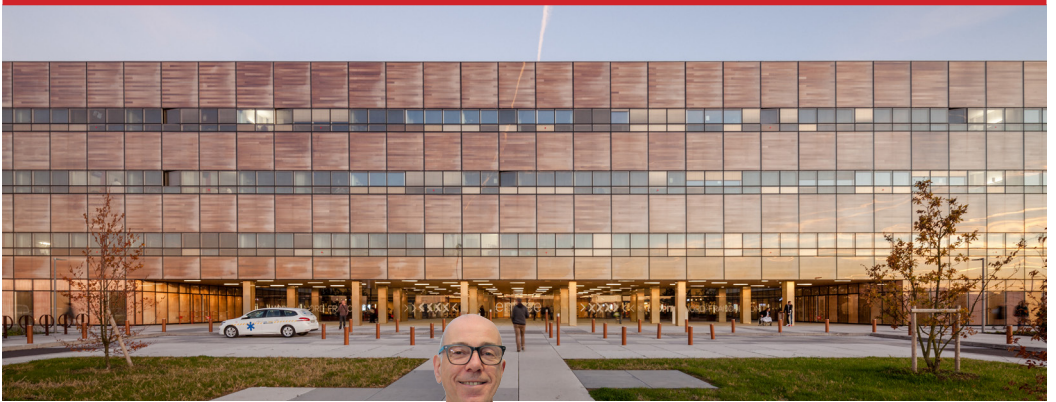


MED NEWS

Unité de Recherche Clinique

Hôpital Nord Franche-Comté

N°2



ÉDITORIAL

Olivier RUYER

Médecin référent

VOS CONTACTS

Mme Élodie BOUVIER

Coordinatrice URC

Elodie.bouvier@hnfc.fr

Poste : 835 70

M. John BECKRICH

Technicien

d'Études Cliniques

John.beckrich@hnfc.fr

Poste : 835 71

Mme Charlotte BOURGOIN

Technicienne

d'Études Cliniques

Charlotte.bourgoin@hnfc.fr

Poste : 830 34

Chers amis, le dynamisme de la recherche clinique dans notre établissement se retrouve dans la publication de ce deuxième numéro de Mednews. Vous y trouverez le résumé en français, traduit (si besoin) par l'équipe de l'Unité de Recherche Clinique et validé par les cosignataires, d'articles publiés dans des revues de renom à fort Impact Factor. Nous avons été obligés de faire une sélection, même si il peut être frustrant d'être obligé de ne choisir que quelques publications. Ce choix est le témoin de l'intérêt que beaucoup d'équipes de l'HNFC portent à la recherche clinique, malgré toutes les difficultés que nous connaissons tous au quotidien. La réalisation de publications et d'études cliniques est un argument fort pour faire venir les internes dans nos services. L'équipe de l'URC est à votre disposition pour faciliter la mise en place et le suivi d'études dans vos services. N'hésitez pas à la contacter. En attendant, l'Unité vous souhaite une bonne lecture.

Mise en page - Service communication
HNFC - Impression - Reprographie HNFC
500 exemplaires

N'hésitez pas à nous informer de vos publications !

02 Oncologie/Hépto-Gastro-Entérologie

3 mois versus 6 mois de chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine chez les patients avec un cancer du côlon de stade III : résultats de survie sans récurrence de l'essai International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy (IDEA) France, essai de phase III randomisé, ouvert.

ANDRÉ T., VERNEREY D., MINEUR L., BENNOUNA J., DESRAME J., FAROUX R., **FRATTE S.**, HUG DE LARAUZE M., PAGET-BAILLY S., CHIBAUDEL B., BEZ J., DAUBA J., LOUVET C., LEPERE C., DUPUIS O., BECOUARN Y., MABRO M., EGRETEAU J., BOUCHE O., DEPLANQUE G., YCHOU M., GALAIS M-P., GHIRINGHELLI F., DOURTHE L-M., BACHET J-B., KHALIL A., BONNETAIN F., DE GRAMONT A., TAIEB J.; for PRODIGE investigators, GERCOR, Fédération Française de Cancérologie Digestive, et UNICANCER. J Clin Oncol. 2018 May 20;36(15):1469-1477 S39432.

OBJECTIF : La réduction de la durée du traitement adjuvant peut diminuer les toxicités, sans perte d'efficacité sur le cancer du côlon de stade III. Cette stratégie offre des avantages évidents aux patients et aux professionnels de la santé.

METHODE : Dans l'essai International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy (IDEA) France, réalisé dans le cadre de la collaboration IDEA internationale, les patients présentant un cancer du côlon sont randomisés au niveau de la durée (3 mois vs 6 mois) de FOLFOX6 modifié (FOLFOX6m: infusion de fluorouracile, leucovorine et oxaliplatine) ou de capécitabine et oxaliplatine (XELOX) selon le choix du médecin. Le critère d'évaluation principal est la survie sans rechute ou décès (disease-free survival [DFS]) et les analyses sont descriptives.

RÉSULTATS : 2010 patients éligibles ont reçu soit 3 mois, soit 6 mois de chimiothérapie (population en intention de traiter modifiée) ; 2000 (99%) présentaient un cancer du côlon de stade III (N1: 75%, N2: 25%) ; 1809 (90%) ont reçu du FOLFOX6m, et 201 (10%) ont reçu du XELOX. L'âge médian était 64 ans et le temps de suivi médian était de 4,3 ans. Globalement, 94% (3 mois) et 78% (6 mois) des patients ont eu le traitement complet (fluoropyrimidines - oxaliplatine). Le taux de neuropathies maximales de grade 2 et 3 était de 28% et 8% dans le bras 3 mois, et de 41% et 25% dans le bras 6 mois (P=0.001). Les taux finaux de neuropathies résiduelles supérieures à un grade 1 étaient de 3% dans le bras 3 mois et de 7% dans le bras 6 mois (P=0.001). 578 survies sans récurrences ont été dénombrées : 314 et 264 dans les bras 3 et 6 mois respectivement. Le taux de survie sans récurrence à 3 ans était de 72% et 76% dans les bras 3 et 6 mois respectivement (rapport de risque [hazard ratio -HR], 1.24; 95% CI, 1.05 à 1.46; P=0.0112). Dans les bras 3 et 6 mois respectivement, pour les patients ayant reçu du FOLFOX6m, le taux de survie sans rechute ou décès à 3 ans était de 72% et 76% (HR, 1.27; 95% CI, 1.07 à 1.51) ; pour la population T4 et/ou N2, il était de 58% et 66% (HR, 1.44; 95% CI, 1.14 à 1.82) ; et pour la population T1-3 N1, il était de 81% et 83% (HR, 1.15; 95% CI, 0.89 à 1.49).

CONCLUSION : L'essai IDEA France, dans lequel 90% des patients ont reçu du FOLFOX6m, a montré la supériorité de 6 mois de chimiothérapie adjuvante comparé à 3 mois, et en particulier dans les sous-groupes T4 et/ou N2. Ces résultats doivent être considérés parallèlement aux données de la collaboration IDEA internationale.

« La conclusion pratique d'IDEA est une avancée majeure car à contrario des stades T4 et ou N2, une non-infériorité pour les T1-3 et N1 autorise un changement de pratique de portée internationale : durée de la chimiothérapie réduite à 3 mois » Dr Serge Fratté.

Anatomie & Cytologie Pathologique

Intelligence artificielle : quel avenir en anatomie pathologique ?

ZEMOURI R., DEVALLAND C., VALMARY-DEGANO S., ZERHOUNI N.

Ann Pathol. 2019 Feb 14.

Les techniques d'intelligence artificielle et en particulier les réseaux de neurones profonds (Deep Learning) sont en pleine émergence dans le domaine biomédical.

Les réseaux de neurones s'inspirent du modèle biologique, ils sont interconnectés entre eux et suivent des modèles mathématiques. Lors de l'utilisation des réseaux de neurones artificiels, deux phases sont nécessaires : une phase d'apprentissage et une phase d'exploitation. Les deux principales applications sont la classification et la régression.

Des outils informatiques comme les processeurs graphiques accélérateurs de calcul ou des bibliothèques de développement spécifiques ont donné un nouveau souffle à ces techniques. Leur champ d'application est vaste et permet la gestion de données de masse (Big data) en génomique et biologie moléculaire ainsi que l'analyse automatisée de lames histologiques grâce aux techniques de numérisation réalisées à l'aide de scanners de lames de type Whole Slide Image.

Le Whole Slide Image scanner peut acquérir et stocker des lames de microscopie sous forme d'image numérique. Cette numérisation associée aux algorithmes de deep learning permet une reconnaissance automatique des lésions grâce à l'identification de régions d'intérêt, validées au préalable par le pathologiste.

Ces techniques d'aide assistée par ordinateur sont testées en particulier en pathologie mammaire et dermatologique.

Elles permettront, associées aux données cliniques, radiologiques et de biologie moléculaire, une vision plus globale et performante, et réaliseront une aide au diagnostic en pathologie.

04 Hématologie

Les cellules souches hématopoïétiques de la LMC exprimant IL1RAP peuvent être ciblées par des cellules T modifiées par un récepteur antigénique chimérique

WARDA W., LAROSA F., NETO DA ROCHA M., TRAD R., DECONINCK E., FAJLOUN Z., FAURE C., CAILLOT D., **MOLDOVAN M.**, VALMARY-DEGANO S., BICHLE S., DAGUINDAU E., GARNACHE-OTTOU F., TABRUYN S., ADOTEVI O., DESCHAMPS M., FERRAND C.

Cancer Res. 2019 Feb 1; 79(3):663-675

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie chronique entraînant une expansion des cellules myéloïdes par l'expression de transcrits BCR-ABL1. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) ont considérablement augmenté la survie des patients atteints de LMC, et les meilleurs répondeurs peuvent envisager d'arrêter le traitement. Cependant, plus de 50% des patients ont une rechute et doivent reprendre des TKI, ce qui entraîne une toxicité inconnue par la suite. Comme la LMC est un bon modèle de pathologie impliquant le système immunitaire, nous émettons l'hypothèse que les cellules T à récepteur de l'antigène chimérique (CAR) ciblant la protéine accessoire du récepteur de l'IL-1 (IL1RAP) dans les cellules souches tumorales quiescentes de la LMC, pourraient offrir une possibilité de guérison permanente. Dans cette étude, nous avons produit et caractérisé moléculairement un anticorps monoclonal spécifique anti-IL1RAP, à partir duquel des séquences codant des nucléotides se liant à un antigène ont été clonées sous forme de chaîne unique, dans un squelette lentiviral et fixées avec le gène suicide iCASP9 / système rimiducide.

Notre thérapie de cellules T à CAR a montré une cytotoxicité contre les cellules souches leucémiques et, dans une moindre mesure, les monocytes exprimant IL1RAP, sans effet apparent sur le système hématopoïétique, y compris les cellules souches CD34⁺. Ceci suggère qu'IL1RAP est un antigène associé à la tumeur pour le ciblage cellulaire par immunothérapie. Les cellules T à IL1RAP CAR ont été activées en présence de lignées cellulaires IL1RAP⁺ ou de cellules LMC primaires, ce qui a entraîné la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et la destruction spécifique in vitro et dans un modèle murin de xénogreffe. Globalement, nous démontrons la preuve de concept d'une approche d'immunothérapie de cellules T à CAR dans le contexte de la LMC applicable aux jeunes patients et aux patients primo-résistants ou intolérants au TKI, ou allogreffés.

Ces résultats présentent la première caractérisation et la preuve de concept d'un récepteur antigénique chimérique dirigé contre l'IL1RAP exprimé par les cellules souches leucémiques dans le contexte de la LMC.

Chirurgie plastique

esthétique & reconstructrice

05

Faut-il encore drainer les réductions mammaires ?

VIDALI N., CHEVET-NOEL A., RINGENBACH P. & ANDREOLETTI J.B.

Annales de chirurgie plastique esthétique, 2019-02-01, Volume 64, Numéro 1, Pages 54-60

OBJECTIF : Le drainage du site opératoire est courant en chirurgie mammaire pour diminuer les complications à court et moyen termes. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'«evidence-based medicine» justifiant son utilisation qui relève plus des habitudes de chaque chirurgien. L'objectif de cette étude était de démontrer que le taux de complications n'était pas plus élevé en l'absence de drainage après réduction mammaire.

PATIENTES ET MÉTHODES : Nous avons réalisé une étude rétrospective et comparative de deux cohortes de patientes ayant bénéficié d'une réduction mammaire avec et sans drainage postopératoire. Les complications suivantes ont été colligées : épanchements (sérome, hématome), infections, désunions cicatricielles, nécroses cutanées ou aréolaires, cytotéatonecroses et reprises chirurgicales.

RÉSULTATS : Cent trente-huit seins ont été opérés (37 patientes avec drain et 32 sans drain). Le recul moyen pour le recueil des complications était de 10 mois (1-15 mois). Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives entre les deux groupes concernant les taux de complications, ce qui correspond aux données de la littérature.

CONCLUSION : Hormis pour certains cas (comme la gigantomastie), le drainage de routine après réduction mammaire ne nous paraît pas indiqué. Il ne diminue pas les complications postopératoires et induit un allongement de la durée d'hospitalisation impliquant des frais médicaux évitables. Il est source d'inconfort, de douleurs et d'anxiété supplémentaire pour les patientes.

06 Anesthésie & gynécologie obstétrique

Blocage des nerfs pectoraux et douleur persistante après chirurgie mammaire : une étude de cohorte observationnelle

BESCH G., **LAGRAVE-SAFRANEZ C.**, ECARNOT F., **DE LARMINAT V.**, **GAY C.**, BERTHIER F., SAMAIN E., PILI-FLOURY S.

Minerva Anesthesiol. 2018 Jun;84(6):769-771.

Les potentiels bénéfiques à long terme d'une anesthésie régionale après chirurgie, avec un intérêt particulier pour la prévention de la douleur post-opératoire persistante (DPOP), constituent un enjeu majeur après la chirurgie mammaire liée à un cancer. En effet, 25% à 60% des patientes développent de telles douleurs. Le blocage des nerfs pectoraux (Pecs) a récemment montré pouvoir réduire la douleur post-opératoire précoce après chirurgie mammaire, mais ses effets sur la DPOP demeure inconnue.

Nous présentons dans cet article une évaluation rétrospective, comparant l'incidence des DPOP après chirurgie mammaire liée à un cancer, réalisée sous anesthésie générale (ag), associé à un Pecs (Groupe Pecs, n=81) ou non (Groupe ag, n=110), selon le choix du médecin et de la patiente. La présence de DPOP est évaluée par suivi téléphonique, 6 mois après la chirurgie, par un investigateur aveugle concernant le Pecs. La sévérité de la DPOP a été évaluée en utilisant le Questionnaire Douleur Saint-Antoine.

Nos résultats ont montré que ni l'incidence, ni la sévérité des DPOP étaient différentes entre les deux groupes. L'analyse multivariée a révélé que le Pecs n'était pas associé à un risque réduit de DPOP (odds ratio 0.68 [95% ci: 0.36-1.31], P=0.25).

L'impact de l'anesthésie générale sur le taux de DPOP après chirurgie mammaire lié à un cancer reste donc toujours en débat. Le manque d'effets du Pecs sur la DPOP peut être associé au fait que l'anesthésie régionale ne peut que contrôler la douleur post-opératoire précoce, ce qui représente un facteur parmi de nombreux autres impliquant le développement de DPOP, parmi lesquels figurent notamment l'âge (<60 ans), la chimiothérapie adjuvante, la radiothérapie, ou encore le curage axillaire. Cette étude, bien qu'ayant quelques lacunes méthodologiques, n'est pas en faveur d'un essai clinique contrôlé, pour évaluer spécifiquement les effets du Pecs sur la DPOP.

Transplantation rénale chez l'enfant de moins de 3 ans : étude monocentrique

LOISEAU Y., BACCHETTA J., KLICH A., RANCHIN B., DEMEDE D., LAURENT A., BAUDIN F., GARAIX F., ROY P., COCHAT P.

Pediatr Transplant. 2018 Mar;22(2).

La transplantation rénale (TR) demeure un enjeu important chez l'enfant de moins de 3 ans. Cette étude monocentrique décrit les cas d'enfants de moins de 3 ans transplantés depuis 1987 (N = 32, Groupe 1). Un triple appariement a été réalisé, en fonction du type de donneur et de la période de transplantation, avec des enfants âgés de 3 à 13 ans (N = 32, Groupe 2) et 13-18 ans (N = 32, Groupe 3).

Aucune différence significative entre les groupes n'est mise en évidence au regard de la distribution respective du sexe, de la pathologie rénale primaire, de la durée de dialyse réalisée avant la TR et de la croissance.

Le Groupe 1 présente plus de dialyses péritonéales comparé aux Groupes 2 et 3 ($P < .001$), plus de mismatches EBV ($P = .04$), et de plus longues périodes d'ischémie chaude ($P < .001$). Le risque de perte du greffon n'est pas significativement différent entre les groupes d'âge (hazard ratio, 2.4 dans le Groupe 2 et 2.0 dans le Groupe 3 vs Groupe 1; $P = .2$). 4 patients sont décédés (3 dans le Groupe 1 et 1 dans le Groupe 2) et la perte du greffon a concerné 28 patients, principalement liée à une néphropathie chronique d'allogreffe.

Chez les receveurs de moins de 3 ans, l'évolution de la TR est proche de celle observée chez les groupes plus âgés. Ainsi, les jeunes patients peuvent être transplantés dans des structures disposant d'équipes expérimentées, sans risque additionnel, sous réserve qu'une attention particulière soit portée à la sélection du donneur et à la prévention/diagnostic précoce de comorbidités et de complications.

08 Réanimation

Timing de l'épuration extrarénale chez les patients avec sepsis et insuffisance rénale aiguë

BARBAR S-D., CLERE-JEHL R., BOURREDJEM A., HERNU R., MONTINI F., BRUYÈRE R., LEBERT C., BOHÉ J., **BADIE J.**, ERALDI J-P., RIGAUD J-P., LEVY B., SIAMI S., LOUIS G., BOUADMA L., CONSTANTIN J-M., MERCIER E., KLOUCHE K., DU CHEYRON D., PITON G., ANNANE D., JABER S., VAN DER LINDEN T., BLASCO G., MIRA J-P., SCHWEBEL C., CHIMOT L., GUIOT P., NAY M-A., MEZIANI F., HELMS J., ROGER C., LOUART B., TRUSSON R., DARGENT A., BINQUET C., QUENOT J-P.

IDEAL-ICU Trial Investigators and the CRICS TRIGGERSEP. N Engl J Med. 2018 Oct 11; 379(15) : 1431-1442.

CONTEXTE : L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est la complication la plus fréquente chez les patients en choc septique et constitue indépendamment, un facteur de risque de décès. Bien que la thérapie de remplacement rénal soit la norme de traitement des IRA sévères, le délai idéal pour l'initiation reste controversé.

MÉTHODE : Dans un essai multicentrique, randomisé et contrôlé, nous avons attribué aux patients présentant un choc septique au stade précoce et une IRA sévère au stade « Failure » de la classification RIFLE, sans complication associée à l'IRA menaçant le pronostic vital, une thérapie de remplacement rénal dans les 12 heures suivant la documentation de l'IRA au stade « Failure » (stratégie précoce) ou après un délai de 48 heures si la récupération rénale ne s'est pas produite (stratégie retardée). Le stade « Failure » de la classification RIFLE est caractérisé par un taux de créatinine sérique égal à 3 fois le niveau initial (ou ≥ 4 mg par décilitre avec une augmentation rapide de $\geq 0,5$ mg par décilitre), un débit urinaire inférieur à 0,3 mL par kilogramme de poids corporel par heure pendant 24 heures ou plus, ou anurie au moins 12 heures. Le critère de jugement principal était le pourcentage de décès à 90 jours.

RÉSULTATS : L'essai a été arrêté précocement pour cause de futilité après la deuxième analyse intermédiaire prévue. Au total, 488 patients ont été randomisés ; il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes dans les caractéristiques au départ. Parmi les 477 patients pour lesquels des données de suivi à 90 jours étaient disponibles, 58% des patients du groupe à stratégie précoce (138 sur 239 patients) et 54% du groupe à stratégie retardée (128 sur 238 patients) étaient décédés. ($P = 0,38$). Dans le groupe à stratégie retardée, 38% (93 patients) n'ont pas reçu de thérapie de remplacement rénal. Les critères pour la thérapie de remplacement rénal d'urgence ont été satisfaits chez 17% des patients du groupe à stratégie retardée (41 patients).

CONCLUSION : Parmi les patients en choc septique ayant une IRA sévère, il n'y a pas de différence significative dans la mortalité globale à 90 jours entre les patients assignés à une stratégie précoce pour l'initiation d'une thérapie de remplacement rénal et ceux ayant été assignés à une stratégie retardée.