie classée comme sévère. La pancréatite a été rapportée plus souvent chez les patients randomisés dans le groupe linagliptine (5 événements pour 4 302 patients recevant la linagliptine versus 1 événement pour 2 364 patients recevant le placebo). Liste tabulée des effets indésirables Compte tenu de l'impact du traitement de fond sur les effets indésirables (par exemple sur les hypoglycémies), ceux-ci ont été analysés et présentés sur la base des schémas thérapeutiques respectifs (monothérapie, traitement en association à la metformine, traitement en association à la metformine plus sulfamide hypoglycémiant, et traitement en association à l'insuline). Dans les études contrôlées versus placebo, la linagliptine a été administrée : - en monothérapie de

courte durée (jusqu'à quatre semaines) - en monothérapie pendant au moins 12 semaines - en association à la metformine - en association à la metformine + sulfamide hypoglycémiant - en association à l'insuline avec ou sans metformine. Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu 5 mg de linagliptine au cours des études en double aveugle, soit en monothérapie, soit en association, sont présentés par schéma thérapeutique dans le tableau ci-dessous (voir Tableau 1). Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ou très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu la linagliptine 5 mg une fois par jour en monothérapie ou en association (fréquences identifiées à partir d'une analyse poolée des études contrôlées versus placebo) lors d'essais cliniques et depuis la commercialisation.

5mg x 30 comprimés 44.79€

5mg x 100 comprimés 131.43€



Trajenta®
(linagliptine) 5mg comprimés

Remboursé en MONO*, BI**, et TRITHÉRAPIE***

- Trajenta® 1 x 5mg/jour, toujours la bonne dose
- Contrôle glycémique efficace
- Sans adaptation de dose quel que soit l'âge ou la fonction rénale

* en cas de contre-indication à la metformine en raison d'une insuffisance rénale sévère (eGFR ≤ 29 ml / min / 1.73m²)
** ajouté à la metformine *** ajouté à la + sulfonyleureum

des événements indésirables chez les patients sous placebo a été similaire à celle observée avec la linagliptine 5 mg (63,1 % versus 60,3 %). Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été plus fréquents chez les patients sous placebo que chez ceux traités par la linagliptine 5 mg (4,4 % versus 3,3 %). L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie observée avec la trithérapie linagliptine plus metformine plus sulfamide hypoglycémiant, avec une incidence de 14,6 % versus 7,6 % pour le placebo. Dans les études contrôlées versus placebo, 6,2 % des patients ont présenté une « hypoglycémie » comme effet indésirable sous linagliptine. 5,1 % des patients ont présenté une hypoglycémie d'intensité légère, 1,0 % une hypoglycémie d'intensité modérée et 0,1 % une hypoglycémie classée comme sévère. La pancréatite a été rapportée plus souvent chez les patients randomisés dans le groupe linagliptine (5 événements pour 4 302 patients recevant la linagliptine versus 1 événement pour 2 364 patients recevant le placebo). Liste tabulée des effets indésirables Compte tenu de l'impact du traitement de fond sur les effets indésirables (par exemple sur les hypoglycémies), ceux-ci ont été analysés et présentés sur la base des schémas thérapeutiques respectifs (monothérapie, traitement en association à la metformine, traitement en association à la metformine plus sulfamide hypoglycémiant, et traitement en association à l'insuline). Dans les études contrôlées versus placebo, la linagliptine a été administrée : - en monothérapie de

Metformine: peu fréquent - Linagliptine + Metformine + Sulfamide hypoglycémiant: fréquence indéterminée - Linagliptine + Insuline: fréquence indéterminée. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles: Site internet: www.afmps.be / e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be • Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi, L-2120 Luxembourg: Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173. 55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/11/707/004 (30 comprimés) EU/1/11/707/010 (100 comprimés) **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 08/2013 **REPRÉSENTANTS LOCAUX** SCS Boehringer Ingelheim Comm.V Avenue Ariane 16 1200 Bruxelles Eli Lilly Benelux S.A./N.V. Tél/Tel: +32 2 548 84 84 Editeur responsable : E. Daacke, Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles

LE TRAITEMENT MÉDICAL DU CANCER DU SEIN : LE CARREFOUR DE TOUS LES PROGRÈS

FP Duhoux^{1,2}, M Berlière^{1,3}

Le cancer du sein est une maladie fréquente, dont le taux de survie ne cesse de croître grâce non seulement au dépistage mais aussi à des traitements de plus en plus efficaces, que ce soit en situation adjuvante ou métastatique. Dans cet article, nous aborderons brièvement les grandes lignes du traitement des différents sous-types de cancer du sein: les luminaux A et B, HER2 positif et triple négatif. Nous aborderons entre autres les inhibiteurs du cycle cellulaire et de mTOR, les traitements ciblant HER2 et les inhibiteurs de PARP.

INTRODUCTION

Le cancer du sein est une maladie fréquente. Il touche actuellement environ 1 femme sur 9 dans notre pays. En 2010, dernière année pour laquelle les chiffres sont connus (1), près de 10.000 nouveaux cas de cancer du sein ont été détectés en Belgique.

Les progrès dans la prise en charge du cancer du sein ont été importants ces dernières années. En effet, le taux de survie à cinq ans a maintenant dépassé les 80 % et ne cesse de croître. Si une partie de ce succès est due à une amélioration des modalités de dépistage et donc à un diagnostic plus précoce de la maladie, force est de constater que l'efficacité accrue des traitements joue également un rôle important dans cette tendance vers une survie prolongée : les traitements adjuvants sont de plus en plus efficaces et même en situation métastatique, les traitements à la disposition des cliniciens améliorent la survie.

L'un des grands enseignements de ces dernières années est l'hétérogénéité moléculaire du cancer du sein. Il ne viendrait plus à l'idée de quiconque de parler de « leucémie » sans préciser directement de quel type exact de leucose il s'agit, la physiopathologie et le traitement de ces diverses entités étant très différents. Il en va en réalité de même pour le cancer du sein (2).

Ce bref aperçu a pour objectif de démontrer à nos lecteurs qu'un cancer du sein n'est pas l'autre et que le traitement est de plus en plus individualisé.

LES DIFFÉRENTS TYPES DE CANCER DU SEIN

Schématiquement, il existe quatre grandes catégories de cancer du sein : le cancer du sein luminal (A ou B), le cancer du sein HER2 positif et le cancer du sein triple négatif. Ces catégories sont définies en pratique clinique par les caractéristiques immunohistochimiques classiques que sont l'expression des récepteurs hormonaux (récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone), l'expression de l'oncogène HER2 (vérifiée le cas échéant par la recherche d'une amplification par une technique d'hybridation *in situ*) et enfin la mesure de l'indice de prolifération (p.ex. le Ki67). L'INAMI ne rembourse pas encore aujourd'hui des techniques moléculaires telles que la « 70-gene signature », le « 21-gene recurrence score (OncotypeDX®) » ou le « PAM50 », qui donnent une information pronostique importante, mais dont on n'a pas encore prouvé la supériorité par rapport aux données anatomocliniques disponibles actuellement. Il est dès lors exceptionnel que nous y ayons recours en dehors d'un essai clinique.

Le *cancer du sein luminal A* exprime les récepteurs hormonaux, ne présente pas d'amplification de HER2 et a un index de prolifération faible.

Le *cancer du sein luminal B* exprime lui aussi les récepteurs hormonaux, mais, au contraire du luminal A, il présente une amplification de HER2 et/ou un index de prolifération élevé. Son pronostic est plus mauvais.

Le *cancer du sein HER2 positif* n'exprime pas les récepteurs hormonaux. L'amplification de HER2 est la caractéristique principale de ce type de cancer. On dit que HER2 est le « driver », ou « conducteur ».

Enfin, le *cancer du sein triple négatif* n'exprime pas les récepteurs hormonaux et ne présente pas d'amplification de HER2.

LES TRAITEMENTS EN FONCTION DU TYPE TUMORAL

Tout comme une leucémie n'est pas traitée de la même façon selon qu'elle est myéloïde ou lymphoïde, aiguë ou chronique, les différents sous-types de cancer du sein ne sont pas non plus traités de la même façon (Figure 1). Le cancer du sein étant une tumeur solide, il faut par ailleurs tenir compte de l'extension métastatique afin de choisir le traitement médical le plus adapté pour la patiente. La classification TNM garde donc toute sa place dans l'algorithme décisionnel, le cancer du sein non métastatique étant traité à visée curative et le cancer du sein métastatique n'étant qu'exceptionnellement dans ce cas de figure favorable.

Le cancer du sein luminal

En situation adjuvante, il sera fait appel de façon exceptionnelle à la chimiothérapie pour le cancer du sein luminal A (tumeur de grande taille et/ou envahissement ganglionnaire massif) et de façon plus fréquente lorsqu'il s'agit d'un cancer luminal B (2). Toutes les patientes bénéficieront d'un traitement par hormonothérapie. Le tamoxifène reste le seul choix chez les patientes préménopausées. Il sera également proposé aux patientes ménopausées à faible risque de récurrence. Il lui sera préféré un inhibiteur de l'aromatase, soit directement, soit en relais du tamoxifène, dans le cas où le risque de récurrence est jugé élevé. L'élément le plus récent dans ce domaine concerne la durée du traitement par tamoxifène. Les études ATLAS (3) et ATTOM (4) viennent en effet de démontrer une augmentation de la survie lorsque le tamoxifène est administré pendant 10 ans, en comparaison à

une administration classique pendant 5 ans. Cette extension de la durée de l'hormonothérapie n'est pas encore remboursée par l'INAMI. Par ailleurs, afin d'améliorer le devenir des patientes à très haut risque de récurrence, de nouvelles stratégies thérapeutiques sont en cours d'essai. Citons l'étude Unirad, qui teste la combinaison de l'hormonothérapie avec l'everolimus, un inhibiteur de mTOR qui a déjà fait ses preuves en situation métastatique (cf. infra).

Le cancer du sein hormonodépendant métastatique a vu se multiplier les stratégies thérapeutiques innovantes ces dernières années. En l'absence d'envahissement viscéral massif, l'hormonothérapie reste le premier choix dans cette pathologie. L'everolimus vient d'être remboursé dans notre pays en combinaison avec l'exemestane (un inhibiteur stéroïdien de l'aromatase) dans le cas où une patiente évolue après avoir reçu un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase (c'est-à-dire, le letrozole ou l'anastrozole). En effet, l'étude BOLERO-2 a démontré dans cette indication une augmentation très significative de la survie sans progression, qui passe de 4,1 à 10,6 mois grâce à l'ajout de l'everolimus à l'exemestane (5). Une étude de phase 2 récemment présentée a par ailleurs montré des résultats très encourageants en ce qui concerne la combinaison en première ligne métastatique du letrozole avec le palbociclib, un inhibiteur du cycle cellulaire agissant sur CDK4/6 (6). Une étude de phase 3 à laquelle participe notre institution est actuellement en cours pour confirmer ces premiers résultats.

Le cancer du sein HER2+

En situation adjuvante, le fait marquant est la confirmation de la durée d'un an comme étant la durée optimale du traitement par trastuzumab. Comme le disait récemment, en blaguant, un illustre confrère américain, la seule raison pour laquelle on avait initialement décidé d'administrer ce traitement pendant un an était le fait qu'il s'agit du temps que met la terre pour tourner autour du soleil. Mais en réalité, ces douze mois de traitement semblent en effet correspondre à la durée optimale, puisque l'administration de trastuzumab pendant deux ans ne procure pas d'avantage par rapport à l'administration pendant un an (7), et que d'autre part l'étude Phare n'a pas réussi à démontrer la non-infériorité d'un traitement de six mois par rapport à un traitement d'un an (8). Ce traitement est recommandé à partir des tumeurs T1b (plus de 5 mm de diamètre), mais remboursé uniquement à partir du T1c dans notre pays (plus de 1 cm de diamètre). De nouveaux traitements sont en cours d'étude dans cette situation, et en particulier la combinaison du trastuzumab avec le pertuzumab (étude Aphinity). Pour rappel, le trastuzumab est un anticorps anti-HER2. Le pertuzumab quant à lui empêche la dimérisation entre HER2 et

Algorithme de décision thérapeutique pour les cancers du sein non métastatiques	
Luminal A	moins de réponse à la chimiothérapie → réservée aux T ₂₋₃ ou ≥4N+ hormonothérapie
Luminal B:	chimiothérapie hormonothérapie
Luminal B/HER2+	chimiothérapie trastuzumab hormonothérapie
HER2+:	chimiothérapie trastuzumab
Triple négatif:	chimiothérapie

L'indication de chimiothérapie pourra être nuancée en cas de tumeur N- de petite taille.
Le trastuzumab n'est remboursé qu'à partir du T1c.

Figure 1

HER3, indispensable pour qu'il y ait une activation de la voie de signalisation en aval.

Ce double blocage grâce à cette combinaison entre le trastuzumab et le pertuzumab a fait la preuve de son efficacité en première ligne métastatique en combinaison avec le docétaxel (8) et devrait faire son apparition sur le marché belge courant 2014. À un horizon un peu plus lointain, les oncologues attendent de pied ferme une molécule dont l'acronyme T-DM1 symbolise la conjugaison du trastuzumab (T) avec le DM1, un cytotoxique qui s'était révélé trop toxique, lorsqu'employé tel quel, mais qui, combiné au trastuzumab par un lien très stable, pénètre directement dans les cellules tumorales via le récepteur HER2 et n'exerce son pouvoir destructeur que sur ces dernières. L'étude ÉMILIA a prouvé que ce traitement faisait passer la survie médiane de 25,1 mois (avec le traitement standard comportant de la capecitabine et du lapatinib) à 30,9 mois (9). D'autres traitements sont en cours de développement, en particulier le neratinib, un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant entre autres HER2 et qui est à l'essai dans notre service (10).

Le cancer du sein triple négatif

Le nom de cette maladie indique déjà que nous sommes actuellement démunis, n'ayant réussi à la définir que par la négation, par ce qu'elle n'est pas. Nous n'avons pas aujourd'hui à notre disposition de traitement ciblé pour cette maladie, le seul traitement efficace étant la chimiothérapie. Il existe cependant des raisons d'espérer. En effet, ce sous-type tumoral est fréquemment associé à une inactivation de la voie de réparation de l'ADN de type « recombinaison homologue » (HR), dans laquelle *BRCA1* et *BRCA2* jouent un rôle crucial. Cette voie de réparation de l'ADN est déficiente en cas d'inactivation de *BRCA1* ou *BRCA2*, ce qui est systématique dans les cellules tumorales de patients porteurs

d'une mutation constitutionnelle, c'est-à-dire héréditaire, sur les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Mais cela peut aussi survenir dans des cellules tumorales de patients qui ne sont pas porteurs d'une prédisposition héréditaire au cancer du sein. Cette inactivation de *BRCA1* ou *BRCA2*, quelle qu'en soit la cause, rend donc inefficace dans les cellules tumorales la voie de réparation de l'ADN HR, mais il persiste encore la voie de réparation « Base Excision Repair » (BER). Lorsque les cellules tumorales sont endommagées par la chimiothérapie, elles peuvent donc encore réparer leur ADN par cette seconde voie et de la sorte résister au traitement. De nouveaux traitements, les inhibiteurs de PARP (poly-ADP-ribose-polymérase), inactivent cette seconde voie de réparation de l'ADN et seraient donc particulièrement indiqués dans ce sous-type tumoral (11) (Figure 2). Plusieurs molécules de ce type sont actuellement en cours d'essai dans notre institution.

PERSPECTIVES ET CONCLUSION

On l'a vu, un cancer du sein n'est pas l'autre, et le traitement varie déjà aujourd'hui d'un sous-type à l'autre. Le paysage est amené à changer encore dans les années qui viennent, avec la mise à disposition d'une caractérisation toujours plus fine des tumeurs grâce aux techniques les plus récentes de la génomique (voir l'article consacré à ce sujet dans cette édition de la Newsletter). Il sera ainsi, on l'espère, possible d'identifier les mutations génétiques présentes dans une tumeur particulière et de proposer dès lors aux patients le traitement le plus adapté.

Les avancées scientifiques de ces dernières années amènent donc une lueur d'espoir. Le taux de 100 % de guérison est malheureusement encore loin d'être atteint, mais moins de patientes rechutent de leur cancer, et si elles rechutent, leur survie est meilleure qu'elle ne l'a jamais été par le passé. Le défi posé

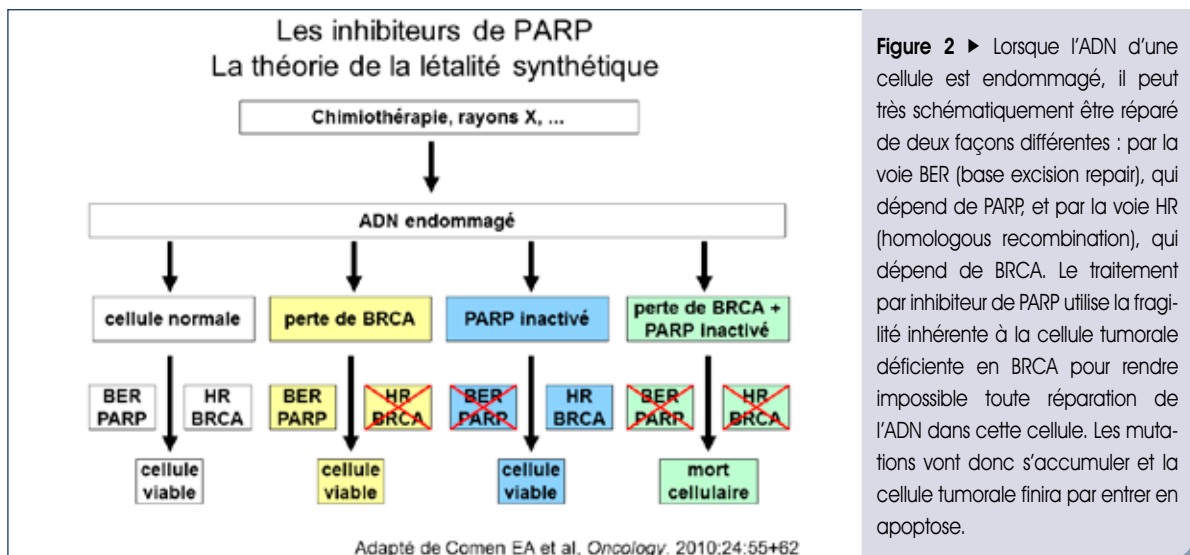


Figure 2 ► Lorsque l'ADN d'une cellule est endommagé, il peut très schématiquement être réparé de deux façons différentes : par la voie BER (base excision repair), qui dépend de PARP, et par la voie HR (homologous recombination), qui dépend de BRCA. Le traitement par inhibiteur de PARP utilise la fragilité inhérente à la cellule tumorale déficiente en BRCA pour rendre impossible toute réparation de l'ADN dans cette cellule. Les mutations vont donc s'accumuler et la cellule tumorale finira par entrer en apoptose.

par cette évolution est double. D'une part, les pouvoirs publics vont devoir s'interroger sérieusement sur la manière dont ces « cancer survivors », heureusement de plus en plus nombreux, pourront être réintégrés à part entière dans la société. D'autre part, le financement de ces thérapies ciblées, de plus en

plus coûteuses, va poser à court ou moyen terme un problème de taille : comment financer des médicaments dont certains coûtent jusqu'à 100.000 euros par an ? Ce sont là des défis sociétaux qui devront être relevés dans les années qui viennent.

RÉFÉRENCES

1. Registre du Cancer : http://www.registreducancer.org/Statistiques_publications#Rapports.
2. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, *et al.* Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24(9):2206-23.
3. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, *et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381(9869):805-16.
4. Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, *et al.* aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: suppl; abstr 5.
5. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, *et al.* Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(6):520-9.
6. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, *et al.* Results of a randomized phase 2 study of PD 0332991, a cyclindependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2-advanced breast cancer (BC). *Cancer Research* 2012; 72(24):91 s.
7. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, *et al.* 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382(9897):1021-8.
8. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, *et al.* 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(8):741-8.
9. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, *et al.* Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367(19):1783-91.
10. Canonici A, Gijsen M, Mullooly M, Bennett R, Bouguern N, Pedersen K, *et al.* Neratinib overcomes trastuzumab resistance in HER2 amplified breast cancer. *Oncotarget* 2013.
11. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, *et al.* Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009; 361(2):123-34.

SUMMARY

Breast cancer is a common disease. Survival rates are increasing due to better screening practices and the availability of increasingly effective treatments, both in the adjuvant and metastatic setting. In this article we have briefly reviewed the treatments of the different breast cancer subtypes: luminal A, luminal B, HER2 positive, and triple negative. We have also addressed the mechanism of action of cell cycle inhibitors, mTOR inhibitors, anti-HER2 therapy, and PARP inhibitors.

KEY WORDS

Breast cancer, molecular subtypes, targeted therapies, cell cycle, mTOR, HER2, PARP

AFFILIATIONS

¹ Clinique du Sein, Centre du Cancer,

² Service d'Oncologie médicale,

³ Service de Gynécologie; Cliniques universitaires Saint-Luc

Correspondance :
Dr FRANÇOIS DUHOUX

Cliniques universitaires Saint-Luc
Clinique du Sein
Centre du Cancer
Service d'Oncologie médicale
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
E-mail : francois.duhoux@uclouvain.be

L'ENVOL DE L'IMMUNOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE

N. van Baren¹, J.-F. Baurain², P.G. Coulié³

L'immunothérapie du cancer se distingue des traitements classiques en oncologie (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie) par le fait qu'elle cible non pas les cellules cancéreuses, mais agit sur le système immunitaire du patient cancéreux, en essayant de stimuler son action contre la tumeur. Nous savons que les patients cancéreux montrent des réponses lymphocytaires T spontanées contre des antigènes présents sur leur tumeur, et nous comprenons mieux pourquoi ces réponses ne parviennent pas à contrôler la progression tumorale, du moins chez les patients avancés. Plusieurs approches thérapeutiques sont développées: les vaccinations par antigènes tumoraux, le transfert adoptif de lymphocytes T anti-tumoraux amplifiés *ex vivo*, et les anticorps immunostimulants. Des progrès thérapeutiques très prometteurs ont été obtenus récemment, en particulier en terme de réponses prolongées. L'immunothérapie est en passe de trouver une place de choix dans l'arsenal thérapeutique en oncologie.

L'immunothérapie anticancéreuse stimule l'immunité adaptative du patient à rejeter des tumeurs ou empêcher leurs récurrences. Par immunité adaptative on entend les lymphocytes B, producteurs d'anticorps, et les lymphocytes T et surtout les lymphocytes T cytolytiques (CTL). Avant d'aborder les modalités d'immunothérapie et leurs premiers résultats cliniques, il est utile de résumer les progrès scientifiques qui ont permis ces développements.

BASES SCIENTIFIQUES DE L'IMMUNOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE

Antigènes tumoraux

Les lymphocytes T peuvent reconnaître à la surface des cellules tumorales des antigènes spécifiques de tumeurs (1). Ces antigènes sont des peptides d'une dizaine d'acides aminés encodés par le génome tumoral et présentés sur des molécules HLA. Certains peptides antigéniques sont strictement spécifiques des cellules tumorales, pour deux raisons (Figure 1).

La première est que le peptide est codé par un gène muté dans les cellules tumorales par rapport aux cellules normales. La mutation change un acide aminé, lequel est reconnu par le lymphocyte T. Ces antigènes mutés sont présents dans toutes les tumeurs, mais plus nombreux dans les mélanomes (UV), carcinomes bronchiques (tabac), ou carcinomes coliques avec un déficit de réparation de l'ADN. Pour la plupart ils sont le produit de mutations passagères, différentes chez chaque patient. La deuxième raison est que le peptide antigénique peut être codé par un gène de type *MAGE*. Ces gènes sont exprimés dans diverses tumeurs, mais pas dans les cellules normales sauf les spermatogonies, spermatozoïdes et cellules du trophoblaste qui ne portent pas de molécules HLA et ne peuvent donc pas être reconnues par des lymphocytes T. En plus de ces antigènes qui sont très spécifiques des tumeurs, d'autres le sont moins. Il s'agit d'antigènes de différenciation tissulaire ou codés par des gènes surexprimés dans les tumeurs (Figure 1).

Réponses T anti-tumorales spontanées chez les patients

Beaucoup de patients développent spontanément une réponse immunitaire T contre leur tumeur. La présence de ces lymphocytes T anti-tumoraux ne mène manifestement pas à un rejet tumoral, même si des rejets de petites tumeurs infracliniques restent une possibilité (c'est l'hypothèse de l'immunosurveillance du cancer). La principale raison de l'inefficacité de ces lymphocytes est l'environnement immunosuppresseur qui prévaut au sein des tumeurs ; nous y reviendrons. Les anticorps immunostimulants utilisés en clinique peuvent « réveiller » ces lymphocytes anti-tumoraux inefficaces.

Bloquer les freins des lymphocytes T

Plusieurs mécanismes freinent l'activité des lymphocytes T (2) (Figure 2). Ils font intervenir à la surface des lymphocytes des récepteurs inhibiteurs dont les ligands sont portés par d'autres cellules. L'engagement du récepteur inhibe l'activité lymphocytaire. Lors d'une réponse normale, le récepteur apparaît à

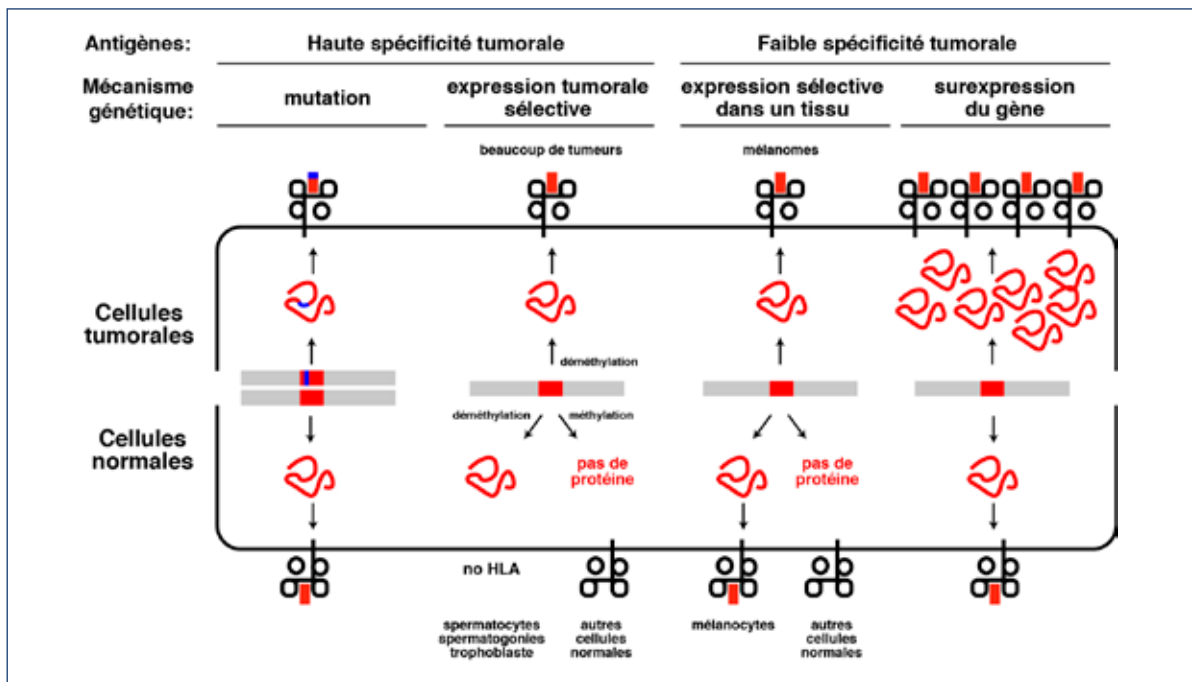


Figure 1. Classes d'antigènes tumoraux reconnus par les lymphocytes T, et mécanismes génétiques menant à leur expression.

Une mutation dans un gène peut modifier un peptide antigénique présenté par les molécules HLA. Les gènes de type MAGE sont exprimés sélectivement dans les tumeurs et les cellules germinales mâles suite à la déméthylation de leur promoteur. Un gène de différenciation mélanocytaire est pris comme exemple de source d'un antigène de différenciation.

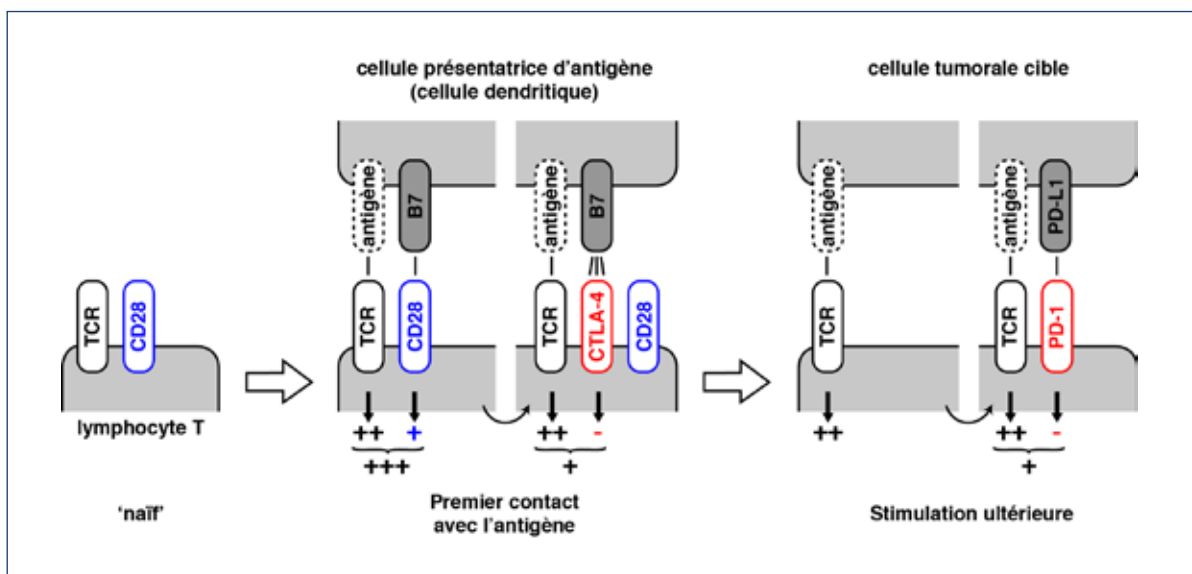


Figure 2. Principe des freins à l'activation des lymphocytes T.

Lors d'une première stimulation d'un lymphocyte T, il faut la reconnaissance de l'antigène et une « costimulation » via CD28 et son ligand B7. Dans les heures qui suivent, CTLA-4 apparaît à la surface du lymphocyte, et séquestre B7. Un anticorps anti-CTLA-4 permet à CD28 de rester lié à B7 et ainsi de continuer à « costimuler » le lymphocyte. Lors d'une stimulation ultérieure, le lymphocyte T est activé par son antigène et, quelques heures plus tard, exprime PD-1. Si celui-ci reconnaît son ligand à la surface de la cellule porteuse d'antigène, il freine l'activation lymphocytaire. Des anticorps qui bloquent ces interactions de PD-1 avec son ligand vont donc prolonger et augmenter cette activation.

la surface du T quelques heures après l'activation de ce dernier, et la liaison du ligand donne un feed-back négatif. Des anticorps thérapeutiques qui bloquent le récepteur ou le ligand diminuent ce frein, et la réponse T augmente. Deux couples récepteur/ligand sont actuellement ciblés par de tels anticorps : CTLA-4/B7 et PD-1/PDL-1. L'augmentation de la réponse concerne tous les lymphocytes T CTLA-4⁺ ou PD-1⁺, et pas seulement les CTL anti-tumoraux. Des effets secondaires de type auto-immunitaire sont prévisibles, parce que les mécanismes de la tolérance n'éliminent pas tous les lymphocytes T autoréactifs.

MODALITÉS ACTUELLES DE L'IMMUNOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE

Vaccination thérapeutique

Elle consiste à immuniser contre des antigènes tumoraux. Nous et d'autres avons observé des régressions de métastases de mélanome, parfois complètes et durables, chez ± 10 % des patients vaccinés. Nous ne comprenons pas encore pourquoi certains patients répondent et d'autres non, mais nous pensons que l'immunosuppression intratumorale joue un rôle important. Les avantages de la vaccination sont sa simplicité et son innocuité. Les inconvénients actuels sont méthodologiques : nous ne disposons pas encore de modalités vaccinales qui sont validées chez l'homme et qui induisent de fortes réponses CTL (3). Et le choix des antigènes n'est pas simple : les antigènes mutés sont *a priori* les meilleurs, mais différent d'un patient à l'autre. Les antigènes de type MAGE sont en expérimentation clinique en situation néoadjuvante par GlaxoSmithKline Biologicals pour le mélanome et le carcinome du poumon dans des études de phase 3 (4). Pour le mélanome, une étude de vaccination avec un peptide associé à de l'IL-2 a montré un petit bénéfice clinique pour le groupe vacciné par rapport au groupe contrôle traité par IL-2 seule (5). La seule vaccination thérapeutique approuvée, le Provenge[®], utilise la phosphatase acide prostatique comme antigène, formulée avec des monocytes du patient qui doivent être préparés en laboratoire. Un léger bénéfice de survie globale a été rapporté chez des patients avec un adénocarcinome prostatique au stade métastatique et hormono-résistant (6). Pour des carcinomes vulvaires intraépithéliaux, une étude a montré des réponses cliniques chez 15/19 patientes vaccinées avec des peptides du virus HPV-16 (7).

Transferts adoptifs de lymphocytes T anti-tumoraux

Des lymphocytes T anti-tumoraux, le plus souvent des CTL, sont préparés au laboratoire à partir de lymphocytes du sang ou de la tumeur du patient, fortement amplifiés ($\pm 10^{11}$) puis ré-injectés avec de hautes

doses d'IL-2. Plusieurs équipes lymphodéplètent le patient par irradiation et chimiothérapie avant le transfert des lymphocytes. On peut utiliser des constructions rétrovirales pour faire exprimer aux lymphocytes transférés un récepteur T dont la spécificité et l'affinité sont connues (8). On peut aussi faire exprimer un récepteur chimérique (CAR pour Chimeric Antigen Receptor) constitué d'un anticorps contre un antigène tumoral de surface et des portions intracellulaires des molécules CD3 et d'autres, de telle sorte que le lymphocyte T ainsi équipé lyse les cellules qui portent l'antigène ciblé. Cette approche est utilisée avec succès contre des lymphomes et leucémies B, en ciblant CD19 ou CD20 (9-11). Les lymphocytes B normaux sont détruits en même temps que les cellules tumorales, mais se reconstituent à partir de pré-curseurs CD19⁺ ou CD20⁺.

Les transferts adoptifs de lymphocytes T anti-tumoraux naturels ou artificiels ont deux avantages. Le très grand nombre de CTL anti-tumoraux actifs permet quelques régressions tumorales spectaculaires. Et l'immunisation passive grâce au transfert de cellules contourne l'immunosuppression intratumorale. Les inconvénients sont une mise en œuvre complexe et les mêmes difficultés de choix d'antigènes tumoraux à cibler que pour les vaccins. En particulier, l'approche CAR très efficace contre les lymphocytes B est difficile à transposer à d'autres cancers, faute d'antigènes de surface parfaitement spécifiques et reconnaissables par des anticorps. Des essais de ciblage de CEA ou HER2 ont dû être rapidement arrêtés, suite à la destruction par les lymphocytes T des cellules normales qui portent ces antigènes. La modification des séquences ADN des récepteurs T anti-tumoraux transduits dans les lymphocytes T avant transfert, destinée à augmenter l'affinité, peut aussi étendre leur spécificité à des antigènes du soi, avec des réactions auto-immunes létales (12).

Anticorps immunostimulants

Ces anticorps, ou « checkpoint blockade inhibitors », sont la troisième voie (2). L'anticorps anti-CTLA-4 ipilimumab est approuvé en Belgique pour le mélanome métastatique (13) et testé en essai clinique pour d'autres indications oncologiques. Des anticorps contre PD-1 ou son ligand PD-L1 sont eux aussi en essai clinique (14, 15). Et d'autres suivent. Après la découverte des antigènes tumoraux et des lymphocytes T anti-tumoraux chez les patients, puis des molécules qui « freinent » les lymphocytes T, il était logique d'essayer de lâcher ces freins. Les résultats ont dépassé les espérances. Pas tant les régressions tumorales chez certains patients (10 % des mélanomes métastatiques pour l'ipilimumab) que le fait que l'auto-immunité attendue soit partiellement contrôlable (Figure 3). Mais elle reste l'inconvénient majeur de cette approche, et un suivi clinique sans faille est indispensable pour éviter des toxicités qui

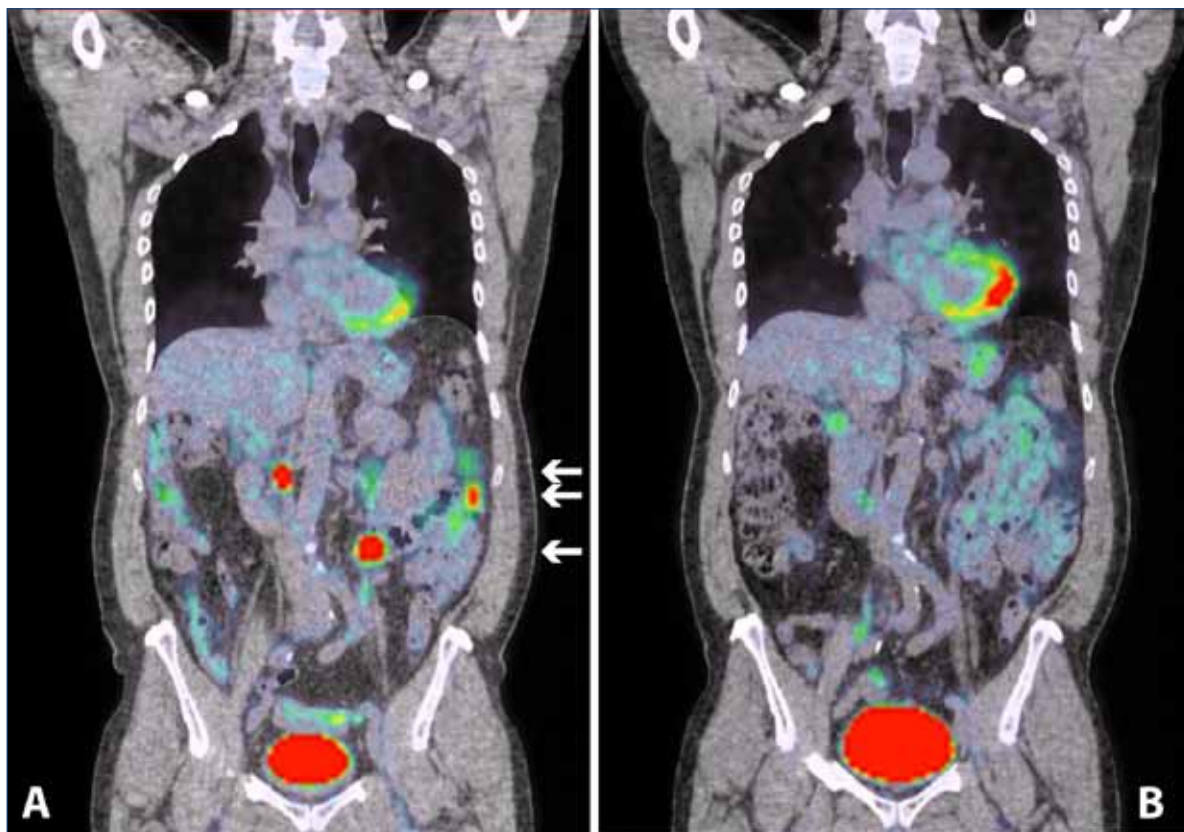


Figure 3. Exemple de réponse clinique après ipilimumab.

Métastases digestives de mélanome chez un patient traité à Saint-Luc avec l'anticorps anti-CTLA-4 ipilimumab (Yervoy®). En B, les 3 métastases sont devenues indétectables au PET-Scan 3 mois après le traitement.

peuvent être létales. Cette auto-immunité sera peut-être moindre avec d'autres schémas d'administration, d'autres anticorps (la toxicité des anti-PD-1 semble plus acceptable que celle des anti-CTLA-4), ou des combinaisons d'entre eux. Un autre progrès attendu est l'identification des patients susceptibles de répondre à un tel traitement. La logique voudrait que ce soient ceux qui ont déjà le plus de lymphocytes T anti-tumoraux qui répondent le mieux, mais cela n'a pas encore pu être vérifié.

PROGRÈS EN VUE

Antigènes

Il en reste à découvrir dans les tumeurs autres que le mélanome, qui a été de loin le plus étudié. Par ailleurs, et pour tous types tumoraux confondus, les antigènes mutés sont les plus intéressants parce que totalement spécifiques. Les progrès du séquençage de l'ADN permettent d'identifier toutes les mutations d'une tumeur, mais il n'est pas encore possible de savoir quels peptides antigéniques mutés sont à la surface des cellules. Une meilleure sensibilité des

méthodes de protéomique permettra d'identifier plusieurs peptides antigéniques mutés pour chaque tumeur, qui pourraient être utilisés pour une immunothérapie individuelle.

Modalités d'immunisation

Les immunisations active (vaccination) et passive (transferts adoptifs) ont une grande marge de progression. Pour obtenir de fortes réponses CTL, cruciales contre les tumeurs, il faut probablement imiter les virus qui font cela très bien. Des virus recombinants sur base d'adénovirus, poxvirus ou lentivirus peuvent être utilisés en ce sens. Les cellules dendritiques stimulent très bien les lymphocytes T et sont testées en immunothérapie. Enfin, nous sommes au début du développement rationnel et non plus empirique d'adjuvants immunologiques à utiliser en vaccination, maintenant que leur mode d'action est mieux compris.

Les techniques de transfert adoptif progresseront vers l'infusion de moins de lymphocytes T qui se renouvelleront chez le malade et resteront efficaces plus longtemps.

Immunosuppression intratumorale

Pourquoi les réponses lymphocytaires T anti-tumorales, spontanées ou induites, ne sont-elles pas plus efficaces ? Parce que les antigènes ciblés peuvent être perdus, et parce que l'environnement tumoral n'est pas très favorable aux lymphocytes T. Nous commençons à mieux comprendre les mécanismes de cette immunosuppression relative et locale, et pour certains d'entre eux il y a des moyens de les contrer. Voici trois exemples que nous étudions.

Le premier concerne le tryptophane. Lorsque sa concentration diminue autour des lymphocytes T, ceux-ci ne sont plus fonctionnels. Or deux enzymes, l'indoleamine dioxygénase et la tryptophane dioxygénase, peuvent être produites par les cellules tumorales qui créent ainsi autour d'elles un environnement immunosuppresseur. Mais des inhibiteurs pharmacologiques de ces enzymes peuvent bloquer ce processus (16, 17).

Le second implique les galectines, protéines solubles retrouvées en grande quantité dans beaucoup de tumeurs et qui peuvent former un réseau à la surface des lymphocytes T en se liant aux polysaccharides des glycoprotéines. Ce réseau inhibe l'activation lymphocytaire, mais peut être « dissous » avec des polysaccharides solubles qui compétitionnent avec les sucres de surface (18).

Le troisième concerne les lymphocytes T dits régulateurs (Treg) qui inhibent diverses phases des réponses immunitaires et peuvent s'accumuler dans les tumeurs. Leur action passe par la cytokine TGF β . Celle-ci est maintenue à la surface des Treg par une protéine de membrane appelée GARP (19). Des anticorps anti-GARP peuvent bloquer l'activité TGF β des Treg sans interférer avec d'autres activités du TGF β soluble, par exemple lors de la cicatrisation. De tels anticorps pourraient diminuer l'effet immunosuppresseur des Treg, par exemple après une immunisation anti-tumorale.

Traitements combinés

Le champ d'investigation est vaste. D'une part il est logique de combiner certaines des approches discutées plus haut. L'immunisation contre des antigènes tumoraux devrait être plus forte si on y associe des anticorps immunostimulants. Faire suivre le transfert de CTL contre quelques antigènes tumoraux par une vaccination avec ces antigènes devrait « booster » l'activité des lymphocytes transférés. D'autre part plusieurs essais combinent immunothérapie et chimiothérapie, radiothérapie ou thérapie ciblée. Deux types d'observations sont à l'origine de ces combinaisons. La radiothérapie et certaines chimiothérapies mènent à une mort des cellules tumorales qui s'accompagne d'un peu d'inflammation et d'une réponse immunitaire contre les antigènes tumoraux (20). Et certaines thérapies ciblées comme des inhibiteurs de BRAF semblent avoir des effets immunostimulants (21).

CONCLUSION

L'immunothérapie a deux atouts. D'abord la spécificité de son action qui doit permettre de détruire les cellules tumorales en préservant les tissus normaux. Les approches de vaccination, quoiqu'insuffisamment efficaces à ce stade, ont démontré cette spécificité. Ensuite la multiplicité des antigènes ciblés, ce qui réduit fortement la probabilité d'émergence de variants résistants. Cette adaptation tumorale réduit l'efficacité de la chimiothérapie et des thérapies ciblées. Notons que dans le mélanome métastatique, la plupart des rémissions à long terme ont été observées après des immunothérapies (IL-2, vaccins, transferts adoptifs, anticorps immunostimulants). Le système immunitaire du patient est peut-être indispensable pour venir à bout du cancer.

RÉFÉRENCES

1. Lucas S, Coulie PG. About human tumor antigens to be used in immunotherapy. *Semin Immunol* 2008; 20 (5) : 301-307.
2. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12 (4) : 252-264.
3. Palucka K, Ueno H, Banchereau J. Recent developments in cancer vaccines. *J Immunol* 2011; 186 (3) : 1325-1331.
4. Brichard VG, Lejeune D. GSK's antigen-specific cancer immunotherapy programme: pilot results leading to Phase III clinical development. *Vaccine* 2007; 25 Suppl. 2: B61-B71.
5. Schwartzenuber DJ, Lawson DH, Richards JM, Conry RM, Miller DM, Treisman J, *et al.* gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364 (22) : 2119-2127.
6. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, *et al.* Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363 (5) : 411-422.
7. Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, Lowik MJ, Berends-van der Meer DM, Vloon AP, *et al.* Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2009; 361 (19) : 1838-1847.

RÉFÉRENCES

- Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol* 2012; 12 (4) : 269-281.
- Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011; 365 (8) : 725-733.
- Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, *et al.* Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2013; 368 (16) : 1509-1518.
- Till BG, Jensen MC, Wang J, Qian X, Gopal AK, Maloney DG, *et al.* CD20-specific adoptive immunotherapy for lymphoma using a chimeric antigen receptor with both CD28 and 4-1BB domains: pilot clinical trial results. *Blood* 2012; 119 (17) : 3940-3950.
- Kalos M, June CH. Adoptive T cell transfer for cancer immunotherapy in the era of synthetic biology. *Immunity* 2013; 39 (1) : 49-60.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363 (8) : 711-723.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, *et al.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (26) : 2443-2454.
- Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, *et al.* Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (26) : 2455-2465.
- Pilotte L, Larrieu P, Stroobant V, Colau D, Dolušić E, Frédérick R, *et al.* Reversal of tumoral immune resistance by inhibition of tryptophan 2,3-dioxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109 (7) : 2497-2502.
- Uyttenhove C, Pilotte L, Theate I, Stroobant V, Colau D, Parmentier N, *et al.* Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med* 2003; 9 (10) : 1269-1274.
- Demotte N, Wieers G, Van Der Smissen P, Moser M, Schmidt C, Thielemans K, *et al.* A galectin-3 ligand corrects the impaired function of human CD4 and CD8 tumor-infiltrating lymphocytes and favors tumor rejection in mice. *Cancer Res* 2010; 70 (19) : 7476-7488.
- Stockis J, Colau D, Coulie PG, Lucas S. Membrane protein GARP is a receptor for latent TGF-beta on the surface of activated human Treg. *Eur J Immunol* 2009; 39 (12) : 3315-3322.
- Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol* 2013; 31 : 51-72.
- Knight DA, Ngiow SF, Li M, Parmenter T, Mok S, Cass A, *et al.* Host immunity contributes to the anti-melanoma activity of BRAF inhibitors. *J Clin Invest* 2013; 123 (3) : 1371-1381.

SUMMARY

Cancer immunotherapy can be distinguished from standard treatments in oncology (surgery, radiotherapy, and chemotherapy) by the fact that it does not target the tumor cells themselves but rather the cancer patient's immune system by trying to enhance its antitumoral activity. We recognize that cancer patients develop spontaneous T-lymphocyte responses directed against antigens present on their tumor cells, and we now better understand why these immune responses fail to control disease progression, at least in advanced-stage patients. Several therapeutic approaches are being developed, such as vaccination with tumor antigens, adoptive transfer of ex vivo amplified T-lymphocytes, and immunostimulating antibodies, with promising therapeutic progress made recently, particularly in terms of prolonged responses. Immune therapy is finding its place in the therapeutic arsenal against cancer.

KEY WORDS

Cancer, immunotherapy, immune response, antigens, immunosuppression

AFFILIATIONS

Centre du Cancer, Cliniques universitaires Saint Luc
Institut Ludwig pour la Recherche sur le Cancer1
Centre du Cancer, Service d'Oncologie médicale2, Cliniques universitaires Saint-Luc
Institut de Duve3, Université Catholique de Louvain.

Correspondance :

Dr NICOLAS VAN BAREN

Institut Ludwig pour la Recherche
sur le Cancer
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Oncologie médicale
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

E-mail : nicolas.vanbaren@uclouvain.be

NOUVEAU pour vos patients
diabétiques de type 2

Produit	Conditionnement	Prix public	Tick. mod. Ordinaire	Tick. Mod. Préfer.
BYDUREON® 2mg	4 kits injection (1 mois)	98,47€	0 €	0 €

La liberté d'une seule injection par semaine

2% de diminution de l'HbA_{1c}
par rapport à la valeur de départ^{2,3}
Contrôle glycémique continu¹

4kg de perte de poids* potentielle
soutenue sur 52 semaines^{2,3}

1 injection hebdomadaire¹
qui s'adapte parfaitement au
style de vie des patients

Once-weekly 
BYDUREON®
exénatide 2mg poudre et solvant pour
suspension injectable à libération prolongée

* BYDUREON® n'est pas indiqué pour le traitement de l'obésité et la perte de poids

était un critère secondaire dans les études cliniques.

§ www.inami.be

1. BYDUREON® Summary of Product Characteristics, latest version.

2. Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, et al. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. *Diabetes Care*. 2010;33:1255-1261.

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

INFORMATIONS ESSENTIELLES 1.DENOMINATION DU MEDICAMENT BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée **2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide.Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3.FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.Poudre : de couleur blanche à blanc cassé.Solvant : solution claire, d'incoloré à jaune pâle ou brun pâle.**4.DONNEES CLINIQUES 4.1Indications thérapeutiques** BYDUREON est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association : à la metformine ,aux sulfamides hypoglycémiantes, aux thiazolidinediones, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la metformine et une thiazolidinedione chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.**4.2Posologie et mode d'administration****Posologie** La dose recommandée est de 2 mg d'exénatide une fois par semaine.Chez les patients passant du traitement par exénatide deux fois par jour (BYETTA) à BYDUREON, il peut être observé des augmentations transitoires de la glycémie. La situation s'améliore généralement dans les deux premières semaines qui suivent l'initiation du traitement.Quand BYDUREON est associé à un traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione peut être poursuivi à la même posologie. Quand BYDUREON est associé à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').BYDUREON doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire à condition que la dose suivante soit administrée au moins un jour (24 heures) plus tard. BYDUREON peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas. En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Par la suite, les patients peuvent reprendre leur calendrier d'injection hebdomadaire. Deux injections ne doivent pas être administrées le même jour.L'utilisation de BYDUREON ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. L'autosurveillance glycémique peut être nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiantes.Si un traitement antidiabétique différent est initié après l'arrêt de BYDUREON, la libération prolongée de BYDUREON doit être prise en compte (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).**Populations particulières****Patients âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, la fonction rénale du patient doit être prise en compte car elle diminue généralement avec l'âge (voir Insuffisants rénaux). L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).**Insuffisants rénaux** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). BYDUREON n'est pas recommandé chez ces patients.BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').**Insuffisants hépatiques** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).**Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de BYDUREON chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucune donnée n'est disponible.**Mode d'administration** BYDUREON est à administrer par le patient lui-même. Chaque kit doit être utilisé par une personne uniquement et une seule fois. Un apprentissage adéquat est recommandé pour les personnes autres que professionnels de santé administrant le produit. Le « Manuel d'utilisation », fourni à l'intérieur de la boîte, doit être suivi attentivement par le patient.Chaque dose doit être administrée par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, ou l'arrière du bras immédiatement après la mise en suspension de la poudre dans le solvant.Pour les instructions concernant la mise en suspension du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP et le « Manuel d'utilisation ». **4.3Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** BYDUREON ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique.BYDUREON ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et peut donc être considéré comme pratiquement « sans sodium ». **Insuffisance rénale.** Chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale dialysés, la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentées par des doses uniques d'exénatide deux fois par jour, par conséquent BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée est très limitée et l'utilisation de BYDUREON n'est pas recommandée. Il y a eu de rares notifications spontanées d'altération de la fonction rénale avec exénatide, incluant des cas d'augmentation de la créatinine sérique, d'atteinte rénale, d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale aiguë, nécessitant parfois une hémodialyse. Certains de ces événements sont survenus chez des patients qui présentaient par ailleurs d'autres conditions pouvant entraîner une déshydratation parmi lesquelles des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées et/ou recevant des médicaments connus pour affecter la fonction rénale et l'état d'hydratation. Ces médicaments peuvent être : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les diurétiques. L'altération de la fonction rénale a été réversible sous traitement symptomatique et après l'arrêt des médicaments potentiellement en cause, dont l'exénatide.**Maladie gastro-intestinale sévère** BYDUREON n'a pas été étudié chez les patients ayant une pathologie gastro-intestinale sévère, dont la gastroparésie. Son utilisation est souvent associée à des effets indésirables gastro-intestinaux incluant des nausées, des vomissements et des diarrhées. L'utilisation de BYDUREON n'est donc pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère. **Pancréatite aiguë** L'utilisation des agonistes du récepteur GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Il y a eu de rares notifications spontanées de pancréatites aiguës avec BYDUREON. L'évolution des pancréatites a été favorable sous traitement symptomatique, à l'exception de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques des pancréatites aiguës : une douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, BYDUREON doit être arrêté ; si la pancréatite aiguë est confirmée, BYDUREON ne doit pas être réadministré. La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de pancréatite.**Association de médicaments** L'utilisation de BYDUREON en association avec l'insuline, les dérivés de la D-phénylalanine (les méglitinides), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou les agonistes des récepteurs au GLP-1, n'a pas été étudiée. L'utilisation de BYDUREON en association avec exénatide deux fois par jour (BYETTA) n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.**Hypoglycémie** Le risque d'hypoglycémie était augmenté lorsque BYDUREON était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant au cours des études cliniques. En outre, dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée.**Perte de poids rapide** Une perte de poids rapide supérieure à 1,5 kg par semaine a été observée chez des patients traités par exénatide. Une perte de poids de cette importance pourrait avoir des conséquences délétères.**Interaction avec la warfarine** Des cas d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) ont été observés, parfois associés à des saignements, lors de l'utilisation de la warfarine en association avec l'exénatide (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). **Arrêt de traitement** Après l'arrêt du traitement, l'effet de BYDUREON peut perdurer car les taux plasmatiques d'exénatide diminuent pendant plus de 10 semaines. Par conséquent, le choix d'autres médicaments et de leur dose doit être pris en compte, car des effets indésirables peuvent continuer à se produire et l'efficacité peut, au moins en partie, persister tant que les taux d'exénatide diminuent. **4.5 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité d'emploi** Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 % sous traitement par BYDUREON) étaient principalement gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée et constipation). Le seul effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées, qui étaient associées à l'initiation du traitement et diminuaient avec le temps. Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémiantes), et des céphalées ont été observées. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de BYDUREON étaient d'intensité légère à modérée.Les événements pancréatite aiguë et insuffisance rénale aiguë ont été rarement rapportés depuis qu'exénatide deux fois par jour a été mis sur le marché (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').**Résumé des effets indésirables sous forme de tableau** Les fréquences des effets indésirables de BYDUREON issues des études cliniques avec une incidence ≥ 1 % sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous.Les données source comprennent deux études contrôlées versus placebo (10 et 15 semaines) et 3 études comparant BYDUREON soit à l'exénatide deux fois par jour (une étude de 30 semaines), soit à la sitagliptine et la pioglitazone (une étude de 26 semaines), ou à l'insuline glargine

(une étude de 26 semaines). Les traitements de fond incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou une association de traitements antidiabétiques oraux.De plus, le Tableau 1 inclut les événements issus de la notification spontanée qui n'ont pas été observés dans les études cliniques (fréquence considérée comme indéterminée) ou qui ont été observés dans les études cliniques en utilisant la base de données des études cliniques pour estimer la fréquence.Les effets indésirables observés après commercialisation et au cours d'études cliniques avec exénatide deux fois par jour et qui n'ont pas été observés avec BYDUREON avec une incidence ≥ 1 % sont listés ci-dessous.Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence.Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Effets indésirables de BYDUREON identifiés dans les études cliniques et les notifications spontanées** **Affections du système immunitaire** Réaction anaphylactique (fréquence indéterminée)**Troubles du métabolisme et de la nutrition** Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant) (Très fréquent³), Diminution de l'appétit (Fréquent³) **Affections du système nerveux** Céphalées.Sensation vertigineuse (Fréquent^{1,3})**Affections gastro-intestinales** Obstruction intestinale(peu fréquent⁴),Pancréatite aiguë (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'),Nausées,Vomissements,Diarrhée (Très fréquent^{1,3}), Dyspepsie, Douleur abdominale, Reflux gastro-oesophagien (fréquent^{1,3}),Distension abdominale, Eructation (fréquent¹),Constipation (Très fréquent¹),Flatulence (fréquent^{1,3}) **Affections du rein et des voies urinaires** Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (fréquence indéterminée²).**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Eruption maculo-papulaire (fréquence indéterminée²), Prurit, et / ou urticaire (peu fréquent¹),Oedème angioœdématoire (fréquence indéterminée²) **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Prurit au site d'injection (très fréquent¹),Fatigue (fréquent^{1,3}), Erythème au site d'injection,Eruption au site d'injection,Sommolence (fréquent¹). ¹ Fréquence basée sur les données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 592, (patients sous sulfamide hypoglycémiant n = 135) ² Fréquence basée sur les données issues des notifications spontanées pour BYDUREON.³ La fréquence des effets indésirables était la même dans le groupe de traitement exénatide deux fois par jour.⁴ Fréquence basée sur les données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 2 898 (incluant toutes les études à long terme terminées d'efficacité et de sécurité d'emploi).Les effets indésirables observés après commercialisation issus de la notification spontanée et des études cliniques avec exénatide deux fois par jour et n'ayant pas été observés avec BYDUREON avec une incidence ≥ 1 % sont listés ci-dessous : **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Déshydratation, généralement associée à des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées (rare²) **Affections du système nerveux** Dysgueusie (Peu fréquent²) **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Hyperhidrose (Fréquent¹), Alopecie (Rare²) **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Asthénie, Sensation de nervosité (Fréquent¹), **Investigations** Augmentation de l'INR (international normalised ratio) lors de l'utilisation concomitante avec la warfarine, parfois associés à des saignements (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (Rare²). ¹ Fréquence basée sur les données issues des études cliniques avec exénatide deux fois par jour.² Fréquence basée sur les données issues des notifications spontanées avec exénatide deux fois par jour.**Description des effets indésirables sélectionnés** **Hypoglycémie** L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand BYDUREON était associé à un sulfamide hypoglycémiant (15,9 % versus 2,2 %) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Afin de réduire le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').BYDUREON était associé à une incidence des épisodes d'hypoglycémie significativement plus faible que l'insuline glargine chez les patients recevant également un traitement par metformine (3 % versus 19 %) et chez les patients recevant également un traitement par metformine plus sulfamide hypoglycémiant (20 % versus 42 %).A travers toutes les études, la plupart des épisodes (96,8 % n=32) d'hypoglycémie étaient mineurs, et résolus avec une administration orale d'hydrate de carbone. Une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient qui a eu une glycémie faible (2,2 mmol/l) et a nécessité une assistance avec un traitement oral par hydrate de carbone qui a résolu l'effet indésirable.**Nausées** L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. D'une façon générale, 20 % des patients traités avec BYDUREON ont présenté au moins un épisode de nausées comparé à 34 % des patients traités avec exénatide deux fois par jour. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence des nausées a diminué de la poursuite du traitement.Dans l'étude contrôlée sur 30 semaines, l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 6 % chez les patients traités par BYDUREON, de 5 % chez les patients traités par exénatide deux fois par jour. Dans les différents groupes de traitement, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées et des vomissements. Les sorties d'étude liées aux nausées ou vomissements concernaient respectivement < 1 % des patients traités par BYDUREON et 1 % des patients traités par exénatide deux fois par jour.**Réactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par BYDUREON comparé aux patients traités par un comparateur (16 % versus 2 à 7 %) durant la phase contrôlée de 6 mois des études. Ces réactions au site d'injection ont généralement été d'intensité légère et n'ont d'ordinaire pas conduit à une sortie d'étude. Les patients peuvent recevoir un traitement symptomatique pour les soulager, tout en continuant BYDUREON. Un autre site d'injection doit être utilisé chaque semaine pour les injections ultérieures. Des petits nodules sous-cutanés au site d'injection ont été observés très fréquemment au cours des études cliniques, ce qui est cohérent avec les propriétés connues des formulations poly (D,L-lactide-co-glycolide) des microsphères de polymère. La plupart de ces nodules étaient asymptomatiques, n'influaient pas sur la participation à l'étude et disparaissaient au bout de 4 à 8 semaines. **Immunogénicité** Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par BYDUREON peuvent développer des anticorps anti-exénatide. Chez la plupart des patients développant des anticorps, le taux d'anticorps a diminué au cours des temps.La présence d'anticorps (taux élevés ou faibles) ne prédit en rien le contrôle glycémique pour un patient donné. Dans les études cliniques avec BYDUREON, approximativement 45 % des patients avaient un faible taux d'anticorps anti-exénatide à la fin de l'étude. Globalement le pourcentage de patients avec anticorps était homogène à travers les études cliniques. Globalement, le contrôle glycémique (HbA_{1c}) était comparable à celui observé chez les patients sans anticorps. En moyenne dans les études de phase 3, 12 % des patients avaient un taux plus élevé d'anticorps. La réponse glycémique à BYDUREON était absente à la fin de la période contrôlée des études pour une partie d'entre eux ; 2,6 % des patients avec un taux élevé d'anticorps n'ont pas eu d'amélioration de la glycémie alors que 1,6 % des patients sans anticorps n'ont pas non plus présenté d'amélioration de la glycémie.Les patients avec anticorps anti-exénatide ont tendance à présenter plus de réactions au site d'injection (par exemple : rougeur de la peau et démangeaison), en revanche, les taux et les types d'effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les patients sans anticorps anti-exénatide. Au cours de l'étude de 30 semaines et des deux études de 26 semaines, l'incidence des réactions au site d'injection potentiellement immunogènes (le plus souvent prurit avec ou sans érythème) était de 9 % chez les patients traités par BYDUREON. Ces réactions étaient moins fréquemment observées chez les patients sans anticorps (4 %) comparé aux patients avec anticorps (13 %), avec une incidence plus grande chez ceux avec un taux d'anticorps plus élevé. L'étude d'échantillons sanguins avec anticorps anti-exénatide n'a montré aucune réaction croisée significative avec des peptides endogènes similaires (glucagon ou GLP-1).**Perte de poids rapide** Dans une étude à 30 semaines, approximativement 3 % (n=4/148) des patients traités par BYDUREON ont présenté au moins une période de perte de poids rapide (perte de poids supérieure à 1,5 kg/semaine enregistrée entre deux visites d'étude consécutives).**Augmentation de la fréquence cardiaque** Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque (FC) de 2,6 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (74 bpm) a été observée lors de l'analyse poolée des études cliniques avec BYDUREON. Quinze pour cent des patients traités par BYDUREON ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm ; environ 5% à 10% des patients au sein des autres groupes de traitement ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm. **5.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EELG,Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge,Middlesex, UB8 1DH,Royaume-Uni **6.NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/16/696/001-002 **7.STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8.DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 04-2014

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

LA RECHERCHE CLINIQUE EN ONCOGÉRIATRIE : MYTHE OU RÉALITÉ ?*

F. Cornélis

Le vieillissement de la population des pays développés laisse prévoir une augmentation importante du nombre de patients âgés atteints de cancer au cours des prochaines décennies.

Outre une collaboration étroite entre les équipes de gériatrie et d'oncologie, la qualité de la prise en charge de ces patients est conditionnée par l'existence de données scientifiques validées spécifiquement pour cette population.

Or, jusqu'il y a peu, la représentation des malades âgés cancéreux dans les essais cliniques était faible, d'où un manque cruel de lignes de conduite pour étayer leur prise en charge.

Heureusement, depuis quelques années, le nombre d'études cliniques spécifiquement dédiées aux malades âgés cancéreux est en croissance continue.

Cet article passe en revue les principaux axes de développement actuel de la recherche en oncogériatrie.

INTRODUCTION

Du fait du vieillissement de la population, les études épidémiologiques prévoient une augmentation continue du nombre de patients âgés atteints de cancer au cours des prochaines décennies (Figure 1). Aux USA, alors que 59 % des cas de nouveaux cancers étaient diagnostiqués chez des individus de 65 ans et plus en 2000, ce chiffre sera de 69 % en 2050 (1).

La collaboration étroite entre les équipes de gériatrie et d'oncologie est une condition essentielle pour optimiser la qualité de la prise en charge de ces patients et éviter des attitudes thérapeutiques extrêmes, nihiliste (pas de traitement du cancer) ou trop enthousiaste (traitement inadapté et inutile, voire délétère).

Une autre condition essentielle est de disposer de données scientifiques validées par des études cliniques spécifiquement dédiées aux malades âgés cancéreux. Malheureusement, ces patients ont été longtemps sous-représentés dans la population des essais cliniques (Figure 2) (2). Ceci résulte de l'hété-

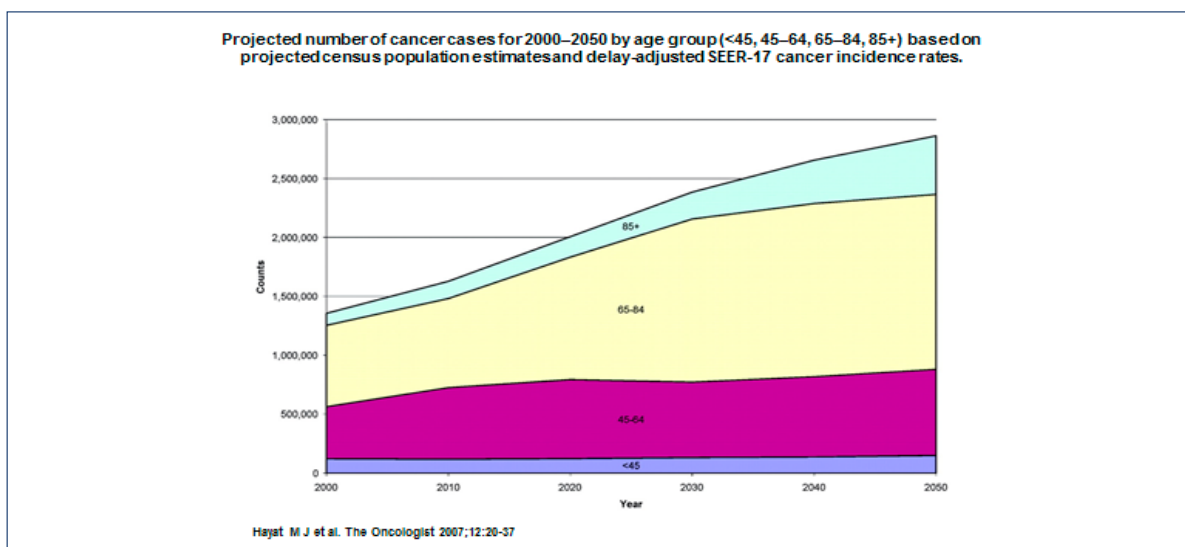


Figure 1

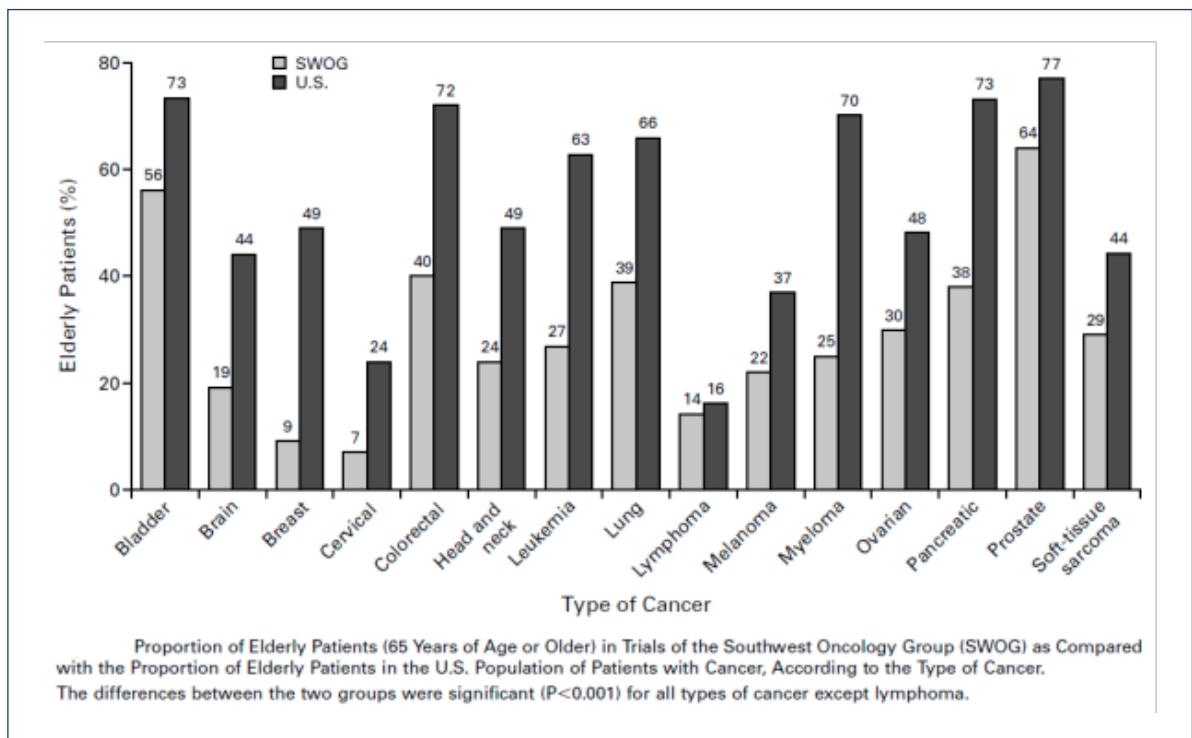


Figure 2 - Hutchins LF et al. *N Engl J Med* 1999; 341: 2061-2067.

rogénéité de la population âgée, des comorbidités fréquentes et des critères d'inclusion souvent très stricts ne permettant pas de proposer ces études aux patients. Les quelques malades âgés inclus dans ces essais cliniques non spécifiques n'étaient souvent pas représentatifs de la population oncogériatrique générale, car moins prétraités et moins fragiles. Jusqu'il y a peu, les essais cliniques dédiés spécifiquement aux patients âgés cancéreux étaient rares et la majorité des données provenaient d'études rétrospectives (bases de données des groupes coopérateurs, SEER, méta-analyses, études observationnelles ou de cohortes).

Ainsi, une revue rétrospective des données de 6487 patientes incluses dans quatre essais randomisés du CALGB concernant la chimiothérapie adjuvante du cancer du sein ganglions positifs, suggère un bénéfice identique de la chimiothérapie, mais une toxicité majorée chez les patientes plus âgées. Cependant, seuls 8 % des patientes étaient âgées de 65 ans et plus, et 2 % étaient âgées de 70 ans et plus (3).

Autre exemple, dans l'essai MINDACT (EORTC 10041 / BIG 3-04), étude prospective et randomisée évaluant une signature moléculaire (MammaPrint) comme moyen de sélection des patientes atteintes d'un cancer du sein ganglions négatifs pour la chimiothérapie adjuvante, 6600 patientes ont été recrutées. Les critères d'inclusion prévoyaient un âge maximal de 70 ans au moment de l'enregistrement des patientes (4). L'analyse des données est en cours.

Cette faible représentation des malades âgés cancéreux dans les essais cliniques est responsable d'un manque de données validées et de lignes de conduite pour étayer la prise en charge de ces patients.

Un autre défi pour la recherche en oncogériatrie est l'hétérogénéité de cette population liée aux comorbidités très variables d'un individu à l'autre (5). L'espérance de vie liée à ces comorbidités peut donc être très différente d'un individu à l'autre au sein d'une même tranche d'âge (6). Celle-ci devra être comparée au risque de décès lié au cancer qui peut être différent d'un cancer à l'autre (7).

La recherche en oncogériatrie doit également prendre en compte la rencontre de deux univers très différents. D'une part, celui de l'oncologie basé sur des traitements sans cesse nouveaux, des objectifs de réponse tumorale et de survie, et des moyens diagnostiques de plus en plus sophistiqués. D'autre part, l'univers de la gériatrie basé sur les symptômes cliniques, des objectifs de qualité de vie et d'autonomie, et l'évaluation patiente des fragilités du malade encore appelée « évaluation gériatrique standardisée ».

Le Docteur Etienne Brain est très impliqué dans le domaine de la recherche en oncogériatrie, en particulier au sein du groupe français GERICO créé en 2002 par la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). À ce jour, le

groupe GERICO a mené 17 essais cliniques dédiés spécifiquement aux patients âgés cancéreux, intégrant typiquement des objectifs de qualité de vie et d'autonomie, dans lesquels 775 patients ont été inclus au total.

Actuellement, la recherche en oncogériatrie se développe selon plusieurs axes :

1. Études descriptives et de faisabilité

Un exemple est l'étude de phase 2 « GERICO 06 » évaluant l'impact d'une chimiothérapie adjuvante à base de Doxorubicine liposomale et Cyclophosphamide (4 cycles) sur l'autonomie (évaluée par le score ADL) de 40 patientes âgées de 70 ans et plus, atteintes d'un cancer du sein non hormonosensible (8). Cette étude a démontré la faisabilité d'une telle approche. L'autonomie des patientes n'a pas été altérée. La toxicité de la chimiothérapie était acceptable. Une neutropénie fébrile est survenue chez 15 % des patientes. À noter une altération de la qualité de vie en termes de fonctionnement social et une augmentation du nombre de patientes à risque de dénutrition de 15 à 38 % en cours de traitement. Pas de toxicité cardiaque ni de décès par toxicité observés.

2. Études d'outils prédictifs et d'impact

La prédiction de la toxicité de la chimiothérapie chez les malades âgés a fait l'objet de deux études multicentriques prospectives de référence (9,10). Ces études ont inclus chacune plus de 500 patients, de plus de 70 ans d'âge médian. Elles ont démontré qu'il est possible de prédire le risque de toxicité sé-

vère de la chimiothérapie (grade ≥ 3) sur base de variables telles que les données sociodémographiques du patient, les caractéristiques du cancer, le type de chimiothérapie, la biologie sanguine et l'évaluation gériatrique (autonomie, comorbidités, cognition, statut psychologique, social et nutritionnel). Un score de risque peut ainsi être établi dont la valeur prédictive est bien supérieure à celle de l'indice de performance (Figure 3) (9).

L'impact de l'évaluation gériatrique sur le choix du traitement oncologique a également été évalué dans plusieurs études. Ainsi, dans une étude prospective portant sur 375 patients âgés de plus de 70 ans, une modification de la décision thérapeutique initiale a été proposée dans 21 % des cas (dont 81 % de désescalade thérapeutique) en fonction des résultats de l'évaluation gériatrique. En analyse multivariée, les facteurs associés de façon indépendante à une modification du traitement oncologique étaient l'autonomie réduite (mesurée par le score ADL) et la malnutrition (11).

3. Études en vue d'une simplification de l'évaluation gériatrique

Une évaluation gériatrique complète demande beaucoup de temps. D'autre part, elle n'est pas indispensable chez tous les patients âgés candidats à un traitement oncologique. Il a donc été nécessaire d'identifier des outils de dépistage, rapides et sûrs, des patients âgés potentiellement fragiles chez qui une évaluation gériatrique plus complète devra ensuite être réalisée avant de choisir le traitement oncologique (démarche d'évaluation en deux temps).

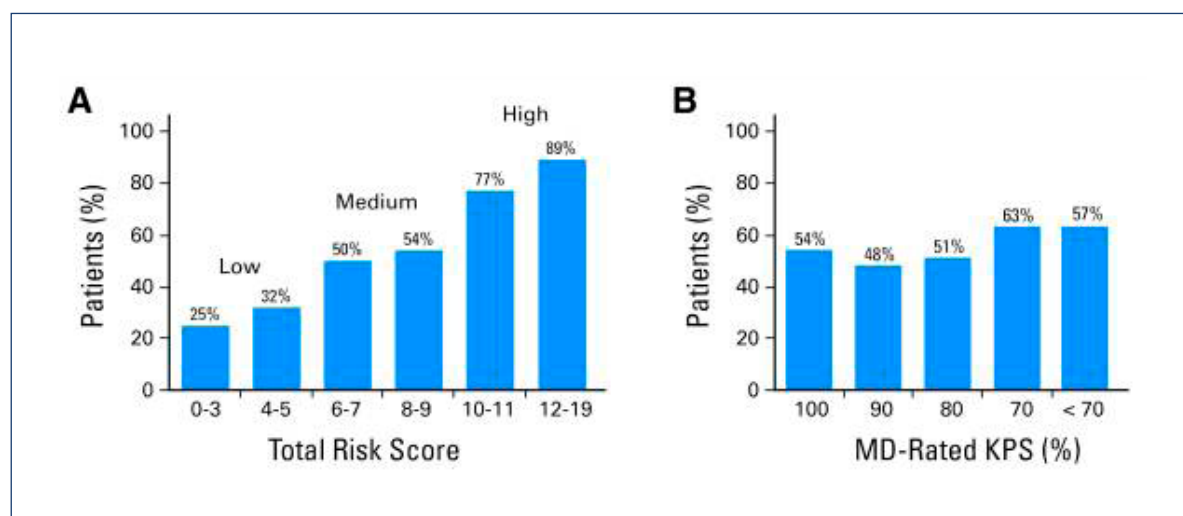


Figure 3 - Ability of (A) risk score versus (B) physician-rated Karnofsky performance status (KPS) to predict chemotherapy toxicity.

Hurria A et al. *J Clin Oncol* 2011;29:3457-65.

L'étude ONCODAGE, soutenue par l'Institut National du Cancer français, a comparé le test de dépistage G8 (Tableau 1) à une évaluation gériatrique standardisée chez 1500 patients cancéreux âgés de plus de 70 ans. Le test G8 a permis de dépister les patients fragiles avec une sensibilité de 76,6 % et une spécificité de 64,4 %. Au total, près de deux tiers des patients avaient un test G8 positif ($\leq 14/17$) (12).

4. Études de l'utilité de l'évaluation gériatrique à travers l'implémentation d'interventions gériatriques.

Dans la population gériatrique générale, il a été démontré qu'une évaluation gériatrique standardisée

suivie d'un plan de soins personnalisé et coordonné peut allonger la durée de maintien à domicile, améliorer la survie, l'autonomie et diminuer la fréquence de réadmission à l'hôpital (13).

Concernant les patients âgés cancéreux, les études évaluant l'impact des interventions gériatriques sont encore peu nombreuses. De plus, cet impact peut être réduit du fait de spécificités propres à cette population telles que la mortalité élevée et précoce, et l'impact possible du cancer ou de son traitement sur l'autonomie et la qualité de vie du patient. Néanmoins, des études ont suggéré un possible bénéfice des interventions gériatriques dans cette population également.

Tableau 1. Test de dépistage G8

	Items	Réponses possibles	Score
A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?	0 = sévère baisse de l'alimentation 1 = légère baisse de l'alimentation 2 = pas de baisse de l'alimentation
B	Perte récente de poids (<3 mois)	0 = perte de poids > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids
C	Motricité	0 = du lit au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile
E	Problèmes neuropsychologiques	0 = démence ou dépression sévère 1 = démence ou dépression modérée 2 = pas de problème psychologique
F	Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille) ² en kg/m ²)	0 = IMC < 19 1 = 19 \leq IMC < 21 2 = 21 \leq IMC < 23 3 = IMC \geq 23
H	Prend plus de 3 médicaments	0 = oui 1 = non
P	Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge?	0,0 = moins bonne 0,5 = ne sait pas 1,0 = aussi bonne 2,0 = meilleure
	Age	0 = >85 1 = 80-85 2 = <80
	Score total (0-17)	

Si score total $\leq 14/17$: une évaluation gériatrique est recommandée

Ainsi, une étude randomisée sur 375 patients âgés de plus de 60 ans ayant subi une intervention chirurgicale oncologique a comparé une prise en charge postopératoire standard à un suivi à domicile par des infirmières spécialisées. Cette étude a démontré un avantage de survie à 2 ans significatif (67 % versus 40 %) en faveur du groupe interventionnel (14).

5. Analyses de bases de données, études observationnelles et de cohortes.

D'autres données proviennent d'études rétrospectives. Ainsi, une étude de la base de données SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) du programme américain Medicare a évalué la toxicité cardiaque à long terme de la chimiothérapie adjuvante à base d'anthracycline chez 43.338 patientes de plus de 65 ans traitées pour un cancer du sein. Chez les patientes âgées de 66 à 70 ans, le taux d'insuffisance cardiaque à 10 ans était de 38.4 % chez les patientes traitées par anthracycline, 32.5 % chez les patientes traitées par d'autres chimiothérapies et 29 % chez les patientes non traitées par chimiothérapie (Figure 4). Les facteurs prédictifs significatifs d'insuffisance cardiaque étaient l'âge, la race noire, un traitement par Trastuzumab (Herceptin®), l'hypertension, le diabète et la maladie coronarienne. Chez les patientes âgées de 71 à 80 ans, aucun impact du type de chimiothérapie sur la fonction cardiaque n'était observé (15).

6. Études spécifiquement adaptées aux patients fragiles par leur conception et leurs objectifs

Les objectifs des essais cliniques sont sensiblement différents dans la population âgée. Dans la population générale, la réponse tumorale et la survie sont les indicateurs de résultats habituellement mesurés. Dans la population âgée, le bénéfice clinique prime, mesuré par le contrôle des symptômes, l'amélioration ou de maintien de la qualité de vie et de l'autonomie, la diminution des hospitalisations, etc. Des objectifs composites peuvent être choisis (par exemple survie et autonomie). L'espérance de vie liée aux comorbidités (évaluée au moyen de scores pronostiques validés) doit alors être prise en compte. Ainsi des études plus pertinentes pour cette population fragile peuvent être menées.

Par exemple, une étude de phase 2 randomisée menée actuellement par le groupe français GERICO compare deux schémas d'administration du Taxotère chez des patients âgés de plus de 75 ans atteints d'un cancer de prostate avancé considérés comme fragiles sur base d'une évaluation gériatrique. Dans cette étude, l'objectif primaire est de comparer le nombre de patients qui abandonnent la chimiothérapie pour cause de toxicité ou de perte d'autonomie dans chaque bras. Les objectifs secondaires sont la survie sans progression néoplasique, la qualité de vie et le suivi de l'évaluation gériatrique.

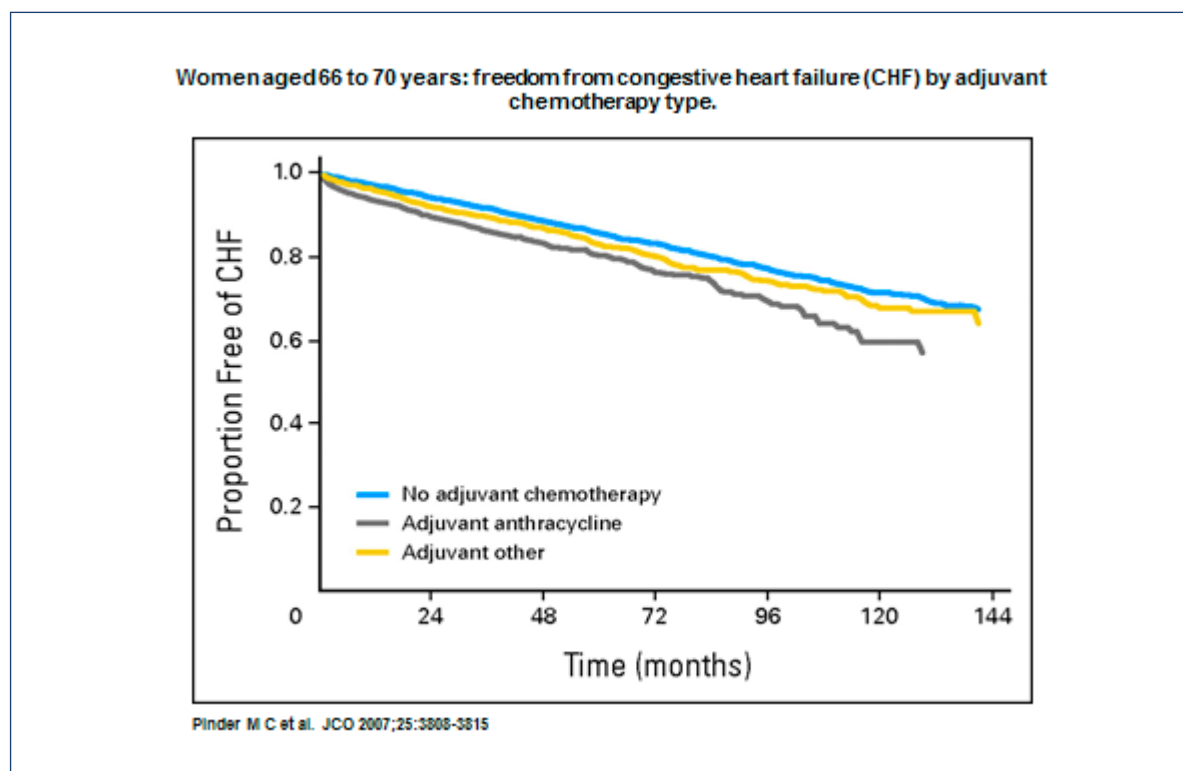


Figure 4

Autre exemple, une étude randomisée anglaise portant sur 459 patients âgés fragiles atteints d'un cancer colorectal avancé, a comparé 4 schémas de chimiothérapie selon un design 2x2 : LV5 FU2 q2w (A), FOLFOX q2w (B), Capecitabine q3w (C) et XELOX q3w (D). Les doses de chimiothérapie étaient réduites à 80 % au cours des six premières semaines de traitement. Un objectif primaire composite était défini : l'utilité globale du traitement mesurée en évaluant l'impact de l'addition de l'Oxaliplatine sur la survie sans progression (A vs. B et C vs. D) et l'impact de la substitution du Fluorouracil par la Capécitabine sur la qualité de vie (A vs. C et B vs. D). Résultats : l'addition d'Oxaliplatine a augmenté la survie sans progression de façon non significative sans augmentation significative du risque de toxicité sévère, et la Capécitabine n'a pas amélioré la qualité de vie en comparaison au Fluorouracil. Cette étude démontre également qu'il est possible d'inclure des patients âgés et fragiles dans un essai randomisé contrôlé moyennant un design approprié de l'étude (16).

Des recommandations pour la conception et le choix des objectifs des études cliniques en oncologie gériatrique ont été publiées récemment (17).

7. Recherche translationnelle

Les avancées en recherche fondamentale peuvent également être utiles pour optimiser la prise en charge clinique des patients cancéreux âgés. Ainsi, des études cliniques intégrant des outils diagnostiques et/ou pronostiques moléculaires voient le jour.

Par exemple, le protocole ASTER 70 s, soutenu par le consortium français Unicancer et coordonné par le Docteur Etienne Brain, est un essai de phase 3 multicentrique (auquel participe le Centre du Cancer des Cliniques universitaires Saint-Luc) qui évalue l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante chez des patientes âgées de plus de 70 ans atteintes d'un cancer du sein hormonosensible, HER2 négatif et de grade génomique élevé (Figure 5). Une évaluation gériatrique est réalisée chez toutes les patientes avant leur randomisation puis chaque année pendant 4 ans. L'objectif primaire est la survie globale à 4 ans. Les objectifs secondaires sont la toxicité des traitements, la survie sans maladie, la qualité de vie, l'analyse coût-bénéfice, l'utilité du grade génomique dans cette population et le suivi de l'évaluation gériatrique.

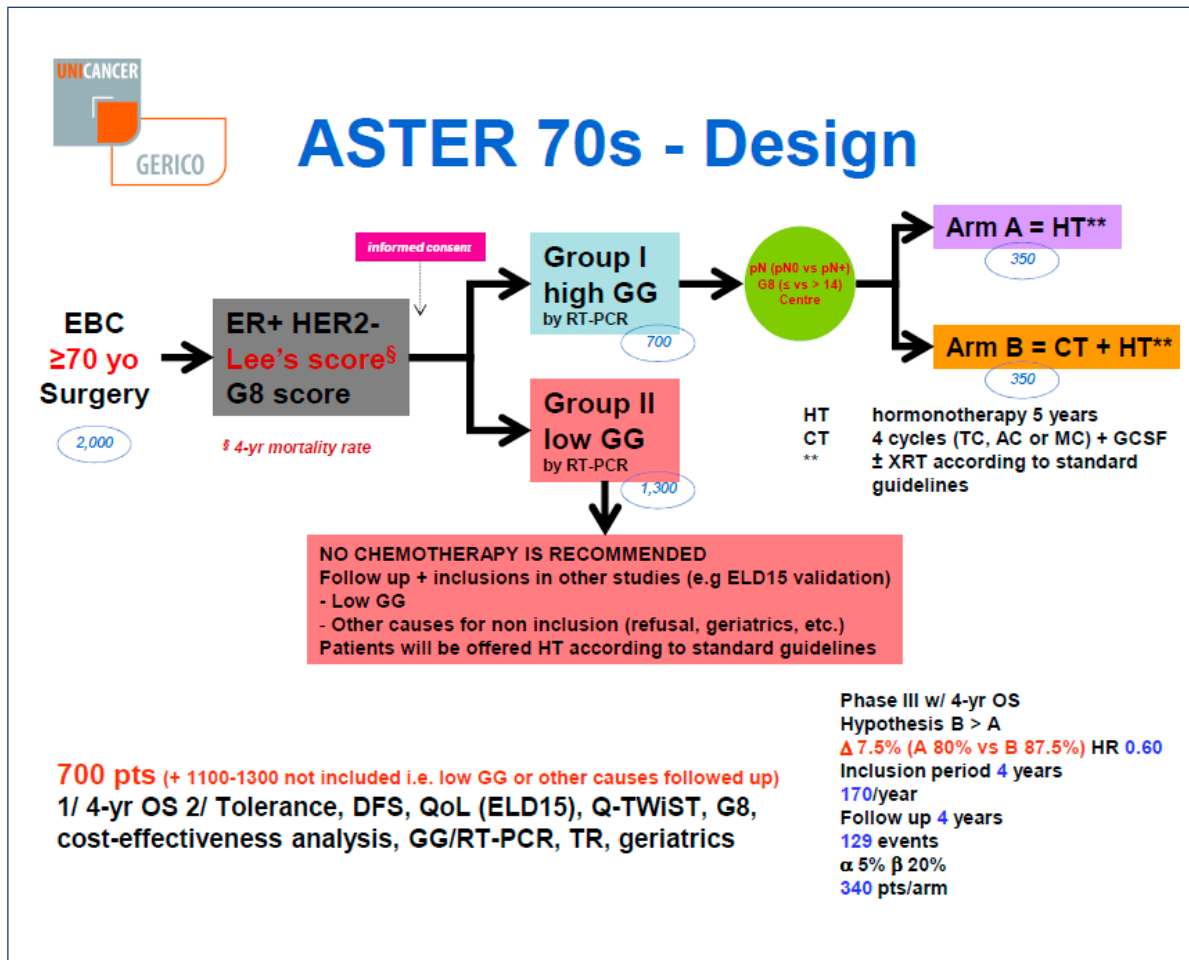


Figure 5

trique. Il est prévu de randomiser 700 patientes en 4 ans, soit avant avril 2016.

Les marqueurs biologiques du vieillissement (télomères, IL6, p16(INK4a), etc.) font également l'objet d'études en oncologie gériatrique.

CONCLUSION

Au cours de ces dernières années, le nombre d'études cliniques consacrées spécifiquement aux patients âgés cancéreux est en augmentation continue. La Société Internationale d'Oncogériatrie (SIOG) a été créée en 2000. Au sein de l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), une *Cancer in the Elderly Task Force* (ETF) a été créée. Plusieurs revues scientifiques dédiées à l'oncogériatrie ont également vu le jour dont le *Journal d'Oncogériatrie* (JOG) en janvier 2010 et le *Journal of Geriatric Oncology* (JGO) en juin 2010. Les pouvoirs publics aussi sont sensibilisés à l'importance de cette recherche tel qu'en témoigne le soutien du Plan Cancer à plusieurs projets pilotes en oncogériatrie. Les résultats de ces études devraient permettre de faciliter nos choix de traitements.

Des priorités pour la recherche en oncogériatrie sont :

1. l'évaluation de traitements chez les patients les plus âgés (≥ 75 , 80 voire 90 ans) ;
2. l'évaluation de traitements chez des patients fragiles quel que soit leur âge ;
3. la validation d'outils de dépistage de fragilités gériatriques performants ;
4. la conception d'études dont l'objectif primaire est spécifique et adapté pour cette population (évaluation gériatrique, objectif composite, etc.) ;
5. la recherche translationnelle intégrant les marqueurs biologiques du vieillissement et des outils diagnostiques et/ou pronostiques moléculaires.

Ainsi pourrions-nous progresser d'une médecine basée sur des préjugés vers une médecine fondée sur des preuves.

RÉFÉRENCES

1. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME *et al.* Cancer Statistics, Trends, and Multiple Primary Cancer Analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist* 2007; 12: 20-37.
2. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ *et al.* Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment-trials. *N Engl J Med* 1999; 341: 2061-2067.
3. Muss HB, Woolf S, Berry D *et al.* Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 2005; 293: 1073-81.
4. Rutgers E, Piccart-Gebhart MJ, Bogaerts J *et al.* The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: results of the pilot phase. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2742-9.
5. Piccirillo JF, Vlahiotis A, Barrett LB *et al.* The changing prevalence of comorbidity across the age spectrum. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 124-32.
6. Walter LC, Brand RJ, Counsell SR *et al.* Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. *JAMA* 2001; 285: 2987-94.
7. Kendal WS. Dying with cancer: the influence of age, comorbidity, and cancer site. *Cancer* 2008; 112: 1354-62.
8. Brain EG, Mertens C, Girre V *et al.* Impact of liposomal doxorubicin-based adjuvant chemotherapy on autonomy in women over 70 with hormone-receptor-negative breast carcinoma: A French Geriatric Oncology Group (GERICO) phase II multicentre trial. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 80: 160-70.
9. Hurria A, Togawa K, Mohile SG *et al.* Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3457-65.
10. Extermann M, Boler I, Reich RR *et al.* Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 2012; 118: 3377-86.
11. Caillet P, Canoui-Poitaine F, Vouriot J *et al.* Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3636-42.
12. Soubeyran P. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project. ASCO Annual Meeting 2011.
13. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD *et al.* Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet* 1993; 342: 1032-6.

RÉFÉRENCES

14. McCorkle R, Strumpf NE, Nuamah IF *et al.* A specialized home care intervention improves survival among older post-surgical cancer patients. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 1707-13.
15. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS *et al.* Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3808-15.
16. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS *et al.* Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet* 2011; 377: 1749-59.
17. Wildiers H, Mauer M, Pallis A *et al.* End points and trial design in geriatric oncology research: a joint European organisation for research and treatment of cancer--Alliance for Clinical Trials in Oncology--International Society Of Geriatric Oncology position article. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3711-8.

SUMMARY

Due to the population ageing in developed countries, the number of older cancer patients is expected to significantly increase over the next decades. In addition to a close collaboration between geriatricians and oncologists, the optimal management of these patients is dependent on the availability of scientific data specifically validated in this population. Until recently, however, older cancer patients have been underrepresented in clinical trials, with a resultant lack of management guidelines. Yet the number of clinical trials specifically dedicated to older cancer patients has been continuously increasing in recent years. This article seeks to review the current primary development axes of clinical research in geriatric oncology.

KEY WORDS

Cancer, clinical research, geriatric oncology

NOTES

*Article inspiré de la présentation du Docteur Etienne Brain, oncologue médical à l'Institut Curie, Paris, faite le 13 septembre 2013 à l'occasion du vingt-cinquième anniversaire du service d'oncologie médicale des Cliniques universitaires Saint-Luc.

40 ANS D'HISTOIRE : CELA SE RACONTE, SE CHANTE, S'EXPOSE ET SE VIT !



L'UCL fête cette année ses **40 ans d'implantation** sur le site de Woluwe-Saint-Lambert. A cette occasion, de nombreuses festivités grand public seront au programme. Cet anniversaire s'ouvrira officiellement le lundi 15 septembre par la rentrée académique sur le site de Woluwe.

Du **15 au 21 septembre 2014**, en collaboration avec la commune et les Hautes écoles du site, l'UCL vibrera au son des lauréats du concours Reine Elisabeth, voyagera dans le passé au travers d'une exposition de photos d'archives bluffante, pédalera lors de la journée sans voiture et proposera des animations découvertes de saveurs aux enfants. L'UCL sera également le partenaire de la commune lors de son Festival du développement durable du 20 et 21 septembre.

Pour terminer cette année festive, **le 1er avril 2015** ne sera pas un poisson mais bien le jour de la **fête du printemps de l'UCL** sur le site : animations de rue, soirée « Alma Got talent », ouverture des laboratoires de l'UCL, visites du jardin des plantes et de sculptures et bien d'autres surprises. Un programme tout en couleur à ne pas manquer.

Mais avant de vous dévoiler le programme, faisons connaissance avec ce site, qui représente 1/5 de l'UCL en termes d'étudiants et de personnel.

EN IMAGES



Les étudiants à la première rentrée sur le site, en 1974.



La construction de la station Alma, en 1979.



En 2013, ils sont presque 6000 à étudier à Woluwe.



À la première rentrée académique, en 1975, une passerelle provisoire avait été installée entre les auditorios centraux et la Mairie. Aujourd'hui, la place manque dans les auditorios. À la rentrée 2014, un nouvel auditorio de 920 places ouvrira ses portes.

EN QUELQUES DATES

- ▶ **Août 1969** : le chantier des Cliniques universitaires Saint-Luc débute.
- ▶ **Septembre 1974** : c'est la première rentrée universitaire à Woluwe. Christian De Duve est acclamé par l'assemblée ; il vient de recevoir le Nobel. Les premiers étudiants arrivent sur le site, tout comme les écoliers de l'école Chapelle-aux-Champs.
- ▶ **1976** : les Cliniques ouvrent leurs portes.
- ▶ **1977** : la totalité du transfert de la Faculté de médecine est accompli.
- ▶ **1982** : la station de métro 'Alma' est inaugurée.

EN CHIFFRES, AUJOURD'HUI

- ▶ 1089 personnel UCL à Woluwe
- ▶ 6057 étudiants
- ▶ 3 facultés (médecine et médecine dentaire, pharmacie et sciences biomédicale, santé publique)
- ▶ 5673 personnes aux Cliniques St-Luc
- ▶ 26 000 personnes passent tous les jours sur le site

- > un public d'adultes
- > une approche interdisciplinaire
- éducation à la famille, au couple et à la sexualité
- > clinique du couple et de la famille
- > familles, sexualités et sociétés
- sexologie

SCIENCES DE LA FAMILLE ET DE LA SEXUALITÉ

[MASTER 120 CRÉDITS]

www.uclouvain.be/prog-sex2m

VOUS

- êtes détenteur d'un master (licence) ou doctorat en médecine, psychologie ou kinésithérapie (spécialisation en périnéologie) et vous souhaitez aider la personne en souffrance dans sa vie sexuelle, ou dont les comportements sexuels sont dysfonctionnels (Finalité spécialisée sexologie);
- êtes détenteur d'un diplôme universitaire (bachelier, licencié, master) dans les domaines des sciences humaines ou d'un diplôme d'école supérieure ou êtes un professionnel expérimenté du conseil ou de la relation d'aide au sens large et souhaitez promouvoir le bien-être des personnes dans leur vie de couple et de famille; en interaction avec des professionnels de multiples disciplines (Finalité spécialisée approche interdisciplinaire de la famille et du couple).

LE MASTER EN SCIENCES DE LA FAMILLE ET DE LA SEXUALITÉ

VOUS OFFRE

- une approche interdisciplinaire consacrée à des problématiques du couple, de la famille et de la sexualité;
- deux finalités spécialisées et spécifiques (s'adressant à des publics d'étudiants différents) qui se rejoignent en une riche confrontation de points de vue entre étudiants et professeurs;
- une formation qui articule théorie et pratique autour de l'expérience des participants.



UNE APPROCHE INTERDISCIPLINAIRE

Ce master novateur intègre l'ensemble diversifié d'approches disciplinaires complémentaires. Il permet une compréhension de situations auxquelles les individus, les couples et les familles sont confrontés. Il offre ainsi la possibilité d'examiner les pistes envisageables de solutions aux difficultés que les intervenants de terrain sont amenés à traiter. Le master propose deux finalités spécialisées:

- sexologie: elle vise à développer la capacité à poser un diagnostic sexologique adapté; pour élaborer et conduire une intervention sexologique, théoriquement et empiriquement justifiée; afin de

répondre de manière pertinente à la souffrance de la personne ou du couple.

- approche interdisciplinaire de la famille et du couple: elle vise à enrichir son expérience professionnelle d'un savoir universitaire interdisciplinaire.

DES OUTILS ET DES MÉTHODES

Une solide formation méthodologique vous outillera à la recherche dans ces domaines. Recherche bibliographique, synthèse de la littérature, études de cas, réalisation et analyse d'entretiens (récit de vie, focus group, entretien ethnographique, etc.), questionnaires et analyse des données (statistiques), tech-

niques de recherche en psychologie (entretiens cliniques et de création artistique) sont autant d'outils que vous utiliserez dans votre pratique professionnelle.

Ce programme favorise les échanges très riches entre disciplines et domaines. S'appuyant sur une tradition de plus de cinquante ans constamment revue et adaptée, ce Master vise à répondre de la manière la plus novatrice aux attentes de notre société du 21^e siècle en matière de sexualité, de couple, de famille.

DES COMPÉTENCES MISES EN PRATIQUE

La compréhension des théories et des méthodes est acquise par l'illustration et la pratique: exemples cliniques, études de cas, expérimentations, exercices, intervention de professionnels de terrain, enquêtes, etc. font partie intégrante de l'enseignement. De nombreux travaux personnels vous exerceront à envisager une problématique sous un aspect spécifique. Le mémoire sera l'occasion de mettre en œuvre l'ensemble des compétences développées: analyse transversale d'une problématique, exploitation des outils appropriés, formulation d'hypothèses, rédaction scientifique, etc.



AU PROGRAMME →

[Liste des activités proposées dans le cadre de ce master. Le programme détaillé est publié sur le web.]

Le master est constitué

- d'un tronc commun;
- de deux finalités spécialisées et de deux options coordonnées avec les finalités

TRONC COMMUN

Fondements : biologie, droit, psychologie, sociologie	→	Approches biologiques de la fonction sexuelle et de la reproduction humaine; Approches juridiques de la famille et de la sexualité; Approches psychologiques de la famille et du couple; Approches sociologiques de la famille et du couple; Questions spéciales: éthique dans le domaine de la famille, du couple et de la sexualité; Questions spéciales: éducation sexuelle et prévention; Questions spéciales: approches psychologiques des sexualités contemporaines; Sociologie du genre et de la sexualité
Stage	→	Immersion en milieu professionnel
Mémoire	→	Réalisation d'un travail personnel

VOUS SPÉCIALISER : UNE FINALITÉ [30]

Sexologie		Diagnostics et traitements sexologiques; Clinique conjugale sexologique; Sexualité et handicap; Séminaire: Dysfonctions sexuelles, analyses et interventions; Médecine sexuelle; Séminaire de médecine sexuelle.
Approche interdisciplinaire de la famille et du couple	→	Anthropologie culturelle de la famille et du couple; Histoire de la famille, du couple et de la sexualité; Approche de genre sur le couple et la famille; Philosophie de la famille et du couple; Politiques de la famille; Méthodologie de la recherche dans le domaine du couple et de la famille; Séminaire de recherche interdisciplinaire dans le domaine du couple et de la famille.

VOUS SPÉCIALISER : UNE OPTION [30]

Approche psychologique de la sexualité	→	Psychologie de la multiculturalité et de la diversité; Psychologie des émotions; Self and identity development : a lifespan perspective; Déviance, violences et sexualité
Famille, couple et éthique	→	Questions contemporaines de parenté et de parentalité; Questions contemporaines autour de la conjugalité : problématisation et prévention; Cours au choix.

CONDITIONS D'ADMISSION

Finalité Approche interdisciplinaire de la famille et du couple

- bacheliers de la Fédération Wallonie-Bruxelles (FWB) en sciences psychologiques et de l'éducation, sociologie, sciences humaines et sociales, sociologie et anthropologie : accès direct
- bacheliers FWB en théologie, en philosophie, en droit, en histoire, en histoire de l'art et archéologie, en langues et littératures françaises et romanes, en langues et littératures modernes et anciennes, en langues et littératures modernes, en langues et littératures anciennes, en information et communication, en sciences politiques, en sciences économiques et de gestion, en médecine, en sciences biomédicales, en sciences de la motricité, en kinésithérapie et réadaptation : accès moyennant prérequis
- diplômés universitaires du 2^e cycle (licence, master) : accès sur dossier
- diplômés des hautes écoles (infirmier, assistant social, éducateur spécialisé, assistant en psychologie, infirmière accoucheuse ...): accès passerelle [www.uclouvain.be/passerelles]
- adultes en reprise d'études : accès par validation des acquis de l'expérience [www.uclouvain.be/vae]

Finalité Sexologie

- diplômés universitaires du 2^e cycle (licence, master) en sciences psychologiques, médecine : accès direct
- diplômés universitaires du 2^e cycle (licence, master) en kinésithérapie (spécialisé en périnéologie) : accès direct
- adultes en reprise d'études : accès par validation des acquis de l'expérience dans le domaine de la sexologie [www.uclouvain.be/vae]

POUR EN SAVOIR PLUS

- le programme détaillé des cours > www.uclouvain.be/prog-sex2m
- le site des futurs masters [inscription, bourses, logement, transport, sport, culture, animation, services, etc.] > www.uclouvain.be/futurmaster
- École de sexologie et des sciences de la famille
10, place du Cardinal Mercier à 1348 Louvain-la-Neuve (Belgique) - + 32 (0)10 47 40 79 - brigitte.pelsmaekers@uclouvain.be > www.uclouvain.be/esfa
- le Centre d'information et d'orientation (CIO) - + 32 (0)10 47 27 06 - info-cio@uclouvain.be > www.uclouvain.be/cio

L'information publiée est donnée à titre indicatif et susceptible d'être modifiée. Consultez le web pour une version actualisée.
Éditeur responsable : Marianne Frenay- PSP - 10, place du Cardinal Mercier, 1348 Louvain-la-Neuve - © UCL-2014 - 4^e édition

Coordination : DIC - Anne-Catherine de Neve - Rolande Vandemeulebroucke - Graphisme : Marie-Hélène Grégoire et Isabelle Sion - Photographie : Jacky Delorme

medical publishing

...our knowledge is your success!

CONTACTEZ-NOUS !

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

Nos services

Medical writing

Rédaction de publications médicales en anglais

Medical editing

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

Medical translation

Traduction de publications scientifiques vers l'anglais

Quelques références

Facultés de médecine

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

Journaux

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



Dr Gabrielle

CREMER.CONSULTING

CREMER CONSULTING SARL

Dr Gabrielle Cremer
14 rue Sleidan · F-67000 STRASBOURG
Tél. +33 3 88 35 14 72
info@cremerconsulting.com
www.cremerconsulting.com

Directives aux auteurs....

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



Le titre sera accompagné de **mots-clefs et « key words »** et sera suivi du nom, précédé des initiales des prénoms du ou des auteurs. En note de bas de page, on mentionnera le service ou le laboratoire auquel il(s) est (sont) attaché(s).

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

Il sera accompagné **d'un résumé circonstancié de 100 mots maximum et d'un « summary »**.

Il contiendra (en fin de texte) un encart de « **Recommandations pratiques** » (3,4 lignes).

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

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

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

Les **références bibliographiques (maximum 30)** seront numérotées **par ordre d'apparition** dans le texte.

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

Exemple : Hermans C, Heidbüchel H, Thijs V, Verhamme P, Peeters A, Scavée Ch. Le Dabigatran Etxilate (Pradaxa®) en pratique. Guide d'utilisation dans les situations particulières. *Louvain Med* 2012; 131 (1): 5-10.

Citations de livres : Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2011.

Citations de chapitres : Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.

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

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

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

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

INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans

Rédacteur en chef
de la revue Louvain Médical

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

Tél. 32 2 764.52.65

Fax. 32 2 764.52.80

Ils seront transmis par e-mail à
isabelle.istasse@uclouvain.be

Directives aux auteurs....

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



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

The text is to be typed in **1.5** line spacing, paginated and submitted by email.

It is to be accompanied by **a detailed summary in French of no more than 100 words and by a summary in English.**

It is to contain a **"Practical Recommendations"** insert of three to four lines at the end of the text.

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

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

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

Bibliographical references (maximum 30) are to be numbered **by order of appearance** in the text.

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

Example: Hermans C, Heidebüchel H, Thijs V, Verhamme P, Peeters A, Scavée Ch. Le Dabigatran Etexilate (Pradaxa®) en pratique. Guide d'utilisation dans les situations particulières. Louvain Med 2012; 131 (1): 5-10.

Citing books: Buysschaert M. Diabétologie clinique. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2011.

Citing chapters: Buysschaert M. Autres diabètes. In: Diabétologie clinique, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.

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

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

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

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

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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent to Professor C. Hermans

Editor-in-chief
of Louvain Médical

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

Tel: 32 2 764.52.65
Fax: 32 2 764.52.80

They will be emailed on from
isabelle.istasse@uclouvain.be

Dénomination : Xolair 75 mg solution injectable. Xolair 150 mg solution injectable. **Composition :** Chaque seringue préremplie contient 75 mg, respectivement 150 mg d'omalizumab. L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique de l'ADN recombinant sur une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (mammifères). **Forme pharmaceutique :** Solution injectable. Solution claire à opalescente, de couleur légèrement jaune à brune.

Indications thérapeutiques : Xolair est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans). Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants. **Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)** Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80% de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

Enfants (de 6 ans à moins de 12 ans) Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants. **Posologie et mode d'administration.** Le traitement par Xolair doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme persistant sévère. La dose et la fréquence d'administration adaptées de Xolair sont déterminées en fonction du taux initial d'IgE (UI/ml), mesuré avant le début du traitement, et du poids corporel (kg). Le taux d'IgE du patient devra être déterminé avant la mise en route du traitement par l'une des méthodes disponibles de dosage des IgE sériques totales afin de définir la dose à administrer. En fonction de ces mesures, une dose de 75 - 600 mg de Xolair en 1 à 4 injections pourra être nécessaire lors de chaque administration. Les patients qui présentent un taux d'IgE inférieur à 76 UI/ml sont moins susceptibles de tirer bénéfice du traitement. Les médecins prescripteurs devront s'assurer que les patients adultes et adolescents chez qui le taux d'IgE est inférieur à 76 UI/ml ainsi que les enfants (de 6 ans à moins de 12 ans) chez qui le taux d'IgE est inférieur à 200 UI/ml ont une réactivité significative *in vitro* (RAST) à un allergène perannuel avant de débuter le traitement. Voir le tableau (dans la notice complète) pour la table de conversion et les tableaux 2 et 3 pour les tables de détermination de la dose chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans). Les patients dont le taux initial d'IgE ou le poids corporel (kg) sont en dehors des valeurs limites figurant dans la table de détermination de la dose ne doivent pas être traités par Xolair. La dose maximale recommandée est de 600 mg d'omalizumab toutes les deux semaines. **Durée du traitement, surveillance et adaptations posologiques :** Xolair est destiné à un traitement au long cours. Les études cliniques ont démontré qu'un délai d'au moins 12 à 16 semaines peut être nécessaire

pour bénéficier de l'efficacité du traitement par Xolair. Après 16 semaines de traitement, l'efficacité du traitement devra être réévaluée par le médecin avant de poursuivre les injections. La décision de poursuivre Xolair après ces 16 semaines, ou par la suite, se basera sur l'observation d'une amélioration significative du contrôle de l'asthme. L'arrêt du traitement par Xolair entraîne généralement un retour à des taux élevés d'IgE circulantes et des symptômes associés. Les taux d'IgE totales peuvent être élevés au cours du traitement et peuvent le rester jusqu'à un an après l'arrêt du traitement. Par conséquent, un nouveau dosage du taux d'IgE au cours du traitement par Xolair ne peut pas être utilisé pour déterminer les doses à administrer. Après une interruption de traitement de moins d'un an, la dose à administrer sera déterminée sur la base du taux d'IgE sériques mesuré lors de la détermination de la dose initiale. Si le traitement par Xolair a été interrompu pendant un an ou plus, un nouveau dosage du taux d'IgE sériques totales pourra être réalisé pour déterminer la dose à administrer. En cas de variation importante du poids corporel, les doses devront être réajustées (voir tableaux 2 et 3). **Populations particulières : Sujet âgé (65 ans et plus).** Les données disponibles sur l'utilisation de Xolair chez le patient âgé de plus de 65 ans sont limitées, mais aucun élément ne suggère que les patients âgés aient besoin d'une dose différente de celle utilisée chez les patients adultes plus jeunes. **Insuffisance rénale ou hépatique.** La pharmacocinétique de Xolair n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La clairance de l'omalizumab aux doses utilisées en thérapeutique clinique faisant intervenir essentiellement le système réticulo-endothélial (SER), il est improbable qu'elle soit altérée par une insuffisance rénale ou hépatique. Même si aucune adaptation particulière de la posologie n'est préconisée pour ces patients, Xolair doit être administré avec prudence. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Xolair chez les enfants en dessous de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Réservez uniquement à l'administration par voie sous-cutanée. Ne pas administrer par voie intraveineuse ou intramusculaire. Les injections sous-cutanées seront faites dans la région deltoïde du bras. En cas d'impossibilité elles pourront être réalisées dans la cuisse. Il existe peu d'expérience sur l'auto-injection de Xolair. Aussi, le médicament devra être administré par un professionnel de santé uniquement. **Contre-indications :** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** Plus de 4 400 patients atteints d'asthme allergique ont été randomisés

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES : VOIR TABLEAU 3

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100										
>100-200										
>200-300										375
>300-400										525
>400-500									450	600
>500-600									600	
>600-700		225								
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600					
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES : VOIR TABLEAU 2

NE PAS ADMINISTRER – données non disponibles pour établir une recommandation de posologie

dans les études d'efficacité contrôlées consultées avec Xolair. Sur la base des données cliniques, il est attendu un taux d'environ 16% de patients traités par Xolair présentant des événements indésirables. Lors des essais cliniques chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des réactions au point d'injection, notamment une douleur, un gonflement, un érythème et un prurit au point d'injection, ainsi que des maux de tête. Dans les études cliniques menées chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés susceptibles d'être liés au médicament ont été des céphalées, une fièvre et des douleurs abdominales hautes. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables signalés lors des essais cliniques pour la population globale traitée par Xolair et analysée pour la tolérance sont repris ci-après, par système ou organe et par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies de la manière suivante : fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) et rare (<1/1 000). Les effets indésirables rapportés après commercialisation sont mentionnés sous la rubrique fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique :** Fréquence indéterminée : Thrombopénie idiopathique, y compris cas sévères. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Maux de tête ; Peu fréquent : syncope, paresthésies, somnolence, étourdissements. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Peu fréquent : bronchospasme allergique, toux ; Rare : Œdème du larynx ; Fréquence indéterminée : vascularite granulomateuse d'hypersensibilité (exemple syndrome de Churg-Strauss). **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : douleurs abdominales hautes ; Peu fréquent : signes et symptômes dyspeptiques, diarrhées, nausées. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : photosensibilité, urticaire, éruption cutanée, prurit ; Rare : Angioedèmes ; Fréquence indéterminée : Alopecie. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Fréquence indéterminée : Arthralgie, myalgie, gonflement des articulations. **Infections et infestations :** Peu fréquent : Pharyngite ; Rare : Infestation parasitaire. **Affections vasculaires :** Peu fréquent : Hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Très fréquent : Fièvre ; Fréquent : Réactions au point d'injection telles que gonflement, érythème, douleur, prurit ; Peu fréquent : Syndrome pseudo-grippal, gonflement au niveau des bras, prise de poids, fatigue. **Affections du système immunitaire :** Rare : Réaction anaphylactique, autres réactions allergiques graves, apparition d'anticorps anti-omalizumab. Fréquence indéterminée : Maladie sérique, pouvant comprendre fièvre et lymphadénopathie. : Très fréquent chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans ; : Chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans. **Evénements thromboemboliques artériels :** Dans les études cliniques contrôlées et au cours d'analyses intermédiaires d'une étude observationnelle, un déséquilibre numérique des événements thromboemboliques artériels a été observé. Les événements thromboemboliques artériels comprenaient : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, angor instable et décès d'origine cardiovasculaire (y compris les décès de cause inconnue). Dans l'analyse finale de l'étude observationnelle, l'incidence des événements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 7,52 (115/15 286 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 5,12 (51/9 963 patients-année) pour les patients du groupe contrôle. Dans une analyse multivariée contrôlant les facteurs de risque cardiovasculaires associés, le rapport de risque était de 1,32 (intervalle de confiance à 95%, 0,91 - 1,91). Dans une nouvelle analyse d'études cliniques regroupées, incluant toutes les études randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, d'une durée de 8 semaines ou plus, l'incidence des événements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 2,69 (5/1 856 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 2,38 (4/1 680 patients-année) pour les patients du groupe placebo (risque relatif 1,13, intervalle de confiance à 95%, 0,24 - 5,71). **Plaquettes :** Lors des essais cliniques, peu de patients ont présenté un nombre de plaquettes inférieur à la limite inférieure de la normale du laboratoire. Aucune de ces variations n'a été associée à des épisodes hémorragiques ou à une diminution du taux d'hémoglobine. Il n'a pas été observé de diminution persistante des plaquettes chez l'homme (patients de plus de 6 ans) comme il avait été observé chez les primates non humains même si des cas isolés de thrombopénie idiopathique, y compris des cas sévères, ont été rapportés après commercialisation. **Infestations parasitaires :** Chez des patients exposés de façon chronique au risque d'infestation par les helminthes, un essai contrôlé contre placebo a montré une légère augmentation, non statistiquement significative, du taux d'infestation parasitaire dans le groupe traité par l'omalizumab. L'évolution, la sévérité et la réponse au traitement des infestations n'ont pas été modifiées. **Titulaire et numéro de l'autorisation de mise sur le marché :** Novartis Europharm Limited - Wimblehurst Road - Horsham - West Sussex, RH12 5AB - Royaume-Uni - EU/1/05/319/005+008. **Délivrance :** sur prescription médicale. **Date de la dernière mise à jour du texte :** 24.10.2013

BE1402172946 - 06/02/2014

Xolair® 75 mg PP: 207,65 €
Xolair® 150 mg PP: 398,26 €



Lorsqu'une association CSI + LABA* à forte dose ne suffit pas à assurer un contrôle suffisant et que les symptômes d'asthme allergique sévère s'aggravent...

**XOLAIR® VOUS
DONNE LE POUVOIR
DE CONTRÔLER**

**LE RISQUE
D'EXACERBATIONS^{1-5**}**

* CSI: corticostéroïde en inhalation; LABA: bêta₂-agoniste à durée d'action prolongée
** Toutes ces études cliniques portaient sur des patients âgés de 12 ans ou plus.

1 Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy 2005;60:309-16. 2 Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. Allergy 2004;59:701-8. 3 Vignola AM, Humbert M, Bousquet J et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis (SOLAR). Allergy 2004;59:709-17. 4 Busse W, Corren J, Lanier BQ et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108:184-90. 5 Soler M, Matz J, Townley R et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. Eur Respir J 2001;18:254-61. Erratum in: Eur Respir J 2001;18:739-40.

Xolair®
omalizumab