

# MED NEWS

## Unité de Recherche Clinique

Hôpital Nord Franche-Comté

N°3



### VOS CONTACTS

**Mme Élodie BOUVIER**

Coordinatrice URC

[elodie.bouvier@hnfc.fr](mailto:elodie.bouvier@hnfc.fr)

Poste : 835 70

**Mme Charlotte BOURGOIN**

Technicienne

d'Études Cliniques

[charlotte.bourgoin@hnfc.fr](mailto:charlotte.bourgoin@hnfc.fr)

Poste : 830 34

**Mme Nahila HIMER**

Infirmière de Recherche

Clinique

[nahila.himer@hnfc.fr](mailto:nahila.himer@hnfc.fr)

Poste : 835 73

### ÉDITORIAL

**Julio BADIE** - Médecin référent

Chers amis, c'est probablement par hasard que ce 3<sup>ème</sup> numéro de Mednews sort après une des plus graves crises sanitaires mondiales des dernières décennies.

J'aimerais souligner le dévouement avec lequel toute l'équipe soignante de l'HNFC a travaillé au travers de cette période de crise.

L'HNFC a saisi l'opportunité de participer à différents protocoles de recherche médicale avec comme objectif de comprendre et de trouver des solutions thérapeutiques à cette pandémie. Notre Unité de Recherche Clinique a été très réactive, nous avons participé à de nombreux protocoles scientifiques et publié des articles dans des revues internationales.

Il est prématuré de prétendre « tirer les leçons » de la crise sanitaire que nous sommes en train de traverser, nous pouvons toutefois nous autoriser à penser qu'en ce moment, la recherche médicale est soumise à une double pression, celle d'aller vite et d'aboutir à des résultats. Cela se prépare et cela s'organise, ce qui implique la définition d'une stratégie et la mise en place d'une organisation pour laquelle l'Unité de Recherche Clinique est à votre disposition pour vous encourager à poursuivre sur le chemin de la recherche.

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

**N'hésitez pas à nous informer de vos publications !**

# 02 Rhumatologie

## Sécurité et facteurs prédictifs de l'efficacité à court terme d'une injection unique d'acide hyaluronique réticulé + mannitol chez des patients atteints d'une arthrose trapézométacarpienne. Résultats d'une étude pilote multicentrique, prospective, en ouvert (Étude INSTINCT)

DAUVISSAT J., RIZZO C., LELLOUCHE H., PORTERIE J., MELAC-DUCAMP S., LOCQUET V., TRAVERS V., MAILLET B. & CONROZIER T.

Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders 2018 Jun 21 Volume 11 : 1-7

**OBJECTIF :** Évaluer la sécurité et chercher des facteurs prédictifs d'efficacité d'une injection unique d'un viscosupplément d'acide hyaluronique (AH) associé au mannitol (HANOX-M-XL), chez des patients ayant une arthrose trapézométacarpienne (A-TMC).

**MÉTHODE :** Des patients atteints d'A-TMC symptomatique, insuffisamment soulagés par un traitement antalgique et/ou par le port d'une attelle, ont été inclus dans un essai prospectif, multicentrique, en ouvert d'une durée de 3 mois. Les radiographies standards ont été réalisées selon les incidences Kapandji permettant l'évaluation du grade radiologique de Dell (1-4). Le critère principal était l'évolution de la douleur du pouce (échelle de Likert en 11 points) entre l'injection (J0) et le jour 90 (J90). Le traitement consistait en une injection unique de 0.6 à 1 ml d'un viscosupplément composé d'acide hyaluronique réticulé associé au mannitol. Toutes les injections ont été guidées par imagerie. Les facteurs prédictifs de la diminution de la douleur ont été étudiés en analyse univariée puis multivariée.

**RÉSULTATS :** Un total de 122 patients (76% de femmes, moyenne d'âge : 60 ans, durée moyenne de la maladie : 36 mois) ont été inclus et 120 (98%) patients ont été évalués à 3 mois. L'A-TMC étaient de grade de Dell 1, 2, 3 et 4 dans 23%, 36.8%, 36.8% et 3.5% des cas, respectivement. A J0, le niveau de douleur moyen ( $\pm$  DS) était de  $6.5 \pm 1.6$  sans différence significative entre les stades de Dell ( $P = .21$ ). A J90, la douleur a diminué de  $6.5 \pm 1.6$  à  $3.9 \pm 2.5$  (différence de  $-2.7 \pm 2.5$  ;  $-42\%$  ;  $P < .0001$ ) sans différence significative entre les grades de Dell ( $P = .055$ ), malgré un plus petit nombre de réponders chez les patients avec une A-TMC de stade 2. La consommation moyenne d'antalgiques a diminué chez 1 patient sur 2. Dans l'analyse multivariée, aucun facteur prédictif de réponse n'a été identifié. Il n'y a pas eu de problème de sécurité. Tous les événements indésirables (11%) ont été une augmentation transitoire de la douleur lors ou suivant l'administration d'AH et ont été résolus sans séquelle dans un délai de 1 à 7 jours.

**CONCLUSION :** Cette étude suggère qu'une seule injection de HANOX-M-XL est efficace pour soulager la douleur chez des patients atteints d'arthrose TMC, sans problème de sécurité. Le traitement est aussi bénéfique chez les patients avec un stade avancé d'arthrose que chez les patients avec une arthrose légère ou modérée.

# Service d'Accueil **03** des Urgences

## La numération de la formule leucocytaire et l'éosinopénie, marqueurs des infections bactériennes aux urgences.

LAVOIGNET C-E., LE BORGNE P., CHABRIER S., BIDOIRE J., SLIMANI H., CHEVROLET-LAVOIGNET J., LEFEBVRE F., JEBRI R., SENGLER L., BILBAULT P. & the CREMS network.

European Journal of Clinical Microbiology & infectious diseases. August 2019, Volume 38, Issue 8 : pages 1523-1532

**Le diagnostic d'une infection bactérienne aux Urgences n'est pas toujours aisé. La mise en évidence d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est très souvent utilisée, mais manque de spécificité notamment en situation de stress.**

**OBJECTIF :** Étudier la valeur diagnostique de chaque paramètre de la formule leucocytaire, et en particulier celle des éosinophiles, pour mettre en évidence les infections bactériennes aux Urgences.

**MÉTHODE :** Une étude rétrospective observationnelle monocentrique a été menée sur une période de 6 mois, chez des patients ayant eu un diagnostic d'infection bactérienne aux urgences et ayant bénéficié d'une NFS. Un groupe témoin a également été constitué, à partir de patients non infectés et sélectionnés au hasard durant la même période.

**RÉSULTATS :** Au total, 466 patients infectés et 466 patients non infectés ont été inclus dans l'analyse statistique. Au sein du groupe infecté, 26,2% d'entre eux présentaient une pyélonéphrite, 26,2% avaient une appendicite, 9,9% souffraient d'une pneumopathie, 8,4% d'une prostatite, 8,4% avaient une cholécystite, et 5% présentaient une sigmoïdite diverticulaire.

Comparativement au groupe contrôle, la formule leucocytaire chez les patients infectés était modifiée de façon significative ( $p < 0,01$ ). Chez les patients infectés, nous avons observé une neutrophilie, une monocytose, une éosinopénie et une lymphopénie. Les leucocytes totaux ainsi que les neutrophiles étaient les marqueurs les plus discriminants avec l'aire sous la courbe la plus élevée, tout foyer infectieux confondu. N'importe quelle modification de la formule leucocytaire associée à une CRP élevée ( $> 40 \text{ mg/l}$ ) ou à de la fièvre ( $> 38,5^\circ$ ) a montré une forte spécificité. Enfin, l'éosinopénie représentait le paramètre le plus performant pour le diagnostic d'infection des voies urinaires et biliaires, et présentait une spécificité de 94% dans le diagnostic d'infection bactérienne quel que soit le foyer, en cas d'éosinopénie profonde ( $< 10/\text{mm}^3$ ).

**CONCLUSION :** L'analyse fine de la formule leucocytaire est un outil intéressant pour le diagnostic des infections bactériennes aux urgences.

# 04 Néphrologie & Rhumatologie

## Sécurité d'emploi d'un anti-IL17A chez un patient atteint de sarcoïdose induite par le certolizumab.

TOUSSIROT E., BERNARD C., BOSSERT M.

Clin Exp Rheumatol. 2019 Mar-Apr;37(2):344-345. Epub 2019 Mar 7.

**INTRODUCTION :** Différentes affections granulomateuses induites ont été décrites comme des réactions paradoxales aux inhibiteurs du TNF (anti-TNF), en particulier l'Etanercept. Nous rapportons ce jour, un cas de sarcoïdose induite par le Certolizumab (CTZ) chez une patiente avec une spondylarthrite axiale non radiographique (SpAAnRx) d'évolution favorable sous Sécukinumab (SEK).

**PRÉSENTATION DU CAS :** Une femme de 45 ans présente une SpAAnRx HLA-B27-positif depuis trois ans. Ne répondant pas aux AINS, elle débute le CTZ. Avant traitement, la radiographie pulmonaire est normale et T spot TB négatif. Après 6 mois de traitement, la patiente a développé une insuffisance rénale (IR) sévère (DFG=18 ml/min). Les AINS et le CTZ ont été stoppés. Une biopsie rénale a montré une néphrite interstitielle granulomateuse à cellules géantes sans caséification. Le PET Scan a révélé des adénopathies hypermétaboliques médiastinales et sus-claviculaires. Des lésions granulomateuses sans nécrose caséuse ont été observées sur les biopsies bronchiques. Aucune mycobactérie ou champignon n'a été mis en évidence. La patiente a été traitée par prednisone (60mg/j), ce qui a permis une amélioration modérée de la fonction rénale après 2 mois (DFG : 44 ml/min). Un PET Scan de contrôle à 1 an a montré l'apparition d'adénopathies abdominales hypermétaboliques, alors que les lésions inflammatoires thoraciques avaient disparu. Du méthotrexate (MTX ; 15 mg/semaine) a été introduit. Aucun effet sur les symptômes de la SpA n'a été observé, mais une normalisation du PET Scan a été constatée à 6 mois. Le SEK a été prescrit ensuite en association avec le MTX, conduisant à une amélioration mineure des symptômes axiaux après 6 mois, sans affecter la fonction rénale (DFG=42ml/min) ou induire des lésions inflammatoires.

**DISCUSSION :** Comme le TNF- est impliqué dans la formation de granulomes, les anti-TNF ont été testés dans la sarcoïdose, sans démonstration d'efficacité à ce jour. À l'inverse, les anti-TNF semblent associés à plusieurs affections granulomateuses induites. Les mécanismes impliqués ne demeurent que partiellement compris et incluent la production d'IFN $\gamma$ , une neutralisation partielle du TNF $\alpha$ , et un manque d'apoptose, qui peut être lié à l'Etanercept. Cependant, ce dernier n'est pas le seul anti-TNF qui a été associé à des réactions granulomateuses. La prise en charge de telles pathologies granulomateuses demeure difficile et dépend de la sévérité de la pathologie et de l'existence de traitement alternatif. Il a été montré chez la souris que l'IL-17A était essentielle pour la formation des granulomes en réponse aux infections à mycobactéries. Une augmentation de l'expression de l'IL-17A a été décrite chez des patients présentant une sarcoïdose, sans identification de sa contribution dans le développement de cette pathologie. Aucun essai n'a évalué l'efficacité et la tolérance d'inhibiteurs de l'IL-17A dans la sarcoïdose et le SEK fait encore l'objet d'essais cliniques dans le traitement de la nRxASpA. Notre patient a cependant reçu du SEK pendant 6 mois avec une très légère amélioration des symptômes axiaux, sans aucun effet secondaire, ni aucune récurrence de sarcoïdose. Ce cas suggère que chez un patient développant une affection granulomateuse induite sous un traitement anti-TNF, le blocage de l'IL-17A peut constituer une alternative sécurisée.

# Maladies infectieuses & radiologie 05

## Rhabdomyolyse fébrile révélant une tuberculose ganglionnaire abdominale chez un patient immunocompétent.

ZAYET S., GENDRIN V., TOKO L., RUYER O., LEVEQUE H-P. & ROYER P-Y.  
La Presse Médicale, 2019-09-01, Volume 48, Numéro 9, Pages 996-999

**INTRODUCTION :** Les rhabdomyolyses d'origine infectieuses sont rares. Elles ne représenteraient que 5% des causes de rhabdomyolyse non traumatique. L'élévation des enzymes musculaires semble très rare au cours de l'infection tuberculeuse et sa physiopathologie reste mal élucidée. À notre connaissance, c'est la première fois qu'une rhabdomyolyse est décrite dans le cadre d'une tuberculose ganglionnaire, mais également dans le cadre d'une tuberculose causée par *Mycobacterium bovis*.

**PRÉSENTATION DU CAS :** Un jeune homme de 21 ans, sans antécédents particuliers, se présente aux urgences, pour douleurs musculaires de la nuque, des bras et des cuisses évoluant depuis une semaine, avec une fièvre et parfois des frissons intenses. L'examen trouvait un patient fébrile à 40°C, en sueur, avec des constantes hémodynamiques normales en dehors d'une tachycardie. Une aréflexie généralisée a été constatée ainsi qu'une faiblesse musculaire minimale des quadriceps, et une sensibilité abdominale modérée. Le reste de l'examen était sans particularités. À la biologie, on notait un important syndrome inflammatoire biologique avec une insuffisance rénale aigüe avec une rhabdomyolyse importante (CPK = 26 000 UI/l). La protéinurie était à 2.61g/24h et l'ECBU d'entrée était stérile. La radiographie pulmonaire et l'échocardiographie trans-thoracique étaient normales. Devant ce tableau associé à une hypertriglycéridémie à 2,75g/l et une ferritinémie élevée à 1300ng/ml, un myélogramme a été réalisé ne retrouvant pas d'images d'hémophagocytose.

La TDM TAP retrouvera des adénopathies mésentériques multiples, avec infiltration du mésentère et un discret épanchement péritonéal dans le cul de sac de Douglas. La tomographie par émission de positons (TEP) au 18fluoro-désoxyglucose (FDG) a montré de multiples adénopathies sous diaphragmatiques d'activité métabolique très élevée. En parallèle, le T spot TB était positif. Une cœlioscopie diagnostique, réalisée pour biopsie de ces adénopathies profondes, a permis de retrouver des adénites nécrotiques avec présence d'un *Mycobactérium bovis* à la culture, dont l'identification a été confirmée par PCR spécifique. L'examen anatomopathologique a également confirmé le diagnostic de tuberculose ganglionnaire profonde. Il n'y avait pas d'atteinte pulmonaire. L'EMG retrouvait un tracé myogène au niveau des muscles quadriceps et l'IRM des cuisses retrouve un hyper signal musculaire prédominant sur les muscles droit fémoraux. L'évolution est partiellement favorable, avec une simple hyperhydratation. Une quadrithérapie antituberculeuse a ensuite été instaurée avec une nette amélioration sur le plan clinique. Après l'identification du *Mycobactérium bovis*, le pyrazinamide a pu être supprimé. Deux mois après l'introduction du traitement, celui-ci a pu être simplifié pour une bithérapie à base de rifampicine et isoniazide.

**CONCLUSION :** Une rhabdomyolyse a rarement été décrite au cours de la tuberculose. Pour autant, un clinicien confronté à une rhabdomyolyse fébrile peut être amené à évoquer ce diagnostic, si une cause plus fréquente n'est pas été retrouvée.

# 06 Pneumologie

## Évolution clinique des patients présentant un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules avec la mutation BRAF : résultats de l'étude BIOMARQUEURS-France de l'IFCT.

COURAUD S., BARLESI F., FONTAINE-DERALUELLE C., DEBIEUVRE D., MERLIO J-P., MOREAU L., BEAU-FALLER M., VEILLON R., MOSSER J., **AL FREIJAT F.**, BRINGUIER P-P., LÉNA H., OUAFIK L., WESTEEL V., MOREL A., AUDIGIER-VALETTE C., MISSY P., LANGLAIS A., MORIN F., SOUQUET P-J., PLANCHARD D. ; Biomarkers France Contributors.  
Eur J Cancer. 2019 Jul;116:86-97

**INTRODUCTION :** Les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade IV (CBNPC) et porteurs de la mutation BRAF V600 pourraient bénéficier de thérapies ciblées. Les résultats des chimiothérapies sont cependant peu connus dans cette population.

**MÉTHODE :** L'étude BIOMARQUEURS-France menée par l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) était une étude de cohorte prospective francophone visant à décrire les caractéristiques moléculaires et l'évolution clinique de tous les patients consécutifs atteints de CPNPC (N = 17,664) contrôlés pour des altérations moléculaires. Nous avons utilisé l'ensemble de ces données pour constituer une analyse cas témoin. Les cas présentaient un CPNPC de stage IV associé à une mutation BRAF (CRAF-MT), et le groupe contrôle avaient un CPNPC sans mutations des gènes EGFR, KRAS, HER2, BRAF, PIK3CA et ALK. Chaque cas correspondait en termes de sexe, d'âge au moment du diagnostic et de tabagisme à deux patients témoins sélectionnés au hasard.

**RÉSULTATS :** Au total, 83 cas avec un CBNPC associé à une mutation BRAF (66.3% V600E) ont été appariés à 166 patients témoins. 5 patients avaient reçu des inhibiteurs de tyrosine kinase en première intention et 16 patients en seconde ligne. Tous les autres patients avaient été traités avec une chimiothérapie standard. Aucune différence significative sur la survie sans progression en première et seconde ligne thérapeutique n'a été constatée entre les groupes, ni sur le taux de contrôle de la maladie. La mutation BRAF n'est pas facteur pronostic de survie globale. Aucune différence significative n'a été mise en évidence dans l'évolution clinique entre les types de traitements utilisés en première ligne ou en seconde ligne chez des patients présentant une pathologie BRAF MT par rapport au groupe contrôle, ni entre les patients BRAF V600E ou non-V600E par rapport au groupe contrôle.

**CONCLUSION :** La mutation du gène BRAF n'est pas un facteur pronostic puissant dans les CBNPC. Bien que les thérapies à base de taxanes aient montré une faible survie sans progression en première ligne, aucune chimiothérapie n'a été associée avec le pronostic de la maladie.

## L'analgésie neuraxiale n'est pas associée à un risque accru de poussées à la période post-natale chez les patients atteints de sclérose en plaques

LAVIE C., ROLLOT F., DURAND-DUBIEF F., MARIGNIER R., IONESCU I., CASEY R., MOREAU T., TOURNIAIRE P., HUTCHINSON M., D'HOOGHE M-B., LAPLAUD D-A., CLAVELOU P., DE SÈZE J., DEBOUVERIE M., BRASSAT D., PELLETIER J., LEBRUN-FRENAY C., LE PAGE E., CASTELNOVO G., BERGER E., HAUTECOEUR P., HEINZLEF O., DURELLI L., CLERICO M., TROJANO M., PATTI F., VUKUSIC S. ; PRIMS & POPARTMUS investigators dont **Christine CLERC**  
Mult Scler. 2019 Apr;25(4):591-600.

**INTRODUCTION :** L'analgésie obstétricale demeure un sujet de controverses chez les patientes atteintes de sclérose en plaques, concernant la crainte d'une neurotoxicité des anesthésiques locaux sur les fibres démyélinisés ou de leur implication potentielle dans l'apparition de poussées.

**OBJECTIF :** Évaluer l'impact de l'analgésie neuraxiale sur le risque de poussées de la sclérose en plaques au cours des 3 premiers mois en post-natal, en s'intéressant particulièrement aux femmes ayant eu des poussées durant la grossesse.

**MÉTHODE :** Nous avons analysé les données des femmes suivies prospectivement au cours de leur grossesse et pendant au moins 3 mois en post-natal. Ces données ont été recueillies à partir de deux études : PRIMS (« Pregnancy in Multiple Sclerosis » réalisée entre 1992-1995) et POPARTMUS (« Prevention of Post-Partum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis » réalisée entre 2005 et 2012). L'association de l'analgésie neuraxiale à la survenue de poussées en post-natal a été estimée par une analyse de régression logistique.

**RÉSULTATS :** Au total, 389 femmes ont été incluses, 215 de PRIMS et 174 de POPARTMUS. 40% avaient eu une analgésie péridurale. Au total, 24% ont présenté une poussée pendant la grossesse et 25% au cours des 3 mois en post-natal. Les femmes ayant eu une poussée durant la grossesse étaient plus susceptibles de présenter également une poussée en post-natal (odds ratio [OR] =1,83, p = 0,02), indépendamment de l'utilisation de l'analgésie neuraxiale. Par ailleurs, il n'y avait aucune association entre l'analgésie neuraxiale et les poussées en post-natal (OR=1,08, p=0,78).

**CONCLUSION :** L'analgésie neuraxiale n'est pas associée à un risque accru de poussées en période post-natal chez les patientes présentant une sclérose en plaques, quelles que soient les manifestations de la maladie durant la grossesse.

# 08 Gynécologie

## Cancer du sein et chirurgie ambulatoire : état des lieux de l'activité et évaluation de la satisfaction des patientes.

FORMET J., DOLE C., LAROCHE J., DE LAPPARENT T., MALINCENCO L. & GAY C.  
Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie, 2019-11-01, Volume 47, Numéro 11, Pages 769-775

**OBJECTIF :** Évaluer l'activité de chirurgie ambulatoire pour cancer du sein dans notre centre et de recueillir la satisfaction des patientes en ayant bénéficié.

**MÉTHODE :** Étude descriptive rétrospective s'intéressant aux patientes opérées pour cancer du sein en ambulatoire entre mars 2015 et mars 2017. La satisfaction des patientes était évaluée rétrospectivement par questionnaire.

**RÉSULTATS :** 639 chirurgies pour cancer du sein ont été réalisées sur la période d'étude dont 56,2% programmées en ambulatoire : 33 gestes axillaires (9,2%), 289 chirurgies conservatrices (80,5%) et 37 chirurgies radicales (10,3%). 49 patientes initialement prises en charge en ambulatoire ont dû être hospitalisées en service conventionnel, soit un taux de conversion de 13,6%. La principale raison était la mise en place d'un drainage (30,6%). Le taux de complication était de 0,6% avec 2 patientes ré-hospitalisées pour hématome ayant nécessité une reprise chirurgicale. Parmi les 359 patientes prises en charge en ambulatoire, 61% ont répondu au questionnaire de satisfaction. La satisfaction globale était de 96,3%. De plus, 68,3% des patientes déclaraient avoir vu un réel bénéfice à ce mode de prise en charge. Après retour à domicile, 59,8% des patientes ont déclaré n'avoir ressenti aucune ou qu'une faible douleur.

**CONCLUSION :** La prise en charge en ambulatoire semble être à la fois sûre et satisfaisante pour la chirurgie du cancer du sein. Une meilleure organisation du retour à domicile est en cours afin de réduire le taux de conversion.