

NOVEMBRE-DÉCEMBRE 2023

Revue de la Faculté de médecine et de médecine dentaire de l'UCLouvain



Louvain médical

Fondaparinux et maladie thromboembolique

Vaccinologie : nouveautés

Protoxyde d'azote et neurotoxicité

Stress post traumatique

Insuffisance cardiaque : recommandations

Hommage : Professeur·es émérites 2023

RAPPEL

UCLouvain

Louvain
médical

Ama
CONTACTS

Votre abonnement compte



Même si le Louvain Médical traverse les crises qui se succèdent, ce n'est pas sans difficultés. Après la pandémie COVID-19, force est de constater que c'est la crise financière actuelle qui pourrait hypothéquer l'avenir et la pérennité de notre revue.

L'inflation majeure, l'augmentation des coûts d'impression et salariaux qui en résulte, a détérioré la santé financière du Louvain Médical et de son supplément, l'Ama Contacts. La différence entre les entrées financières et les coûts de fonctionnement était proche de 15% à la fin de l'année 2022.

Diverses initiatives ont été entreprises pour réduire les dépenses de fonctionnement sans toutefois impacter sur la qualité de revue. Les moyens financiers dont dispose la revue méritent d'être revisités. Au cours des dernières années, les abonnements compensaient 25 % des frais de fonctionnement avec l'impérative nécessité d'identifier des soutiens financiers extérieurs, essentiellement issus de

sponsors thérapeutiques. Ces soutiens extérieurs se sont effondrés dans un monde pharmaceutique en pleine mutation. Même si la Faculté de Médecine a apporté une aide financière conséquente en 2023, il s'agissait d'un soutien ponctuel et justifié par un contexte exceptionnel.

Dans ce contexte, notre revue n'a pas d'autre choix que de repenser et renouveler son financement. Ce changement est impératif mais aussi bienvenu. Assurer la viabilité financière du Louvain Médical via ses abonnements est sans aucun doute l'ambition la plus louable pour garantir à notre revue sa totale indépendance.

Cette ambition ne pourra se concrétiser que si tous les acteurs se mobilisent. Il s'agit des médecins permanents des diverses institutions hospitalières du Réseau Santé Louvain. Il s'agit aussi et surtout des nombreux médecins généralistes, maîtres de stage et leurs assistants en formation, avec le soutien croissant du Centre Académique de Médecine générale. Il s'agit aussi des nombreux médecins spécialistes et généralistes pour lesquels le Louvain Médical renforce le lien avec l'UCLouvain et représente un outil de formation continue et d'informations à propos de la vie facultaire et de ses alumni via l'Ama Contacts.

Plus que jamais votre abonnement compte. Il permet à notre revue de survivre et de traverser une période de mutation.

Chaque abonnement est aussi un formidable encouragement pour toutes celles et ceux qui veulent transmettre aux futures générations une revue dynamique et indépendante.

Professeur Cédric Hermans
Rédacteur en Chef

10 bonnes raisons de **s'abonner au Louvain Médical**

- 1 Enrichir et maintenir ses connaissances dans toutes les disciplines
- 2 Cultiver son appartenance à l'UCLouvain et au Réseau Santé Louvain (RSL)
- 3 Maintenir le lien via l'Association des Médecins Alumni (AMA)
- 4 Apprécier une version papier de haute qualité
- 5 Naviguer avec aisance sur un site internet en constante mutation
- 6 Garantir l'indépendance scientifique via son abonnement
- 7 S'abonner pour un coût très raisonnable
- 8 Se faire plaisir ou l'offrir à son équipe et ses assistant.e.s
- 9 Redécouvrir une revue dynamique que vous avez peut-être un peu négligée ou oubliée
- 10 Rejoindre la communauté des lecteurs, auteurs et experts qui assurent la vivacité de la revue

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

F. SMETS

► Doyenne de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. MASQUELIER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

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

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef ► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint ► A. PASQUET

Comité éditorial : ► C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT, O.S. DESCAMPS, J.M. MALOTEAUX, A. PASQUET.

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

M. BAECK	Fr. HOUSSIAU	A. PASQUET
O.S. DESCAMPS	C. MINGUET	J.M. MALOTEAUX
C. HERMANS	J. MORELLE	F. SMETS

ÉDITION

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

Président du Conseil d'Administration	Rédacteur en chef
Pr. Martin Buysschaert	Pr. Cédric Hermans
Rédacteur adjoint	Responsable de l'édition
Pr. Agnès Pasquet	Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

- Papier + site Internet : médecins 120 € ; pensionnés : 55 € ; étudiants et maccs : 60 € (TVAC)
- site Internet + app mobile ios et Android : 100 € (TVAC)

ING - IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB

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

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

Louvain Médical est la revue de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'UCLouvain (Université catholique de Louvain). Indexée dans Elsevier, Scopus.

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

COUVERTURE

Sergy Nivens - stock.adobe.com

Revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire,
des Médecins anciens étudiants,
du Cercle médical Saint-Luc et de la Commission
d'Enseignement Continu Universitaire

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

NOVEMBRE-DÉCEMBRE 2023

ACTUALITÉ THÉRAPEUTIQUE

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse chez le patient médical : quel rôle pour le Fondaparinux (Arixtra®) ?

Cédric Hermans 401

MALADIES INFECTIEUSES

Nouveautés en vaccinologie

Julien De Greef 409

MÉDECINE GÉNÉRALE

Attentes des médecins et des pharmaciens quant à la communication des données de santé : une étude transversale par questionnaire en Fédération Wallonie-Bruxelles

Florent Guyaux, Annick Nonneman 417

BIOCHIMIE MÉDICALE

Consommation de protoxyde d'azote et neurotoxicité

Bastien Tossens, Romane Ponthot, Sofia Maldonado Slootjes, Damien Gruson, Vincent Haufroid, Joseph P. Dewulf, Kevin-Alexandre Delongie, Guillaume Grzych, Lidvine Boland 428

PSYCHIATRIE

De la banalisation du trauma à son invisibilisation, comment prévenir un État de stress post traumatique ?

Claire Mairiaux, Sylvain Dal 433

Intoxication volontaire massive au mercure élémentaire

Caroline Vincent, Thalia de Ruffi, Wolfgang Schuller, Denis Hers, Anne Toussaint ... 439

RÉSUMÉS DES WEBINAIRES

Les nouvelles recommandations de l'insuffisance cardiaque en 2023

Anne-Catherine Pouleur 447

AMA CONTACT 127

Hommage aux professeur-es émérites 2023

451



UCLouvain



Prévention de la maladie thromboembolique veineuse chez le patient médical : quel rôle pour le Fondaparinux (Arixtra®)?

Cédric Hermans

Louvain Med 2023; 142 (09-10) : 401-407

La survenue de complications thrombotiques veineuses (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) représente une complication majeure parmi les patients hospitalisés. Longtemps sujet de toutes les attentions dans le décours de gestes chirurgicaux, c'est aujourd'hui chez les patients admis pour des affections médicales aiguës ou chroniques que la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) suscite de plus en plus de préoccupations et d'intérêt.

L'incidence de la MTEV chez le patient médical, son défaut de prise en compte, sa prévention insuffisante ne peuvent laisser indifférents. L'évaluation systématique et rigoureuse du risque thrombotique chez tout patient admis en milieu hospitalier pour une affection médicale aiguë et son monitoring en cours de séjour représentent une priorité.

Si les héparines de bas poids moléculaire (HBPMs) se sont imposées comme les agents antithrombotiques préventifs de référence, y compris chez les patients médicaux, le pentasaccharide (Fondaparinux, Arixtra®) représente une alternative attractive.

Les propriétés de cette molécule synthétique et sa validation dans le cadre d'études cliniques devraient imposer cet anticoagulant comme une alternative aux HBPMs ou un agent de première ligne pour la prévention de la maladie thromboembolique veineuse chez le patient médical.

Nouveautés en vaccinologie

Julien De Greef

Louvain Med 2023; 142 (09-10) : 409-414

Plusieurs nouveaux vaccins ont été développés récemment et certains sont désormais disponibles sur le marché belge. Cet article présente une synthèse à propos des nouveaux vaccins contre le pneumocoque, le virus respiratoire syncytial, la grippe, le zona, la dengue. Les progrès vaccinaux contre la malaria sont aussi abordés.

Attentes des médecins et des pharmaciens quant à la communication des données de santé : une étude transversale par questionnaire en Fédération Wallonie-Bruxelles

Florent Guyaux, Annick Nonneman

Louvain Med 2023; 142 (09-10) : 417-425

Objectif

Cette étude vise à explorer les attentes des pharmaciens et médecins généralistes sur l'échange des données médicales au travers des réseaux de santé.

Méthodologie

Une étude transversale par questionnaire a été réalisée auprès de pharmaciens et médecins généralistes en Fédération Wallonie Bruxelles. Les données ont été analysées à l'aide de statistiques descriptives.

Résultats

Le questionnaire a permis d'obtenir un échantillon de 609 personnes. 83% des médecins veulent accéder à l'historique de délivrance de médicaments. 93% des pharmaciens voudraient accéder au résumé du dossier patient, le Sumehr complet (*Summarized Electronic Health Record*). 62% des médecins sont favorables au partage de ce Sumehr avec le pharmacien et pensent que cela

améliorerait leur collaboration et le contrôle des traitements. En revanche, moins de 10% de médecins sont d'accord de partager des données plus exhaustives comme les rapports médicaux ou les biologies. 64% des médecins pensent que l'indication de traitement devrait être partagée de façon optionnelle avec le pharmacien. Plus de 70% de médecins et pharmaciens sont favorables à l'utilisation d'outils de communications spécifiques entre médecins et pharmaciens.

Conclusion

Les médecins généralistes et pharmaciens attendent des réseaux de santé de faciliter la communication, l'échange de données de santé et l'accès au schéma et à l'historique de médication. Leur sous-utilisation s'explique en partie par la non-connaissance des outils, la difficulté d'accès, les bugs, le respect de la vie privée, la non-implémentation des outils dans les logiciels métiers, l'encodage chronophage, la crainte du jugement de la prescription médicamenteuse ou encore la crainte du transfert de rôle du médecin généraliste vers le pharmacien.

Consommation de protoxyde d'azote et neurotoxicité

Bastien Tossens, Romane Ponthot, Sofia Maldonado Slootjes, Damien Gruson, Vincent Haufroid, Joseph P. Dewulf, Kevin-Alexandre Delongie, Guillaume Grzych, Lidvine Boland

Louvain Med 2023 ; 142 (09-10) : 428-432

Le protoxyde d'azote (N_2O) est un gaz anesthésiant, aussi consommé pour ses propriétés hilarantes, qui peut engendrer de graves problèmes de santé. Dans ce case report, nous présentons le cas d'un patient de 23 ans consommant ce gaz de manière régulière depuis 2018 avec une intensification progressive de sa consommation, qui est admis avec un tableau de myélonéuropathie d'apparition subaiguë. Au vu d'un contexte similaire, un diagnostic antérieur de syndrome de Guillain-Barré posé en 2021 sera remis en question. Nous parcourons les analyses de laboratoire à effectuer dans le cadre de la gestion d'un patient présentant un tableau neurologique associé à la consommation de N_2O , à savoir les dosages sanguins d'homocystéine et de l'acide méthylmalonique (AMM).

De la banalisation du trauma à son invisibilisation, comment prévenir un État de stress post traumatique ?

Claire Mairiaux, Sylvain Dal

Louvain Med 2023 ; 142 (09-10) : 433-438

Malgré la vulgarisation des mécanismes du traumatisme psychique et la popularisation des concepts liés, cet article postule une forme d'invisibilisation des pathologies post traumatiques et l'insuffisance secondaire de leur prise en charge. Cet article propose différentes origines de cette invisibilisation et des pistes concrètes de prise en charge.

Intoxication volontaire massive au mercure élémentaire

Caroline Vincent, Thalia de Ruffi, Wolfgang Schuller, Denis Hers, Anne Toussaint

Louvain Med 2023 ; 142 (09-10) : 439-446

Nous rapportons le cas d'un patient de 40 ans qui a eu recours au mercure élémentaire pour se suicider. Il en a ingéré volontairement 100 mL. Cette modalité de tentative de suicide est peu commune. Dans cet article, nous présentons tout d'abord les différentes conséquences à court et à long terme. Ensuite, nous insistons sur l'importance d'une nécessaire anticipation de la part des soignants quant à la récolte du mercure éliminé suite à ce type d'intoxication afin d'éviter une pollution de l'environnement et ses lourdes conséquences. Enfin, nous évoquons la nécessité d'un travail de collaboration entre les médecins somaticiens et psychiatres qui prennent en charge le patient afin de limiter au maximum les dégâts directs et collatéraux au sein des services hospitaliers concernés par l'accueil de ce patient.

arixtra[®]
Fondaparinux

Fraxiparine[®]
Nadroparine calcium

FRAXODI[®]
Nadroparine calcium

orgaran[®]
Fondaparinux



Dénomination DU MÉDICAMENT Arixtra 2,5 mg/0,5 ml solution injectable, en seringue pré-remplie. **Composition qualitative et quantitative** Chaque seringue pré-remplie (0,5 ml) contient 2,5 mg de fondaparinux sodique. Excipient(s) à effet notoire : Contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et par conséquent est considéré comme exempt de sodium. **Forme pharmaceutique** Solution injectable. La solution est limpide et incolore. **DONNEES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou. Prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients adultes considérés comme étant à haut risque de complications thrombo-emboliques, en particulier ceux subissant une chirurgie abdominale pour cancer. Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez l'adulte considéré comme étant à haut risque d'événements thrombo-emboliques veineux, allité pour une affection médicale aiguë telle que : insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës. Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-) chez les adultes pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée : ICP) en urgence (<120 min) n'est pas indiquée. Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) chez les adultes soit pris en charge par un traitement thrombolitique soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion. Traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte sans thrombose veineuse profonde associée. **Posologie et mode d'administration** **Posologie Patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure ou d'une chirurgie abdominale** La posologie recommandée de fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour, administrée en post-opératoire par injection sous-cutanée. La dose initiale doit être administrée 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, après vérification de l'absence de saignement actif. Le traitement sera poursuivi jusqu'à diminution du risque thrombo-embolique veineux, habituellement jusqu'à déambulation du patient, au moins pendant 5 à 9 jours après l'intervention. Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche, l'expérience montre que le risque thrombo-embolique veineux persiste au-delà du 9^{ème} jour post-opératoire. Chez ces patients, une prophylaxie prolongée par fondaparinux sera envisagée pour une durée allant jusqu'à 24 jours supplémentaires. **Patients en milieu médical, à haut risque d'événements thrombo-emboliques selon une évaluation du risque individuel** La posologie recommandée de fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour, administrée par injection sous-cutanée. Une durée de traitement de 6 à 14 jours a été cliniquement étudiée chez des patients en milieu médical. **Traitement de l'angor instable/de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-)** La posologie recommandée de fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour, administré par injection sous-cutanée. Le traitement devra être initié le plus rapidement possible une fois le diagnostic établi et sera poursuivi jusqu'à 8 jours au maximum, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital si cette dernière intervient avant ce terme. Si un patient doit bénéficier d'une intervention coronaire percutanée (ICP), de l'héparine non fractionnée (HNF), sera administrée, conformément aux pratiques cliniques standard, pendant l'ICP, en tenant compte du risque potentiel de saignement présenté par le patient, incluant le temps écoulé depuis la dernière injection de fondaparinux (voir rubrique 4.4). Le moment auquel l'injection sous-cutanée de fondaparinux devra être recommandée après retrait du cathéter relève du jugement du clinicien. Dans l'étude clinique pivot AI/IDM ST-, le traitement par fondaparinux n'a pas été repris avant 2 heures après retrait du cathéter. **Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+)** La posologie recommandée de fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour. La première dose de fondaparinux sera administrée par voie intraveineuse et les doses suivantes par injection sous-cutanée. Le traitement devra être initié le plus rapidement possible une fois le diagnostic établi et sera poursuivi jusqu'à 8 jours maximum, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital si cette dernière intervient avant ce terme. Si le patient doit bénéficier d'une intervention coronaire percutanée (ICP) non primaire, de l'héparine non fractionnée (HNF) sera administrée, conformément aux pratiques cliniques standard, pendant l'ICP, en tenant compte du risque potentiel de saignement du patient incluant le temps écoulé depuis l'administration de la dernière dose de fondaparinux (voir rubrique 4.4). Le moment auquel l'injection sous-cutanée de fondaparinux devra être reprise après retrait du cathéter relève du jugement du clinicien. Dans l'étude clinique pivot IDM ST+, le traitement par fondaparinux n'a pas été repris avant 3 heures après retrait du cathéter. **Patients bénéficiant d'une revascularisation chirurgicale par pontage aorto-coronarien (PAC)** Si le patient IDM ST+ ou AI/IDM ST- doit bénéficier d'une revascularisation chirurgicale par pontage aorto-coronarien (PAC), le fondaparinux, si possible, ne devra pas être administré pendant les 24 heures précédant l'acte chirurgical et ne pourra être réadministré que 48 heures après. **Traitement de la thrombose veineuse superficielle** La dose recommandée de fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour, administrés par injection sous-cutanée. Les patients susceptibles de recevoir un traitement par fondaparinux 2,5 mg doivent présenter une thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë, symptomatique, isolée, des membres inférieurs, longue d'au moins 5 cm, confirmée par un examen échographique ou d'autres méthodes objectives. Le traitement doit être instauré le plus rapidement possible après le diagnostic et après exclusion d'une Thrombose Veineuse Profonde (TVP) concomitante ou d'une thrombose veineuse superficielle à 3 cm ou moins de la jonction saphéno-fémorale. Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 30 jours et au plus 45 jours chez les patients présentant un risque élevé de complications thrombo-emboliques. Les patients pourront s'auto-administrer le produit s'ils le souhaitent et sont capables de le faire. Les médecins fourniront des instructions claires pour l'auto-injection. **Patients subissant une chirurgie ou toute autre intervention invasive** Chez les patients présentant une thrombose veineuse superficielle et qui doivent subir une intervention chirurgicale ou un autre geste chirurgical invasif, le fondaparinux ne doit pas être administré, dans la mesure du possible, dans les 24 heures précédant l'intervention. Le traitement par fondaparinux ne peut être repris qu'au moins 6 heures après l'intervention, à condition que l'hémostase soit effective. **Populations particulières** **Prévention des événements thrombo-emboliques veineux survenant après une intervention chirurgicale** Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie, l'heure d'administration de la première injection de fondaparinux doit être strictement respectée chez les patients de 75 ans et plus, et/ou d'un poids inférieur à 50 kg et/ou ayant une insuffisance rénale avec clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml/min. La première injection de fondaparinux ne doit pas être administrée moins de 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale. Cette injection ne sera pas effectuée avant que l'absence de saignement actif n'ait été vérifiée. **Insuffisance rénale -Prévention des ETV (événements thrombo-emboliques)** - Chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 20 ml/min, le fondaparinux ne doit pas être utilisé. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min, la posologie de fondaparinux devra être réduite à 1,5 mg une fois par jour. Aucune réduction de posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 50 ml/min). **Traitement de l'angor instable/IDM ST- et IDM ST+**, le fondaparinux ne doit pas être administré chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 20 ml/min. Aucune réduction de la posologie n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 20 ml/min. **Traitement de la thrombose veineuse superficielle** - Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min. La posologie doit être diminuée à 1,5 mg une fois par jour chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min. Aucune diminution de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 50 ml/min). L'efficacité et la sécurité d'emploi d'une posologie de 1,5 mg n'ont pas été étudiées. **Insuffisance hépatique -Prévention des ETV et traitement de l'angor instable/IDMST- et IDMST+** - Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution : ce groupe de patients n'ayant pas été étudié. **Traitement de la thrombose veineuse superficielle** - Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, l'efficacité et la sécurité d'emploi du fondaparinux n'ayant pas été étudiées, le fondaparinux n'est pas recommandé chez ces patients. **Pédiatrie** - L'utilisation du fondaparinux n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 17 ans, étant donné l'insuffisance des données de tolérance et d'efficacité. **Faible poids corporel -Prévention des ETV et traitement de l'angor instable/IDMST- et IDMST+** - Les patients d'un poids inférieur à 50 kg ont un risque accru de saignement. L'élimination du fondaparinux diminuant avec le poids, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez ces patients. **Traitement de la thrombose veineuse superficielle** - Chez les patients d'un poids inférieur à 50 kg, l'efficacité et la sécurité d'emploi du fondaparinux n'ayant pas été étudiées, le fondaparinux n'est pas recommandé chez ces patients. **Mode d'administration -Administration sous-cutanée** Le fondaparinux doit être injecté par voie sous-cutanée profonde, le patient étant en position allongée. Les sites d'injection doivent être alternés entre la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche. Pour éviter toute perte de médicament lors de l'utilisation de la seringue pré-remplie, ne pas purger la bulle d'air de la seringue avant d'effectuer l'injection. L'aiguille doit être introduite perpendiculairement sur toute sa longueur dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index ; ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection. **Administration par voie intraveineuse (première injection chez les patients présentant un IDM ST+ uniquement)** L'administration intraveineuse de fondaparinux devra être réalisée via une voie veineuse pré-existante, soit directement dans la voie, soit en utilisant une mini poche de solution saline à 0,9 % de petit volume (25 ou 50 ml). Pour éviter toute perte de médicament lors de l'utilisation de la seringue pré-remplie de fondaparinux, ne pas purger la bulle d'air de la seringue avant d'effectuer l'injection. Il faudra injecter de la solution saline en quantité suffisante dans le cathéter pour s'assurer que le médicament a été administré dans sa totalité. En cas d'administration par mini poche, la perfusion devra être maintenue pendant 1 à 2 minutes supplémentaires. **Contre-indications** - hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés -saignement évolutif cliniquement significatif -endocardite bactérienne aiguë -insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine < 20 ml/min. **Effets indésirables** Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés avec le fondaparinux sont des complications à type de saignement (dans diverses localisations incluant de rares cas de saignements intracrâniens/intracérébraux ou rétro-péritonéaux) et d'anémie. Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque accru d'hémorragie. La tolérance du fondaparinux 2,5 mg a été évaluée chez : -3595 patients en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur traités pour une durée maximum de 9 jours, -327 patients en chirurgie pour fracture de hanche traités pendant 3 semaines après une période initiale d'une semaine, -1407 patients en chirurgie abdominale traités pour une durée maximale de 9 jours, -425 patients en milieu médical, à risque d'événements thrombo-emboliques, traités jusqu'à 14 jours, -10 057 patients traités pour un AI ou un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (SCA ST-), -6 036 patients traités pour un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+). En ce qui concerne la prévention des événements thrombo-emboliques veineux, les effets indésirables rapportés par les investigateurs comme au moins possiblement liés au fondaparinux sont présentés au sein de chaque classe organe par ordre décroissant de fréquence de survenue (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 : $< 1/10.000$) et de sévérité ; ces effets indésirables doivent être interprétés au regard du contexte chirurgical et médical. **Infections et infestations** **Effets indésirables chez des patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs ou chirurgie abdominale** Rare : infection de la cicatrice chirurgicale **Affections hématologiques et du système lymphatique** **Effets indésirables chez des patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs ou chirurgie abdominale** Fréquent : hémorragie post-opératoire, anémie Peu fréquent : saignement (épithélie, saignement gastro-intestinal, hémoptysie, hématurie, hématoème) thrombopénie, purpura, thrombocytémie, anomalie plaquettaire, trouble de la coagulation **Effets indésirables chez des patients en milieu médical** Fréquent : saignement (hématoème, hématurie, hémoptysie, saignement gingival) Peu fréquent : anémie **Affections du système immunitaire** **Effets indésirables chez des patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs ou chirurgie abdominale** Rare : réaction allergique (incluant de très rares cas d'angioedème, de réaction anaphylactique/anaphylactique) **Effets indésirables chez des patients en milieu médical** Rare : réaction allergique (incluant de très rares cas d'angioedème, de réaction anaphylactique/anaphylactique) **Troubles du métabolisme et de la nutrition** **Effets indésirables chez des patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs ou chirurgie abdominale** Rare : hypokaliémie **Affections du système nerveux** **Effets indésirables chez des patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs ou chirurgie abdominale** Rare : anxiété, somnolence, vertige, étourdissement, céphalées, confusion **Affections vasculaires** **Effets indésirables chez des patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs ou chirurgie abdominale** Rare : hypotension **Affections respiratoires thoraciques et médiastinales** **Effets indésirables chez des patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs ou chirurgie abdominale** Rare : dyspnée, toux **Effets indésirables chez des patients en milieu médical** Peu fréquent : dyspnée **Affections gastro-intestinales** **Effets indésirables chez des patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs ou chirurgie abdominale** Peu fréquent : nausées, vomissements, Rare : douleur abdominale, dyspepsie, gastrite, constipation, diarrhées **Affections hépato-biliaires** **Effets indésirables chez des patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs ou chirurgie abdominale** Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques, anomalie de la fonction hépatique Rare : hyperbilirubinémie **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** **Effets indésirables chez des patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs ou chirurgie abdominale** Peu fréquent : rash, prurit **Effets indésirables chez des patients en milieu médical** Peu fréquent : rash, prurit **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** **Effets indésirables chez des patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs ou chirurgie abdominale** Peu fréquent : oedème, oedème périphérique, fièvre, suintement de la cicatrice, Rare : douleur thoracique, fatigue, douleur dans les jambes, oedème génital, bouffées de chaleur et rougeurs, syncope **Effets indésirables chez des patients en milieu médical** Peu fréquent : douleur thoracique De rares cas de saignements intracrâniens/intracérébraux ou rétro-péritonéaux ont été rapportés dans le cadre du développement clinique ou de la surveillance post-commercialisation. Le profil des effets indésirables rapportés dans le programme de développement dans le SCA concorde avec celui des effets indésirables rapportés dans le cadre de la prophylaxie des événements thrombo-emboliques veineux. Des saignements sont fréquemment rapportés chez les patients présentant un AI/IDM ST- et IDM ST+. Dans l'étude de phase III réalisée chez les patients présentant un AI/IDM ST-, l'incidence des saignements jugés majeurs a été de 2,1 % (fondaparinux) vs 4,1 % (énoxaparine) jusqu'au 9^{ème} jour inclus. Dans l'étude de phase III réalisée chez les patients présentant un IDM ST+, l'incidence des saignements jugés sévères selon les critères TIMI modifiés a été de 1,1 % (fondaparinux) vs 1,4 % (contrôle [HNF/placebo]) jusqu'au 9^{ème} jour inclus. Dans l'étude de phase III réalisée chez les patients présentant un AI/IDM ST-, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés autres que les saignements (rapportés chez au moins 1 % des sujets recevant le fondaparinux) ont été : céphalée, douleur thoracique et fibrillation auriculaire. Dans l'étude de phase III réalisée chez les patients présentant un IDM ST+, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés autres que les saignements (chez au moins 1 % des patients traités par fondaparinux), ont été : fibrillation auriculaire, fièvre, douleur thoracique, céphalée, tachycardie ventriculaire, vomissement et hypotension. **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 sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou Site internet : www.notifierunefetindesirable.be e-mail : adr@afmps.be **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél. : (+352) 2478 5592 E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Lien pour le formulaire : <https://guichet-public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medicins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché** Mylan IRE Healthcare Limited Unit 35/36 Grange Parade Baldoyle Industrial Estate Dublin 13, Irlande **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/02/206/001-004 EU/1/02/206/021 EU/1/02/206/022 EU/1/02/206/023 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de la première autorisation : 21 mars 2002 Date du dernier renouvellement : 21 mars 2007 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 10/2022 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament (<http://www.ema.europa.eu>). Délivrance: médicament soumis à prescription médicale

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse chez le patient médical : quel rôle pour le Fondaparinux (Arixtra®) ?

Cédric Hermans

Prevention of venous thromboembolism in medical patients: What role for fondaparinux (Arixtra®)?

Venous thrombotic events (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) represent a major complication among hospitalized patients. For a long time, venous thromboembolism (VTE) was the focus of attention during surgical procedures. Today, however, it is among patients admitted for acute or chronic medical conditions that VTE is increasingly raising concerns and interest.

The incidence of VTE in medical patients, its lack of consideration, and insufficient prevention cannot be ignored. Systematic and rigorous assessment of the thrombotic risk in all admitted medical patients and consequent monitoring during their stay is a priority.

While low-molecular-weight heparins (LMWHs) have established themselves as the reference preventive antithrombotic agents, including in medical patients, the pentasaccharide fondaparinux (Arixtra®) represents an attractive alternative.

The properties of this synthetic molecule and its validation in clinical studies should make this anticoagulant a preferred alternative or a first-line agent for VTE prevention in medical patients.

KEYWORDS

Venous thromboembolic disease, medical patient, anticoagulant, pentasaccharide, fondaparinux

La survenue de complications thrombotiques veineuses (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) représente une complication majeure parmi les patients hospitalisés. Longtemps sujet de toutes les attentions dans le décours de gestes chirurgicaux, c'est aujourd'hui chez les patients admis pour des affections médicales aiguës ou chroniques que la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) suscite de plus en plus de préoccupations et d'intérêt.

L'incidence de la MTEV chez le patient médical, son défaut de prise en compte, sa prévention insuffisante ne peuvent laisser indifférents. L'évaluation systématique et rigoureuse du risque thrombotique chez tout patient admis en milieu hospitalier pour une affection médicale aiguë et son monitoring en cours de séjour représentent une priorité.

Si les héparines de bas poids moléculaire (HBPMs) se sont imposées comme les agents antithrombotiques préventifs de référence, y compris chez les patients médicaux, le pentasaccharide (Fondaparinux, Arixtra®) représente une alternative attractive.

Les propriétés de cette molécule synthétique et sa validation dans le cadre d'études cliniques devraient imposer cet anticoagulant comme une alternative aux HBPMs ou un agent de première ligne pour la prévention de la maladie thromboembolique veineuse chez le patient médical.

LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV) EN MILIEU HOSPITALIER : UN ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) constitue un enjeu majeur de santé publique. Elle est responsable de près d'un tiers des décès d'étiologie cardiovasculaire. Chaque année en Europe, environ 500.000 personnes développent une MTEV. Une proportion considérable (60%) de ces cas survient pendant ou après une hospitalisation, ce qui en fait une des principales causes de décès évitables à l'hôpital. De même, aux États-Unis, plus de 500.000 patients présentent annuellement une MTEV due à une hospitalisation. Il en résulte plus de 1.500 décès par jour qui pourraient être anticipés. C'est l'une des raisons pour laquelle la Journée Mondiale de la Thrombose du 13 octobre 2023 a été dédiée à la prévention de la MTEV.

MTEV ET CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE LOURDE

Tel que l'intègre la célèbre triade de Virchow, trois principaux facteurs contribuent à la survenue de la MTEV : les lésions tissulaires, l'immobilisation et l'hypercoagulabilité. Ainsi, le risque de MTEV dépend de la raison de l'hospitalisation, du type de patient et de leurs facteurs de risque individuels. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale, en chef de file l'arthroplastie de hanche et de genou, le risque de survenue de MTEV est considéré comme majeur.

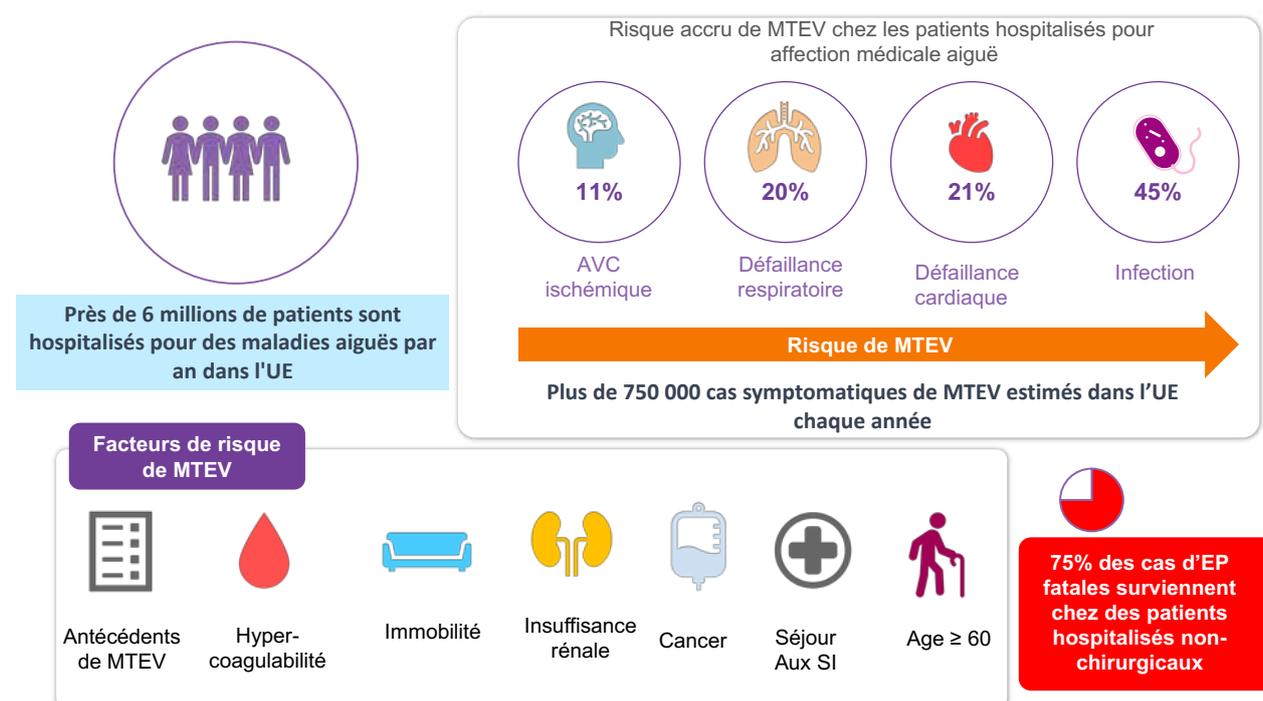
La plupart des données cliniques concernant la prévention de la MTEV par les héparines sont d'ailleurs issues de l'étude de populations de patients ayant bénéficié d'une chirurgie orthopédique lourde (arthroplastie hanche et genou, fracture de hanche). Le risque de MTEV parmi ces patients chirurgicaux a sensiblement diminué au cours des dernières décennies, la chirurgie étant devenue moins invasive, l'immobilisation et la durée du séjour à l'hôpital raccourcies alors que le recours à la prophylaxie antithrombotique médicamenteuse et/ou mécanique est désormais quasi systématique.

MTEV CHEZ LES PATIENTS MÉDICAUX

Au contraire des patients chirurgicaux, le risque de MTEV parmi les patients hospitalisés pour une raison médicale est devenu plus important. Les données démographiques et épidémiologiques soulignent l'ampleur du problème (Figure 1) (1-5) :

1. Chaque année, dans l'Union Européenne, près de 6 millions de patients sont hospitalisés pour des affections médicales aiguës responsables de près de 750000 événements thromboemboliques veineux symptomatiques.
2. 75% des patients souffrant de maladies médicales présentent plusieurs facteurs de risque qui peuvent conduire à une augmentation par huit du risque de MTEV.

FIGURE 1.



- Parmi les patients hospitalisés souffrant d'affections médicales, le risque de MTEV est augmenté de 800% par rapport à la population générale.
- La MTEV est la cause de décès évitable la plus courante chez les patients hospitalisés pour une affection médicale.
- L'EP représente 10% de toute la mortalité hospitalière.
- 75% des EP mortelles surviennent chez des patients non chirurgicaux hospitalisés.
- Environ 21% des patients qui ont une EP décèdent, soit 40 000 décès par an en Europe

Ces patients médicaux, souvent âgés, restent généralement beaucoup plus longtemps à l'hôpital que les patients chirurgicaux. Il a été démontré que chez les patients souffrant d'une affection médicale aiguë, le risque de développer une MTEV est 130 fois plus élevé lorsqu'ils sont hospitalisés. La mortalité hospitalière est dans 1/3 des cas liée à l'embolie pulmonaire (EP). Le risque de MTEV est très variable d'un patient à l'autre. Les populations de patients particulièrement à risque sont les patients cancéreux (20% de tous les cas de MTEV), les patients gravement malades admis aux soins intensifs (risque de MTEV accru de 33%, un délai d'instauration de la prophylaxie augmente encore le risque de 30%), et les patients ayant présenté un accident vasculaire cérébral avec parésie (1/6 de MTEV si aucune prophylaxie n'est mise en place). Chez les patients admis pour COVID-19, un risque accru de MTEV a également été observé. Les facteurs qui augmentent la probabilité de développer une MTEV sont l'âge > 60 ans, l'obésité, les antécédents de MTEV, une thrombophilie sous-jacente, l'immobilisation > 3 jours, l'infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque.

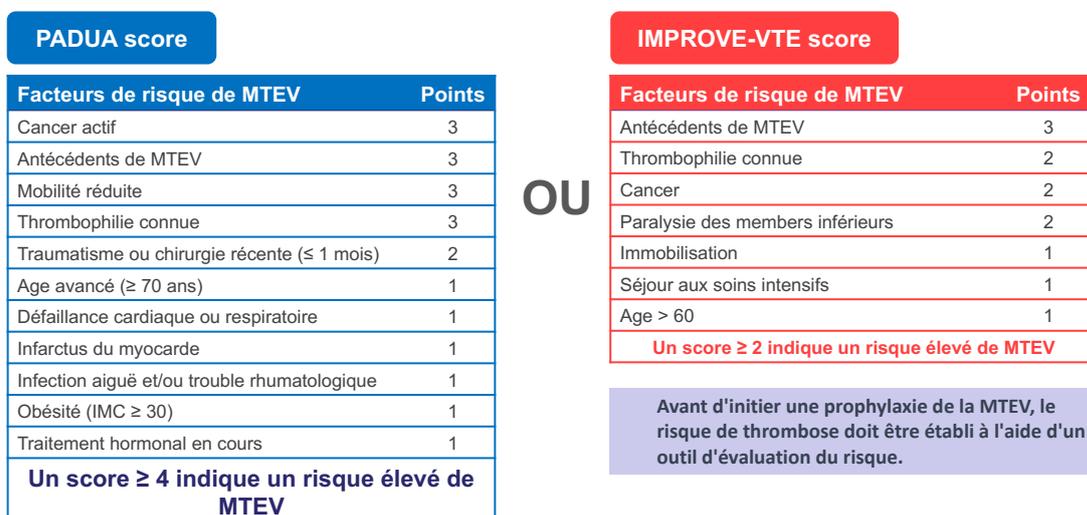
COMMENT AMÉLIORER LA PROPHYLAXIE ANTITHROMBOTIQUE CHEZ LES PATIENTS MÉDICAUX ?

Des audits mondiaux ont montré une sous-utilisation de la prophylaxie de la MTEV chez les patients hospitalisés, notamment médicaux. Les obstacles sont des préoccupations concernant un risque de saignement perçu comme plus élevé ou un risque de MTEV estimé inférieur à celui rapporté dans les essais cliniques.

Il est important d'identifier les patients à risque de développer une MTEV et candidats à une prophylaxie antithrombotique, ce qui nécessite une bonne définition et évaluation des risques. La mise en place de procédures d'évaluation systématique des risques de MTEV chez les patients médicaux et des protocoles de prescriptions clairs représentent une étape majeure pour limiter l'impact de la MTEV.

Le risque de thrombose pour chaque patient doit être établi, idéalement à l'aide d'un outil d'évaluation. De tels outils existent et leur utilisation doit être encouragée (PADUA Score, IMPROVE VTE-Score) (Figure 2). La prescription de médicaments antithrombotiques ne peut toutefois se faire sans une évaluation rigoureuse du risque de saignement (tel qu'en utilisant le score IMPROVE-BLEED Score). La décision d'initier une prophylaxie pharmacologique pour la MTEV devrait être basée sur une évaluation rigoureuse de la balance bénéfice-risque. Les outils de calcul pour l'évaluation des risques sont accessibles en ligne (<https://practical-haemostasis.com/>). Également, le risque thrombotique et hémorragique déterminé à l'admission de chaque patient doit être réévalué régulièrement compte tenu qu'il est susceptible d'évaluer tout au long du séjour hospitalier du patient.

FIGURE 2. OUTILS D'ÉVALUATION DU RISQUE THROMBOTIQUE CHEZ LES PATIENTS HOSPITALISÉS POUR AFFECTIONS MÉDICALES



Plusieurs méta-analyses ont évalué le rôle des anticoagulants dans la prévention de la MTEV parmi les patients médicaux. Une méta-analyse de 9 études randomisées publiée en 2007 comparant le traitement thromboprophylactique (HNF et HBPM) au placebo a montré une réduction de moitié de la fréquence des embolies pulmonaires, y compris les EPs mortelles et une tendance non significative à la réduction du risque de TVP symptomatique. Globalement, une augmentation non significative de 30% du risque de saignement majeur a été observée (6). Ces données même si anciennes soulignent l'importance d'une prévention de la MTEV parmi les patients médicaux. Même si les HBPMs sont le plus fréquemment utilisées dans ce contexte, le fondaparinux représente une alternative attractive.

LE FONDAPARINUX, UNE ALTERNATIVE SYNTHÉTIQUE AUX HÉPARINES

Le fondaparinux est apparenté aux héparines. Pour rappel, les héparines non fractionnées (HNF) et fractionnées dites aussi de bas poids moléculaire (HBPMs) sont des mucopolysaccharides (MPS) (glycosaminoglycans) naturels d'origine animale. La muqueuse intestinale du porc constitue actuellement la matière première à partir de laquelle ces MPS sont extraits et purifiés. Ces MPS sont soumis à des traitements physiques et chimiques et scindés en HNFs et HBPMs. Les HNFs se distinguent des HBPMs par leur taille (15.000 daltons pour les HNF versus 4300 à 6500 daltons pour les HBPMs). Quelle que soit la longueur des chaînes de MPS qui constituent les héparines, c'est via une séquence spécifique de 5 sucres (pentasaccharide) que les héparines (HNF et HBPM) se fixent à l'antithrombine (AT). Les héparines exercent leurs effets anticoagulants en

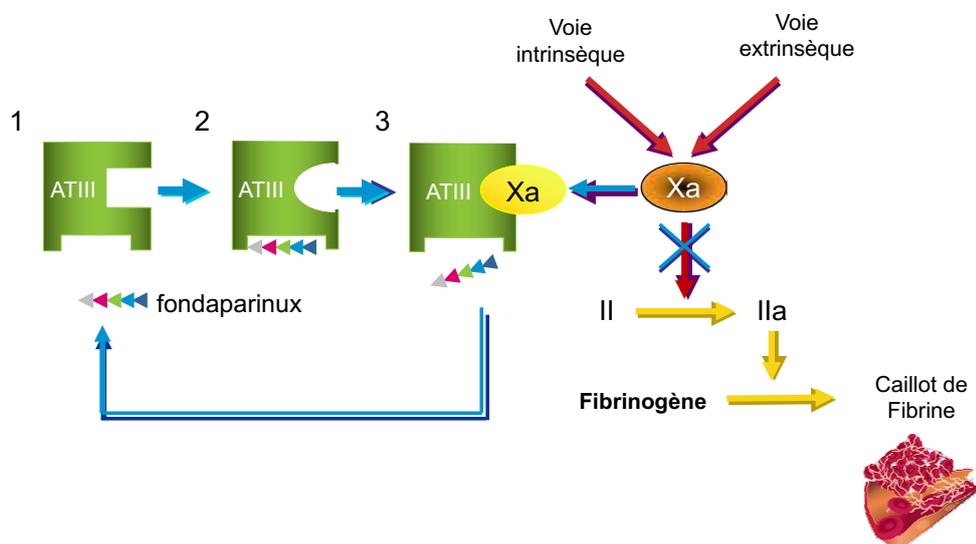
potentialisant l'action inhibitrice endogène de l'antithrombine vis-à-vis des Facteurs Xa et IIa (thrombine).

Le fondaparinux est composé de cinq unités de sucre, cette séquence étant dérivée de la portion de l'héparine qui se lie à l'antithrombine (Figure 3) (7,8). Ce pentasaccharide, est produit par synthèse chimique et non pas obtenu par extraction à partir de tissus animaux comme les héparines fractionnées et non fractionnées. En se fixant à l'antithrombine et en potentialisant son action, il inhibe spécifiquement le facteur Xa par le même mode d'action que les héparines. L'inhibition interrompt la cascade de la coagulation sanguine et inhibe à la fois la génération de thrombine, la conversion du fibrinogène en fibrine et la formation du thrombus. Le fondaparinux n'inactive pas la thrombine (FIIa).

Par rapport aux héparines (fractionnées ou non), un avantage potentiel du fondaparinux est que le risque de thrombopénie induite par l'héparine est substantiellement plus faible mais pas inexistant (9). Compte tenu de sa taille réduite, la probabilité de formation d'un néo-antigène avec le PF4 chargé négativement et à l'origine de la thrombopénie à l'héparine est très faible. Il n'est donc pas nécessaire de surveiller la numération plaquettaire même si une certaine vigilance s'impose.

Le fondaparinux est un anticoagulant injectable dans une seringue pré-remplie qui intègre un dispositif de sécurité pour prévenir les blessures par piqûre d'aiguille. Après administration sous-cutanée, la concentration sérique maximale est atteinte dans les 2 heures, et la demi-vie moyenne est de 17 heures lorsque la fonction rénale est normale. Il est donc administré une fois par jour. Pour la prophylaxie de la MTEV chez les patients médicaux, la dose est de 2,5 mg sc une fois par jour, pendant une période de traitement de 6 à 14 jours. Compte tenu de sa petite taille, cet anticoagulant est exclu-

FIGURE 3. FONDAPARINUX (PENTASACCHARIDE) : MODE D'ACTION



sivement éliminé par le rein. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 20-50 ml/min), la dose doit être réduite à 1,5 mg.

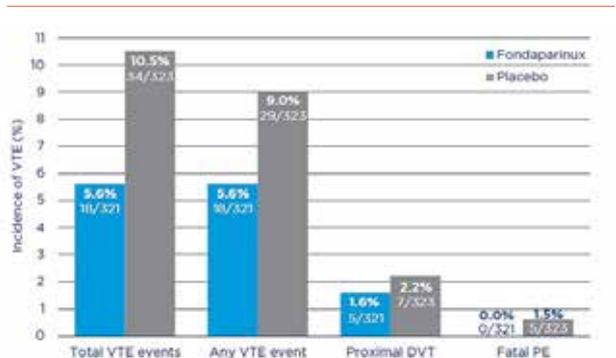
Les contre-indications au fondaparinux sont les suivantes : hémorragie active cliniquement significative, endocardite bactérienne aiguë, insuffisance rénale sévère, endocardite bactérienne aiguë, insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Le fondaparinux doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent un risque accru d'hémorragie, une numération plaquettaire < 50 000 mm³, une maladie gastro-intestinale ulcéreuse active, peu de temps après une chirurgie cérébrale, spinale ou ophtalmique, des thérapies concomitantes qui augmentent le risque d'hémorragie.

FONDAPARINUX ET PROPHYLAXIE DE LA MTEV CHEZ LES PATIENTS MÉDICALEMENT MALADES : L'ÉTUDE ARTEMIS

Le rôle du fondaparinux dans la prévention de la MTEV chez le patient médical a été exploré dans la cadre de l'étude ARTEMIS (Figure 4) (10), internationale multicentrique menée en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo. Dans cette étude, l'efficacité et la sécurité du fondaparinux (2,5 mg, par voie sous-cutanée, une fois par jour pendant 6 à 14 jours) ont été comparées à celles d'un placebo chez des patients plus âgés souffrant de d'affections médicales aiguës (839 patients au total). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la combinaison d'une TVP détectée par vélographie aux jours 6 à 15 et d'une MTEV symptomatique jusqu'au jour 15. Le prin-

FIGURE 4. ETUDE ARTEMIS : PRÉVENTION DE LA MTEV CHEZ LE PATIENT MÉDICAL



Etude ARTEMIS : Le fondaparinux réduit de moitié le taux de MTEV chez les patients âgés atteints de maladies médicales aiguës comparativement au placebo

cipal critère d'évaluation de la sécurité était l'hémorragie majeure (pendant le traitement et jusqu'à 2 jours après la fin du traitement). Les résultats de l'étude ont montré que le fondaparinux était efficace pour réduire l'incidence de la MTEV, avec une réduction du risque relatif de 46,7% par rapport au placebo (p=0,029). Aucune EP fatale n'est survenue dans le groupe fondaparinux contre 5 dans le groupe placebo. Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne les événements hémorragiques majeurs, qui se sont produits dans 0,2% des patients des deux groupes. Bien qu'il n'existe pas de données cliniques solides, on suppose également, sur une base biologique, que le risque de thrombocytopenie et d'ostéoporose avec le fondaparinux est plus faible qu'avec les héparines.

FONDAPARINUX ET GUIDELINES INTERNATIONALES

Les recommandations internationales soulignent le rôle du fondaparinux dans la prévention de la MTEV chez le patient médical (11,12). En effet, chez les patients médicaux gravement malades, les guidelines de la Société Américaine d'Hématologie (ASH) en 2018 recommandent l'utilisation d'une HNF, d'une HBPM ou du fondaparinux plutôt que de ne pas utiliser d'anticoagulant parentéral. Parmi ces anticoagulants, les guidelines suggèrent d'utiliser une HBPM ou le fondaparinux plutôt qu'une HNF. Ces recommandations s'appliquent également aux patients avec antécédent d'AVC qui reçoivent une prophylaxie de la MTEV. Pour les patients hospitalisés gravement malades et présentant un risque accru de thrombose, l'ACCP en 2012 recommande également une thromboprophylaxie anti-coagulante avec une HBPM, une HNF ou le fondaparinux

FONDAPARINUX ET HBPMs : UNE COHABITATION BIENVENUE

Il n'existe pas de données comparatives en termes de sécurité et d'efficacité entre le fondaparinux et les HBPMs pour la prophylaxie chez les patients médicalement malades, qu'il s'agisse d'études cliniques ou d'études en situation réelle. Plusieurs arguments suggèrent que le fondaparinux peut toutefois être considéré comme une alternative aux HBPMs.

L'utilisation du fondaparinux en Belgique était, compte tenu des conditions de remboursement, jusqu'à présent limitée aux patients atteints d'un syndrome coronarien aigu ou ayant développé une thrombophlébite veineuse superficielle. Depuis juin 2023, le fondaparinux 2,5 mg est remboursé pour toutes les indications du résumé des caractéristiques du produit (SmPC) dans la catégorie B, y compris la prévention de la MTEV après une intervention chirurgicale et la prévention de la MTEV chez les patients médicaux adultes immobilisés en raison d'une maladie aiguë.

Outre les données des études cliniques, plusieurs arguments plaident en faveur d'une utilisation plus large de cet anticoagulant. Les avantages en termes d'environnement et de fabrication sont évidents. Le fondaparinux est un produit synthétique. Le risque de pénurie est donc théoriquement moindre. La source animale des HBPMs, leur charge écologique, l'impact environnemental de l'élevage, le risque de variabilité de composition de lot à lot, d'éventuels problèmes d'approvisionnement et de pénurie, l'origine géographique des matières premières (pour certaines HBPMs) sont des éléments à prendre en compte. Des facteurs religieux et culturels pourraient également justifier la préférence exprimée par certains patients en faveur de cette molécule synthétique.

La disponibilité d'une dose fixe (2,5 mg dans une seringue pré-remplie) pourrait être interprétée comme une faiblesse par rapport aux HBPMs dont les posologies sont adaptées en fonction du jugement du médecin et des autres comorbidités. La validation et l'utilisation d'une dose unique devraient toutefois permettre une prise en charge plus harmonisée.

LE FONDAPARINUX, UN LARGE SPECTRE D'INDICATIONS

Le fondaparinux à la posologie de 2.5 mg/jour est aussi indiqué pour la prévention de la MTEV dans le décours de la chirurgie orthopédique lourde des membres inférieurs (arthroplastie hanche et genou, fracture de hanche) et après chirurgie abdominale chez les patients à risque élevée de MTEV, y compris la chirurgie bariatrique. Le fondaparinux n'a pas été validé pour la prévention de la MTEV faisant suite à une immobilisation (post-traumatique sans geste chirurgical par exemple) (13).

Le fondaparinux 2.5 mg est indiqué dans le traitement des adultes souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) chez qui une intervention coronarienne percutanée (PCI) urgente n'est pas indiquée, et pour l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI) chez les adultes qui sont traités avec des thrombolytiques ou qui doivent

initialement ne recevoir aucune autre forme de thérapie de reperfusion.

Le fondaparinux à la posologie de 5, 7,5 ou 10 mg est également indiqué pour le traitement aigu de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire sans instabilité hémodynamique et sans indication de thrombolyse ou de thrombectomie, y compris chez les patients obèses moyennant une majoration de la posologie (10 mg/jour) (14,15).

Il est également le seul anticoagulant validé pour le traitement des adultes présentant une thrombose veineuse superficielle aiguë symptomatique spontanée isolée des membres inférieurs, la posologie et la durée d'utilisation ayant été validées dans le cadre de l'étude CALISTO (posologie recommandée de 2.5 mg pour une durée de 30 à 45 jours) (16).

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Le fondaparinux représente un anticoagulant original, apparenté aux héparines par sa structure pentasaccharidique et son mode d'action indirecte médiée par l'antithrombine. Il s'en différencie par son origine synthétique, sa taille réduite, son inhibition ciblée du Facteur Xa et un potentiel très faible de se lier au PF4 et d'induire une thrombopénie.

Largement validé dans de nombreuses indications, cet anticoagulant s'impose comme une alternative aux HBPMs, en particulier chez les patients admis pour une affection médicale aiguë, à risque de MTEV et candidats à une thromboprophylaxie.

Au-delà de cette indication, le fondaparinux a démontré son efficacité dans la prévention de la MTEV en chirurgie orthopédique lourde et abdominale de même que dans la prise en charge des syndromes coronariens. A dose thérapeutique, le fondaparinux a démontré son efficacité dans le traitement aigu de la TVP et de l'EP.

Il semble important que le corps médical se familiarise avec cet anticoagulant synthétique qui peut se substituer aux HBPMs dans plusieurs indications.

RÉFÉRENCES

1. Miao B, Chalupadi B, Clark B, Descoteaux A, Huang D, Ilham S *et al.* Proportion of US Hospitalized Medically Ill Patients Who May Qualify for Extended Thromboprophylaxis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019; 25:1076029619850897.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG *et al.* Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007; 98(4):756-764.
3. Dobesh PP, Ahuja T, Davis GA, Fatodu H, Francis WH, Hull FP *et al.* Venous thromboembolism in acute medically ill patients: identifying unmet needs and weighing the value of prophylaxis. *Am J Manag Care.* 2018; 24(22 Suppl):S468-S474.
4. Skeik N, Westergard E. Recommendations for VTE Prophylaxis in Medically Ill Patients. *Ann Vasc Dis.* 2020; 13(1):38-44.
5. Spyropoulos AC, Raskob GE. New paradigms in venous thromboprophylaxis of medically ill patients. *Thromb Haemost.* 2017; 117(9):1662-1670.
6. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med.* 2007; 146(4):278-288.
7. Bauersachs RM. Fondaparinux Sodium: Recent Advances in the Management of Thrombosis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2023; 28:10742484221145010.
8. Turpie AG. Fondaparinux: a Factor Xa inhibitor for antithrombotic therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2004; 5(6):1373-1384.
9. Warkentin TE. Fondaparinux: does it cause HIT? Can it treat HIT? *Expert Rev Hematol.* 2010; 3(5):567-581.
10. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W *et al.* Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2006; 332(7537):325-329.
11. Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA *et al.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv.* 2018; 2(22):3198-3225.
12. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA *et al.* Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl):e195S-e226S.
13. EMA European Public Assessment Report (EPAR) Summary of Product Characteristics for Arixtra. 2023. RefType: Online Source
14. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F *et al.* Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2004; 140(11):867-873.
15. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F *et al.* Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003; 349(18):1695-1702.
16. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B *et al.* Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med.* 2010; 363(13):1222-1232.

Conflits d'intérêt

L'auteur déclare avoir perçu des honoraires de consultance pour participation à des Advisory Boards et/ou la rédaction d'articles scientifiques des sociétés Daiichi-Sankyo, Bayer, Pfizer, BMS, Sanofi-Aventis, Boehringer-Ingelheim, Léo Pharma et Viatrix. Cet article est sponsorisé par Viatrix.

CORRESPONDANCE

Pr Cédric Hermans
MD, PhD, FRCP (Lon, Edin)
Professeur Ordinaire Clinique
Head Haemostasis and Thrombosis Unit
Haemophilia Clinic
Division of Haematology
St-Luc University Hospital
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Brussels
BELGIUM
Tel : +32-2-764-17-85 (Direct line)
+ 32-2-764-17-40 (Secretary)
Fax : +32-2-764-89-59
E-mail : cedric.hermans@uclouvain.be
E-mail (bis) : hermans.cedric@gmail.com

RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT: Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT:** Shingrix, poudre et suspension pour suspension injectable. Vaccin zona (recombinant, avec adjuvant). EU/1/18/1272/001. Classe pharmacothérapeutique: Vaccins, vaccins varicelle zona, code ATC: J07BK03. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Après reconstitution, une dose (0,5 mL) contient: Antigène glycoprotéine E^{2,3} du Virus Varicelle-Zona¹: 50 microgrammes - ¹ Virus Varicelle-Zona = VZV (Varicella Zoster Virus) - ² avec adjuvant AS01_B contenant: - extrait de plante *Quillaja saponaria* Molina, fraction 21 (QS-21): 50 microgrammes. - 3-O-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL) issu de *Salmonella minnesota*: 50 microgrammes. - ³ glycoprotéine E (gE) produite à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Poudre et suspension pour suspension injectable. La poudre est blanche. La suspension est un liquide opalescent, incolore à brunâtre pâle. **Indications thérapeutiques:** Shingrix est indiqué dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) chez: • les adultes de 50 ans ou plus; • les adultes de 18 ans ou plus, présentant un risque accru de zona. Shingrix doit être administré selon les recommandations officielles. **Posologie et mode d'administration:** **Posologie:** Le schéma de primovaccination comprend deux doses de 0,5 mL chacune: une dose initiale suivie d'une seconde dose administrée 2 mois plus tard. Si une flexibilité dans le schéma vaccinal est nécessaire, la seconde dose peut être administrée entre 2 et 6 mois après la première dose. Pour les sujets qui sont ou pourraient devenir immunodéficients ou immunodéprimés en raison d'une maladie ou d'un traitement, et qui pourraient bénéficier d'un schéma vaccinal raccourci, la deuxième dose peut être administrée 1 à 2 mois après la dose initiale. La nécessité de doses de rappel après la primovaccination n'a pas été établie. Shingrix peut être administré selon le même schéma vaccinal chez les personnes ayant antérieurement reçu un vaccin vivant atténué contre le zona. Shingrix n'est pas indiqué dans la prévention de la primo-infection par la varicelle. **Population pédiatrique:** La tolérance et l'efficacité de Shingrix chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** L'administration doit être faite par voie intramusculaire uniquement et de préférence dans le muscle deltoïde. **Contre-indications:** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **Effets indésirables:** **Résumé du profil de sécurité:** Chez les adultes âgés de 50 ans et plus, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient: douleur au site d'injection (68,1 % toutes intensités confondues /dose; 3,8 % d'intensité sévère/dose), myalgie (32,9 % toutes intensités confondues /dose; 2,9 % d'intensité sévère /dose), fatigue (32,2 % toutes intensités confondues /dose; 3,0 % d'intensité sévère/dose) et céphalées (26,3 % toutes intensités confondues /dose; 1,9 % d'intensité sévère /dose). La plupart de ces effets étaient de courte durée (durée médiane de 2 à 3 jours). Les effets indésirables rapportés comme sévères ont duré 1 à 2 jours. Chez les adultes âgés de 18 ans et plus, qui sont immunodéficients ou immunodéprimés en raison d'une maladie ou d'un traitement, le profil de tolérance était comparable à celui observé chez les adultes âgés de 50 ans et plus. Il existe des données limitées chez les adultes âgés de 18 à 49 ans à risque accru de zona qui ne sont pas immunodéprimés. Dans l'ensemble, l'incidence de certains effets indésirables était plus élevée dans les groupes d'âge plus jeunes: - études chez des adultes immunodéprimés âgés de 18 ans et plus (analyse groupée): l'incidence de la douleur au site d'injection, de la fatigue, des myalgies, des céphalées, des frissons et de la fièvre était plus élevée chez les adultes âgés de 18 à 49 ans par rapport à ceux âgés de 50 ans et plus. - études chez des adultes âgés de 50 ans et plus (analyse groupée): l'incidence des myalgies, de la fatigue, des céphalées, des frissons, de la fièvre et des symptômes gastro-intestinaux était plus élevée chez les adultes âgés de 50 à 69 ans par rapport à ceux âgés de 70 ans et plus. **Tableau listant des effets indésirables:** Le profil de tolérance présenté ci-dessous est basé sur une analyse groupée des données issues d'études cliniques contrôlées versus placebo chez 5 887 adultes âgés de 50 à 69 ans et chez 8 758 adultes de 70 ans ou plus. Dans les études cliniques menées chez des adultes immunodéprimés âgés de 18 ans et plus (1587 sujets), le profil de tolérance est comparable aux données présentées dans le tableau 1 ci-dessous. Les effets indésirables rapportés durant la surveillance après commercialisation sont présentés ci-dessous également. Les effets indésirables rapportés sont classés selon les fréquences suivantes: 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). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Tableau 1: Effets Indésirables: Classe de systèmes d'organes¹:** Affections hématologiques et du système lymphatique **Fréquence:** Peu fréquent **Effets indésirables:** Lymphadénopathie • **Classe de systèmes d'organes¹:** Affections du système immunitaire **Fréquence:** Rare **Effets indésirables:** Réactions d'hypersensibilité incluant éruption cutanée, urticaire, angio-œdème² • **Classe de systèmes d'organes¹:** Affections du système nerveux **Fréquence:** Très fréquent **Effets indésirables:** Céphalées • **Classe de systèmes d'organes¹:** Affections gastro-intestinales **Fréquence:** Très fréquent **Effets indésirables:** Symptômes gastro-intestinaux (incluant nausées, vomissements, diarrhée et/ou douleur abdominale) • **Classe de systèmes d'organes¹:** Affections musculo-squelettiques et systémiques **Fréquence:** Très fréquent **Effets indésirables:** Myalgie - **Fréquence:** Peu fréquent **Effets indésirables:** Arthralgie • **Classe de systèmes d'organes¹:** Troubles généraux et anomalies au site d'administration **Fréquence:** Très fréquent **Effets indésirables:** Réactions au site d'injection (telles que douleur, rougeur, gonflement), fatigue, frissons, fièvre - **Fréquence:** Fréquent **Effets indésirables:** Prurit au site d'injection, malaise • ¹ Selon la terminologie MedDRA (medical dictionary for regulatory activities) - ² Effets indésirables rapportés de façon spontanée. **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 le système national de déclaration: **Belgique:** Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97 - 1000 Bruxelles - Madou - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé - Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgique. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE:** 12/2022 (v7). **MODE DE DÉLIVRANCE:** Sur prescription médicale.

Prix public €162,34



SHINGRIX
VACCIN ZONA
(RECOMBINANT, AVEC ADJUVANT)

NOUVEAU: Remboursé à partir du 1^{er} novembre 2023

QUI EST ÉLIGIBLE POUR UN REMBOURSEMENT ?

Le bénéficiaire est âgé de **18 ans ou plus** et répond à au moins une des conditions suivantes:¹



Être atteint d'une **malignité hématologique** ou d'une tumeur maligne et avoir suivi un **traitement actif** au cours des **5 dernières années précédant la première administration** de cette spécialité ;

HIV

Être infecté par le **virus de l'immunodéficience humaine (VIH)** ;



Avoir subi une greffe de **cellules souches hématopoïétiques** ou une greffe d'organe ou être candidat pour une greffe.

Shingrix est indiqué dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) chez:²

- les adultes de 50 ans ou plus;
- les adultes de 18 ans ou plus, présentant un risque accru de zona.

Shingrix doit être administré selon les recommandations officielles.²

Références: 1. <https://webapps.riziv-inami.fgov.be/SSPWebApplicationPublic/fr/Public/ProductSearch> (Dernière consultation: Novembre 2023) - 2. Shingrix SmPC.

ER: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming 20, 1300 Wavre Belgium
PM-BE-SGX-ADVR-230005 - Novembre 2023

GSK

Nouveautés en vaccinologie*

Julien De Greef

Innovations in vaccinology

Several new vaccines have recently been developed, some of which are now available on the Belgian market. This article presents an overview of new vaccines against pneumococcus, respiratory syncytial virus, influenza, shingles and dengue fever. Vaccine advances against malaria are also discussed.

KEYWORDS

Vaccination, pneumococcus, respiratory syncytial virus, influenza, shingles, dengue, malaria

Plusieurs nouveaux vaccins ont été développés récemment et certains sont désormais disponibles sur le marché belge. Cet article présente une synthèse à propos des nouveaux vaccins contre le pneumocoque, le virus respiratoire syncytial, la grippe, le zona, la dengue. Les progrès vaccinaux contre la malaria sont aussi abordés.

VACCINATION CONTRE LE PNEUMOCOQUE

Deux nouveaux vaccins conjugués (PCV) sont actuellement disponibles en prévention de l'infection à pneumocoque (conjugué 20 valent, PCV20 - Apexnar® et conjugué 15 valent, PCV15 - Vaxneuvance®). Deux plus anciens vaccins (conjugué 13 valent, PCV13 - Prevenar 13®, et vaccin polysaccharidique non conjugué 23 valent, PPV23 - Pneumovax 23®) sont toujours disponibles, mais leur place est amenée à progressivement significativement se réduire. Le principe des vaccins conjugués est d'utiliser des composants polysaccharidiques de la capsule liés (conjugués) à des protéines, ce qui permet d'induire une réponse impliquant les lymphocytes T, qui est de manière générale à la fois plus robuste et plus durable, et induit un effet sur le portage bactérien grâce à la stimulation de l'immunité muqueuse (1). Grâce à ce dernier avantage, la vaccination offre un bénéfice à l'échelle de la population, bien qu'un phénomène de remplacement des souches couvertes par les vaccins par les souches non couvertes se produise dans une certaine mesure.

En 2021, les vaccins PCV13, PCV15, PCV20, PPV23 contenaient respectivement 34,4%, 40,3%, 66,6% et 72,1% des sérotypes provenant d'isolats issus de maladies invasives à pneumocoque chez les adultes de ≥16 ans en Belgique (2).

Les données les plus probantes quant au bénéfice de la vaccination par vaccin conjugué contre le pneumocoque

proviennent de l'étude CAPITA, dans laquelle le vaccin PCV13 offrait chez les 65 ans et plus, par rapport à un placebo, une protection de 75% contre les maladies invasives à pneumocoque des sérotypes vaccinaux, et d'environ 45% contre les pneumonies communautaires à pneumocoque des sérotypes vaccinaux (3). Concernant les nouveaux vaccins PCV15 et PCV 20, on ne dispose actuellement pas d'étude d'efficacité clinique, mais bien de données d'immunogénicité obtenues au terme d'essais de phase III. En résumé, la vaccination par le PCV15 a démontré une réponse en anticorps fonctionnels non-inférieure à celle du PCV13 (pour les sérotypes communs aux deux vaccins). Lorsqu'elle était suivie du PPV23, la réponse était globalement comparable (ou supérieure, pour certains sérotypes communs) à celle du PCV13 suivi du PPV23. Pour le PCV20, comparé au schéma PCV13 suivi du PPV23 chez les plus de 60 ans, les taux d'anticorps fonctionnels étaient non-inférieurs à ceux pour les sérotypes communs avec PCV13, et non inférieurs pour ceux communs avec PPV23, sauf le sérotype 8 mais pour lequel la réponse semblait tout de même bonne. Il a également été démontré que la réponse au PCV13 était inférieure chez les patients pré-vaccinés 1 à 5 ans auparavant par PPV23 par rapport à ceux pré-vaccinés par PCV13 (4).

La place de la vaccination antipneumococcique chez l'enfant ne sera pas revue dans ce paragraphe.

MOTS-CLÉS ► Vaccination, pneumocoque, virus respiratoire syncytial, grippe, zona, dengue, malaria

* Conférence donnée lors du Congrès UCLouvain-ECU-CAMG du 25/11/2023

Chez l'adulte, la vaccination est recommandée (2) :

- I) chez les adultes à risque spécifiquement accru d'infection pneumococcique (trouble immunitaire congénital ou acquis, y compris VIH, asplénie, drépanocytose, hémoglobinopathie, fuite de liquide céphalo-rachidien, implant cochléaire)
- II) chez les adultes avec co-morbidités chroniques cardiaques, pulmonaires, hépatiques, rénales, neurologiques, diabétiques, ou chez les fumeurs.
- III) Chez les adultes de 65 ans et plus, même en bonne santé.

Les schémas de vaccination proposés en Belgique selon le patient et les antécédents de vaccination basés sur l'avis du CSS sont détaillés dans la table 1. Notons que les recommandations américaines accordent une place au vaccin PCV20 même en cas de vaccination préalable par PCV13 (5).

Les critères de remboursement de l'INAMI pour le PCV20 diffèrent cependant, puisqu'il n'est accordé aux adultes qu'entre 65 et 80 ans n'ayant pas été préalablement vaccinés (sauf PPV23) et qui en plus présentent au moins une des comorbidités mentionnées au point II). Un avantage du vaccin PCV20 est sa simplicité d'administration (une dose) et son coût inférieur aux combinaisons de vaccins conjugués puis polysaccharidiques.

TABLEAU 1. SCHÉMAS DE VACCINATION CONTRE LE PNEUMOCOQUE PROPOSÉS PAR LE CSS

Catégorie	Primovaccination	Déjà vacciné par PPV23 uniquement	Déjà vacciné par PCV13	Revaccinations
16-85 ans, risque accru	PCV20 (alternative : PCV15 puis PPV23 après ≥ 8 semaines)	PCV20 (minimum 1 an après PPV23)	PPV23 (minimum 8 semaines après PCV13) ⁱ	PPV23 tous les 5 ans
50-85 ans avec comorbidité	PCV20 (alternative : PCV15 puis PPV23 après ≥ 8 semaines)	PCV20 (minimum 1 an après PPV23)	PPV23 (minimum 8 semaines après PCV13) ⁱ	PPV23 une seule dose après 5 ans (envisager autres rappels si comorbidité grave)
65-85 ans en bonne santé	PCV20 unique (alternative : PCV15 puis PPV23 après ≥ 1 an)	PCV20 unique (minimum 1 an après PPV23)	PPV23 unique (minimum 1 an semaines après PCV13) ⁱ	Non recommandé
> 85 ans	A envisager sur base individuelle suivant schéma « 65-85 ans en bonne santé »			

ⁱ: les recommandations américaines (ACIP⁵) proposent (alternativement au PPV23) d'administrer le PCV20 : I) minimum 1 an après PCV13 ; ou II) en cas de vaccination préalable par PCV13 + PPV23, minimum 5 ans après le dernier vaccin (cette revaccination par PCV20 est optionnelle si le PPV23 a été reçu à 65 ans ou plus).

VACCINATION CONTRE LE RSV

Initialement surtout reconnue chez l'enfant, la morbi-mortalité induite chez l'adulte par le virus respiratoire syncytial (RSV) est de mieux en mieux connue, en particulier chez les patients fragiles (immunodéficience, maladies pulmonaires, cardiaques, rénales chroniques, diabète, obésité, patients institutionnalisés). Il a été rapporté qu'un quart à un tiers des personnes âgées infectées par le RSV devaient être hospitalisées et 5% étaient hospitalisées aux soins intensifs (6). En Belgique, l'étude du réseau hospitalier sentinelle a démontré que avant 2021, 7,3% des patients de 65 ans et plus admis pour infection respiratoire aiguë sévère étaient infectées par le RSV, avec un taux de létalité de 11,3% (7). En Europe, 92% des adultes hospitalisés pour le RSV avaient plus de 65 ans (8). Il est important de noter que la pandémie COVID et les mesures sanitaires prises en réponse ont profondément modifié l'épidémiologie et la saisonnalité du RSV (survenue de plusieurs pics,

retardés par rapport aux pics automnaux habituellement décrits), et il est difficile de prédire comment les choses évolueront.

De nombreuses années de recherche furent nécessaires à la découverte d'un vaccin efficace contre le RSV. Dans les années 1960, les premiers essais furent infructueux, avec notamment la survenue d'infections plus sévères (*vaccine enhanced disease*) lors d'essais d'un vaccin inactivé au formol (9). Finalement, c'est la compréhension de l'immunogénicité de la glycoprotéine de fusion F dans sa forme pré-fusion, plutôt que post-fusion, qui permit un bond en avant.

3 vaccins ont récemment montré des résultats favorables : le vaccin RSVPreF (Abrysvo[®]), le vaccin RSVPreF3 (Arexvy[®]) et le vaccin mRNA-1345 (produit par Moderna[®]). Les deux premiers sont des vaccins à sous-unité protéique recombinante, respectivement sans et avec adjuvant (même adjuvant que le Shingrix[®]), le troisième est un vaccin à ARNm,

sur le même principe que les vaccins COVID à ARNm. Les deux premiers ont été approuvés par l'EMA durant l'été 2023 tandis que le troisième est actuellement en cours d'évaluation par celle-ci et l'homologation pourrait intervenir fin 2023 ou début 2024. A l'heure d'écrire ces lignes, seul le vaccin Arexvy® est disponible sur le marché belge. Il s'administre en une seule injection IM. Le vaccin Abrysvo® est attendu pour mi-décembre 2023.

Les vaccins Abrysvo® et Arexvy® ont montré des efficacités vaccinales de respectivement de 67 et 83% pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures associées au RSV, chez les adultes de 60 ans et plus (10,11). Il est important de noter que ces efficacités ne peuvent être directement comparées puisque les vaccins n'ont pas été évalués directement l'un par rapport à l'autre. L'efficacité semblait encore meilleure dans ces études pour les infections définies comme sévères - mais celles-ci n'étaient pas définies comme la survenue d'une forme menant à l'hospitalisation ou la mortalité, ce qui est l'une des limitations des études. Parmi les autres limitations des études, mentionnons le fait que la majorité des patients avaient moins de 70 ans et étaient assez peu comorbides, et le fait que le suivi était limité dans le temps. De manière intéressante, pour le vaccin Arexvy®, une seconde dose un an après la première n'apportait pas de bénéfice de protection. On note une efficacité vaccinale qui semble persister lors de la seconde saison de suivi; des données à plus long terme ne sont pas encore disponibles. De plus, aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'usage des vaccins contre le RSV chez les immunodéprimés. Les études n'ont à ce jour pas montré de signal de sécurité inquiétant. Des études en conditions de vie réelle font défaut vu l'homologation récente des vaccins. Sur base des données disponibles, il a été estimé que l'administration de 1 million de doses de vaccin Arexvy® permettraient de prévenir, en deux saisons, 3190 hospitalisations et 155 décès aux USA chez les plus de 60 ans (12).

Actuellement, compte tenu de ces données limitées, tout particulièrement chez les patients fragiles, le CSS conclut que la vaccination peut être proposée sur une base individuelle aux patients à risque élevé âgés de plus de 60 ans et présentant au moins un facteur de risque d'une maladie grave due au RSV, une recommandation proche des recommandations américaines (7,12). En Grande-Bretagne, la vaccination est proposée à tous au-delà de 75 ans (13). A l'heure actuelle, aucun remboursement n'est prévu pour le vaccin.

Notons aussi que la vaccination contre le RSV suscite de l'intérêt chez la femme enceinte, pour protéger le nourrisson contre la bronchiolite. Le vaccin Abrysvo® a démontré une efficacité dans la prévention des infections sévères des voies respiratoires inférieures liées au RSV lorsqu'il était administré chez les femmes enceinte entre la 24^e et la 36^e semaine (14). Néanmoins, la place du vaccin

dans le contexte de la grossesse reste actuellement discutée, notamment parce que d'autres stratégies de prévention tels les anticorps monoclonaux ont été développées et seront prochainement disponibles, et que la place relative de l'une ou l'autre méthode de prévention est difficile à définir. A l'heure d'écrire ces lignes, le vaccin Abrysvo® n'est pas indiqué chez la femme enceinte.

VACCINATION CONTRE LA GRIPPE

En plus de la mise à jour annuelle de la composition du vaccin antigrippal en fonction des sous-types attendus selon les prévisions de l'OMS, un vaccin fortement dosé (Efluelda®) est disponible depuis la saison 2022-2023. Tout comme les vaccins classiques à dose standard, il s'agit d'un vaccin inactivé qui couvre 4 sérotypes, mais il contient une dose majorée de 60 µg d'antigène par souche de virus grippal, au lieu de 15 µg. Il faut noter que les vaccins contre la grippe de type vaccin inactivé adjuvanté, vaccin recombinant, et vaccin vivant, disponibles notamment aux USA, ne sont pas sur le marché belge.

En raison de la diminution de la réponse vaccinale avec l'âge, alors que les personnes âgées paient le plus lourd tribut à la grippe, le vaccin fortement dosé a été spécifiquement étudié chez les personnes âgées, et semble particulièrement indiqué à partir de 65 ans. Une étude cluster-randomisée a ainsi montré un bénéfice modéré mais significatif de la dose élevée par rapport à la dose standard (OR de 0,873, IC à 95% de 0,776-0,982) sur le risque d'hospitalisation pour tableau grippal ou respiratoire aigu (15). D'autres études tendent à montrer un bénéfice du vaccin fortement dosé en terme de réduction des infections et des complications chez les plus de 65 ans (16,17).

Depuis le 1^{er} décembre 2023, le remboursement du vaccin a été élargi par l'INAMI : il concerne désormais toutes les personnes de ≥ 75 ans, en plus des personnes de ≥ 65 ans qui séjournent dans un établissement de soins résidentiel (comme par exemple maison de repos et de soins, centre de convalescence, centre de jour...). Notons enfin que le CSS n'a pas encore défini la place précise et les indications exactes de ce vaccin en Belgique (18).

VACCINATION CONTRE LE ZONA

Approuvé en mars 2018 par l'EMA, un vaccin recombinant non-vivant, avec adjuvant (Shingrix®) est disponible sur le marché belge depuis fin 2020. Il s'administre en deux doses séparées de deux mois. Un schéma accéléré (2 doses à 1 mois d'intervalle) est possible lorsque l'on souhaite offrir une protection plus rapide au patient (en particulier avant une immunodépression). Précédemment, un vaccin vivant atténué (Zostavax®) était disponible, mais son effi-

cacité était significativement moindre, et il a été retiré du marché belge.

Il faut distinguer les vaccins destinés à la prévention du zona, qui font l'objet de ce paragraphe, des vaccins développés pour la prévention de la varicelle (Varilrix® et Varivax®), qui sont des vaccins vivants atténués et sont recommandés en Belgique uniquement à l'échelle individuelle, notamment chez les sujets (adultes, femmes avec désir de grossesse, avec projet d'immunosuppression) à risque de varicelle grave et non immunisés (19). Ces derniers ne seront pas détaillés dans ce chapitre.

Le vaccin Shingrix® a été largement étudié dans les populations d'adultes immunocompétents de plus de 50 ans. Deux larges études randomisées et contrôlées regroupant près de 30.000 participants ont mis en évidence une efficacité vaccinale pour la prévention du zona de 97% à un peu plus de 3 ans chez les plus de 50 ans et de 91% chez les plus de 70 ans (20,21). Une étude de suivi à plus de 7 ans a montré un maintien d'un niveau élevé de protection, qui semblait se stabiliser et ne plus décroître au cours de la 6^e et 7^e année autour de 85%. Au total il a été calculé sur base de ces données qu'il faut vacciner 23,4 personnes pour prévenir un zona sur la période de suivi de 7 ans (22). La protection contre la névralgie post-herpétique, complication la plus fréquente du zona, a également été démontrée, mesurée aux alentours de 90% à 3 ans.

Le vaccin Shingrix® a aussi été largement étudié (immunogénicité, réactogénicité, sécurité) sur de larges cohortes de patients immunodéprimés (plusieurs études randomisées contrôlées dans les contextes d'autogreffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH), d'hémopathies malignes, de greffe rénale et de cancer solide). Toutes ces études ont démontré que le vaccin prodiguait une forte réponse immunitaire (23-26). L'une des études s'intéressait également à la réponse clinique, dans le contexte des autogreffes, et démontrait une efficacité vaccinale de près de 70% (23).

Enfin, il faut savoir que tant chez les immunocompétents que les immunodéprimés, les données de cohortes menées en conditions de vie réelle ont globalement confirmé le niveau d'efficacité démontré dans les RCT.

Le CSS recommande la vaccination par le Shingrix® pour les adultes immunocompétents de 60 ans et plus, et pour les immunodéprimés de cause médicamenteuse (y compris patients sous inhibiteurs de JAK) ou autre, âgés de 16 ans ou plus (27).

Récemment, le remboursement du Shingrix® par l'INAMI a été accordé pour les personnes âgées de 18 ans ou plus et présentant au moins une des conditions suivantes : cancer solide ou hémopathie maligne traitée endéans les 5 ans; infection par le VIH; antécédent de greffe d'organe ou de CSH, ou patient candidat pour une greffe.

VACCINATION CONTRE LA DENGUE

La dengue est une arbovirose pouvant parfois s'avérer sévère, dont l'incidence augmente actuellement en raison du changement climatique (28). La zone d'endémicité (Asie du Sud-Est, du Sud, Amérique latine, et également Afrique) est également en extension pour la même raison, et des cas de transmission sporadiques dans le Sud de l'Europe sont maintenant rapportés. Néanmoins, actuellement, les hospitalisations restent rares chez les voyageurs (29). Le risque de dengue sévère (fièvre hémorragique ou syndrome du choc lié à la dengue) augmente de manière nette en cas de réinfection par un autre sérotype, d'un facteur estimé entre 2 et 7, pour atteindre 2 à 4% (30). La raison en est un phénomène de *antibody-dependent enhancement (ADE) of disease*: une infection offre une protection à long-terme contre une réinfection par le même sérotype; par contre, une infection par un autre sérotype induit la présence d'anticorps non-neutralisants. Ceux-ci ne neutralisent pas le virus, mais s'y fixent et forment un complexe virus-anticorps qui favorise l'entrée du virus en intracellulaire et augmente le risque de tempête cytokinique.

Un vaccin efficace (Qdenga®) a été développé contre la dengue et est approuvé par l'EMA depuis décembre 2022 et disponible en Belgique depuis mars 2023. Le vaccin Qdenga® est un vaccin vivant atténué, qui est donc contre-indiqué en cas d'immunodéficience. Il est basé sur le sérotype 2 de la dengue (DENV-2) sur lequel ont été ajoutés des gènes pour des protéines des DENV-1, DENV-3 et DENV-4. Il s'administre en deux injections séparées de 3 mois.

Le vaccin a été étudié enfants de plus de 4 ans et les adolescents et a démontré un important effet protecteur tant sur les dengues confirmées que les hospitalisations pour dengue (31,32). Néanmoins, il faut noter que l'efficacité vaccinale contre les infections était variable selon le statut sérologique pour la dengue (donc selon que l'on avait déjà été infecté préalablement), et selon le sous-type: efficacité meilleure pour les séropositifs, et pour le DENV-2; l'efficacité n'était pas démontrée pour DENV-4 et chez les séronégatifs pour DENV-3 (bien qu'elle ne puisse pour autant être exclue, en raison du nombre faible évalué). L'étude n'a pas montré de risque d'ADE lié à la vaccination, mais le recul étant limité, la prudence reste de mise, surtout chez les séronégatifs; dans le cas d'un précédent vaccin contre la dengue (Dengvaxia®) – qui ne fut jamais commercialisé en Belgique – on avait démontré quelques années après sa mise sur le marché un risque majoré de dengue sévère. Chez les adultes (18-60 ans), l'efficacité de Qdenga® a été déduite d'une étude d'immunogénicité.

Pour ces différentes raisons, le CSS a émis un avis prudent et réservé quant aux indications vaccinales, qui rejoint celui émis par d'autres pays: le vaccin Qdenga® est recommandé pour les résidents, les voyageurs qui prévoient un

séjour de plus de 4 semaines, ou les voyageurs fréquents, âgés de plus de 4 ans, à condition d'avoir eu une dengue auparavant et de recevoir le schéma complet de 2 doses avant le départ. Selon les données à venir, l'avis pourrait être mis à jour (33).

VACCINATION ANTIMALARIQUE

De nombreux efforts sont mis en œuvre pour développer un vaccin antimalarique, avec plusieurs cibles potentielles à différents stades de la réplication du parasite (34). Le seul

vaccin actuellement distribué est le vaccin RTS,S (produit par GSK®) qui cible les sporozoïtes et, administré à des enfants en bas âge, offre une protection modérée, de l'ordre de 50% la première année, qui diminue par la suite (35). Bien que pouvant sembler modeste, cette efficacité permet de sauver de nombreuses vies lorsque la vaccination est appliquée à large échelle dans des pays à haute endémicité. Compte tenu de la protection limitée, ce vaccin n'est pas envisagé comme mesure de protection du voyageur, pour lequel l'on cherche une haute protection individuelle plutôt qu'un bénéfice à l'échelle de la santé publique.

RÉFÉRENCES

- Rappuoli R, De Gregorio E, Costantino P. On the mechanisms of conjugate vaccines. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116(1):14-16.
- Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination antipneumococcique (adultes). Bruxelles: CSS; 2022. Avis n° 9674.
- Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, *et al.* Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1114-1125.
- Cannon K, Elder C, Young M, *et al.* A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2021;39(51):7494-7502.
- Kobayashi M, Pilišvili T, Farrar JL, *et al.* Pneumococcal Vaccine for Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023. *MMWR Recomm Rep*. 2023;72(3):1-39.
- Nguyen-Van-Tam JS, O'Leary M, Martin ET, *et al.* Burden of respiratory syncytial virus infection in older and high-risk adults: a systematic review and meta-analysis of the evidence from developed countries. *Eur Respir Rev*. 2022;31(166).
- Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre le VRS (adultes). Bruxelles: CSS; 2023. Avis n° 9725.
- Osei-Yeboah R, Spreewenbergh P, Del Riccio M, *et al.* Estimation of the number of RSV-associated hospitalisations in adults in the European Union. *J Infect Dis*. 2023.
- Openshaw PJM, Chiu C, Culley FJ, Johansson C. Protective and Harmful Immunity to RSV Infection. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:501-532.
- Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, *et al.* Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1465-1477.
- Papi A, Ison MG, Langley JM, *et al.* Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;388(7):595-608.
- Melgar M & Britton A. Evidence to Recommendations Framework Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Adults [Presentation slides]. ACIP meeting, Atlanta, GA.
- Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme: JCVI advice. In.
- Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, *et al.* Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1451-1464.
- Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, *et al.* Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):738-746.
- Johansen ND, Modin D, Nealon J, *et al.* A Pragmatic Randomized Feasibility Trial of Influenza Vaccines. *NEJM Evidence*. 2023;2(2):EVIDoA2200206.
- Lee JKH, *et al.* Vaccine: X. 2023;14:100327. DOI: 10.1016/j.jvacx.2023.100327.
- Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre la grippe saisonnière - Saison hivernale 2023 - 2024. Bruxelles: CSS; 2023. Avis n° 9767.
- Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination des enfants, des adolescents et des personnes à risque contre la varicelle. Bruxelles: CSS; 2017. Avis n° 9212.
- Cunningham AL, Lal H, Kovac M, *et al.* Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1019-1032.
- Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, *et al.* Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2087-2096.
- Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J, *et al.* The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis*. 2022;74(8):1459-1467.
- Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, *et al.* Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;322(2):123-133.
- Curran D, Matthews S, Rowley SD, *et al.* Recombinant Zoster Vaccine Significantly Reduces the Impact on Quality of Life Caused by Herpes Zoster in Adult Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Randomized Placebo-Controlled Trial (ZOE-HSCT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(12):2474-2481.
- Stadtmauer EA, Sullivan KM, El Idrissi M, *et al.* Adjuvanted recombinant zoster vaccine in adult autologous stem cell transplant recipients: polyfunctional immune responses and lessons for clinical practice. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(11):4144-4154.
- Dagnew AF, Ilhan O, Lee WS, *et al.* Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(9):988-1000.

27. Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre l'herpès zoster. Bruxelles: CSS; 2022. Avis n° 9684.
28. Lenharo M. Dengue is breaking records in the Americas - what's behind the surge? *Nature*. 2023.
29. Wong JM, Rivera A, Volkman HR, *et al*. Travel-Associated Dengue Cases - United States, 2010-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(30):821-826.
30. Halstead S, Wilder-Smith A. Severe dengue in travellers: pathogenesis, risk and clinical management. *J Travel Med*. 2019;26(7).
31. Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, *et al*. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10234):1423-1433.
32. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, *et al*. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2009-2019.
33. Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre la Dengue. Bruxelles: CSS; 2023. Avis n° 9739.
34. Willyard C. The next frontier for malaria vaccination. *Nature*. 2023;618(7967):S20-s22.
35. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9988):31-45.

CORRESPONDANCE

Dr Julien De Greef
 Cliniques universitaires Saint-Luc
 Service Maladies Infectieuses
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles

▼ 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 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** EFLUELDA, suspension injectable en seringue préremplie Vaccin grippal quadrivalent (virion fragmenté, inactivé), 60 microgrammes HA/souche **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Virus de la grippe (inactivé, fragmenté) des souches suivantes* : A/Victoria/4789/2022 (H1N1) pdm09-souche analogue (A/Victoria/4789/2022, IVR-238) 60 microgrammes HA** A/Darwin/9/2021 (H3N2)-souche analogue (A/Darwin/9/2021, SAN-010) 60 microgrammes HA** B/Austria/1359417/2021-souche analogue (B/Michigan/01/2021, type sauvage) 60 microgrammes HA** B/Phuket/3073/2013-souche analogue (B/Phuket/3073/2013, type sauvage) 60 microgrammes HA** Pour une dose de 0,7 ml * cultivées sur oeufs embryonnés de poules ** hémagglutinine Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS (dans l'Hémisphère Nord) et à la décision de l'UE pour la saison 2023/2024. EFLUELDA peut contenir des traces d'oeuf, comme l'ovalbumine, et des traces de formaldéhyde, utilisés lors du procédé de fabrication (voir rubrique 4.3). **FORME PHARMACEUTIQUE** Suspension injectable, en seringue préremplie. EFLUELDA, après avoir été agité doucement, est un liquide opalescent, incolore. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** EFLUELDA est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus en prévention de la grippe. EFLUELDA doit être utilisé sur la base des recommandations officielles. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie Chez les adultes de 60 ans et plus : une dose de 0,7 ml. Population pédiatrique La tolérance et l'efficacité de EFLUELDA chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Mode d'administration L'administration de ce vaccin se fait de préférence par voie intramusculaire. La voie sous-cutanée peut également être utilisée. L'injection intramusculaire se fait de préférence dans la région deltoïde. Ce vaccin ne doit pas être injecté dans la fesse, ou dans des zones pouvant être le siège d'un tronc nerveux majeur. Pour les instructions concernant la préparation du vaccin avant administration, voir la rubrique 6.6. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à tout constituant pouvant être présent à l'état de traces comme les oeufs (ovalbumine, protéines de poulet) et le formaldéhyde. **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de sécurité Les informations sur les effets indésirables sont basées sur les données provenant de deux essais cliniques avec EFLUELDA et sur les données issues d'essais cliniques et de l'expérience après commercialisation du vaccin grippal trivalent (virion fragmenté, inactivé) Haute Dose (TIV-HD). La sécurité d'emploi de EFLUELDA a été évaluée lors d'une analyse groupée de deux essais cliniques (QHD00013 et QHD00011) dans lesquels 2 549 adultes âgés de 60 ans et plus (378 adultes âgés de 60 à 64 ans et 2 171 des adultes âgés de 65 ans et plus) ont reçu EFLUELDA. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés après la vaccination étaient la douleur au site d'injection, survenu chez 42,6 % des participants à l'étude, suivi de myalgies (23,8 %), de céphalées (17,3 %) et de malaise (15,6 %). La majorité de ces réactions sont survenues et se sont résolues dans les trois jours suivant la vaccination. L'intensité de la plupart de ces effets était légère à modérée. Globalement, les effets indésirables étaient généralement moins fréquents chez les participants âgés de 65 ans et plus que chez les patients âgés de 60 à 64 ans. La réactogénicité de EFLUELDA était légèrement plus importante en comparaison avec le vaccin à dose standard, mais aucune différence majeure au niveau de l'intensité n'a été observée. La sécurité d'emploi de EFLUELDA (QIV-HD) a été évaluée dans une étude descriptive (QHD00028) dans laquelle les sujets ont reçu le QIV-HD en association avec une dose de rappel expérimentale de 100 mcg de vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié) (n=100), QIV-HD uniquement (n=92) ou une dose de rappel expérimentale de 100 mcg de vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 uniquement (n=104). La fréquence et la sévérité des réactions indésirables locales et systémiques étaient similaires chez les sujets qui ont reçu une administration concomitante de QIV-HD et du vaccin à ARNm contre la COVID-19 sous licence et chez les sujets ayant reçu une dose de rappel du vaccin à ARNm contre la COVID-19 sous licence. b. Liste tabulée des effets indésirables : Les données ci-dessous résument la fréquence des effets indésirables enregistrés suivant la vaccination par EFLUELDA et des effets indésirables rapportés au cours du développement clinique et de l'expérience après commercialisation TIV-HD (marqués par * ci-dessous). Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence selon la convention 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) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** • Très fréquent - Douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, malaise • Fréquent - Gonflement au site d'injection, induration au site d'injection, ecchymose au site d'injection, fièvre (≥ 37,5 °C), frissons • Peu fréquent - Prurit au site d'injection, fatigue • Rare - Asthénie • Fréquence indéterminée* - Douleur thoracique **Affections musculo-squelettiques et systémiques** • Très fréquent - Myalgies • Peu fréquent - Faiblesse musculaire • Rare - Arthralgies, douleur aux extrémités **Affections du système nerveux** • Très fréquent - Céphalées • Peu fréquent - Lethargie • Rare - Sensation vertigineuse, paresthésie • Fréquence indéterminée* - Syndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsions, convulsions fébriles, myélite (y compris encéphalomyélite et myélite transverse), paralysie faciale (paralysie de Bell), névrite/neuropathie optique, névrite brachiale, syncope (rapidement après la vaccination) **Affections hématologiques et du système lymphatique** • Fréquence indéterminée* - Thrombocytopénie, lymphadénopathie **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** • Peu fréquent - Toux, douleur oropharyngée • Rare - Rhinorrhée • Fréquence indéterminée* - Dyspnée, respiration sifflante, oppression dans la gorge **Affections gastro-intestinales** • Peu fréquent - Nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie **Affections du système immunitaire** • Rare - Prurit, urticaire, sueurs nocturnes, rash • Fréquence indéterminée* - Réactions anaphylactiques, autres réactions allergiques/ d'hypersensibilité (y compris l'angioedème) **Affections vasculaires** • Rare - Rougeur • Fréquence indéterminée* - Vasculite, vasodilatation **Affections de l'oreille et du labyrinthe** • Rare - Vertiges **Affections oculaires** • Rare - Hyperémie oculaire a La dyspepsie, la léthargie, et la faiblesse musculaire ont été observées avec le TIV-HD dans l'essai QHD00013. **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 – Boîte Postale 97 – 1000 Bruxelles Madou – Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be – e-mail: adr@afmps.be **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Sanofi Pasteur 14 Espace Henry Vallée 69007 Lyon France **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE560471 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation: 28.04.2020 • Date de dernier renouvellement: (JJ mois AAAA) **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** Date d'approbation: 08/2023 **DELIVRANCE** : SUR PRESCRIPTION MEDICALE

PRIX	
Prix pharmacien	31,41€
Prix public, TVA incluse	40,87€
Prix remboursé	10,36€
Prix remboursé patient BIM	6,16€

COMMUNICATION IMPORTANTE POUR L'ACHAT DE VOS VACCINS CONTRE LA GRIPPE

POUR LA SAISON '24-'25.

NOUVEAU :

Depuis le 1^{er} décembre 2023,

**EFLUELDA® EST REMBOURSÉ POUR
TOUTES LES PERSONNES ≥ 75 ANS.***

PRENEZ CELA EN COMPTE LORS DE LA COMMANDE
DE VOS VACCINS CONTRE LA GRIPPE.

Efluelda

VACCIN GRIPPAL QUADRIVALENT (INACTIVÉ, A VIRION FRAGMENTÉ) 60 MICROGRAMMES HA/SOUCHE

4X

CONTIENT 60MG HA/ SOUCHE, SOIT 4 FOIS LA QUANTITÉ
D'ANTIGÈNE COMPARÉ AUX VACCINS À DOSE STANDARD¹
60µg HA/souche VS 15 µg HA/souche



CONÇU POUR FOURNIR UNE MEILLEURE PROTECTION ET
MOINS D'HOSPITALISATIONS PAR RAPPORT AUX VACCINS
À DOSE STANDARD²



12 SAISONS D'EXPÉRIENCE AVEC 45 MILLIONS DE VACCINÉS²



A DÉMONTRÉ UN BON PROFIL DE SÉCURITÉ ET DE TOLÉRANCE¹

* En tant que pharmacien, vous pouvez prescrire EFLUELDA® et, en fonction du profil de votre patient, deux formulaires de demande de remboursement sont à la disposition du médecin généraliste : pour toutes les personnes âgées de ≥ 75 ans, non institutionnalisés ou ne séjournant pas dans une autre forme d'institution et pour les personnes âgées de ≥ 65 ans institutionnalisés (centres de soins résidentiels, centres de rétablissement, centres de court séjour, centres de jour et de soins de jour, maisons de retraite) OU, résidant dans une autre forme d'institution.

survenu chez 42,6 % des participants à l'étude, suivi de myalgies (23,8 %), de céphalées (17,3 %) et de malaise (15,6 %). La majorité de ces réactions sont survenues et se sont résolues dans les trois jours suivant la vaccination. L'intensité de la plupart de ces effets était légère à modérée. Globalement, les effets indésirables étaient généralement moins fréquents chez les participants âgés de 65 ans et plus que chez les patients âgés de 60 à 64 ans. La réactogénicité de EFLUELDA était légèrement plus importante en comparaison avec le vaccin à dose standard, mais aucune différence majeure au niveau de l'intensité n'a été observée. La sécurité d'emploi de EFLUELDA (QIV-HD) a été évaluée dans une étude descriptive (QHD00028) dans laquelle les sujets ont reçu le QIV-HD en association avec une dose de rappel expérimentale de 100 mcg de vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié) (n=100), QIV-HD uniquement (n=92) ou une dose de rappel expérimentale de 100 mcg de vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 uniquement (n=104). La fréquence et la sévérité des réactions indésirables locales et systémiques étaient similaires chez les sujets qui ont reçu une administration concomitante de QIV-HD et du vaccin à ARNm contre la COVID-19 sous licence et chez les sujets ayant reçu une dose de rappel du vaccin à ARNm contre la COVID-19 sous licence. b. Liste tabulée des effets indésirables : Les données ci-dessous résument la fréquence des effets indésirables enregistrés suivant la vaccination par EFLUELDA et des effets indésirables rapportés au cours du développement clinique et de l'expérience après commercialisation TIV-HD (marqués par * ci-dessous). Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence selon la convention 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) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** • Très fréquent - Douleur au site d'injection,

érythème au site d'injection, malaise • Fréquent - Gonflement au site d'injection, induration au site d'injection, ecchymose au site d'injection, fièvre (≥ 37,5 °C), frissons • Peu fréquent - Prurit au site d'injection, fatigue • Rare - Asthénie • Fréquence indéterminée* - Douleur thoracique **Affections musculo-squelettiques et systémiques** • Très fréquent - Myalgies • Peu fréquent - Faiblesse musculaire • Rare - Arthralgies, douleur aux extrémités **Affections du système nerveux** • Très fréquent - Céphalées • Peu fréquent - Lethargie • Rare - Sensation vertigineuse, paresthésie • Fréquence indéterminée* - Syndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsions, convulsions fébriles, myélite (y compris encéphalomyélite et myélite transverse), paralysie faciale (paralysie de Bell), névrite/neuropathie optique, névrite brachiale, syncope (rapidement après la vaccination) **Affections hématologiques et du système lymphatique** • Fréquence indéterminée* - Thrombocytopénie, lymphadénopathie **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** • Peu fréquent - Toux, douleur oropharyngée • Rare - Rhinorrhée • Fréquence indéterminée* - Dyspnée, respiration sifflante, oppression dans la gorge **Affections gastro-intestinales** • Peu fréquent - Nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie **Affections du système immunitaire** • Rare - Prurit, urticaire, sueurs nocturnes, rash • Fréquence indéterminée* - Réactions anaphylactiques, autres réactions allergiques/ d'hypersensibilité (y compris l'angioedème) **Affections vasculaires** • Rare - Rougeur • Fréquence indéterminée* - Vasculite, vasodilatation **Affections de l'oreille et du labyrinthe** • Rare - Vertiges **Affections oculaires** • Rare - Hyperémie oculaire a La dyspepsie, la léthargie, et la faiblesse musculaire ont été observées avec le TIV-HD dans l'essai QHD00013. **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 – Boîte Postale 97 – 1000 Bruxelles Madou – Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be – e-mail: adr@afmps.be **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Sanofi Pasteur 14 Espace Henry Vallée 69007 Lyon France **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE560471 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation: 28.04.2020 • Date de dernier renouvellement: (JJ mois AAAA) **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** Date d'approbation: 08/2023 **DELIVRANCE** : SUR PRESCRIPTION MEDICALE

RÉFÉRENCES

- Efluelda RCP, Août 2023
- Lee JKH, et al. Vaccine : X. 2023;14:100327. doi: 10.1016/j.jvaxc.2023.100327

Plus d'informations ? Vaccins.belux@sanofi.com



NOTRE SAVOIR-FAIRE VOTRE RÉUSSITE

**TRADUCTION, RÉVISION ET RÉDACTION
DE CONTENUS SCIENTIFIQUES**

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL WRITING

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

MEDICAL TRANSLATION

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

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE : INFO@CREMERCONSULTING.COM

Attentes des médecins et des pharmaciens quant à la communication des données de santé : une étude transversale par questionnaire en Fédération Wallonie-Bruxelles

Florent Guyaux¹, Annick Nonneman²

Expectations of general practitioners and pharmacists regarding health data communication: a cross-sectional survey in the Wallonia-Brussels Federation

Objective: This study aims to explore the expectations of pharmacists and general practitioners (GPs) regarding the exchange of medical data via health networks.

Methodology: A quantitative questionnaire study was conducted among pharmacists and general practitioners in the Wallonia-Brussels Federation (FWB). Data were analyzed using descriptive statistics.

Results: The questionnaire yielded a sample of 609 people. Overall, 83% of GPs wanted access to the medication dispensing history, 93% of pharmacists wanted to access the full Summarized Electronic Health Record (SUMEHR), and 62% of GPs favored sharing this SUMEHR with the pharmacists believing it would improve their collaboration and treatment control. However, less than 10% of GPs agreed with sharing more sensitive data such as medical reports or biological results, while 64% of doctors believed the indication for treatment should be shared with pharmacists on an optional basis. More than 70% of GPs and pharmacists preferred to use specific communication tools between themselves.

Conclusion: GPs and pharmacists are looking for health networks to facilitate communication, health data exchange, and access to medication history and patterns. Their underuse can be partially explained by insufficient knowledge of the tools, difficulty of access, bugs, respect for privacy, non-implementation of the tools in business software, time-consuming encoding and fear of judgment of drug prescriptions, or the transfer of the GP's role to the pharmacist.

KEYWORDS

Health data, networks, communication, general practitioners, pharmacists.

Objectif

Cette étude vise à explorer les attentes des pharmaciens et médecins généralistes sur l'échange des données médicales au travers des réseaux de santé.

Méthodologie

Une étude transversale par questionnaire a été réalisée auprès de pharmaciens et médecins généralistes en Fédération Wallonie Bruxelles. Les données ont été analysées à l'aide de statistiques descriptives.

Résultats

Le questionnaire a permis d'obtenir un échantillon de 609 personnes. 83% des médecins veulent accéder à l'historique de délivrance de médicaments. 93% des pharmaciens voudraient accéder au résumé du dossier patient, le Sumehr complet (*Summarized Electronic Health Record*). 62% des médecins sont favorables au partage de ce Sumehr avec le pharmacien et pensent que cela améliorerait leur collaboration et le contrôle des traitements. En revanche, moins de 10% de médecins sont d'accord de partager des données plus exhaustives comme les rapports médicaux ou les biologiques. 64% des médecins pensent que l'indication de traitement devrait être partagée de façon optionnelle avec le pharmacien. Plus de 70% de médecins et pharmaciens sont favorables à l'utilisation d'outils de communications spécifiques entre médecins et pharmaciens.

Conclusion

Les médecins généralistes et pharmaciens attendent des réseaux de santé de faciliter la communication, l'échange de données de santé et l'accès au schéma et à l'historique de médication. Leur sous-utilisation s'explique en partie par la non-connaissance des outils, la difficulté d'accès, les bugs, le respect de la vie privée, la non-implémentation des outils dans les logiciels métiers, l'encodage chronophage, la crainte du jugement de la prescription médicamenteuse ou encore la crainte du transfert de rôle du médecin généraliste vers le pharmacien.

What is already known about the topic?

The importance of the collaboration between GPs and pharmacists has been highlighted in several studies. This is particularly true in the management of patients suffering from one or more chronic diseases, and polypharmacy.

In Belgium, health networks are developing and various shared communication tools tend to improve the sharing of health data among care providers. Nevertheless, there are still several obstacles in the way of collaboration.

Que savons-nous à ce propos ?

L'importance de la collaboration entre les médecins et pharmaciens a été mise en évidence dans plusieurs études. Et plus particulièrement dans la prise en charge des patients atteints d'une ou plusieurs pathologies chroniques et polymédiqués. En Belgique, les réseaux de santé se développent et différents outils tendent à améliorer le partage de données de santé entre prestataires de soins. Malgré cela, certaines barrières à la collaboration persistent.

What does this article bring up for us?

This study aims to explore the expectations of pharmacists and GPs on exchanging medical data through health networks. Situations for which there is a desire to communicate, communication tools, and types of data to be shared are also discussed.

Que nous apporte cet article ?

Cette étude a pour objectif d'explorer les attentes des pharmaciens et médecins généralistes en 2021 sur l'échange des données médicales au travers des réseaux de santé. Les situations pour lesquelles il y a une volonté de communiquer, les outils de communication et les types de données à partager sont aussi discutés.

CONTEXTE

L'importance de la collaboration entre les médecins et pharmaciens a été mise en évidence dans plusieurs études. (1) (2) Et plus particulièrement dans la prise en charge des patients atteints d'une ou plusieurs pathologies chroniques et polymédiqués (plus de 5 médicaments). Les résultats d'une étude allemande publiée en 2022 (3) montrent que ces mêmes patients apprécient une communication intensifiée entre leur médecin généraliste et leur pharmacien et considèrent l'amélioration du sentiment de sécurité comme étant importante.

En Belgique, en raison de l'augmentation marquée de la prévalence des maladies chroniques, les autorités tentent à mettre en place différentes mesures dont une gestion collaborative des malades chroniques avec pour objectif l'amélioration de la qualité des soins. (4) En fédération Wallonie-Bruxelles, la situation actuelle sur l'échange des données ne permet ni aux médecins de consulter l'historique des médicaments délivrés ni aux pharmaciens de prendre connaissance des données de santé du patient ou de l'indication de traitement.

En 2019, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié un projet de stratégie mondiale pour la santé numérique. Les nouvelles technologies facilitent l'échange et le stockage des données de santé par la création de nouveaux outils.

Les Réseaux de Santé Wallon et Bruxellois (RS) concentrent pourtant les données médicales des patients sur une plateforme en ligne : les biologies, les protocoles d'imagerie, d'hospitalisation, de consultation médicale. Les données accessibles sont définies selon le type de prestataire et

le type de donnée de santé, et défini selon une matrice d'accès bien déterminée. Par exemple, les protocoles des laboratoires et des hôpitaux ne sont pas accessibles aux pharmaciens d'officine.

Le téléphone constitue le moyen le plus répandu de communication. Pourtant, les réseaux de santé se développent et différents outils tendent à améliorer le partage de données de santé entre prestataires de soins. Le besoin d'outils de communication partagés comme facilitateurs à la collaboration interprofessionnelle dans les soins primaires est confirmé par une revue systématique d'études qualitatives publiées en 2014. (5)

L'outil Sumehr (Summarized Electronic Health Record), le résumé du dossier patient rédigé par le médecin généraliste et sauvegardé dans un cloud du RS et permet d'accéder à la liste des médicaments prescrits, les problèmes médicaux, les antécédents, les facteurs de risques, les facteurs de risques sociaux, les allergies et les intolérances médicamenteuses, les volontés du patient. Celui-ci est accessible aux médecins ainsi qu'aux pharmaciens hospitaliers. Le pharmacien d'officine a un accès très restreint au Sumehr, il peut théoriquement consulter l'item "facteurs de risques" du patient, mais aucun logiciel pharmacien n'a encore intégré le Sumehr ou le RS.

Le dossier pharmaceutique partagé (DPP) est un outil qui permet aux pharmaciens de consulter l'historique de délivrance, en ce compris les médicaments en vente libre encodés au nom du patient, des 12 derniers mois. Les médecins n'ont pas accès au dossier pharmaceutique partagé.

FIGURE 1. MATRICE D'ACCÈS EHEALTH

Document type	vaccination scheme (2)	pharmaceutical prescription	discharge report contact report									labresult	result of other technical examination						
			Physician				Nurse			Midwife			Physician						
			All depts	Psy	Gyn	Max-fac	All depts	Gyn	Psy	All depts	Gyn		All depts	RX	Nucl med	Cardio	Gyn	Dental	Stoma
Consulting person																			
Patient	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physician (ALL)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Pharmacist in office	X	X																	
Pharmacist in hospital	X	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Pharmacist Clinical Biologist	X		X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Document type	Admin Data	SUMEHR											medication scheme (1)	
		Name Address Contact info	Contact persons (non-therap.)	GMF-holder	Healthcare prof. treating the patient	Adverse drug reaction	Allergies	Social risks	Risks	Problems	Treatments	Patient Will	all medicine and posology related information	indication
Consulting person														
Patient	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physician (ALL)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Pharmacist in office	X	X	X	X	X	X						X		
Pharmacist in hospital	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X		
Pharmacist Clinical Biologist	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X		

Le Schéma de médication multidisciplinaire partagé (SMMP) est un projet en cours de l'INAMI qui s'intitule VIDIS (Virtual Integrated Drug Information System) ayant pour objectif d'organiser et stimuler le partage de données entre tous les prestataires de soins impliqués dans le processus médicamenteux. Celui-ci a pour projet d'intégrer le schéma de médication, l'historique des médicaments délivrés dans les 6 derniers mois, les ordonnances électroniques en cours, les remboursements autorisés par la mutuelle, l'indication de traitement, les "notes de journal" (commentaires pouvant être ajoutés par les professionnels de la santé). Le praticien qui modifie le schéma de médication le synchronise également pour tous les autres. Ce schéma reflète ainsi la situation la plus actuelle de la prise de médicaments par le patient. Ce dernier a le droit de le visualiser. Certains logiciels métiers médecins l'ont intégré tandis que aucun logiciel métier pharmacien n'a encore intégré cet outil. A terme, il devrait y avoir une connexion entre ce système et les réseaux de santé.

L'étude a pour objectif de répondre aux questions suivantes : Pour quelles situations existe-t-il une volonté de communiquer ? Quels outils les professionnels envisagent-ils d'utiliser ? Quels types de données voudraient-ils consulter et sous quelles conditions ? En 2021, quelles sont les attentes des pharmaciens et médecins généralistes en FWB sur l'échange des données médicales au travers des réseaux de santé.

MÉTHODOLOGIE

Une étude transversale par questionnaire a été réalisée avec pour critères d'inclusion : pharmaciens ou médecins généralistes ou assistants travaillant en Fédération Wallonie-Bruxelles afin de dégager leurs attentes, inten-

tions, opinions, comportements, valeurs et réticences. En vue de l'élaboration du questionnaire, des entretiens semi-dirigés ont été menés auprès d'experts faisant partie du RSW, de VIDIS, de syndicats et associations pharmaceutiques. Le questionnaire anonyme rempli par auto-administration comprenait des questions à choix multiples, des échelles de Likert et des champs libres.

Après pré-test auprès de quatorze assistants en médecine générale, médecins généralistes et pharmaciens, le questionnaire a été diffusé sur une période s'étendant du 02-12-2020 au 19-01-2021 afin d'obtenir un échantillon de convenance.

Il a ensuite été partagé via les newsletters de l'e-santé, du réseau Santé Bruxellois Abrumet, de la Société Scientifique de Médecine Générale, de l'Association Pharmaceutique Belge (APB), aux membres de l'Association Belge des Syndicats Médicaux (ABSyM), aux unions pharmaceutiques francophones, aux groupements de pharmacie et coopératives, aux associations médicales régionales, aux pharmacies indépendantes, aux maîtres de stages de médecine générale.

Il était possible de compléter certaines réponses issues du questionnaire par un texte libre. Ces données ont été considérées dans l'analyse comme qualitatives. Les données quantitatives ont été analysées à l'aide de statistiques descriptives.

RÉSULTATS

Le questionnaire a obtenu un échantillon de 609 personnes et 302 réponses en texte libre. Sur les 609 participants, il y a eu une répartition de 60% de femmes, 39% d'hommes, 13% travaillant à Bruxelles contre 86% en Wallonie, 44% de pharmaciens et 49% de médecins généralistes.

TABLEAU 1. CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES

		Médecins n (%)	Pharmaciens n (%)
Age (n=587)	<30	45 (7.7)	47 (8.0)
	30-49	121 (20.6)	124 (21.1)
	>50	161 (27.4)	89 (15.2)
Genre (n=594)	F	173 (29.1)	184 (31.0)
	M	161 (27.1)	76 (12.8)
Profession (n=604)	Généraliste	296 (49.0)	/
	Généraliste assistant	40 (6.6)	/
	Pharmacien	/	268 (44.4)
Région (n=605)	Wallonie	286 (47.3)	238 (39.3)
	Bruxelles	53 (8.8)	26 (4.3)
	Flandre	0 (0.0)	2 (0.3)

UTILISATION ET RÉTICENCES AUX RÉSEAUX DE SANTÉ

Alors que 83% des médecins utilisent le RSW au moins plusieurs fois par semaine, 95% des pharmaciens disent ne jamais l'utiliser. En ce qui concerne le schéma de médication multidisciplinaire partagé, 60% des médecins et 87% des pharmaciens disent ne jamais l'utiliser.

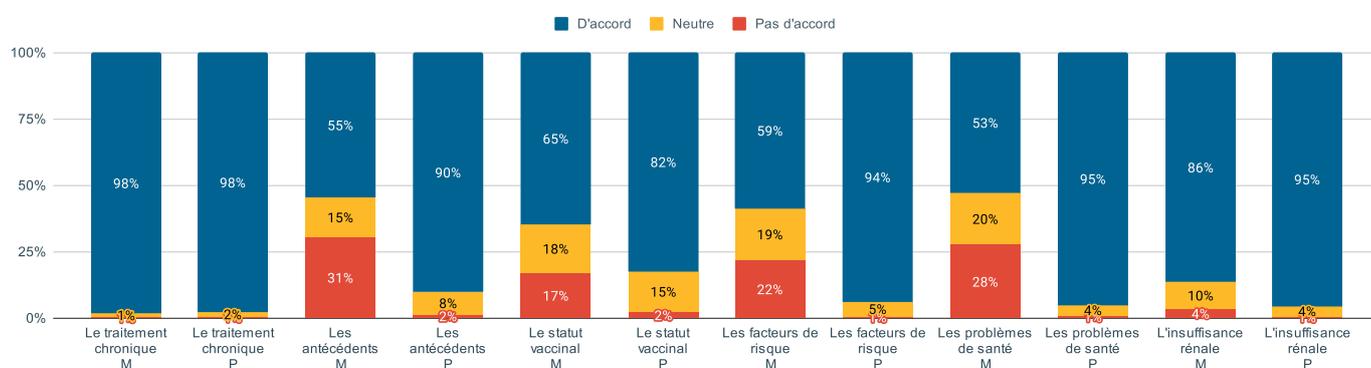
33% des médecins et 42% des pharmaciens disent ne pas avoir de réticence à l'utilisation des réseaux de santé, contre 3% des médecins et 1% des pharmaciens qui disent ne pas avoir confiance. Les points principaux soulevés sont les plantages et bugs répétés (44% des médecins et 22% des pharmaciens), la difficulté d'accès et d'inscription aux

réseaux (23% des médecins et 29% des pharmaciens) ainsi que la protection des données et de la vie privée (25% des médecins et 15% des pharmaciens).

PARTAGE DES DONNÉES

Concernant le partage du Sumehr avec le pharmacien, 54% des médecins et 90% des pharmaciens estiment utile le partage des antécédents, respectivement 59% et 94% des facteurs de risques, 53% et 95%, le partage des problèmes de santé. En revanche les résultats se rapprochent, 86% et 95%, concernant la présence d'une insuffisance rénale.

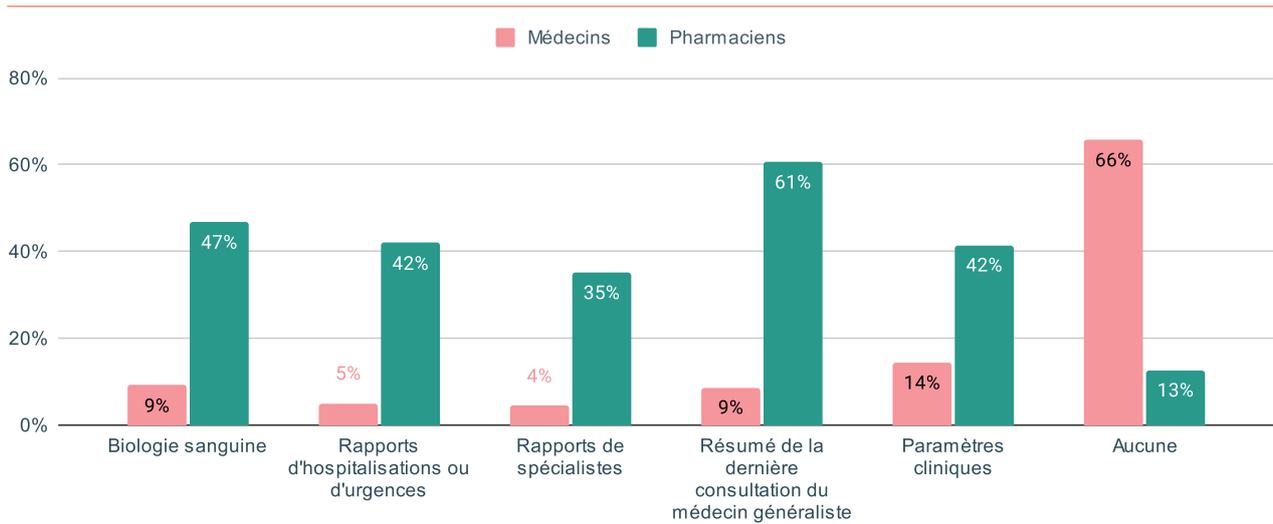
FIGURE 2. ITEMS DU SUMEHR ESTIMÉS UTILES AU PHARMACIEN SELON LES MÉDECINS (M) ET PHARMACIENS (P)



Des résultats similaires sont observés pour d'autres aspects de la collaboration toujours en lien avec le partage du Sumehr : 62% de médecins et 93% de pharmaciens, pensent que cela permettrait de mieux contrôler les traitements, 60% de médecins et 91% de pharmaciens pensent que cela améliorerait leur collaboration, et 85% des pharmaciens pensent que cela améliorerait leur pratique. Seuls 29% des médecins et 6% des pharmaciens pensent que c'est une atteinte à la vie privée.

Moins de 10% de médecins généralistes sont prêts à communiquer au pharmacien les biologies sanguines, les rapports d'hospitalisation, les rapports des urgences, de spécialistes ou les notes des généralistes. Pourtant, les pharmaciens sont entre 35% à 60% à demander leur consultation. 66% des médecins ne veulent partager aucune des informations citées.

FIGURE 3. INFORMATIONS HORS SUMEHR QUE LES MÉDECINS SOUHAITENT PARTAGER VERSUS ATTENDUES PAR LES PHARMACIENS



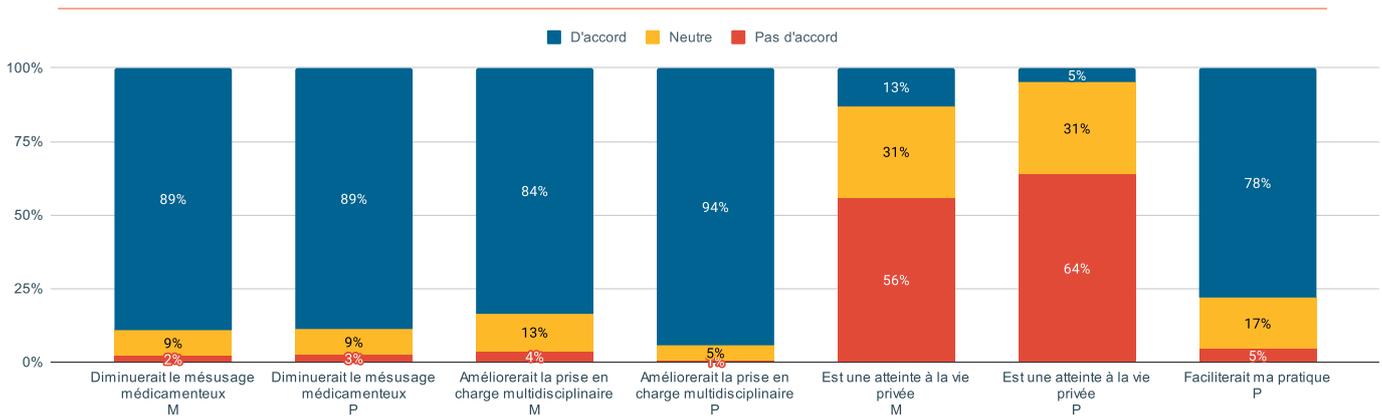
A propos de l'indication de traitement, seuls 14% des médecins et 1% des pharmaciens pensent qu'elle ne devrait pas être communiquée au pharmacien. 40% des médecins et 81% des pharmaciens pensent qu'elle permettrait de mieux contrôler les traitements. 64% des médecins pensent que cette indication devrait être optionnelle et 5% obligatoire. Tandis que 25% des pharmaciens pensent que cette indication devrait être optionnelle et 32% obligatoire.

contre 65% pour les médicaments en vente libre. 83% des pharmaciens et 54% des médecins souhaitent partager le schéma de médication pharmaceutique.

Concernant le partage avec le médecin de l'historique des médicaments délivrés, 89% des médecins et 88% des pharmaciens pensent que cela diminuerait le mésusage médicamenteux (abus, shopping médical), 83% de médecins et 94% de pharmaciens pensent que cela améliorerait la prise en charge multidisciplinaire, 65% des médecins et 78% des pharmaciens pensent que cela faciliterait leur pratique. Seuls 13% des médecins et 5% des pharmaciens pensent que c'est une atteinte à la vie privée.

83% des médecins souhaitent consulter l'historique des médicaments et 80% des pharmaciens souhaitent le partager automatiquement ainsi que 71% des médecins

FIGURE 4. AVIS DES MÉDECINS (M) ET PHARMACIENS (P) SUR LE PARTAGE AVEC LE MÉDECIN DE L'HISTORIQUE DES MÉDICAMENTS DÉLIVRÉS



COMMUNICATION ET OUTILS D'ÉCHANGES

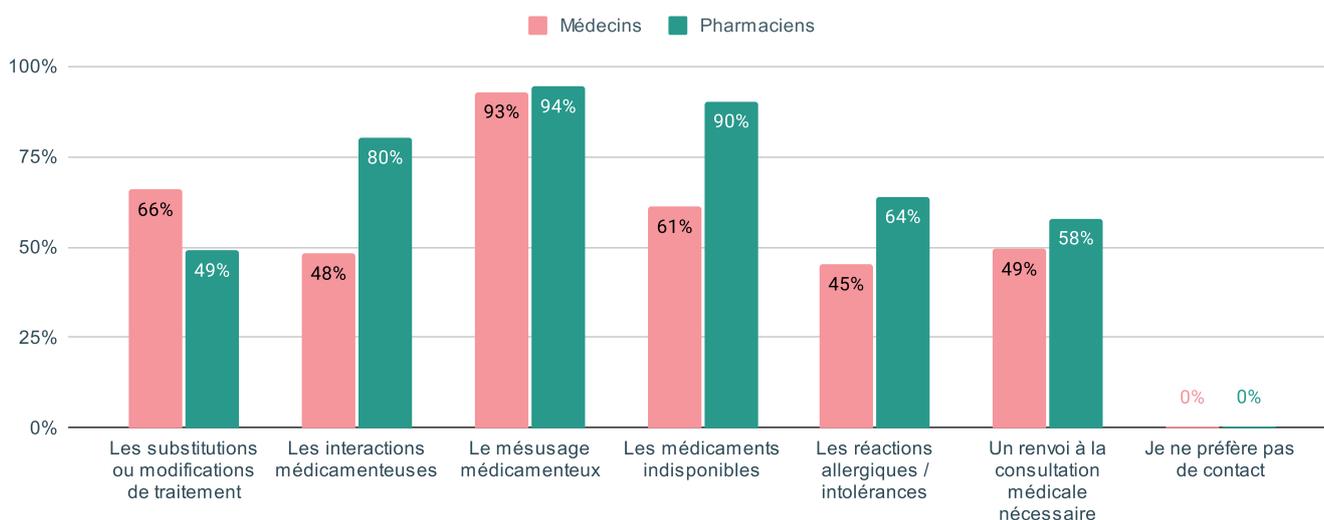
Les outils envisagés pour les échanges interprofessionnels sont le téléphone pour 69% des médecins et 42% des pharmaciens. Communiquer directement au moyen du logiciel métier est envisagé par 54% des médecins et 50% des pharmaciens, et par mail est envisagé par 46% des médecins et 55% des pharmaciens:

A propos du schéma de médication partagé, 74% des pharmaciens et 51% des médecins ne sont pas d'accord avec son manque d'utilité. Au contraire, 80% des médecins et 97% des pharmaciens pensent qu'il permettrait de mieux contrôler les traitements, 72% des médecins et 92% des pharmaciens pensent qu'il améliorerait leur collaboration. Enfin, 49% des médecins et 74% des pharmaciens pensent que la consultation du schéma de médication par le patient est bénéfique.

A propos de la création d'outils permettant de faire des demandes spécifiques au pharmacien, 84% de médecins et 97% de pharmaciens y seraient favorables pour dépister les abus médicamenteux, 49% des médecins et 77% des pharmaciens pour adapter la dose à la fonction rénale, 66% des médecins et 96% des pharmaciens pour rechercher des interactions médicamenteuses.

93% et 94% respectivement des médecins et pharmaciens souhaitent pouvoir notifier le mésusage médicamenteux (abus, shopping médical). 80% des pharmaciens souhaitent notifier les interactions médicamenteuses et 48% des médecins souhaitent en recevoir la notification. 66% des médecins voudraient être avertis des substitutions ou modifications de traitement, contre 49% de pharmaciens. 90% de pharmaciens souhaiteraient pouvoir notifier les médicaments indisponibles contre 61% de médecins souhaitant recevoir cette information.

FIGURE 5. INFORMATIONS QUE LES PHARMACIENS SOUHAITENT POUVOIR NOTIFIER ACTIVEMENT VERSUS ATTENDUES PAR LES MÉDECINS



Réponses libres des médecins illustrant les freins au partage des données

« Encore beaucoup de bugs avec le schéma partagé »

« Que chacun reste à sa place et les brebis seront bien gardées. Il est toujours fort difficile d'être juge et partie, je parle dans le chef du pharma. »

« Le schéma de médication tel qu'actuellement possible via nos logiciels est absolument ingérable. »

Réponses libres des pharmaciens illustrant les freins au partage des données

« Un accord écrit doit être demandé au patient une fois pour toute pour que les données soient partagées du médecin vers le pharmacien et vice-versa. »

« Actuellement un pharmacien peut-il avoir accès au réseau santé wallon à titre professionnel ? »

« Je suis très attaché à la protection de la vie privée et je me méfie comme de la peste de ces dossiers partagés; quant à l'accord demandé au patient je n'y crois pas : je vois bien que ceux qui passent un examen à l'hôpital se retrouvent avec un dossier pharmaceutique partagé sans qu'on leur ait rien demandé. »

DISCUSSION

LE SUMEHR

Il ressort de l'étude que les pharmaciens veulent accéder aux informations médicales du Sumehr. Ceci leur permettrait de connaître les problèmes de santé du patient éventuellement responsable d'interactions ou contre-indications médicamenteuses. Une étude qualitative réalisée en Flandre publiée en 2021 (6) suggère une meilleure qualité de la revue de médication lorsqu'elle comprend l'indication, les allergies et certaines valeurs de laboratoire. Elle montre que les médecins généralistes sont ouverts aux suggestions des pharmaciens. Ces données de littérature sont confirmées par les résultats de l'étude. En effet, 93% des pharmaciens voudraient accéder au Sumehr complet alors que la matrice d'accès actuelle ne le permet pas. Une majorité des médecins sont favorables à son partage avec le pharmacien et pensent que cela améliorerait leur collaboration et le contrôle des traitements. Seuls 29% des médecins considèrent cet accès comme une atteinte à la vie privée.

Dans une enquête anglaise publiée en 2003 sur le transfert électronique des données relatives aux prescriptions, la majorité des patients n'étaient pas disposés à autoriser que le pharmacien ait accès à leur dossier médical ni que le médecin généraliste ait accès sur l'utilisation des services autres que ceux liés aux prescriptions. L'étude souligne l'importance de l'éducation des patients sur les bénéfices de ces partages ainsi que sur le consentement du patient. (7)

Ces résultats sont également confirmés par une étude danoise de 2020 décrivant et évaluant des revues de médications conduites par une équipe interdisciplinaire (médecins généralistes et pharmaciens) sur base des données suivantes : liste des médicaments récemment prescrits, y compris la dose et les indications, les diagnostics, les données de laboratoire pertinentes et les antécédents médicaux. (8) L'étude montre que dans 18% des cas, le médecin généraliste arrête le médicament ou en réduit la dose après concertation avec le pharmacien. Les interventions du pharmacien n'ont cependant pas démontré de réduction significative sur la mortalité ou le nombre d'hospitalisations. Aucune étude, à ce jour, n'a pu démontrer de bénéfice clinique des revues de médications, cependant un bénéfice a pu être démontré en termes de réduction de médicaments potentiellement inappropriés. (9) (10) (11) (12) (13)

En dehors des items du Sumehr, il y a une divergence d'opinion sur le partage du dossier médical du patient avec le pharmacien. Moins de 14% de médecins sont prêts à libérer cet accès lorsque 35 à 47% des pharmaciens voudraient accéder aux biologies sanguines, aux rapports de spécialistes ou d'hospitalisation.

DOSSIER PHARMACEUTIQUE PARTAGÉ

Un des rôles du pharmacien est de vérifier les traitements afin d'éviter les erreurs liées à la médication. Une revue systématique de littérature publiée en 2011 (14) démontre que 20% des patients prenant des médicaments en ambulatoire déclarent un effet indésirable lié au médicament dont 16 à 41% sont dus à des erreurs évitables. Une étude prospective hollandaise HARM réalisée en 2006 démontre que les médicaments seraient responsables de 5,6% des hospitalisations non planifiées dont 46% pourraient être évitées par un meilleur suivi. (15) Les erreurs médicamenteuses sont coûteuses pour la société, et les technologies actuelles semblent offrir de nouvelles perspectives pour mieux contrôler celles-ci. (16)

83% des médecins veulent accéder à l'historique de délivrance. Cela leur permettrait de connaître la liste de médicaments, prescrits ou non, pris par le patient dont ceux ordonnés par d'autres prescripteurs. Ils pourraient alors contrôler la quantité de boîtes de médicaments délivrées, les abus, vérifier la compliance et limiter le nombre d'erreurs quant au traitement chronique parfois méconnu par le patient.

L'accès aux données de délivrance de médicaments en vente libre permettrait aux médecins de détecter plus facilement des interactions médicament-maladie et médicament-médicament, en ce compris les compléments alimentaires. Ce partage resterait cependant limité car tous les médicaments en vente libre ne sont pas systématiquement encodés par le pharmacien ni forcément pris par le patient.

SCHÉMA DE MÉDICATION MULTIDISCIPLINAIRE PARTAGÉ

Il n'existe pas de données démontrant un bénéfice du SMMP en termes de réduction des effets indésirables et de mortalité. Cependant, celui-ci permettrait d'obtenir un schéma de médication clair, pour le patient comme pour les professionnels de la santé, et de connaître la raison de la prescription (diagnostic, un symptôme ou une intention thérapeutique). Il serait utile aux médecins dans la compréhension et réévaluation du traitement chronique, notamment pour les médicaments prescrits par d'autres prescripteurs.

Les bénéfices du partage de l'indication du traitement dans les prescriptions médicamenteuses permettent entre autres une meilleure éducation et adhésion du patient au traitement, de réduire les traitements inadéquats, la réévaluation des traitements chroniques et une amélioration de la communication au sein de l'équipe soignante. (17)

Les résultats montrent que 64% des médecins sont pour ce partage de l'indication avec le pharmacien du moment qu'elle soit optionnelle et non obligatoire. 81% des pharmaciens déclarent qu'elle leur permettrait de mieux contrôler

les traitements. A ce stade la possibilité d'ajouter l'indication de traitement fait encore débat au sein des associations professionnelles qui évoquent le secret médical.

COMMUNICATION AU TRAVERS DES RÉSEAUX

Les médecins envisagent surtout le téléphone comme voie de communication, mais 54% d'entre eux considèrent également une communication au travers de leur logiciel ou 46% par courrier électronique. Les pharmaciens sont moins enclins à utiliser le téléphone. Plus de 70% de médecins et pharmaciens sont favorables à l'utilisation d'outils de demandes spécifiques du médecin vers le pharmacien et inversement, essentiellement pour le dépistage des abus médicamenteux ou pour la recherche d'interactions médicamenteuses.

Les réticences à l'utilisation des réseaux de santé sont en majeure partie liées à la non-connaissance des outils, aux plantages et bugs répétés, à la difficulté d'accès et d'enregistrement aux réseaux ainsi qu'à la protection des données et de la vie privée.

Les craintes suivantes ont également été évoquées par un certain nombre de médecins : les risques de non-implémentation des outils dans les logiciels métiers, de dépannages de médicaments soumis à prescription par les pharmaciens, de délivrance de produits en vente libre, de commercialisation des données, l'appropriation des compétences des médecins, la crainte de jugement de la prescription médicamenteuse, l'encodage chronophage, les défauts de consentement éclairé du patient. Certains pharmaciens ont précisé leur souhait de collaboration, ont fait part de leur sentiment d'être exclus du processus médical, de leur dépendance aux outils informatiques, du besoin de rémunération pour certains actes ou encore des problèmes de communication dans les abus médicamenteux.

FORCES ET LIMITES

L'échantillon de 609 personnes est extrapolable à la population de 15 744 médecins et pharmaciens travaillant en

Fédération Wallonie-Bruxelles. Trois non-médecins ont été exclus (Total des répondants : 612). Le faible taux de réponse (3,86%) constitue un biais de non-réponse, par refus de participation. Les participants sont répartis selon la disposition suivante : 59% de femmes, 39% d'hommes, 13% travaillant à Bruxelles contre 86% en Wallonie, 44% de pharmaciens et 49% de médecins généralistes. Toutes les tranches d'âge ont été représentées, avec une surpondération des plus de 30 ans de pratique chez les médecins généralistes qui correspond au manque d'une catégorie "plus de 40 ans".

Il existe un biais de sélection par volontariat, conduisant à une surreprésentation des personnes intéressées par le sujet. Les répondants sont peut-être également ceux qui ont un avis le plus tranché sur la question du partage de données (en sa faveur ou défaveur). Ce biais est cependant réduit par la taille importante de l'échantillon. Aucune notion de profit ni de lien de subordination n'est à déclarer.

CONCLUSION

Les pharmaciens et médecins généralistes interrogés attendent des réseaux de santé de faciliter la communication, l'échange de données de santé, l'accès au schéma et à l'historique de médication. Ils semblent favorables à l'utilisation des outils technologiques actuels lorsque cela répond à un besoin spécifique dans la prise en charge du patient.

Leur sous-utilisation s'explique en partie par la non-implémentation des outils dans les logiciels métiers, la difficulté d'accès et d'enregistrement aux réseaux, les bugs, le respect de la vie privée, le manque de formation ou la méconnaissance des outils, l'encodage chronophage, la crainte de jugement de la prescription médicamenteuse ou encore la crainte du transfert de rôle du médecin généraliste vers le pharmacien.

RÉFÉRENCES

1. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of Inappropriate Benzodiazepine Prescriptions Among Older Adults Through Direct Patient Education: The EMPOWER Cluster Randomized Trial. *JAMA Intern Med.* 1 juin 2014;174(6):890. DOI:10.1001/jamainternmed.2014.949
2. Kuntz J, Kouch L, Christian D, Peterson PL, Gruss I. Barriers and Facilitators to the Deprescribing of Nonbenzodiazepine Sedative Medications Among Older Adults. *Perm J.* juin 2018;22(2):17-157. DOI: 10.7812/TPP/17-157
3. Eickhoff C, Müller U, Seidling HM, Lampert A, Botermann L, Strunz AK, *et al.* Patients' perception on generating medication plans in an interprofessional medication management program: a mixed-methods study. *J Interprof Care.* 3 sept 2022;36(5):770-5. DOI: 10.1080/13561820.2021.1994935
4. Noordhout CMD, Devos C, Adriaenssens J, Bouckaert N, Ricour C, Gerken S. Évaluation de la performance du système de santé : soins des personnes vivant avec des maladies chroniques. 2022;120. DOI: 10.57598/R352B

5. Supper I, Catala O, Lustman M, Chemla C, Bourgueil Y, Letrilliart L. Interprofessional collaboration in primary health care: a review of facilitators and barriers perceived by involved actors. *J Public Health*. 18 déc 2014; fdu102. DOI: 10.1093/pubmed/fdu102
6. Robberechts A, De Petter C, Van Loon L, Rydant S, Steurbaut S, De Meyer G, *et al.* Qualitative study of medication review in Flanders, Belgium among community pharmacists and general practitioners. *Int J Clin Pharm*. oct 2021; 43(5):1173-82. DOI: 10.1007/s11096-020-01224-9
7. Porteous T, Bond C, Robertson R, Hannaford P, Reiter E. Electronic transfer of prescription-related information: comparing views of patients, general practitioners, and pharmacists. *Br J Gen Pract*. 2003;
8. Dalin DA, Vermehren C, Jensen AK, Unkerskov J, Andersen JT. Systematic Medication Review in General Practice by an Interdisciplinary Team: A thorough but Laborious Method to Address Polypharmacy among Elderly Patients. *Pharmacy*. 31 mars 2020; 8(2):57. DOI: 10.3390/pharmacy8020057
9. Salisbury C, Man MS, Bower P, Guthrie B, Chaplin K, Gaunt DM, *et al.* Management of multimorbidity using a patient-centred care model: a pragmatic cluster-randomised trial of the 3D approach. *Lancet*. juill 2018; 392(10141):41-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31308-4
10. Campins L, Serra-Prat M, Gózaló I, López D, Palomera E, Agustí C, *et al.* Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people. *Fam Pract*. févr 2017; 34(1):36-42. DOI: 10.1093/fampra/cmw073
11. Verdoorn S, Kwint HF, Blom JW, Gussekloo J, Bouvy ML. Effects of a clinical medication review focused on personal goals, quality of life, and health problems in older persons with polypharmacy: A randomised controlled trial (DREAMer-study). Kesselheim AS, éditeur. *PLOS Med*. 8 mai 2019; 16(5):e1002798. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002798
12. Sloeserwijn VM, Zwart DLM, Hazen ACM, Poldervaart JM, Leendertse AJ, de Bont AA, *et al.* Non-dispensing pharmacist integrated in the primary care team: effect on the quality of physician's prescribing, a non-randomised comparative study. *Int J Clin Pharm*. oct 2020; 42(5):1293-303. DOI: 10.1007/s11096-020-01075-4
13. Wuyts J, Maesschalck J, De Wulf I, Lelubre M, Foubert K, De Vriese C, *et al.* Studying the impact of a medication use evaluation by the community pharmacist (Simenon): Drug-related problems and associated variables. *Res Soc Adm Pharm*. août 2020; 16(8):1100-10. DOI: 10.1016/j.sapharm.2019.11.008
14. Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of Adverse Drug Events in Ambulatory Care: A Systematic Review. *Ann Pharmacother*. 1 juill 2011; 45(7-8):977-89. DOI: 10.1345/aph.1P627
15. Leendertse A. Hospital-admissions related to medication (HARM). Eindrapport HARM- onderzoek. 2006. <https://www.udpmed.com/wp-content/uploads/2018/02/Hospital-admissions.pdf>
16. Wiedenmayer K, Summers RS, Mackle CA, Gous AGS, Everard M. Elargir la pratique pharmaceutique: Recentrer les soins sur les patients. 2006.
17. Kron K, Myers S, Volk L, Nathan A, Neri P, Salazar A, *et al.* Incorporating medication indications into the prescribing process. *Am J Health Syst Pharm*. 1 juin 2018; 75(11):774-83. DOI: 10.2146/ajhp170346

AFFILIATIONS

CAMG - Centre Académique de Médecine Générale, B-1200 Bruxelles ; Faculté de médecine et médecine dentaire - UCLouvain

1. Médecin généraliste (Conception du protocole de recherche, recueil des données, interprétation des résultats, écriture du manuscrit)
2. Pharmacienne (recherche de littérature, écriture, et relecture du manuscrit)

CORRESPONDANCE

M^{me} Annick Nonneman
 CAMG - Centre Académique de Médecine Générale
 Faculté de médecine et médecine dentaire – UCLouvain
 Avenue Hippocrate, 57 bte B1.57.02
 B-1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique
annick.nonneman@uclouvain.be

RESUMES

RÉSEAU MULTIDISCIPLINAIRE D'ÉCHANGE SCIENTIFIQUE

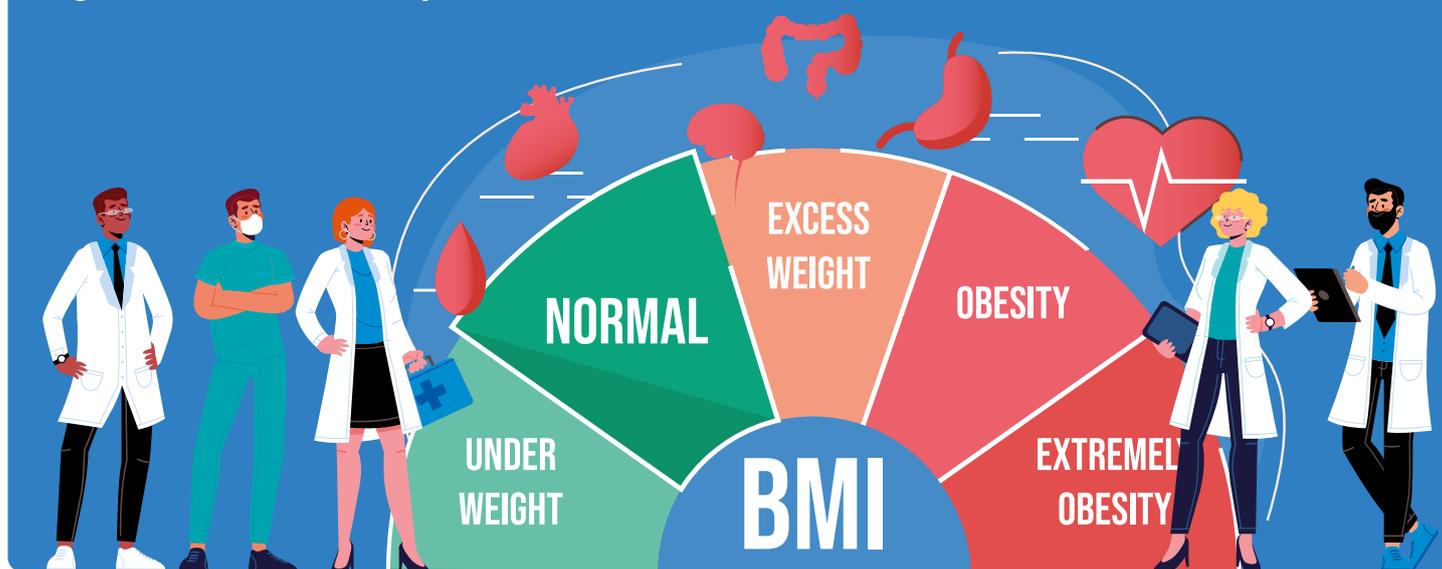
SYMPOSIUM MULTIDISCIPLINAIRE

📅 Sa. 20/01/2024 ⌚ 9:00-13:00 📍 Bruxelles 💡 Gratuit

Save the date !

L'OBÉSITÉ DANS NOS SPÉCIALITÉS (PARA)MÉDICALES

MG, cardio, endocrino, gériatrie, pédiatrie, neuro,
gastro, diététique, kiné, infi, alcool, etc.



Formation accréditée

PROGRAMME ET INSCRIPTION : WWW.RESUMES.CARE

PROGRAMME

L'OBÉSITÉ DANS NOS SPÉCIALITÉS (PARA)MÉDICALES



Samedi
20/01/2024



Delen Private Bank
1040 Etterbeek



GRATUIT &
accrédité !

08H30 ACCUEIL

09H00 SESSION 1

Intro à la matinée



10'

Obésité et méd. gé./pédiatrie

15' + 5' Q/R

Obésité et gériatrie

10' + 5' Q/R

Obésité et neurologie

10' + 5' Q/R

Obésité et gastro-entérologie

15' + 5' Q/R



Dr Audrey Bonnelance

Dr Christine Degryse

et Dr Zoé Ouchinsky

Prof Pascale Cornette

Dr Françoise Pieret

Dr Ariane Gerkens

et Mme Alexia Molitor

10H20 PAUSE

11H00 SESSION 2

Obésité et endocrinologie



15' + 5' Q/R

Obésité et diététique

15' + 5' Q/R

Obésité et kinésithérapie

15' + 5' Q/R

Obésité et cardiologie

10' + 5' Q/R

Obésité et psychiatrie

10' + 5' Q/R

Obésité et alcool

5'



Dr Michel Ponchon

et Dr Audrey Loumaye

Mme Viridiana Grillo et

Mme Stéphanie Tylleman

Mr Etienne Tys et

Mme Véronique Leclercq

Dr Clotilde Roy

Dr Philippe Vansteenkiste

Dr Thomas Orban

12H30 CONCLUSION ET REMERCIEMENTS

Dr Audrey Bonnelance

et Dr Thomas Orban

12H45 WALKING DINNER

Consommation de protoxyde d'azote et neurotoxicité

Bastien Tossens^{1*}, Romane Ponthot^{1*}, Sofia Maldonado Slootjes², Damien Gruson¹, Vincent Haufroid¹, Joseph P. Dewulf¹, Kevin-Alexandre Delongie¹, Guillaume Grzych³, Lidvine Boland¹

Nitrous oxide intake and neurotoxicity

Nitrous oxide (N₂O) is an anesthetic gas, also consumed for its euphoric properties, which can cause serious health problems. In this report, we present the case of a 23-year-old man who has been regularly consuming this gas since 2018, with a progressive intensification of his consumption, leading to subacute myeloneuropathy. Given a similar context, a previous diagnosis of Guillain-Barré syndrome in 2021 is questioned. We review the laboratory tests to be performed in the management of a patient presenting motor and sensory neuropathies associated with N₂O consumption, namely homocysteine and methylmalonic acid (MMA) assays.

KEYWORDS

Nitrous oxide, intoxication, neuropathy, Guillain-Barré syndrome, homocysteine, methylmalonic acid

Le protoxyde d'azote (N₂O) est un gaz anesthésiant, aussi consommé pour ses propriétés hilarantes, qui peut engendrer de graves problèmes de santé. Dans ce case report, nous présentons le cas d'un patient de 23 ans consommant ce gaz de manière régulière depuis 2018 avec une intensification progressive de sa consommation, qui est admis avec un tableau de myéloneuropathie d'apparition subaiguë. Au vu d'un contexte similaire, un diagnostic antérieur de syndrome de Guillain-Barré posé en 2021 sera remis en question. Nous parcourons les analyses de laboratoire à effectuer dans le cadre de la gestion d'un patient présentant un tableau neurologique associé à la consommation de N₂O, à savoir les dosages sanguins d'homocystéine et de l'acide méthylmalonique (AMM).

What is already known about this topic?

N₂O abuse may lead to peripheral neuropathy and/or myelopathy.

Que savons-nous à ce propos ?

La consommation répétée de N₂O entraîne des symptômes neurologiques, sous forme de neuropathie périphérique et/ou de myélopathie.

What does this article bring up for us?

N₂O consumption must be taken into account in the differential diagnosis of this condition. Plasma homocysteine and methylmalonic acid assays help to confirm the diagnosis.

Que nous apporte cet article ?

Il est important de considérer la consommation de N₂O dans le diagnostic différentiel des symptômes cliniques neuro-sensitifs surtout chez le sujet jeune. Les dosages d'homocystéine et d'acide méthylmalonique plasmatiques permettent d'orienter fortement le diagnostic.

* ont contribué de manière égale

PRÉSENTATION DU CAS

Un patient de 23 ans se présente aux urgences pour altération de l'état général, avec confusion, nausées, diarrhées et troubles de la marche en aggravation depuis 2 semaines. A noter que le patient est connu pour des troubles sensitivo-moteurs des membres inférieurs séquellaires d'une polyneuropathie sensitivo-motrice axonale d'apparition subaiguë en 2021, attribuée à un syndrome de Guillain-Barré et traitée par immunoglobulines intraveineuses sans amélioration significative. Depuis lors, le patient marche habituellement avec l'aide d'une béquille, mais la marche est devenue impossible au moment de l'admission. Comme autre antécédent notable, nous retenons un bypass gastrique en 2021, ayant entraîné une perte de poids de 60 kg. Il n'est pas compliant quant à la prise des suppléments vitaminiques. Récemment il s'est présenté aux urgences pour une brûlure au second degré à la face interne droite de la cuisse. A l'hétéro-anamnèse, la mère du patient rapporte une consommation récréative de protoxyde d'azote (N_2O) par le patient depuis 2018, progressivement intensifiée avec inhalation quasi continue dans les 3 semaines avant l'admission.

À l'admission, l'examen clinique révèle des troubles sensitifs des quatre membres, prédominant sur la sensibilité profonde et un syndrome tétrapyrimal, évoquant un tableau de dégénérescence combinée de la moelle. Les résultats des analyses sanguines effectuées aux urgences montrent une légère carence en vitamine B12 (172 pg/mL, intervalle de référence : 191-663 pg/mL), un taux d'homocystéine très élevé (219,32 $\mu\text{mol/L}$, intervalle de référence 5,00 - 15,00 $\mu\text{mol/L}$), un dosage d'acide méthylmalonique (AMM) urinaire élevée (91,0 mmol/mol de créatinine, intervalle de référence : < 20,0 mmol/mol de créatinine) ainsi qu'une légère anémie normocytaire (hémoglobine à 11,0 g/dL; volume globulaire moyen (VGM) à 91fl). Dans ce contexte, le patient est hospitalisé pour bilan complémentaire. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire ne montre aucune lésion significative au niveau cérébral ou médullaire. L'électroneuromyographie révèle une polyneuropathie périphérique sensitivo-motrice à prédominance axonale et sévère. Les potentiels évoqués visuels sont normaux. Au vu de la haute suspicion d'une myélonéuropathie au protoxyde d'azote, une supplémentation en vitamine B12 à haute dose a été administrée, ainsi qu'une supplémentation en vitamine B1 et acide folique. Le patient a également bénéficié d'une kinésithérapie de rééducation neurologique et un soutien psychothérapeutique. Son état s'est partiellement amélioré en cours d'hospitalisation.

N_2O ET RISQUES ASSOCIÉS À UNE SURCONSOMMATION

Le N_2O est un gaz utilisé comme anesthésique et analgésique dans le domaine médical, mais aussi en tant que gaz

propulseur pour la préparation de crème chantilly. Il est également de plus en plus utilisé à des fins récréatives en raison de ses effets psychotropes, de son faible coût et de sa disponibilité (1). Cet usage détourné a entraîné l'apparition de conditionnements de plus en plus grands sur le marché mettant en avant la problématique de cette utilisation excessive (Image 1). Le protoxyde d'azote n'est pas classé sur la liste des stupéfiants en Belgique, ni même en Europe. Cependant, l'utilisation et la possession de ce gaz à des fins récréatives sont interdites dans les 19 communes de Bruxelles depuis avril 2020, et la vente aux mineurs n'est plus autorisée en Belgique depuis février 2022.

IMAGE 1. GRANDS CONDITIONNEMENTS DE N_2O RETROUVÉS DANS LES RUES DE BRUXELLES



Malgré cette évolution de la législation, la consommation récréative de N_2O a connu une forte augmentation ces dernières années. Celle-ci touche principalement les individus dans le début de la vingtaine, mais s'étend à toute la population (2). Effectivement, 3,2% des élèves de l'enseignement secondaire supérieur de la fédération Wallonie Bruxelles ont déclaré avoir déjà consommé ce gaz (3). Les effets recherchés sont une sensation d'euphorie, de désinhibition, ainsi que des symptômes de type dissociation et désorientation, voire des hallucinations. En cas d'intoxication aiguë, le tableau clinique associe notamment des céphalées, des nausées et vomissements, des diarrhées, des crampes abdominales, de la somnolence ainsi que des acouphènes (1, 4). Des brûlures par le froid au niveau de la cuisse, ainsi qu'au niveau des mains et des lèvres, de la bouche et des voies aériennes supérieures liées à l'utilisation des bonbonnes ont été rapportées. Afin d'éviter ces brûlures, les utilisateurs inhalent le gaz indirectement en

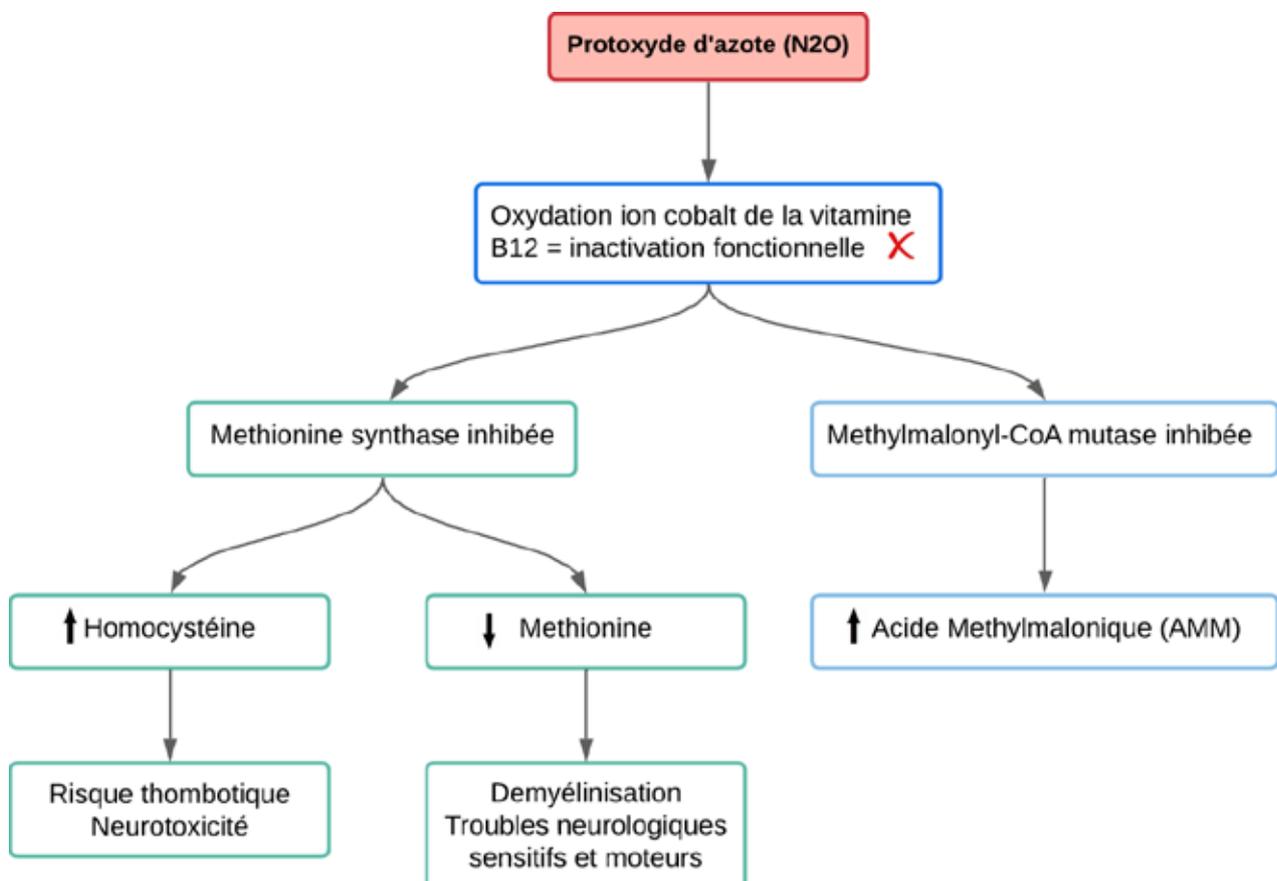
remplissant des ballons, ce qui permet de le réchauffer (4-6). Des cas d'asphyxie entraînant une hypoxie létale ont également été décrits (7). Une accoutumance est souvent observée, ce qui peut renforcer la consommation et conduire à divers problèmes de santé majeurs. A moyen et long terme, il a été établi qu'une consommation régulière de N₂O peut entraîner des symptômes neurologiques sensitivo-moteurs, pouvant être d'origine périphérique (polyneuropathie) et/ou centrale (sclérose combinée de la moelle épinière). Des symptômes thrombotiques ont également été observés (4, 8, 9). Ces symptômes sont expliqués par l'inactivation fonctionnelle de la vitamine B12 par le N₂O.

La vitamine B12, également connue sous le nom de cobalamine, est une vitamine essentielle au bon fonctionnement d'une série de processus physiologiques, notamment la synthèse de la myéline (10). Lorsque la vitamine B12 est présente en quantité suffisante dans l'organisme, elle agit comme cofacteur de la méthionine synthase qui convertit l'homocystéine en méthionine. Le N₂O, en oxydant l'ion cobalt de la vitamine B12, va inhiber l'action de ce cofacteur, entraînant une inactivation fonctionnelle. En cas de carence ou d'inactivation fonctionnelle en vitamine B12, la conversion de l'homocystéine en méthionine

est compromise (8, 11). Par conséquent, les niveaux d'homocystéine plasmatiques augmentent et ceux de méthionine diminuent (10). La méthionine jouant un rôle dans la synthèse de la myéline, sa diminution expliquerait les symptômes neurologiques sensitifs et moteurs observés chez les consommateurs de N₂O (10, 12). Cependant, une étude récente, a montré qu'il n'existait pas de déficit quantitatif en méthionine plasmatique chez les consommateurs de N₂O avec gravité clinique importante, d'autres mécanismes physiopathologiques sont donc à rechercher (13).

La vitamine B12 joue également un rôle en tant que cofacteur dans un autre processus métabolique : la synthèse de succinyl-CoA. En temps normal, l'enzyme méthylmalonyl-CoA mutase requiert la présence de la vitamine B12 pour convertir par isomérisation le méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA(1, 11). Le méthylmalonyl-CoA est un métabolite intermédiaire intracellulaire issu de la dégradation de certains acides aminés. En cas d'inactivation fonctionnelle de la vitamine B12 par le N₂O, celui-ci s'accumule et les concentrations de son dérivé extracellulaire, l'AMM, s'élève dans les fluides biologiques (Figure 1). Actuellement, l'impact clinique de l'augmentation de l'AMM lié à une consommation de N₂O reste inconnu.

FIGURE 1. CONSÉQUENCES D'UNE INTOXICATION N₂O SUR LES DIFFÉRENTES VOIES BIOCHIMIQUES (14)



DIAGNOSTIC ET DOSAGES SANGUINS

En raison de la courte demi-vie du N_2O dans l'organisme, son dosage sanguin pour mettre en évidence une consommation s'avère inutile. Vu qu'il s'agit d'une inactivation fonctionnelle et non d'une réelle carence mais aussi que certains consommateurs se supplémentent eux même en vitamine B12, les taux de vitamine B12 peuvent rester normaux en cas de consommation de N_2O . Le dosage de marqueurs fonctionnels comme l'homocystéine a donc toute son importance, son augmentation étant actuellement le meilleur marqueur d'une consommation de N_2O récente (10).

L'AMM constitue un autre marqueur biochimique pour évaluer le fonctionnement du métabolisme de la vitamine B12. Ce dosage plasmatique est utile pour confirmer que la sévérité clinique est liée à une inactivation de la voie des cobalamines et d'avancer l'hypothèse étiologique d'intoxication au N_2O (1, 10, 14). Malheureusement, son augmentation en cas de consommation de N_2O n'est pas systématique et est surtout retrouvée chez des patients avec atteintes cliniques importantes (10, 14). Ce dosage plasmatique est malheureusement peu disponible pour le moment, cependant selon une étude récente, il est possible de réaliser le ratio plasmatique homocystéine/méthionine qui est comme l'AMM témoin d'une sévérité clinique importante (13). Un dosage d'AMM urinaire existe également et est généralement plus disponible que l'AMM plasmatique pour évaluer le statut vitaminiq ue B12 mais celui-ci est moins sensible et est surtout préconisé lors d'une suspicion de maladie héréditaire du métabolisme (15).

DISCUSSION

Nous avons documenté le cas d'un patient présentant une myélonuropathie liée à la consommation abusive de N_2O . L'inactivation fonctionnelle en vitamine B12 induite par le N_2O et la carence en vitamine B12 pourraient être responsables de la symptomatologie observée à l'admission. La carence en vitamine B12 peut être expliquée par la mauvaise compliance du patient vis-à-vis des suppléments vitaminiques prescrits après le bypass gastrique. Une carence en vitamine B12 peut également entraîner une augmentation modérée de l'homocystéine et provoquer des symptômes neurologiques similaires (10).

Par ailleurs, le diagnostic de syndrome de Guillain-Barré posé en 2021 pourrait être remis en question au vu du contexte de consommation de N_2O (1, 9), d'autant plus de l'absence de dissociation albumino-cytologique à la ponction lombaire et d'un taux d'homocystéine déjà élevé (41,8 $\mu\text{mol/L}$, intervalle de référence < 15 $\mu\text{mol/L}$). La vitamine B12 était alors normale (443 pg/mL, intervalle de référence : 197-771 pg/mL). Le traitement par immunoglobulines intraveineuse n'avait d'ailleurs pas apporté d'amélioration clinique. Ces éléments suggèrent

que la consommation excessive de N_2O a joué un rôle majeur dans la symptomatologie du patient, tant en 2021 qu'actuellement. Le dosage de l'AMM plasmatique pour confirmer l'étiologie n'a pas pu être effectué chez ce patient. Le dosage urinaire, bien que moins sensible, s'est révélé positif chez ce patient appuyant l'hypothèse étiologique de l'intoxication au N_2O . En outre, la brûlure rapportée dans ses antécédents médicaux est un argument en faveur d'une consommation antérieure de N_2O .

Ce cas illustre l'importance de considérer la consommation de N_2O dans le diagnostic différentiel des patients présentant un tableau de neuropathie périphérique ou de myélopathie, surtout chez un sujet jeune. Il est essentiel de sensibiliser les professionnels de la santé à la problématique de la consommation de N_2O et d'intégrer cette question à l'anamnèse des patients présentant des troubles sensitivo-moteurs d'apparition subaiguë (1, 9). Un dépistage précoce et une prise en charge adéquate de l'inactivation fonctionnelle en vitamine B12 peuvent contribuer à améliorer les résultats cliniques et à prévenir les complications à long terme chez ces patients.

CONCLUSION

Nous avons documenté le cas d'un patient présentant une neurotoxicité liée à l'utilisation du N_2O . L'inhalation prolongée de ce gaz peut entraîner une altération de la fonction de la vitamine B12, qui est un cofacteur essentiel à divers processus physiologiques au niveau du système nerveux. Actuellement, l'élévation de l'homocystéine plasmatique constitue le meilleur marqueur biochimique disponible en laboratoire pour orienter vers le diagnostic d'intoxication au N_2O . Il convient de souligner qu'il existe souvent une idée erronée selon laquelle le dosage de la vitamine B12 peut permettre de diagnostiquer une intoxication au N_2O , alors que les niveaux de cette vitamine peuvent se révéler normaux dans de tels cas. Enfin, le dosage de l'AMM plasmatique peut être effectué en laboratoire afin d'orienter le diagnostic. Un dosage d'AMM urinaire, plus fréquemment disponible en laboratoire (via l'analyse des acides organiques urinaires) peut également s'avérer utile mais est moins sensible. Il est important de noter que cette intoxication doit être considérée dans le diagnostic différentiel d'une polyneuropathie ou d'une myélopathie dans les populations les plus à risque, afin de fournir une prise en charge adaptée et un suivi adéquat.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Devant un tableau de neuropathie périphérique ou médullaire, nous recommandons d'interroger le patient sur une possible consommation de N_2O . Afin d'orienter le diagnostic, nous proposons d'effectuer des dosages plasmatiques d'homocystéine et d'acide méthylmalonique.

RÉFÉRENCES

1. Qin X, Kang L, Liu X, Jin J, Hu F, Lu W, *et al.* Acute nitrous oxide-induced neuropathy mimicking Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst.* 2022;27(3):189-96. Epub 20220607. doi: 10.1111/jns.12503. PubMed PMID: 35611446.
2. Xiang Y, Li L, Ma X, Li S, Xue Y, Yan P, *et al.* Recreational Nitrous Oxide Abuse: Prevalence, Neurotoxicity, and Treatment. *Neurotox Res.* 2021;39(3):975-85. Epub 20210326. doi: 10.1007/s12640-021-00352-y. PubMed PMID: 33770366.
3. Dujeu M. PC, Lebacqz T., Desnoux V., Moreau N., Holmberg E., Castetbon K. Consommations de tabac, alcool, cannabis et autres produits illicites. Comportements, santé et bien-être des élèves en 2018 – Enquête HBSC en Belgique francophone. Service d'Information, Promotion, Éducation Santé (SIPES), École de Santé Publique, Université libre de Bruxelles. 2020.
4. Randhawa G, Bodenham A. The increasing recreational use of nitrous oxide: history revisited. *Br J Anaesth.* 2016;116(3):321-4. Epub 20150830. doi: 10.1093/bja/aev297. PubMed PMID: 26323292.
5. Chen JHC, Eriksson S, Mohamed H, Bhatti S, Frew Q, Barnes D. Experiences of frostbite injury from recreational use of nitrous oxide canisters in a UK burns center: not a laughing matter. *J Plastic, Reconstructive Aesthetic Surg.* 2023;83:282-8.
6. Chan SA, Alfonso KP, Comer BT. Upper aerodigestive tract frostbite from inhalation of automotive nitrous oxide. *Ear Nose Throat J.* 2018;97(9):E13-e4. doi: 10.1177/014556131809700903. PubMed PMID: 30273435.
7. Wagner SA, Clark MA, Wesche DL, Doedens DJ, Lloyd AW. Asphyxial deaths from the recreational use of nitrous oxide. *J Forensic Sci.* 1992;37(4):1008-15. PubMed PMID: 1506823.
8. Marotta DA, Kesserwani H. Nitrous Oxide Induced Posterior Cord Myelopathy: Beware of the Methyl Folate Trap. *Cureus.* 2020;12(7):e9319. Epub 20200721. doi: 10.7759/cureus.9319. PubMed PMID: 32850197; PubMed Central PMCID: PMC7444745.
9. Beal JC, Cheng Y, Merchant S, Zarnegar R. An Acute, Severe Axonal Sensorimotor Polyneuropathy in the Setting of Nitrous Oxide Abuse. *Neurohospitalist.* 2020;10(4):293-6. Epub 20200309. doi: 10.1177/1941874420910648. PubMed PMID: 32983349; PubMed Central PMCID: PMC7495705.
10. Grzych G, Deheul S, Gernez E, Davion JB, Dobbelaere D, Carton L, *et al.* Comparison of biomarker for diagnosis of nitrous oxide abuse: challenge of cobalamin metabolic parameters, a retrospective study. *J Neurol.* 2023;270(4):2237-45. Epub 20230124. doi: 10.1007/s00415-023-11570-z. PubMed PMID: 36690804.
11. Joncquel Chevalier-Curt M, Grzych G, Tard C, Lannoy J, Deheul S, Hanafi R, *et al.* Nitrous oxide abuse in the emergency practice, and Review of toxicity mechanisms and potential markers. *Food Chem Toxicol.* 2022;162:112894. Epub 20220225. doi: 10.1016/j.fct.2022.112894. PubMed PMID: 35219765.
12. Chanarin I. The effects of nitrous oxide on cobalamins, folates, and on related events. *Crit Rev Toxicol.* 1982;10(3):179-213. doi: 10.3109/10408448209037455. PubMed PMID: 6127188.
13. Gernez E, Deheul S, Tard C, Joncquel M, Douillard C, Grzych G. Plasma Methionine and Clinical Severity in Nitrous Oxide Consumption. *Toxics.* 2022;11(1). Epub 20221223. doi: 10.3390/toxics11010012. PubMed PMID: 36668738; PubMed Central PMCID: PMC9866764.
14. Grzych G, Gernez E, Deheul S, Kim I. [Methylmalonic acid: Specific marker of chronic nitrous oxide abuse?]. *Rev Med Interne.* 2022;43(3):197-8. Epub 20220127. doi: 10.1016/j.revmed.2022.01.001. PubMed PMID: 35094872.
15. Obeid R, Geisel J, Herrmann W. Comparison of two methods for measuring methylmalonic acid as a marker for vitamin B12 deficiency. *Diagnosis (Berl).* 2015;2(1):67-72. doi: 10.1515/dx-2014-0030. PubMed PMID: 29540015.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

AFFILIATIONS

1. Service de Biochimie Médicale, Laboratoire des Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
2. Service de Neurologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
3. Service d'hormonologie, métabolisme, nutrition, oncologie, CHU de Lille, 59000 Lille, France

CORRESPONDANCE

Dr Lidvine Boland
Cliniques universitaires Saint-Luc et UCLouvain
Service de Biochimie Médicale
10 Avenue Hippocrate
B-1200 Brussels, Belgium
lidvine.boland@saintluc.uclouvain.be

De la banalisation du trauma à son invisibilisation, comment prévenir un État de stress post traumatique ?

Claire Mairiaux¹, Sylvain Dal²

From the trivialization of trauma to its invisibilization, how to prevent post-traumatic stress disorder?

Despite the popularization of the mechanisms of psychological trauma and vulgarization of related concepts, this article suggests a form of invisibilization of post-traumatic pathologies and the secondary insufficiency of their management. This article presents different explanations for this invisibilization, as well as concrete avenues for treatment.

KEYWORDS

Post-traumatic stress disorder, mental health, trauma, prevention

Malgré la vulgarisation des mécanismes du traumatisme psychique et la popularisation des concepts liés, cet article postule une forme d'invisibilisation des pathologies post traumatiques et l'insuffisance secondaire de leur prise en charge. Cet article propose différentes origines de cette invisibilisation et des pistes concrètes de prise en charge.

SI TOUT EST TRAUMATIQUE, RIEN N'EST TRAUMATIQUE

Aujourd'hui, qui n'est pas confronté quasi quotidiennement aux termes de « trauma », « traumatisé », « traumatique » ? Rares sont les médias ou personnalités qui n'en font pas mention pour décrire certaines situations sociales, géopolitiques ou pour expliciter un parcours de vie.

Par ailleurs, dans le domaine de la santé, en particulier dans le secteur de la santé mentale, le traumatisme est tellement fréquent dans l'histoire des patients qu'il en est devenu un élément évident, presque banal.

Cette occurrence médiatique et cette occurrence biographique chez nos patients, peuvent entraîner une forme de banalisation du traumatisme et par là, une forme d'invisibilisation qui est par ailleurs au centre de la pathologie traumatique elle-même. Le risque étant qu'elle soit paradoxalement insuffisamment prise en charge.

Cet article propose quelques définitions du traumatisme psychique avant de préciser différentes origines de son invisibilisation et enfin des propositions de prise en charge simples et concrètes afin de permettre à n'importe quel

soignant d'accueillir un patient potentiellement traumatisé et de prévenir ainsi la survenue d'un État de stress post traumatique.

QU'EST-CE ALORS QUE LE TRAUMATISME PSYCHIQUE ?

QUELQUES DÉFINITIONS ET DISTINCTIONS S'IMPOSENT

Il est tout d'abord important de distinguer le stress du traumatisme psychique. En effet, le stress « relève du domaine bio-physiologique, même s'il donne lieu à des concomitants psychologiques. On peut définir le stress (Selye, 1950; Crocq, 1999) comme « la réaction bioneuro-physiologique immédiate de l'organisme, d'alerte, de mobilisation et de défense, face à une agression ou une menace ». (...) Sur le plan psychologique, le stress exerce des effets bénéfiques immédiats de focalisation de l'attention, de mobilisation des capacités mentales et d'incitation à l'action, inspirant des comportements adaptatifs et salvateurs. Mais il est coûteux en énergie, ce qui fait que lorsque la réaction de stress se termine (au bout de quelques heures), le sujet se sent à la fois soulagé et épuisé. Et, s'il est trop intense, trop prolongé ou répété à de courts intervalles, le stress épuise

les réserves biologiques et énergétiques de l'organisme, et se mue en stress dépassé, archaïque et inadapté, dans ses quatre formes de sidération stuporeuse, d'agitation incoordonnée, de fuite panique et d'action automatique » (1).

Le terme « trauma » vient du grec et signifie blessure. Il est d'abord utilisé en médecine et chirurgie. En 490 avant JC, c'est l'historien grec Hérodote qui nommera pour la première fois un trouble psychique dû à une émotion violente suite à la bataille de Marathon. Les cauchemars de bataille chez les guerriers étaient connus dès l'Antiquité et seront régulièrement mis en avant tant au Moyen-âge qu'au XVI^e siècle durant les Guerres de religion. Au XIX^e siècle, plusieurs médecins décrivent des symptomatologies post traumatiques sous divers vocables, symptomatologies notamment consécutives aux accidents de chemin de fer. En 1888, c'est l'Allemand Herman Oppenheim, qui décrira le premier, sous le nom de Névrose traumatique, une entité clinique autonome tandis que J-M Charcot, fort de ses recherches sur l'hystérie à la Salpêtrière, parlait d'Hystéro-traumatisme. Ensuite, ce sont les travaux de Freud et de Ferenczi ainsi que les observations cliniques durant les deux premières guerres mondiales et la guerre du Vietnam qui permirent de développer l'aspect diagnostique et thérapeutique des pathologies post traumatiques. (1,2).

Le terme « traumatisme psychique » est bien défini par Jacques Roisin : « le traumatisme psychique survient dans des situations éprouvantes qui confrontent brutalement l'être humain à la possibilité de se retrouver détruit, dans son corps, dans ses valeurs, dans ses attachements vitaux, c'est-à-dire à sa condition humaine d'être assujéti aux heurts de la vie. Dans ces situations, l'être humain réalise soudainement sa destinée en tant qu'être destructible. Chez certaines personnes, ce type d'épreuve bascule en traumatisme psychique. (...) un traumatisme psychique se produit suite à une menace grave pour la vie ou pour l'intégrité psychique ou physique; cette menace a fait effraction dans le psychisme, la personne y a réagi avec effroi et dans un sentiment d'impuissance; ensuite, l'évènement effrayant reste non intégré au psychisme, revenant de façon compulsive dans des cauchemars, dans des souvenirs, dans des sensations de reviviscence ou comme menace imminente » (3).

Tigran Tovmassian, quant à lui, propose le terme de « Syndrome psycho-traumatique » qui permet de rassembler les pathologies des trois périodes du traumatisme psychique.

La première période est la période immédiate du premier jour du traumatisme psychique et correspond à la réaction de stress dépassé et aux éventuels symptômes péri-traumatiques telle que la « dissociation péri-traumatique ce qui relève en réalité des phénomènes de déréalisation et dépersonnalisation ressentis lors de la survenue de l'évè-

nement : désorientation dans le temps et l'espace, arrêt de la pensée, incapacité à comprendre la situation, incapacité à reconnaître l'environnement, impression que ce qui arrive n'est pas réel, ou que c'est un rêve, impression d'être spectateur non concerné par l'évènement, impression de flotter, de n'être plus soi-même, de ne plus être l'auteur de ses gestes, et sentiment aigu d'impuissance et d'absence de secours » (1).

La deuxième période est la période post-immédiate du 2^{ème} au 30^{ème} jour et correspond à l'État de stress aigu (ESA) ou au temps de latence : « C'est la période pendant laquelle le sujet tente de mettre en place de nouvelles défenses (dont la répétition) là où celles du stress se sont avérées inopérantes.(...) Dans cette période, ou bien tout rentre dans l'ordre, les symptômes du stress immédiat s'estompent, l'esprit du sujet n'est plus accaparé par la souvenance de l'évènement, et le sujet commence à reprendre ses occupations normales; ou bien les symptômes du stress immédiat (dont les symptômes de déréalisation) persistent, et on voit apparaître de nouveaux symptômes, dont les reviviscences, les cauchemars de répétition et les phobies spécifiques, tandis que l'esprit du sujet est accaparé par la souvenance sensorielle de l'évènement, et qu'il ne parvient pas à reprendre ses occupations habituelles » (1). Certains patients ne vont pas présenter d'État de stress aigu. Ils traversent un temps de latence qui est le temps de la métabolisation du trauma et qui est à considérer comme une tentative de guérison (4). Ce temps de latence peut être cliniquement silencieux, le patient semblant avoir dépassé le trauma, ou discrètement symptomatique : le patient sera perdu dans ses pensées ou un peu euphorique par exemple.

« Si la grande majorité des individus manifestant un tableau de stress aigu souffrent plus tard d'un syndrome chronique, bon nombre de victimes affectées par un PTSD n'ont pas présenté de trouble de stress aigu ». L'État de stress aigu « s'est ainsi révélé un critère sensible mais peu spécifique à prédire le devenir des individus confrontés à un évènement adverse » (5).

La troisième période est la période différée-chronique au-delà du 30^{ème} jour : « Pour cette troisième période, en particulier, le diagnostic générique de syndrome psycho-traumatique convient bien, car il recouvre toutes les variantes observées dans la réalité clinique : transitoires ou durables; pauci ou pluri-symptomatiques, modérés ou sévères, peu gênantes ou psychologiquement éprouvantes, peu ou très invalidantes, certains répondant aux critères de l'État de stress post traumatique (ESPT) ou de la névrose traumatique. » (1). L'installation d'un ESPT peut survenir plusieurs mois ou même années après le traumatisme initial. Ce temps de latence s'explique d'une part par le travail de métabolisation du trauma et des variations individuelles mais aussi par des facteurs de conjonctures. En effet, tant que le danger perdure pour un soldat en

opération par exemple, ou qu'une victime est concentrée sur des soins somatiques hospitaliers, la métabolisation de l'expérience traumatique sera postposée.

Dans la cinquième et dernière version du DSM datant de 2013, pour la 1ère fois, les pathologies liées au stress et au traumatisme sont regroupées dans un chapitre distinct des troubles anxieux et y sont bien détaillées. On y retrouve les diagnostics de l'ESA d'une durée minimale de 3 jours à maximum 30 jours et de l'ESPT quand les symptômes perdurent plus de 30 jours. Sur le plan diagnostique, se référer au DSM V comporte les avantages, quand cela est nécessaire, de soutenir une revue systématique des symptômes et bien sûr, d'être une référence incontournable aujourd'hui pour la production d'un rapport à destination d'une administration ou de la justice. En effet, cette référence permet de majorer ses chances d'être entendu et par là, d'apporter un vrai soutien à la reconnaissance d'une incapacité de travail ou d'une demande d'asile pour des patients dont la présentation clinique est souvent atypique et peu reconnue.

INVISIBILISATION

Comme souligné dans l'introduction, en plus de la banalisation secondaire liée à son occurrence élevée, l'invisibilisation de la pathologie post traumatique se produit à différents niveaux. Nous allons passer en revue différentes causes et origines de ce phénomène.

Premièrement, les différents mécanismes de défense contre le traumatisme mis en place par le patient traumatisé, tels que l'évitement, le déni ou la culpabilité, vont participer de produire cet effet d'invisibilisation.

L'évitement est un mécanisme de défense qui consiste à déployer un effort psychique intense pour ne pas penser au traumatisme et pour ne pas être en contact avec le moindre indice du traumatisme.

Le déni est secondaire au clivage. Le clivage post traumatique, appelé « clivage auto narcissique » par Ferenczi, au contraire d'un processus d'intégration, de liaison et de symbolisation du vécu, va enkyster ce vécu dans une partie du psychisme (4). Ce vécu traumatique enkysté sera ainsi coupé du reste du psychisme qui tente de maintenir son équilibre. Jacques Roisin différencie trois types de déni : le déni de réalité (« ce n'est pas arrivé »), le déni de gravité (« ce n'était pas vraiment un viol », « telle personne a vécu quelque chose de bien plus grave »), et le déni d'anormalité (banalisation de l'horreur) (6).

La culpabilité de la victime, très fréquente notamment dans les abus sexuels, se décline de diverses manières sur le principe de « si je n'avais pas fait ça, ce ne serait pas arrivé ». C'est une façon de porter la responsabilité du traumatisme qui permet illusoirement de reprendre du contrôle et

d'éviter la confrontation insupportable avec l'impuissance, avec l'anéantissement et l'absence de sens, avec la réalité de « ça peut arriver n'importe quand, quoique tu fasses ». Jacques Roisin parle de « mécanisme défensif du retournement du sentiment de l'impuissance paralysante en celui de toute-puissance », « il s'agit de se donner l'illusion de pouvoir contrer ou nier le cours de la réalité », « Telle est la nature de l'activité dans laquelle se renverse la passivité propre au trauma » (6).

Ces mécanismes de défense vont de différentes manières diminuer la place et l'importance donnée au traumatisme dans le discours spontané des patients ce qui va régulièrement empêcher le soignant d'en prendre toute la mesure.

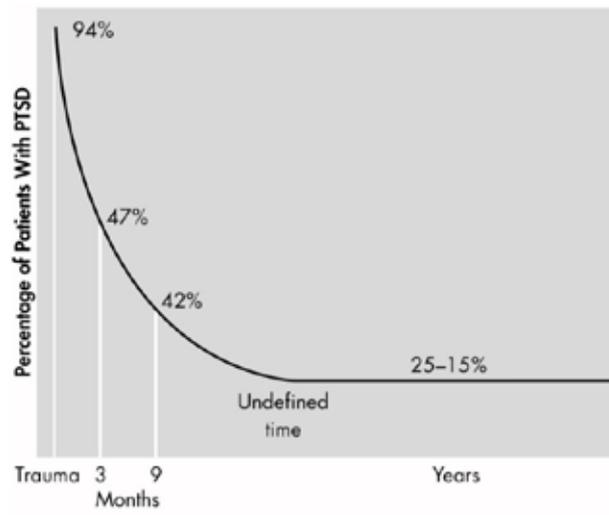
Deuxièmement, le soignant va également mettre en place des mécanismes de défense face aux horreurs racontées par un patient lors d'une consultation ou par effet cumulatif, à force d'écouter des traumatismes depuis des années. En effet, ce sont des vécus graves qui peuvent impacter contre-transférentiellement. Le soignant peut par exemple ressentir des douleurs ou autres symptômes corporels pendant la consultation, il peut se sentir sidéré, envahi par l'effroi vécu par le patient (4). Il va alors tenter de se protéger par des mécanismes de défense, assez similaires à ceux exposés ci-dessus. Cela aura un effet sur sa capacité d'écoute et/ou de prise en compte de ce que racontent les patients et donc sur leur prise en charge. Il pourra par exemple être pris dans un mouvement de minimisation ou de doute par rapport à ce qui lui est confié ou dans une désaffectation paradoxale.

Troisièmement, la méconnaissance de la pathologie post traumatique comme pathologie psychiatrique à part entière va avoir aussi un effet d'invisibilisation car le traumatisme psychique produit des effets tout à fait particuliers sur le psychisme, des effets à court, moyen et long terme. Ces effets peuvent être pris pour des symptômes isolés ou pour les symptômes d'une autre pathologie alors qu'ils en sont la conséquence. Il n'est pas rare, par exemple, qu'un patient gravement traumatisé présente une symptomatologie psychotique atypique, soit ensuite diagnostiqué schizophrène et traité comme tel. Il est par ailleurs fréquent que l'abus de certaines substances soient la conséquence d'un traumatisme jamais soigné et la seule manière trouvée par un patient pour en supporter les effets.

Quatrièmement, le patient gravement traumatisé ne va souvent parvenir à continuer à vivre que sur un mode de survie où son existence comme sujet n'est plus. Il dira « je suis mort à l'intérieur » « je suis un mort-vivant ». Ce mode de « survivance », pour reprendre le concept de Jacques Roisin, amène des présentations cliniques pauvres et désaffectées. Le patient n'exprime ni demande, ni plaintes spécifiques à part éventuellement un trouble du sommeil persistant et/ou une forme de dysthymie en discordance majeure avec son vécu réel.

Enfin, dans 20 à 30% des cas, l'ESPT va se chronifier sur un mode résiduel et persister encore après 10 ans d'évolution (7), comme le montre ce graphique à propos de l'évolution dans le temps des symptômes post traumatiques chez les victimes de viol (8).

FIGURE 1. TAUX DE SYMPTÔMES POST TRAUMATIQUES CHEZ LES VICTIMES DE VIOL



En cas d'ESPT chronifié, en plus de la répétition des symptômes qui est au cœur du processus post traumatique, le désespoir secondaire, l'habitude et parfois une forme d'intégration à l'identité même du sujet, vont faire que le patient ne sera parfois plus en capacité de lier son état au traumatisme initial et donc de l'évoquer à son soignant.

Pour toutes ces raisons, il est fréquent pour un soignant de passer à côté d'une pathologie post traumatique et de ne pas en prendre la juste mesure. Par exemple en Angleterre, seul un patient sur huit diagnostiqué avec un ESPT l'aura été par un professionnel de la santé et seuls 24% d'entre eux auront reçu un traitement psychologique ou psychiatrique (9).

PROPOSITIONS DE PRISE EN CHARGE D'UN TRAUMATISME AIGU

Quand un patient évoque au détour d'une anamnèse un ou plusieurs traumatismes passés, l'exploration systématique des symptômes post traumatiques peut permettre un éclairage différent sur le plan diagnostique et donc permettre de l'orienter vers une aide thérapeutique et psychothérapeutique adaptée.

Les remarques et propositions qui vont suivre concernent la prise en charge d'un patient qui vient de vivre un événement potentiellement traumatisant ou qui présente un État de stress aigu. Ces propositions sont simples, inspirées de ma pratique, de celle de collègues spécialisés dans le

traumatisme psychique et des pratiques de defusing et de debriefing d'inspiration anglo-saxonne ou française (10).

Un événement n'est pas traumatique en soi. Un patient n'est donc pas automatiquement traumatisé parce qu'il a vécu un certain type d'évènement. Il faut rester prudent par rapport à ses propres réactions émotionnelles, interprétations et projections. Les exemples de traumatisme iatrogène ne manquent pas, lorsque l'entourage et/ou différents soignants vont souligner à répétition l'horreur de ce que le patient a vécu ou sa chance d'être en vie. En effet, un patient qui a eu une hémorragie cérébrale et qui n'en a aucun souvenir peut néanmoins finir par être traumatisé à force d'entendre « c'est incroyable que vous ayez survécu ».

Dans un groupe d'individus ou une fratrie, face au même événement, l'évolution pourra être très différente et chez un même individu, un événement pourra être traumatique à tel moment difficile de son existence et pas à un autre. Cela va dépendre de la solidité des défenses du patient, de la quantité d'énergie interne disponible pour se défendre, du caractère effractant de l'évènement, des éventuels traumatismes passés avec lesquels le traumatisme actuel pourra faire lien et de la qualité de l'environnement social et familial. Les éléments suivants seront donc importants à rechercher : solidité habituelle du patient, solidité actuelle du patient (circonstances familiales, médicales, professionnelles, etc), traumatismes passés, pathologies somatiques et/ou psychiques qui utilisent déjà une partie de son énergie interne et qualité de son environnement en termes de sécurité affective et de reconnaissance de ce qui a été subi. On va donc s'intéresser tout autant à l'évènement traumatique, au sujet et à son environnement.

Ce qui est traumatique, c'est un événement inattendu, qui va interrompre brutalement le cours de l'existence qui est habituellement protégé par des berges de sécurité basale. Cet événement va faire effraction dans la sphère du quotidien, cette sphère intime corporelle et/ou psychique, à la fois parce qu'il déborde les défenses psychiques du patient et à la fois parce qu'il est porteur de non-sens, du réel de la mort ou du néant. Il est porteur de quelque chose que le psychisme ne peut se représenter. En effet, ce qu'on peut voir dans les yeux d'un agresseur est que nous ne sommes rien, ou rien d'autre qu'un objet ou un jouet. Cette confrontation à du non exister pourra être traumatique même si la vie du patient n'a pas été mise en danger en tant que telle. En effet, ce qui peut être traumatique dans l'évitement d'un accident de voiture, alors qu'il ne s'est « rien passé de grave », c'est la confrontation avec la mort. Parfois, ce qui va être traumatique, c'est de réaliser que l'on n'a pas été capable de se défendre, c'est l'impuissance totale, la perte de contrôle à laquelle l'évènement a confronté. C'est à ces trois éléments qu'il faut être attentif dans le discours du sujet : surprise, effraction et débordement des défenses psychiques par le réel de la mort ou du néant, du non-sens.

Un traumatisme psychique aigu doit être pris en charge rapidement, spécifiquement et avec un type de contact différent des autres prises en charge. Rapidement car les études en montrent le bénéfice évident avec une réduction nette du risque d'évolution vers un ESPT (10). Le patient doit être pris en charge le jour-même du trauma ou dans les jours qui suivent avec une réévaluation rapide (11). Spécifiquement, comme je vais vous le décrire plus avant et avec un type de contact qui diffère de nos habitudes de neutralité. Ce contact doit proposer une qualité d'accueil, une disponibilité et une humanité importante. En effet, le patient confronté à une effraction traumatique est bouleversé par la perte de sa sécurisation basale, par la perte de son insouciance, par la perte de sa confiance en l'être humain. Parfois, il a déjà eu le temps d'être confronté à un manque de reconnaissance de la gravité de ce qu'il a vécu, manque de reconnaissance très fréquente de la part de l'entourage et/ou de la société et qui majore le risque d'évolution vers un ESPT. Le contact devra donc être chaleureux, spontané, détendu, accueillant. Le soignant ne peut pas simplement rester dans une écoute silencieuse au risque de laisser le patient seul avec sa détresse et son effroi. Pour la plupart, nous sommes formés comme soignant à une certaine neutralité et nous y sommes aussi habitués. L'accueil du patient traumatisé nous fait sortir d'un cadre connu et nous invite à un cadre où notre humanité doit être engagée visiblement.

Le premier temps de l'entretien est une invitation à une parole spontanée. L'entretien ne doit pas être d'emblée cadré et débordant de questions. Le patient est invité à s'exprimer en précisant qu'il n'y a aucune injonction à la parole. Le patient raconte ce qui lui vient et ce qu'il veut, s'il ne raconte rien de l'évènement en lui-même, cela ne doit pas être provoqué ou recherché. Si le patient est trop sidéré pour parler, ce sera au soignant d'être vivant et présent. Cela peut être très intense et faire ressentir douloureusement l'effroi dans lequel le patient est saisi.

Dans un deuxième temps très court, le soignant peut faire une éventuelle interprétation de ce qui a pu faire traumatisme et en tous cas, être attentif à exprimer une reconnaissance de ce qui a été vécu comme traumatique par le patient.

Dans un troisième temps plus cadré, différents conseils et explications pourront être donnés pour donner quelques repères dans un moment où cela manque, pour redonner du contrôle quand cela fait défaut, pour mettre des bords là où l'effondrement guette, des perspectives claires quand le temps est brisé. Une explication simple des mécanismes du trauma permet une information sur les symptômes pour que le patient puisse les repérer, une dédramatisation sans minimisation. Quand on se blesse, quand on se coupe, notre corps a besoin de plusieurs jours pour cicatriser, cicatrisation qui permet que la douleur soit progressivement moins forte.

Une blessure psychique nécessite aussi un temps pour cicatriser et pendant cette cicatrisation, plusieurs symptômes sont fréquents : trouble du sommeil avec ou sans cauchemars, anxiété voire crises d'angoisse, reviviscences diurnes. Ces symptômes sont fréquents et « normaux » mais ils ne peuvent pas entraver gravement le quotidien et ils doivent diminuer progressivement. Si ce n'est pas le cas, le patient doit être revu et une médication sera probablement nécessaire. Si ces symptômes sont déjà présents, un traitement à base de plantes pourra être instauré en première intention. Les benzodiazépines sont contre-indiquées.

Le soignant va souligner l'importance d'être entouré, de ne pas rester seul et de parler seulement si le patient en ressent le besoin. Il faut maintenir des activités sociales et sortir, en étant accompagné si cela est nécessaire au départ. Il faut « remonter à cheval » rapidement, ne pas laisser s'installer des mécanismes d'évitement, mécanisme d'évitement qui pourra être rapidement décrit.

Le soignant va proposer systématiquement un second rendez-vous avec un délai court de quelques jours à une semaine. Ce deuxième rendez-vous sera l'occasion de refaire le point et parfois de traiter médicamenteusement certains symptômes persistants et invalidants. Le traitement médicamenteux devra éviter les benzodiazépines autant que possible (8). Leur efficacité élevée empêche le patient d'expérimenter sa propre capacité à s'en sortir, leur effet perturbateur sur le plan mnésique est délétère pour traverser le trauma et leur effet sédatif peut faciliter les phénomènes dissociatifs (12), sans parler du risque élevé d'accoutumance. Si après un mois, l'évolution est péjorative, l'instauration d'un SSRI ou SNRI est recommandée pour traiter/éviter l'installation d'un ESPT (12), médication devant être associée à un suivi régulier médical ou psychiatrique et à un suivi psychothérapeutique. C'est en effet, l'association d'un traitement psychothérapeutique et d'un traitement médicamenteux qui va montrer un effet bénéfique supérieur sur le devenir des pathologies post traumatiques plutôt qu'un traitement médicamenteux seul, la psychothérapie amenant des effets positifs sur un plus long-terme (13).

Concernant les traitements psychothérapeutiques, il en existe une multitude (9,13) : les thérapies d'orientation cognitivo-comportementale (CBT, thérapie d'exposition, thérapie cognitive), l'EMDR et les thérapies d'orientation psychodynamique (psychanalytique, systémique, debriefing, defusing, thérapie narrative). Ils s'accordent tous sur l'importance d'une prise en charge précoce. Rappelons enfin que, comme pour les autres pathologies psychiques, de nombreuses études transversales ont déjà démontré que l'efficacité d'une thérapie dépend davantage du thérapeute et de la relation thérapeutique que de son orientation (14). C'est l'humanité qui fait soin plus que la technique.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- ▶ Interroger les événements traumatiques anciens nommés par les patients car l'ESPT peut être à l'origine d'une multitude de symptômes (assuétude, anxiété, insomnie, dépression, hallucinations, etc).
- ▶ En cas d'évènement potentiellement traumatique et/ou État de stress aigu, prévoir un premier entretien dans les 72h et un deuxième entretien 5 à 7 jours plus tard. Une prise en charge précoce, réalisée par n'importe quel soignant, est préférable à une attente longue d'une prise en charge spécialisée.
- ▶ Inviter à la parole sans injonction à tout dire. Reconnaître l'aspect traumatique de ce qui a été vécu et adopter un contact chaleureux. Expliciter en termes simples le mécanisme du trauma comme blessure psychique et nommer les symptômes fréquents.
- ▶ Eviter les benzodiazépines et en cas d'évolution péjorative après un mois, préférer un SSRI/SNRI à associer avec un suivi psychothérapeutique (TCC, EMDR ou psychodynamique).

RÉFÉRENCES

1. Tovmassian T. Le traumatisme psychique. Historique et concepts fondamentaux. In : *Le traumatisme dans tous ses éclats. Clinique du traumatisme*, Explorations psychanalytiques, mai 2012.
2. Pascal Pignol, Astrid Hirschelmann-Ambrosi La querelle des névroses : les névroses traumatiques de H. Oppenheim contre l'hystéro-traumatisme de J.-M. Charcot. In : *Dans L'information psychiatrique 2014/6 (Volume 90)*, pages 427 à 437
3. Roisin J. *De la survivance à la vie : Essai sur le traumatisme psychique et sa guérison*, 1-2, PUF, novembre 2010.
4. Tovmassian T. Rôle de l'environnement, dynamiques transférentielles et contre-transférentielles avec la clinique du psycho-traumatisme. In : *Cahiers de psychologie clinique 2018/1(n° 50)*, 107-131, Éditions De Boeck Supérieur.
5. <https://www.ifemdr.fr/esa-et-espt-dans-le-dsm-5/>
6. Roisin J. *De la survivance à la vie : Essai sur le traumatisme psychique et sa guérison*, 50-61, PUF, novembre 2010.
7. Dégeilh F et Viard A. Altérations mnésiques dans l'État de stress post-traumatique : résultats comportementaux et neuro-imagerie. In : *Revue de neuropsychologie 2013/1 (5)*, 45-55, 2013.
8. Foa EB, Rothbaum BO, Riggs D, et al: Treatment of posttraumatic stress disorder in rape victims: a comparison between cognitive behavioral procedures and counseling. *J Consult Clin Psychol.* 1991; 59:715-723
9. Megnin-Viggars O. Post-traumatic stress disorder : what does NICE guidance mean for primary care? In : *British Journal of General practice* 69, 328-329, 2019.
10. Bessoles Ph. Les interventions psychothérapeutiques précoces post-traumatiques. Contribution à une théorisation du defusing et debriefing psychologique. In : *L'information psychiatrique 2006/3 (82)*, 231-237, 2006.
11. Taylor Miller and Sinclair. Early psychological interventions for prevention and treatment of PTSD and post-traumatic stress symptoms in post-partum women : a systematic review and meta-analysis. In : *PLoS One* 16 (11), Nov 2021.
12. Schrader Ch. A review of PTSD and current treatment strategies. In : *Missouri Medicine* 118 (6), 546-551, Nov-Dec 2021.
13. Storm and Christensen. Comparing treatments for post-traumatic stress disorder - a systematic review. In : *Danish Medical Journal* 68, 2021.
14. Marine Jaeken, Lesley L. Verhofstadt, Nady Van Broeck. Qu'est-ce qui détermine l'efficacité d'une psychothérapie ? Brève mise à jour scientifique In : *Bulletin de psychologie 2015/3 (Numéro 537)*, pages 237 à 242.

AFFILIATIONS

1. psychiatre, psychothérapeute; Responsable de l'unité de psychiatrie aiguë B3, Clinique Saint-Jean, Bruxelles; Consultante au CETIM, CHU St Pierre, Bruxelles
2. psychiatre, maître de stage; Hôpital psychiatrique Saint-Jean-de-Dieu, Leuze; Clinique Saint-Jean, Bruxelles; Centre et Ecole Belge de Daseinsanalyse, sdal@clstjean.be

CORRESPONDANCE

M^{me} Claire Mairiaux
Clinique Saint-Jean, Bruxelles
Service de Psychiatrie Adulte
Boulevard du Jardin Botanique, 32
1000 Bruxelles
cmairiaux@clstjean.be

Intoxication volontaire massive au mercure élémentaire

Caroline Vincent¹, Thalia de Ruffi¹, Wolfgang Schuller², Denis Hers³, Anne Toussaint³

Voluntary massive elemental mercury poisoning

We hereby report on the case of a 40-year-old patient who used elemental mercury for suicidal purposes by voluntary ingestion of approximately 100 mL. We describe this unusual form of suicide attempt and present the different short- and long-term consequences. We emphasize the need for caretakers to anticipate the collection of disposed mercury, in order to avoid environmental polluting and associated consequences. We also mention the importance of collaboration between somatic physicians and psychiatrists to limit institutional consequences.

KEYWORDS

Mercury, toxicity, ingestion, voluntary, intoxication, psychiatry, public health

Nous rapportons le cas d'un patient de 40 ans qui a eu recours au mercure élémentaire pour se suicider. Il en a ingéré volontairement 100 mL. Cette modalité de tentative de suicide est peu commune. Dans cet article, nous présentons tout d'abord les différentes conséquences à court et à long terme. Ensuite, nous insistons sur l'importance d'une nécessaire anticipation de la part des soignants quant à la récolte du mercure éliminé suite à ce type d'intoxication afin d'éviter une pollution de l'environnement et ses lourdes conséquences. Enfin, nous évoquons la nécessité d'un travail de collaboration entre les médecins somaticiens et psychiatres qui prennent en charge le patient afin de limiter au maximum les dégâts directs et collatéraux au sein des services hospitaliers concernés par l'accueil de ce patient.

What is already known about this topic?

Voluntary mercury intoxication by ingestion is rare. After ingestion, elimination of mercury is mainly via the feces and secondarily via the urine, while a very small portion is excreted in the exhaled air. Mercury elimination has major short-term consequences, with a risk of inhalation which, unlike ingestion, is highly toxic in the short term. In the literature, various therapeutic means are used, with varying degrees of success and are subject to controversy.

Que savons-nous à ce propos ?

L'intoxication volontaire au mercure élémentaire par ingestion est rare. L'élimination du mercure, après ingestion, se fait principalement via les selles et par excrétion accessoire dans les urines, alors qu'une très faible partie est excrétée dans l'air expiré. L'élimination du mercure mène à des conséquences très importantes à court terme avec un risque d'inhalation qui est, contrairement à l'ingestion, très toxique. Dans la littérature, nous constatons que divers moyens thérapeutiques sont mis en œuvre en fonction des différentes situations d'intoxication au mercure.

What does this article bring up for us?

We report on an unusual etiology of attempted suicide with both short- and long-term consequences. The uncommon nature of this suicide attempt is linked to the long-term toxicity for the patient. This article provides information on the major consequences of mercury ingestion involving its excretion and elimination. It highlights the medical, institutional, and public health consequences of massive mercury poisoning.

Que nous apporte cet article ?

Nous rapportons une étiologie peu répandue de tentative de suicide avec des conséquences à court et à long termes. Le caractère peu commun de cette tentative de suicide est lié à la toxicité au long cours pour le patient. En outre, cet article informe des conséquences majeures de l'ingestion du mercure élémentaire liées à son excrétion et son élimination. Il met en évidence les conséquences médicales, institutionnelles et relatives à la santé publique d'une intoxication massive au mercure élémentaire.

INTRODUCTION

Le mercure existe sous trois formes : élémentaire, inorganique et organique.

Le mercure élémentaire ou mercure métallique (Hg^0) est un élément argenté, brillant et liquide à température ambiante. Il est très dense (13,6 g/mL), très mobile et presque insoluble dans l'eau. C'est la forme de mercure que l'on retrouve dans les anciens thermomètres, utilisé pour ses propriétés de dilatation. Le mercure inorganique est la combinaison du mercure élémentaire avec d'autres éléments comme le soufre, le chlore ou l'oxygène, ce qui forme des sels de mercure. Les composés organiques du mercure sont ceux contenant une liaison covalente entre atomes de mercure et de carbone; dont un représentant particulièrement toxique est le méthylmercure (CH_3Hg^+). Dans l'environnement (essentiellement en milieux aqueux), le mercure métallique et les sels de mercure sont méthylés par des microorganismes en méthylmercure qui s'accumule dans les poissons et les crustacés.

Vu que ce cas clinique rapporte une exposition au mercure élémentaire, les autres formes de mercure ne seront plus abordées.

Le mercure élémentaire a la particularité d'être un liquide volatil à température ambiante (dès 20°C); il émet des vapeurs inodores et incolores. En cas d'inhalation des vapeurs, l'absorption du Hg^0 est rapide et élevée (jusqu'à 80% de la quantité inhalée) et est suivie d'une large distribution dans l'organisme. Hg^0 franchit facilement les barrières membranaires dont les barrières hémato-encéphalique, pulmonaire, érythrocytaire et placentaire. Très rapidement, il est oxydé en ions mercure (Hg^{2+}) qui ne franchissent pas avec la même facilité les membranes biologiques, ce qui peut être à l'origine d'une rétention dans différents tissus. Seulement une faible quantité du Hg^0 inhalé est éliminée dans l'air expiré, le Hg^0 absorbé est essentiellement excrété via les urines et les selles. En fonction de l'importance de l'exposition, l'inhalation de Hg^0 peut entraîner une irritation des voies respiratoires (jusqu'à une pneumopathie diffuse avec œdème interstitiel), des troubles du système nerveux central (troubles cognitifs, troubles de l'humeur et de la motricité, tremblements, etc. jusqu'au coma), une neuropathie périphérique, une atteinte rénale et un érythème scarlatiniforme (1).

Par contre, ingéré, le Hg^0 est très faiblement absorbé (<0.01% de la quantité ingérée) et n'entraîne donc en général pas de toxicité systémique. Il est principalement éliminé dans les selles, ce qui peut causer une irritation intestinale. Une rétention de Hg^0 au niveau de l'appendice peut également se produire.

L'intoxication volontaire au mercure élémentaire par ingestion est rare. Le caractère original de cette tentative

de suicide tient en deux éléments : la difficulté d'obtenir ce type de métal lourd et le risque d'effet toxique au long cours et non immédiat pour le patient.

Cette étiologie peu commune a fait déjà l'objet de différents articles dans la littérature, qui se sont intéressés principalement à la prise en charge somatique. Nous souhaitons vous faire part des conséquences d'ordre institutionnel et sanitaire d'une telle prise en charge et vous inviter à anticiper les risques que cela engendre à court terme pour l'entourage, les soignants et la population.

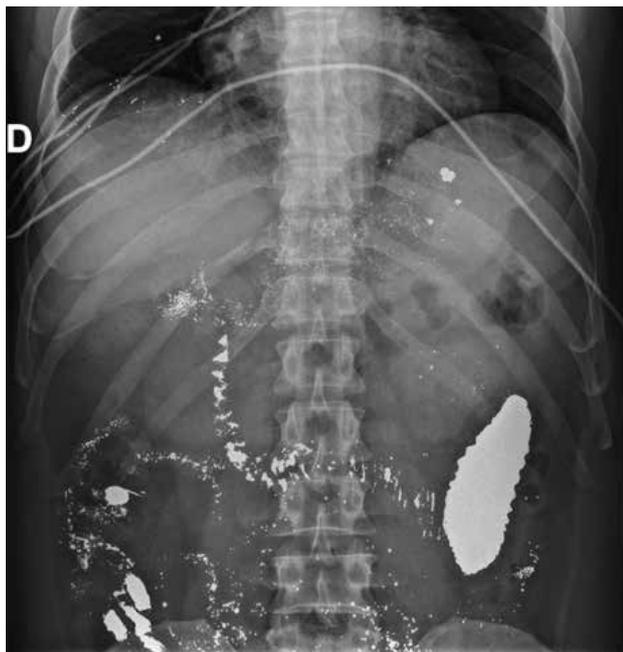
CAS CLINIQUE

Nous rapportons la situation d'un patient âgé de 40 ans amené en ambulance, à l'initiative de sa famille, pour une ingestion volontaire de 100 mL de mercure élémentaire (~1,36 kg) et de 25 comprimés de Diazepam 5mg la veille, dans un but suicidaire.

À son arrivée aux urgences (J1), le patient présente des douleurs abdominales localisées au niveau de l'épigastre. Le reste de l'examen clinique est rassurant. Un contact avec le centre antipoison est établi par le médecin urgentiste et plusieurs examens sont demandés : une prise de sang, afin d'évaluer les fonctions rénale et hépatique, une radiographie de thorax, un électrocardiogramme ainsi qu'un abdomen à blanc afin de détecter des traces de mercure. De plus, une surveillance sous monitoring d'au moins 12 heures est recommandée. Un dosage de mercure sanguin et urinaire est également réalisé (Tableau 1). Les fonctions rénale et hépatique à la biologie sanguine sont revenues dans les normes. Les radiographies réalisées aux urgences (J1) ont mis en évidence de multiples zones radio-opaques au niveau du tractus digestif sans autre anomalie détectée, le mercure se trouvant principalement au niveau de l'estomac (Figure 1).

Le patient étant considéré comme stable d'un point de vue somatique par l'urgentiste, une demande d'avis psychiatrique est formulée afin d'évaluer le risque suicidaire et le contexte d'un tel passage à l'acte. L'assistante psychiatre de garde rencontre le patient, l'anamnèse s'avère laborieuse, le patient ne souhaite pas aborder ses difficultés, ni les raisons de son passage à l'acte. Cependant, il évoque un divorce difficile récent, une tristesse importante et une perte de contact avec ses enfants. Le patient est calme, sub-collaborant, le contact est décrit comme étrange. Une symptomatologie dépressive semble toutefois ressortir de l'entretien. Le discours est structuré et cohérent. Le patient accepte l'hospitalisation en psychiatrie tout en disant « *Vous pouvez me garder aussi longtemps que vous voulez à l'hôpital, quand je sortirai je recommencerai.* ». L'hypothèse diagnostique aux urgences est une décompensation thymique sévère. Le patient a comme antécédents médicaux des lombalgies chroniques, une tentative de suicide

FIGURE 1. RADIOGRAPHIE DE L'ABDOMEN RÉALISÉES AU J1



par pendaison datant d'une vingtaine d'années, un trouble anxio-dépressif. Le patient est en incapacité de travail pour raison médicale depuis 4 ans.

Lors de la première nuit au sein du service de psychiatrie, le patient présente un épisode de vomissements et des douleurs abdominales sans autre plainte somatique et en gardant des paramètres vitaux dans les normes.

Au deuxième jour post-ingestion (J2), le patient commence à éliminer le mercure par ses voies digestives basses. Le patient signale à l'équipe soignante que l'élimination du mercure se fait de manière involontaire, incontrôlable et sans douleurs anales. Une quantité significative de mercure élémentaire se déverse dans le service (~30 mL).

Un nouveau contact avec le centre antipoison est pris, celui-ci donne des recommandations plus précises : l'isolement du patient dans une chambre seule, l'interdiction d'accéder aux sanitaires (nécessité de récolter les urines et selles dans une chaise percée) ainsi que la mise en place de poubelles jaunes destinées à recueillir tout textile ayant été en contact avec le mercure élémentaire afin de les évacuer selon le protocole hospitalier réservé aux substances hautement toxiques.

Suite à l'appel des pompiers (J2), une partie du service de psychiatrie est fermée afin d'éviter l'exposition mais aussi la dispersion du mercure élémentaire par les allées et venues. Les pompiers recommandent une aération du service avec fermeture du chauffage et ouverture des fenêtres afin que la température y soit inférieure à 20°C. Le service est mis en isolement (affiches sur les portes, chaussons de protection, linges humides aux portes) et

le port de masque de type gaz complet mono-cartouche avec filtres RD DIN40 est imposé aux personnes entrant dans la chambre du patient. La concentration de mercure dans l'air au sein du service est également mesurée rapidement afin d'évaluer la toxicité pour les autres personnes présentes dans l'unité de soins.

Enfin, la direction médicale de l'hôpital est interpellée pour faire intervenir une société de nettoyage spécialisée afin de décontaminer les lieux. Ceci représente un coût financier important lié au nettoyage spécifique du service (produits à base de soufre lui-même toxique) et à sa fermeture pendant cinq jours.

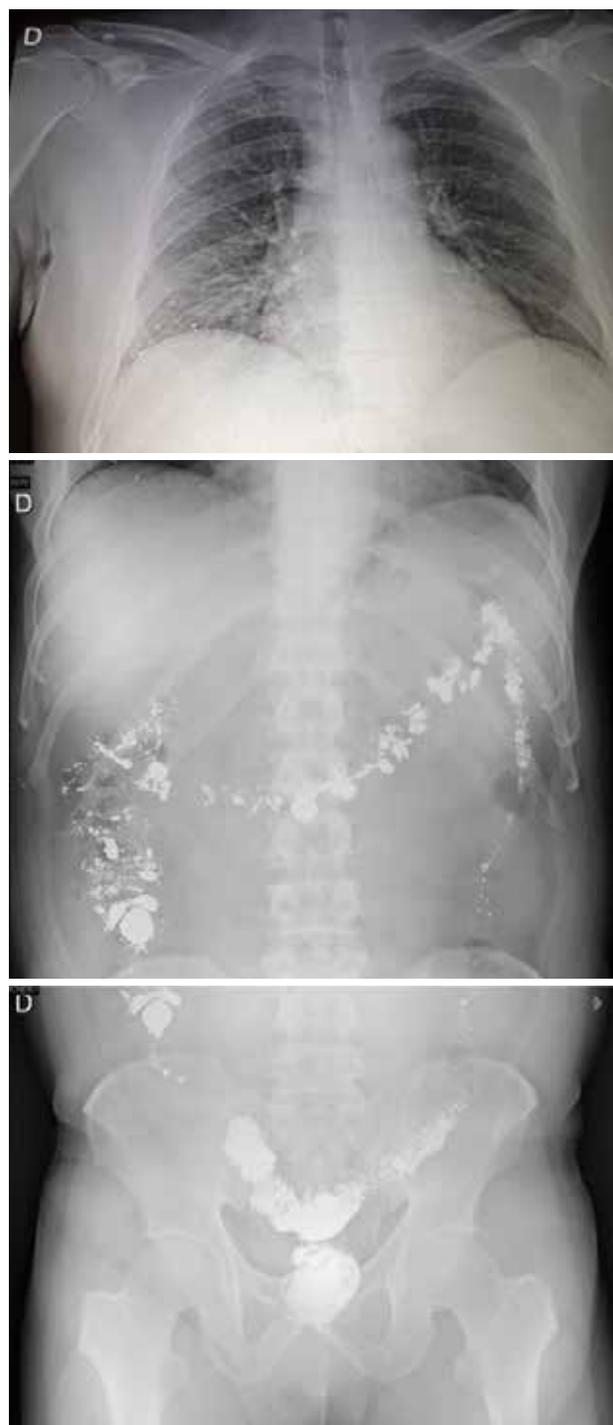
Il est à noter que le mercure élémentaire ingéré, peu absorbé dans l'organisme, est éliminé par les voies digestives basses, ce qui peut représenter un risque d'inhalation de vapeurs de Hg°. Le mercure élémentaire non éliminé peut être une source de toxicité à long terme avec des conséquences neurologiques importantes. Lors de la prise en charge, aucun soignant n'a pris en considération l'élimination de ce mercure susceptible d'entraîner des conséquences non négligeables tant au niveau du risque de toxicité immédiate pour le patient et pour autrui qu'au niveau institutionnel.

La fermeture de l'entièreté d'une unité de soins et la réorientation d'une trentaine de patients en 24 heures du fait de l'acte d'une seule personne revêt un caractère pour le moins inédit. Le patient est lui-même déplacé dans cette autre unité de soin afin de poursuivre sa prise en charge.

Au niveau somatique, des radiographies du thorax et de l'abdomen sont réalisées à J3, mettant en évidence une

progression du mercure dans le système digestif, principalement dans le cadre colique et le rectum ainsi que quelques particules radio-opaques au niveau de la base pulmonaire droite probablement sur broncho-inhalation (Figure 2). L'examen clinique reste rassurant et le patient ne présente plus de plainte somatique. Entre-temps, les résultats de dosages urinaire (245 µg/L) et sanguin (56 µg/L) de mercure chez le patient, réalisés à l'admission (J1) reviennent élevés, confirmant une absorption majeure, même si en cas d'ingestion le pourcentage d'absorption est très faible. Ces concentrations peuvent être liées à la quan-

FIGURE 2. RADIOGRAPHIE DE L'ABDOMEN RÉALISÉES AU J3



tité importante de mercure ingéré, de même qu'à une irritation/inflammation de la muqueuse intestinale augmentant le pourcentage d'absorption, ainsi qu'à une aspiration du Hg° lors de l'ingestion ou encore à une légère broncho-inhalation. De plus, une exposition antérieure prolongée ou répétée est possible étant donné sa profession et son comportement.

Au niveau psychiatrique, le patient reste très ambivalent par rapport à l'hospitalisation, menace verbalement de passer à l'acte et ne respecte pas les mesures imposées par les pompiers et relayées par les soignants. Suite à l'absence de collaboration du patient, au risque pour lui (menace de passage à l'acte suicidaire) et pour autrui (inhalation des vapeurs de Hg° suite à l'élimination aléatoire et involontaire du mercure), à l'absence d'alternative et au manque de recul par rapport à la maladie mentale, une demande d'hospitalisation sous contrainte est initiée dans le cadre de la loi belge du 26 juin 1990 relative à la protection de la personne des malades mentaux.

À J4, le patient est transféré dans un autre hôpital afin de réaliser l'expertise psychiatrique qui conclut que les critères légaux justifiant la contrainte ne sont pas remplis. Lors de cette expertise, le patient se montre calme avec une certaine labilité émotionnelle sans aborder ses idées suicidaires et sans élément d'une décompensation psychiatrique franche. Il accepte une prise en charge somatique. Celle-ci se poursuit donc de manière volontaire au sein d'un service de médecine interne. Un abdomen à blanc est réalisé (J4) et met en évidence de multiples éléments opaques au niveau colique. Un nouveau contact avec le centre antipoison conclut à la nécessité de garder le patient hospitalisé le temps de l'élimination aussi complète que possible du mercure afin d'éviter tout risque de contamination par inhalation. Des laxatifs ainsi qu'une préparation habituellement administrée avant une colonoscopie sont prescrits afin d'éliminer le mercure restant mais cela n'est pas concluant. La majeure partie du mercure ingéré demeure concentrée au niveau caecal. Finalement, c'est une colonoscopie (effectuée à J12) qui permet l'aspiration d'une grande quantité de mercure sans complication.

Par ailleurs, des tremblements des membres supérieurs sont observés, sans autre déficit neurologique évident. Leur origine reste indéterminée étant donné l'anamnèse peu fiable du patient qui se montre évasif quant à la chronologie de l'apparition de ces tremblements.

Nous noterons que le comportement du patient au sein du service complique également le déroulement de cette 2^e hospitalisation qui dure une dizaine de jours et qui se termine par une sortie exigée contre avis médical (J13). Le patient refuse régulièrement de collaborer aux examens et traitements prescrits, garde un discours ambivalent quant à sa demande de soins, donnant à l'équipe soignante l'impression d'être manipulée.

Trois jours après son retour à domicile, le patient se présente dans le service des urgences d'un troisième hôpital (J16). Cette prise en charge met en évidence la persistance de quelques billes de mercure au niveau caecal ainsi qu'au niveau pulmonaire en regard du lobe inférieur droit. La présence de ces billes motive l'initiation d'un traitement par chélateur au succimer DMSA (J17) afin de diminuer le risque d'absorption à moyen terme. Le traitement prescrit est 3 gélules de 200 mg de Succicaptal, 3 fois par jour durant 5 jours puis de 3 gélules 2 fois par jour durant 10 jours. Le coût élevé du traitement (~1 000€ pour deux semaines) est assumé par le patient. Une étroite

collaboration du réseau interhospitalier entre urgentistes et psychiatres permet de structurer le suivi. Des rendez-vous quotidiens en salle d'urgence sont fixés afin d'assurer à la fois le suivi somatique (délivrance quotidienne de Succicaptal) ainsi que le suivi psychiatrique (évaluation de l'état psychique du patient). Ce dispositif ambulatoire soutenu avec des consultations quotidiennes est déployé durant 15 jours, ce qui correspond à la durée de la cure de chélation. Soulignons qu'une diminution des taux de mercure sanguin est observée entre le début du traitement par Succicaptal (146,5 µg / L) et 5 jours après l'introduction du traitement (70,4 µg / L).

TABLEAU 1. RÉSULTATS DES DOSAGES DE MERCURE DURANT LA PRISE EN CHARGE

Dosage de mercure	Valeur de référence supérieure*	J1	J9	J16	J23
Urines µg / g créatinine	3,0	92,4	118,6	138,5	/
µg / L	3	245,7	117,4	448,7	/
Sang - µg/L	7	56	/	146,5	70,4

* Population générale belge

DISCUSSION

Les tentatives de suicide sont fréquentes dans le monde : soit une tentative de suicide toutes les 3 secondes. En Belgique, le centre de prévention du suicide estime le nombre de tentatives de suicide à 40 000 par an. Le moyen le plus fréquemment utilisé est l'ingestion volontaire de médicaments.

Dans ce cas clinique, nous rapportons un moyen peu commun : l'utilisation de mercure élémentaire, métal lourd peu accessible à la population générale. Cependant, de par sa profession, ce patient avait un accès privilégié à différents métaux/ produits dangereux et il en connaissait les propriétés. Nous restons sans réponse quant aux motifs qui ont poussé le patient à ingérer ce métal liquide.

Nous avons été confrontés à une méconnaissance médicale et sanitaire lors de la prise en charge de ce patient. Un certain chaos a entravé les réflexions et filières habituelles de collaboration. Néanmoins, d'autres collaborations, plus exceptionnelles, avec les pompiers, le centre antipoison, et la direction médicale de l'hôpital se sont mises en place. De plus, la médecine du travail a prescrit des dosages urinaires à tout le personnel concerné; aucun résultat n'est revenu supérieur aux valeurs de référence de la population générale. Mais, étant donné la collaboration fluctuante du patient, très probablement liée à son état psychique et à sa structure de personnalité, la prise en charge s'est davantage complexifiée.

Au niveau psychiatrique, l'histoire clinique évoque une tentative de suicide via une méthode peu commune dans le décours d'une difficulté familiale majeure. L'hypothèse diagnostique relevée est celle d'un probable trouble de la personnalité. Aucun élément thymique ou psychotique franc n'a été mis en évidence dans le décours des prises en charge. Le patient a décrit son geste comme impulsif; son comportement évoque une difficulté à respecter un cadre, à observer la loi (le mercure n'étant entre-autre pas autorisé à être stocké en propriété privée) ainsi qu'une absence de considération de l'impact de ses actes sur autrui.

Nous reprenons dans cette discussion les conséquences de cette ingestion de Hg⁰ sur le patient mais aussi les conséquences pour les personnes présentes lors de l'élimination ainsi que pour la population.

Concrètement, pour le patient le risque d'absorption de mercure élémentaire par ingestion est très faible ne donnant pas de toxicité systémique. Cependant, dans le cas d'une ingestion massive, une surveillance médicale est recommandée avec un biomonitoring jusqu'au retour aux valeurs de référence (sang <7µg / L, urines < 3µg/g créatinine).

À long terme, il existe pour ce patient un risque de toxicité dû à la persistance d'une petite quantité de mercure aux niveaux caecal et pulmonaire. Le traitement par chélateur

a été mis en place afin de minimiser le risque d'absorption au long cours.

L'élimination involontaire du mercure par les voies digestives entraîne l'incontrôlable dispersion de billes de mercure, contaminant ainsi les lieux. Ces billes de mercure sont sujettes à une évaporation importante dès 20°C, ce qui représente un risque élevé de toxicité respiratoire à court terme pour le patient et son entourage. Notons que plus la température est élevée, plus l'évaporation est importante. Le fait de la diminuer en-dessous de 20°C réduit mais n'empêche pas son évaporation. De plus, diviser une bille en microbilles augmente la surface d'évaporation, ce qui est une donnée importante en termes de gestion des risques.

Cette élimination du mercure a provoqué la contamination du service et a mis en potentiel danger toute personne se trouvant au sein de l'unité de soins, même celles se trouvant à distance du patient. Différentes questions ont alors été soulevées, telles que la distribution de masques d'inhalation très spécifiques et encombrants, le transport du patient au sein de l'hôpital pour les examens médicaux (radiographies), la protection des autres patients et du personnel soignant (notamment vis-à-vis des femmes susceptibles d'être enceintes).

Au niveau médical, afin d'évaluer le risque de contamination, des mesures du taux de concentration dans l'air ainsi que des tests urinaires pour toutes les personnes présentes dans le service lors de sa contamination ont été réalisés. Tous les tests sont revenus « normaux » à l'exception des tests urinaire et sanguin du patient lui-même. Le coût de ces nombreux tests a été pris en charge par la direction de l'hôpital, responsable de la santé de ses employés, de ses collaborateurs ainsi que des tiers tels que les autres patients présents dans l'unité de soins au moment de la dissémination des billes de mercure dans les espaces communs.

Le coût financier pour l'hôpital a par ailleurs été significativement augmenté en raison du nettoyage minutieux du service entier par une équipe spécialisée et la fermeture temporaire du service de psychiatrie, avec relocalisation des patients nécessitant la poursuite des soins. Les conséquences institutionnelles ont donc également été importantes.

Lors du transport du patient, des contaminations supplémentaires ont pu être évitées grâce au port d'une combinaison étanche empêchant tout déversement extérieur.

Les conséquences pour la santé publique relèvent de la probable contamination des eaux usées. En effet, le patient n'a pas suivi les mesures de sécurité imposées et a utilisé les sanitaires. Les pompiers ont fait appel à la police pour prendre en charge ce problème car le mercure est un déchet classé comme dangereux et ne peut être rejeté dans l'environnement sans précaution. Il doit être éliminé

selon les directives européennes avec une méthode et un matériel de confinement et de nettoyage spécifique.

La prise en charge somatique initiée aux urgences était, selon l'urgentiste, suffisante après le premier contact avec le centre antipoison. La prise en charge psychiatrique a été brève car celle-ci a été rapidement confrontée aux conséquences institutionnelles et de santé publique de l'intoxication au Hg°. La suite de la prise en charge s'est réalisée de manière conjointe entre urgentistes et psychiatres.

Il est probable que le caractère peu commun et la non-connaissance des propriétés du matériau ne nous ont pas permis initialement d'évaluer adéquatement les risques liés au mercure. Nous avons alors été confrontés à une situation inédite qui a présenté un risque de toxicité davantage pour la collectivité que pour le patient, ce qui est assez rare dans les prises en charges médicales, de surcroît lors d'une tentative de suicide.

REVUE DE LITTÉRATURE

Dans la littérature, plusieurs cas d'intoxication volontaire au mercure élémentaire sont rapportés. Il en ressort que l'ingestion de mercure élémentaire est rare, qu'un faible pourcentage est absorbé par cette voie d'exposition et que des complications locales (notamment la rétention au niveau de l'appendice) peuvent survenir après une ingestion massive. La revue de la littérature détaille des prises en charges somatiques et évoque peu la prise en charge psychiatrique, seuls deux patients sont transférés dans un second temps en psychiatrie. Peu d'éléments sont communiqués quant à la décontamination, le confinement des déchets et l'équipement nécessaire.

Selon nos recherches, les moyens thérapeutiques utilisés en cas d'ingestion de Hg° sont les suivants :

- ▶ En cas de présence de mercure au niveau gastrique, une gastroscopie réalisée en urgence réduit le temps d'exposition et d'absorption (2).
- ▶ En cas de présence de mercure au niveau colique, une colonoscopie permet d'aspirer le contenu colique, de diminuer le temps d'exposition et donc le risque d'absorption (3,4).
- ▶ En cas d'ingestion massive de mercure élémentaire, un traitement par agent chélateur tels que le dimercaptopropanesulfonate de sodium (DMPS) ou l'acide dimercaptosuccinique (DMSA) peut être instauré (5-7).
- ▶ En cas de rétention de mercure dans l'appendice, une appendicectomie est nécessaire (3).

Différents cas d'intoxication volontaire au mercure élémentaire décrits dans la littérature sont présentés dans le Tableau 2.

TABEAU 2. SYNTHÈSE DES CAS D'INTOXICATION ORALE AU MERCURE ÉLÉMENTAIRE SUR BASE D'UNE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE ET LE CAS ICI RAPPORTÉ (*)

Référence	Genre/âge/comorbidité	Quantité de mercure rapportée	Symptômes	Prise en charge	Résultat
7	H – 62 ans – dépendance alcool	180 mL	Douleurs abdominales, tremblement, hypertension artérielle	Antibiothérapie et benzodiazépines Hydratation	Pas de suivi
5	F – 33 ans – dépression	1 L <2500 thermomètres (12.5-17.5 kg)	Nausées, vomissements, douleurs abdominales, hypotension	Chélation : DMPS dimercaptopropanesulfonate de sodium 0,25 mg/j intramusculaire durant 3j suivi de 4j de repos, pendant 4 semaines	Expulsion complète après 3 semaines
8	H – 43 ans – geste suicidaire – dépendance alcool et THC	1 cuillère à soupe	Sifflements respiratoires, rétention dans l'appendice	/	Evacuation sans complication
6	H – 23 ans – dépression – trouble anxieux	Quantité inconnue recyclage ordinateur	Nausées, vomissements, douleurs abdominales, céphalées, courbatures, toux	Chélation : Succimer DMSA (acide dimercaptosuccinique), intubation, bronchoscopie	Insuffisance respiratoire – ARDS – Décès
3	F – 19 ans	500 g – 40 mL	Douleurs abdominales, rétention dans appendice	Colonoscopie et appendicectomie	Pas de complication
2	H – 18 ans – trouble schizotypique	1 kg	Douleurs abdominales	Gastroscopie en urgence	Hospitalisation psychiatrique
4	F – 30 ans – addicte à la brillance	Quantité inconnue	Trouble du comportement, hallucinations, pancytopenie, neuropathie aiguë, prurit	Colonoscopie	Hospitalisation psychiatrique
*	H – 40 ans – tentative de suicide	~100 mL	Douleurs abdominales, idées suicidaires	Monitoring de 12h, surveillance, colonoscopie avec aspiration colique, chélation par succimer DMSA (acide dimercaptosuccinique), 600 mg 3x/j durant 5j suivi de 600 mg 2x/j durant 10j	Hospitalisation psychiatrique Hospitalisation médecine interne Prise en charge ambulatoire psychiatrique et somatique

Dans ce tableau, deux molécules sont mentionnées pour le traitement par chélation : le DMSA et le DMPS à noter que le DMPS n'a pas l'autorisation de mise sur le marché en France. Notons également que des douleurs abdominales sont rapportées sauf lors d'ingestion de faible quantité de Hg° (1 cuillère à soupe).

CONCLUSION / RECOMMANDATIONS

Recommandations médicales face à une intoxication orale au mercure élémentaire :

- Réaliser des dosages sanguin et urinaire du début de la prise en charge jusqu'à un retour aux valeurs de référence de la population générale.
- Isolement du patient.

- En cas d'ingestion majeure, surveillance médicale en milieu hospitalier.
- En cas d'inhalation aiguë, hospitalisation en urgence en raison d'un risque vital.

Les mesures de protection recommandées suite à une exposition au mercure élémentaire sont les suivantes : éviter tout contact avec la peau, les yeux et les vêtements, couper le chauffage, ventiler la pièce et sceller le bas de la porte avec un ruban adhésif, récolter le plus tôt possible un déversement et le garder dans un contenant fermé au frais, demander l'aide d'experts en décontamination, mesurer la concentration du mercure dans l'air des lieux contaminés, enlever les vêtements contaminés et les évacuer.

De plus, il est important de noter que si l'absorption du Hg° au niveau digestif est quasi nulle, il sera éliminé essentielle-

ment par les voies digestives basses impliquant un risque de toxicité immédiate par inhalation et un risque de contamination des eaux usées et des locaux utilisés. Au vu de ces risques pour le patient, le personnel soignant et tout intervenant à l'hôpital, il est essentiel de réagir adéquatement dès l'accueil du patient en s'assurant de pouvoir récolter le mercure dès son élimination, avant qu'il ne se répande de manière incontrôlée dans l'environnement hospitalier. On évitera ainsi de devoir procéder à une évacuation des locaux pollués durant plusieurs jours et à une décontamination par un service spécialisé très onéreux.

À l'instar de toute prise en charge, la collaboration entre les soins somatiques et psychiatriques est primordiale dans le cadre d'une prise en charge d'une tentative de suicide, d'autant plus quand les moyens utilisés sont inédits et génèrent un bouleversement dans l'organisation des soins à plus grande échelle. De tels cas doivent être traités avec la plus grande rigueur en mobilisant les différentes strates de l'institution hospitalière.

RÉFÉRENCES

1. INRS. Mercure et composés minéraux - Fiche toxicologique n°55. 2014.
2. Zag L, Berkes G, Takács IF, Szepes A, Szabó I. Endoscopic management of massive mercury ingestion. *Medicine (United States)*. 2017;96(22):2016–8.
3. Michielan A, Schicchi A, Cappuccio R, *et al.* Intentional ingestion of elemental mercury requiring multi-step decontamination and prophylactic appendectomy: a case report and treatment proposal. *Clin Toxicol*. 2017;56(1):69–73.
4. Bonnin L, Warrick BJ, Seifert SA, Wilson CG, Smolinske S. Massive elemental mercury ingestion ; addicted to glitter. *Clin Toxicol*. 2020;1025–6.
5. Song Y, Li A. Massive elemental mercury ingestion. *Clin Toxicol*. 2007;45(2):193.
6. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Giffin SL. Acute elemental mercury ingestion/aspiration: undoubtedly responsible. *Clin Toxicol*. 2010;48(10):1160–1.
7. Ginsburg BY, Greller HA, Freiberg C, Hoffman RS, Nelson LS. Mercury Absorption Following Elemental Mercury Ingestion. *Clin Toxicol*. 2005;43(6):749–50.
8. Rusyniak DE, Nañagas KA. Conservative management of elemental mercury retained in the appendix. *Clin Toxicol*. 2008;46(9):831–3.

AFFILIATIONS

1. MACCS, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
2. Unité de crise et d'Urgences Psychiatriques, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
3. Service de psychiatrie, Cliniques de l'Europe – Site Saint-Michel, Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

Dr Caroline Vincent
c.vincent.psy@gmail.com

Les nouvelles recommandations de l'insuffisance cardiaque en 2023

Pre Anne-Catherine Pouleur

Les nouvelles recommandations de l'insuffisance cardiaque émises par la Société Européenne de Cardiologie en 2021 et l'update plus récent en 2023 marquent une nouvelle étape dans la gestion de cette pathologie complexe (1,2).

L'insuffisance cardiaque touche environ 6,5 millions de personnes aux États-Unis; > 960 000 nouveaux cas apparaissent chaque année. Environ 26 millions de personnes sont affectées dans le monde. Le pronostic reste sombre malgré les avancées thérapeutiques, avec une mortalité pouvant atteindre 50% à 5 ans.

L'insuffisance cardiaque est une condition médicale chronique dans laquelle le cœur n'est pas capable de pomper le sang de manière efficace pour répondre aux besoins du corps. Elle peut résulter de diverses affections cardiaques sous-jacentes telles que l'hypertension artérielle, les maladies coronariennes, les malformations valvulaires, des cardiomyopathies, des myocardites ou d'autres affections qui affaiblissent la fonction cardiaque au fil du temps. L'incapacité du cœur à pomper efficacement le sang peut conduire à une accumulation de liquide dans les poumons et d'autres tissus, provoquant des symptômes et des signes tels que l'essoufflement, la fatigue, des crépitements pulmonaires et un gonflement des jambes.

Il existe plusieurs classifications de l'insuffisance cardiaque, notamment la classification de la *New York Heart Association* (NYHA) et la classification de l'*American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA), et enfin une classification en fonction de la fraction d'éjection du ventricule gauche. Ces classifications sont basées sur la sévérité des symptômes et le degré d'altération de la fonction cardiaque.

Classification NYHA

La classification de la NYHA est largement utilisée pour évaluer la sévérité des symptômes de l'insuffisance cardiaque. Elle se divise en quatre classes :

1. **Classe I (NYHA I)**
Aucune limitation des activités physiques. Aucun symptôme apparent pendant l'activité normale.
2. **Classe II (NYHA II)**
Légère limitation des activités physiques. Aucun symptôme au repos, mais une fatigue ou un essoufflement survient lors d'une activité normale.
3. **Classe III (NYHA III)**
Importante limitation des activités physiques. Aucun symptôme au repos, mais une fatigue ou un essoufflement survient au moindre effort
4. **Classe IV (NYHA IV)**
Incapacité à effectuer toute activité physique sans inconfort. Les symptômes sont présents même au repos.

Classification de l'ACC/AHA

La classification de l'ACC/AHA est basée sur les stades de l'insuffisance cardiaque, prenant en compte les dommages structurels cardiaques et les symptômes. Elle comprend les stades A, B, C, et D (3).

1. **Stade A :** patients à risque de développer une insuffisance cardiaque en raison de présence de facteurs de risque, mais sans dommage structurel ni symptôme.
2. **Stade B :** patients présentant des anomalies structurelles au niveau cardiaque (hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), dilatation de l'oreillette gauche, élévation des pressions de remplissage, ...) sans symptômes évidents d'insuffisance cardiaque.
3. **Stade C :** patients avec des anomalies structurelles au niveau cardiaque et des symptômes actuels ou passés d'insuffisance cardiaque.
4. **Stade D :** patients présentant une insuffisance cardiaque avancée nécessitant une attention spécialisée

Classification en fonction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)

La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) est une mesure de la fonction cardiaque qui évalue la quantité de sang éjectée par le ventricule gauche à chaque contraction. Elle est exprimée en pourcentage. La FEVG est un indicateur crucial dans la classification de l'insuffisance cardiaque et peut influencer les décisions thérapeutiques. Trois catégories principales sont utilisées pour classer l'insuffisance cardiaque en fonction de la FEVG, en présence chaque fois de symptômes et de signes typiques d'insuffisance cardiaque.

- 1. Insuffisance Cardiaque à Fraction d'Éjection Réduite.**
Dans cette catégorie, la FEVG est inférieure à 40%. Cela signifie que le ventricule gauche a une capacité réduite à pomper le sang, et les cavités sont souvent dilatées.
- 2. Insuffisance Cardiaque à Fraction d'Éjection Légèrement Réduite. La FEVG est comprise entre 40 et 50%.**
- 3. Insuffisance Cardiaque à Fraction d'Éjection Préservée.** Dans ce cas, la FEVG est préservée, supérieure à 50% et on retrouve d'autres anomalies structurelles telles une dilatation de l'oreillette gauche, une HVG, des anomalies de la relaxation du muscle cardiaque

La mesure de la FEVG est cruciale pour orienter les décisions thérapeutiques. Les traitements pharmacologiques et autres interventions vont effectivement varier en fonction de la catégorie de l'insuffisance cardiaque. Une évaluation régulière de la FEVG permet de surveiller la progression de la maladie et d'ajuster le plan de traitement en conséquence.

Algorithme de traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite

Auparavant, les traitements étaient très séquentiels. Actuellement, chez tout patient souffrant d'insuffisance cardiaque à FEVG réduite, il est recommandé de débiter d'emblée un traitement comprenant 4 classes thérapeutiques (régulièrement appelées les 4 fantastiques) à petite dose et de titrer le traitement aux doses maximales recommandées le plus rapidement possible (4,5). Et de ne pas attendre la dégradation du patient pour instaurer ces différentes molécules.

- 1. Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (IECA) ou Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA-II) ou Inhibiteurs des Récepteurs de l'Angiotensine et Néprilysine (ARNI)**
 - o Initier un IECA ou un ARA-II en première intention chez les patients présentant une insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection réduite.
 - o Titrer la dose selon la tolérance du patient et les objectifs thérapeutiques.

- o Envisager l'introduction d'un ARNI chez les patients présentant une insuffisance cardiaque symptomatique malgré un traitement optimal par IECA/ARA-II et bêta-bloquants.
- o Titrer la dose de manière graduelle pour maximiser les bénéfices cliniques.

2. Bêta-bloquants

- o Introduire un bêta-bloquant en fonction de la tolérance hémodynamique et de la fréquence cardiaque.
- o Titrer la dose de manière progressive pour atteindre les doses cibles recommandées.

3. Antagonistes des Récepteurs de l'aldostérone (ARA)

- o Titrer la dose selon la fonction rénale et les taux de potassium.

4. Inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) – Gliflozines (Empaglifozine ou Dapaglifozine). Introduire une gliflozine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite, indépendamment du diabète (6,7).

5. Traitements de 2^e ligne: symptômes persistants

- o Ivabradine
Indication: FEVG \leq 35% et fréquence cardiaque \geq 70/min sous BB dose maximale ou mal tolérés.
- o Vericiguat (8)
- o Hydralazine et isosorbide dinitrate
- o Digoxine

6. L'implantation d'un défibrillateur implantable est recommandée chez certains patients atteints d'IC à FEVG altérée en cas de pathologie ischémique et devrait être considérée chez ceux qui n'ont pas de cardiopathie non ischémique (recommandation passant de I à IIa pour ce dernier cas).

7. La resynchronisation cardiaque est recommandée dans l'IC à FEVG altérée en rythme sinusal, avec un bloc de branche gauche, QRS \geq 150 ms et peut être considérée chez ceux avec un bloc de branche gauche, QRS \geq 130-149 ms ou non-LBBB, QRS \geq 150ms (la recommandation passe de I à IIa pour ces deux derniers cas).

Par ailleurs, les directives de l'ESC soulignent l'importance cruciale d'une **prise en charge multidisciplinaire et la participation à un programme de révalidation cardiaque**. La collaboration étroite entre cardiologues, médecins généralistes nutritionnistes, physiothérapeutes et psychologues est encouragée pour offrir une approche globale et holistique de la maladie cardiaque. Cette

démarche collaborative vise à traiter non seulement les aspects physiologiques, mais aussi les facteurs psychosociaux qui peuvent influencer la progression de l'insuffisance cardiaque. Enfin, le patient doit être revu précocement après sa sortie d'hospitalisation pour s'assurer de sa stabilité et poursuivre l'optimisation thérapeutique.

Algorithme de traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG légèrement réduite

Peu de traitements ont fait leurs preuves pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection légèrement diminuée.

- ▶ Glifozines. Dapaglifozine ou Empaglifozine.
- ▶ Diurétiques à visée symptomatique (voir *Décongestion*)
- ▶ Traitements à considérer
 - o IECA ou ARA II à dose maximale
 - o Béta-bloquant
 - o Anti-aldostérone spironolactone ou éplérénone

Algorithme de traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée

Traitements recommandés pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Jusque récemment, aucun traitement n'avait démontré d'amélioration du pronostic dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée. Ce n'est que récemment que l'étude EMPEROR-Preserved est devenue le premier essai à montrer une réduction significative du risque combiné de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque avec un traitement pharmacologique chez ces patients (9). L'étude DELIVER a également démontré le bénéfice de la Dapaglifozine (10).

- ▶ Glifozines SGLT2i : Empaglifozine ou Dapaglifozine
- ▶ Diurétique à visée symptomatique (voir *Décongestion*)
- ▶ Contrôle strict des facteurs de risque cardiovasculaire, des comorbidités (arythmie...) et surcharges volumiques (solutés, produits de contraste iodés)

Les nouvelles recommandations mettent également un accent particulier sur la décongestion (11). Les approches de décongestion visent à réduire l'accumulation de fluides dans les poumons et d'autres tissus, soulageant ainsi les symptômes tels que l'essoufflement et l'œdème. Il est important de noter que la décongestion doit être adaptée individuellement à chaque patient, en tenant compte de sa présentation clinique spécifique et de ses réponses aux différentes modalités de traitement. Un suivi régulier et une communication étroite entre le

patient et l'équipe soignante sont fondamentaux pour ajuster le plan de traitement au fil du temps.

1. Diurétiques

Les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse comme la furosémide, restent un pilier essentiel du traitement de la décongestion. Cependant, l'utilisation judicieuse est préconisée, en tenant compte de la fonction rénale du patient et en ajustant la posologie selon la réponse clinique, à arrêter dès que possible pour permettre le maintien des autres traitements.

2. Ultrafiltration

Dans certains cas sélectionnés, l'ultrafiltration peut être considérée pour la décongestion. Cette technique d'élimination du liquide excédentaire peut être réalisée de manière contrôlée dans un cadre hospitalier.

3. Optimisation du Traitement Médicamenteux Fondamental

Assurer une utilisation optimale des médicaments fondamentaux est également crucial pour la décongestion à long terme. Ces médicaments contribuent à améliorer la fonction cardiaque et à prévenir la rétention de liquides.

4. Surveillance Clinique et Biomarqueurs

Une surveillance régulière des symptômes, du poids corporel, et des biomarqueurs tels que les taux de NT-pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) peut guider le processus de décongestion. Des ajustements thérapeutiques peuvent être effectués en fonction de ces indicateurs.

5. Éducation du Patient

L'éducation du patient sur la gestion des fluides, y compris la surveillance quotidienne du poids, la restriction sodée, et la reconnaissance des signes précoces de décompensation cardiaque, est une composante essentielle du plan de traitement.

Technologie avancée

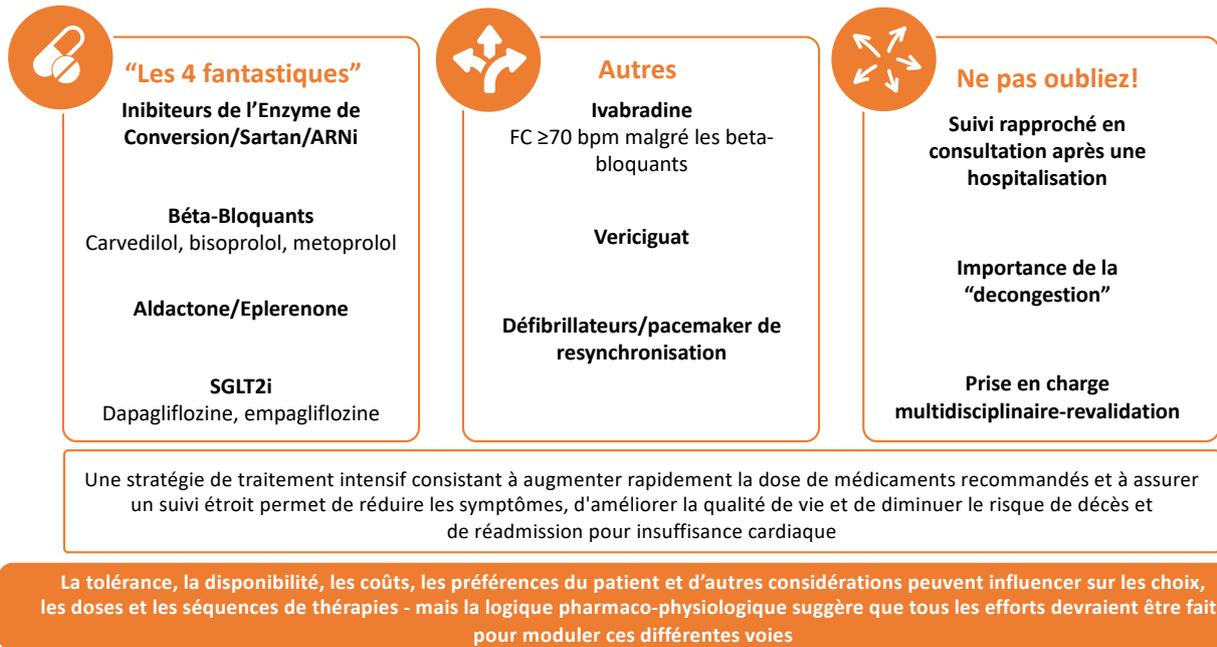
Les recommandations encouragent aussi l'incorporation de dispositifs médicaux connectés et de solutions de télésanté dans le suivi des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Cela permet une surveillance en temps réel, une détection précoce des changements et une adaptation rapide des traitements, améliorant ainsi la qualité des soins et le pronostic des patients

En conclusion, les nouvelles recommandations de l'insuffisance cardiaque de l'ESC représentent un jalon important dans la lutte contre cette affection cardiovasculaire. En intégrant les avancées diagnostiques, les thérapies novatrices et une approche holistique centrée sur le patient, ces directives offrent aux professionnels de la santé un guide clinique complet pour améliorer la prise en charge

de l'insuffisance cardiaque. Le point clé des recommandations sur le plan thérapeutique est l'algorithme simplifié de traitement et de prise en charge de l'IC à fraction d'éjection réduite avec la possibilité de mettre 4 classes thérapeutiques rapidement avant la sortie de l'hôpital pour lutter contre l'inertie thérapeutique.

En adoptant ces recommandations dans la pratique quotidienne, les cliniciens contribueront à améliorer le pronostic des patients, réduire les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et offrir une meilleure qualité de vie pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque, marquant ainsi une avancée significative dans la cardiologie moderne.

Traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite



Références

- McDonagh TA, *et al.* ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022 Jan;24(1):4-131.
- McDonagh TA, *et al.* ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3627-3639.
- Bozkurt B, *et al.* Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021 Mar 1;S1071-9164(21)00050-6.
- Mebazaa A, *et al.* Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet.* 2022 Dec 3;400(10367):1938-1952
- Savarese G, *et al.* Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jun;23(6):872-881
- Packer M, *et al.* EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1413-1424
- McMurray JJV, *et al.* DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008
- Armstrong PW, *et al.* VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020 May 14;382(20):1883-1893
- Anker SD, *et al.* EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021 Oct 14;385(16):1451-1461.
- Solomon SD, *et al.* DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022 Sep 22;387(12):1089-1098
- Brunner-La Rocca HP, *et al.* The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019 Feb;21(2):137-155.



Interview
Pr Dominique Maiter

Histoire de la médecine
Médecine et guerres

Médecine et religions
Le linceul de Turin

Émérites
Hommage aux professeur-es émérites 2023



AMA CONTACTS 127 NOVEMBRE-DÉCEMBRE 2023

EDITORIAL

Martin Buyschaert..... 452

INTERVIEW

L'impressionnant bilan de la carrière du
Pr Dominique Maiter

Maurice Einhorn..... 453

MÉDECINE ET RELIGIONS

Le linceul de Turin

Christian Brohet 454

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Médecine et guerres

Jean-Claude Debongnie..... 461

ÉMÉRITES

Hommage aux professeur-es émérites 2023 465

EDITORIAL

L'an 2023 qui s'achève fut pour Louvain Médical – et donc aussi pour l'Ama Contacts – un temps de fortes turbulences, liées à de lourdes contraintes budgétaires. Elles ont fait suite, entre autres, à un contexte conjoncturel difficile, comme déjà mentionné très justement, à plusieurs reprises, par le Pr C. Hermans rédacteur en chef de Louvain Médical, dans ses éditoriaux.

Grâce au soutien et à l'aide financière des Autorités facultaires, en particulier celle de notre vice-recteur le Pr F. Houssiau et de notre doyenne le Pr F. Smets, l'année se termine plus favorablement – et vous avez toujours l'Ama Contacts entre vos mains... Grâce aussi à un nouveau partenariat étroit – une alliance – avec le Centre Académique de Médecine Générale (CAMG) piloté par le Pr C. Minguet. Un présent, après ce passé très préoccupant, maintenant davantage sous contrôle, est garant de l'avenir de notre Revue. Il ouvre en tout cas des perspectives positives, sachant également la qualité éditoriale de Louvain Médical et de l'Ama Contacts. Mais nous avons plus que jamais besoin de votre fidélité !

Ce dernier bulletin 2023 se veut à nouveau, par-delà son éclectisme, une partition harmonieuse.

Les Professeurs « émérites », récemment ou moins récemment « promus », sont mis à l'honneur. Je leur souhaite, au nom du Comité de rédaction de l'Ama Contacts, bon vent et un très beau parcours d'Anciens (qui leur permet de rejoindre le Club des émérites).

Un article (passionnant) de C. Brohet vient répondre à une question quasi existentielle : « le Saint Suaire de Turin » est-il le linceul authentique du Christ ou un « simple » artefact d'origine plus récente ? Les très belles et rationnelles conclusions de l'auteur ne peuvent pas ne pas interpellier chacune d'entre nous...

J.C. Debongnie brosse, quant à lui, un remarquable tableau à propos d'un thème encore très actuel « Médecine et guerres » ! Il démontre, dans son article très riche en références historiques, que les guerres – incarnations du mal – font le lit inévitablement, depuis la période romaine jusqu'à nos jours, de découvertes médicales et d'améliorations organisationnelles des soins. Et cela, par-delà les tragédies. L'article est une fresque magistrale confirmant, avec moult détails, cette assertion d'un historien de la médecine, N. Fabiani, cité par l'auteur, « sur le fond de la guerre, la médecine progresse... »

J'espère que vous lirez avec délectation ces différentes contributions à notre revue.

Merci de tout cœur aux auteurs pour leur travail et leur investissement récurrent d'excellence. Merci à I. Istasse pour sa gestion éditoriale sans faille.

Je conclurai cet éditorial en souhaitant à chacune et chacun, au nom du Comité de rédaction de l'Ama Contacts, une joyeuse fête de Noël et une année 2024 très belle et féconde. Une année de bonheur et de santé !

Martin Buyschaert

AMA CONTACTS

Bulletin des médecins anciens
de l'Université catholique de Louvain

*BUREAU

Martin Buyschaert, Jean-Claude Debongnie, Carl Vanwelde, Chantal Daumerie,
Daniel Vanthuyne, Yves Pirson, Maurice Einhorn, Frédéric Thys, C. Brohet

EDITEUR RESPONSABLE

Martin Buyschaert
Avenue E. Mounier 52, Bte B1.52.15 – 1200 Bruxelles

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

Nous appliquons la nouvelle orthographe, grâce au logiciel Recto-Verso développé par les linguistes informaticiens du Centre de traitement automatique du langage de l'UCLouvain (CENTAL).

COUVERTURE

Tableau d'André Goffinet représentant un « diagramme de Voronoi »



L'impressionnant bilan de la carrière du Pr Dominique Maiter

Maurice Einhorn

Après un enseignement primaire et moyen sans histoire particulière, Dominique Maiter, originaire de Malmedy, est entré aux Facultés de Namur, où il a suivi ses trois premières années de médecine, connues notamment pour un encadrement assez strict, avant de passer à l'UCLouvain pour faire ses années de doctorat. « *C'était une des toutes premières années après la scission et le déménagement de l'Université de Louvain sur le site de Woluwé Saint Lambert. Arrivé aux nouvelles facultés, qui en étaient encore largement au stade de construction, puisque même les cliniques Saint-Luc n'étaient pas encore tout à fait terminées, si bien que certaines disciplines continuaient à être encore provisoirement exercées à Leuven. Le Pr Maiter a obtenu son diplôme de docteur en médecine en 1981 avec la plus Grande Distinction. Après une deuxième place au concours de médecine interne, c'était déjà un brillant avenir qui s'ouvrait devant lui. Après un an de formation en médecine interne générale à Auvelais, puis à Jolimont, Dominique Maiter poursuit sa formation aux Cliniques universitaires Saint-Luc. Après sa rencontre déterminante avec le Pr André Lambert, chef du service d'endocrinologie et de nutrition aux Cliniques universitaires Saint-Luc, il opte pour la spécialisation dans cette discipline. Après la cinquième année, il s'est lancé dans la recherche comme aspirant FNRS, à raison de deux fois deux ans et comme chargé de recherche pendant deux ans supplémentaires, C'est durant cette période qu'il a l'opportunité de se rendre aux Etats-Unis, à la prestigieuse Université de Harvard et au Massachusetts General Hospital. Grâce à l'octroi de la très compétitive bourse Fogarty, il y restera pendant deux années très enrichissantes en travaillant dans le laboratoire de recherche de neuroendocrinologie. À cette époque déjà, le sujet qui le passionnant le plus était l'étude de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il a pu réaliser sa thèse d'Agrégation de l'Enseignement Supérieur sur la régulation neuro-endocrinienne de la sécrétion pulsatile de l'hormone de croissance chez le rat.*

C'est en 1991 que débute véritablement sa carrière clinique à l'UCLouvain, avec le poste de résident en 1991, puis celui de chef de clinique adjoint, chef de clinique associé et, enfin, chef de service.

2001 marque le début de la carrière académique du Pr Maiter, d'abord comme professeur associé d'endocrinologie et nutrition à l'UCLouvain jusqu'en 2006, puis, de 2006 jusqu'en 2022, comme professeur ordinaire. Il a été dans ce cadre promoteur de 3 thèses de PhD et de 28 thèses pour le grade de Master en Endocrinologie et Nutrition ou en Sciences biomédicales.

On ne peut qualifier que d'impressionnant son bilan en matière de publications, avec 291 publications originales, 31 revues ou chapitres de livres et plus de 200 abstracts et communications lors de congrès. Avec à la clé la récompense pour « la meilleure publication de l'année ».

Dominique Maiter est membre de plusieurs sociétés, comme la Société européenne d'endocrinologie, l'Association neuro-endocrinologique européenne, la Société américaine d'endocrinologie, la « Pituitary Society » et la Société belge d'endocrinologie, qu'il a présidée de 2004 à 2006.

En octobre 2022, c'est l'éméritat, avec une activité complémentaire de consultant pour 4 onzièmes, trois demi-journées de consultations. Il est aussi promoteur de thèse d'un jeune médecin et reste impliqué dans certaines recherches au niveau international. « *J'ai toujours poussé et aidé les jeunes à participer à des études, notamment multicentriques nationales et internationales, car l'union fait la force !* ». Dominique Maiter consacre aujourd'hui une partie de son temps au vélo et à la lecture, avec une préférence pour l'histoire, de la Rome antique au siècle dernier en passant par la Révolution française, sans oublier évidemment sa famille, avec son épouse, 3 enfants et deux petits-enfants.

Le linceul de Turin

Christian Brohet

INTRODUCTION

Le linceul de Turin est une étoffe de lin de 4m42 de long sur 1m14 de large, conservée dans la cathédrale de Turin en Italie. Ce drap est vénéré par d'innombrables croyants comme pouvant être le linceul ayant enveloppé le corps supplicié de Jésus-Christ, bien que l'Église Catholique ne se soit jamais clairement prononcée à ce sujet, estimant qu'il s'agissait d'une icône plutôt qu'une véritable relique.

Sur ce drap se trouve représentée l'empreinte à peine visible d'un homme ayant été torturé, flagellé et crucifié, avec les traces de sévices tels que décrits dans un article précédent concernant les circonstances de la mort physique de Jésus. Cependant, d'autres observateurs considèrent que ce « linceul » n'est rien d'autre qu'un « faux » fabriqué au Moyen Age et une datation au carbone 14 réalisée en 1988 semble leur avoir donné raison. Pourtant, des travaux scientifiques ultérieurs ont invalidé cette assertion et nous nous retrouvons avec une question lancinante : le linceul de Turin (parfois appelé improprement « Saint-Suaire de Turin »), vrai

linceul authentique du Christ ou artefact datant de l'époque médiévale ?

Mon intérêt pour cette question remonte au milieu des années 1980 lors d'une nuit passée dans un avion me ramenant des Etats-Unis à Bruxelles. Je m'étais acheté à la librairie de l'aéroport américain un livre intitulé « *Report on the Shroud of Turin* », publié en 1983, dont l'auteur, le Dr John H. Heller, décrivait les résultats des recherches menées sur le linceul par une équipe d'une quarantaine de scientifiques américains, dénommée « STURP » (pour *Shroud of TURin Research Project*). Deux chercheurs de cette équipe, notamment le Dr Heller, biophysicien, et son collègue le Dr Adler, un chimiste juif, purent démontrer que les traces de sang présentes sur le tissu étaient bien du sang humain. Rédigé comme un véritable polar, ce livre m'a tenu éveillé pendant tout le voyage de retour, cette nuit blanche ayant définitivement suscité mon envie d'en savoir plus...

Mais que savons-nous de l'histoire du Linceul de Turin ?



Figure 1 : parcours historique présumé du linceul, du Proche-Orient à Turin (conférence de Louis Cadot le 26 mars 2023).

PARCOURS HISTORIQUE DU LINCEUL DE TURIN

On peut suivre l'histoire du linceul non pas depuis son origine, lors de la découverte à Jérusalem du tombeau vide par Simon-Pierre et Jean le 5 avril de l'an 33, mais lors de son arrivée dans la ville d'Edesse (située en Turquie actuelle) vers 387-388. Avant cela, on peut supposer que le linceul fut caché à Jérusalem, peut être plié et conservé dans une jarre. La légende d'Abgar mentionne l'existence d'une image « acheiropoiète », c'est à dire non faite de main d'homme, représentant la face du Christ. Ce linge fut appelé le « Mandyliion ». En tout cas, à partir de son arrivée à Edesse, les représentations artistiques du Christ se modifient : plutôt qu'un beau jeune homme imberbe style jeune berger, le Christ devient un homme mûr de type sémite avec longue chevelure, une raie au milieu de la tête, et une barbe en pointe ou bifide, exactement comme sur l'image du linceul.

Ensuite, l'existence du linceul est attestée en 944 à Constantinople, capitale de l'empire Byzantin ou empire romain d'Orient. Un chevalier français, Robert de Clari prétend avoir vu le linceul à Constantinople en 1203 et qu'il aurait ensuite disparu lors du sac de la ville par les croisés l'année suivante en 1204. Il a probablement confondu une fausse relique conservée dans l'église des Blachernes avec le vrai linceul conservé dans l'église du palais impérial au Pharos distante de 4 km. Nicolas de Mésarités, gardien des reliques en parle en 1207 comme étant toujours au palais du Pharos. Pourtant, en 1205, le garde des sceaux de l'empereur avait écrit au pape Innocent III pour se plaindre du rapt de reliques, dont le

linceul, par les croisés, notamment par un certain Othon de la Roche qui aurait emporté le linceul à Athènes et l'aurait remis au clan des Achaïens composé de chevaliers français séjournant en Grèce.

Par après, l'histoire du linceul pourra être retracée de façon plus précise. Il semble avoir été transféré en France, avec d'autres reliques de la Passion, cédées par Baudouin II, l'empereur latin, à Saint Louis, roi de France. Les reliques, dont le linceul et la couronne d'épines, sont conservées pendant un siècle dans la Sainte Chapelle à Paris. En septembre 1347, le roi de France Philippe VI de Valois offre le linceul (dont il sous-estime la valeur) à son porte-oriflamme le chevalier Geoffroy de Charny. Celui-ci devient donc propriétaire du linceul qui est exposé dans la collégiale de Lirey, près de Troyes en Champagne où ont lieu les premières ostensions en 1355. La petite fille de Geoffroy de Charny, Marguerite, cède le linceul au duc Louis de Savoie. Le linceul devient propriété de la maison de Savoie à partir de 1453. Il est transféré de Genève à Chambéry où il est victime d'un incendie de la chapelle en 1532, ce qui nécessitera un reprisage par les Clarisses de Chambéry. Le duc de Savoie cède alors le linceul qui est transporté à Turin en 1578. Plus tard d'autres incendies mettront le linceul en péril, ceux de 1973 et 1997, ce dernier sinistre ayant pu être maîtrisé par un pompier qui parvint à briser une vitre de protection réputée incassable ! En 1983, la donation effectuée deux ans auparavant par l'ex-roi d'Italie Umberto III au Vatican est acceptée par le pape Jean-Paul II qui décide que la relique resterait à Turin et désigne comme custode pontifical du Saint Suaire le cardinal Ballestrero qui donnera son accord pour la datation au carbone 14...

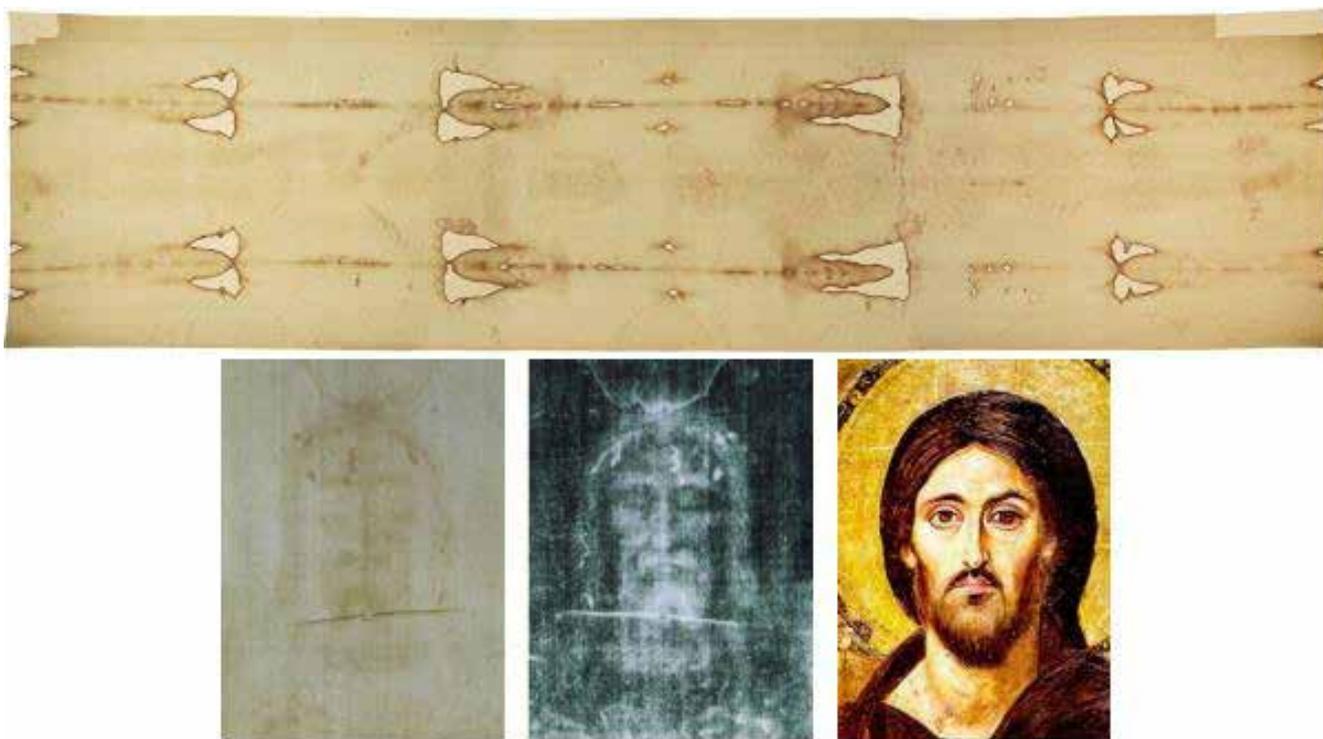


Figure 2 : en haut image inscrite sur le linceul du corps complet (face ventrale à gauche, face dorsale à droite), en bas de gauche à droite : image de la face sur le linceul, image de la face sur le négatif photographique, représentation de la face du Christ dans l'iconographie byzantine. (www.linceulturin.net).

RECHERCHE SCIENTIFIQUE SUR LE LINCEUL DE TURIN

Le début de l'histoire scientifique du linceul remonte à la fin du XIX^e siècle lorsque, à l'occasion d'une ostension du Saint Suaire conservé à la cathédrale Saint Jean Baptiste de Turin, la première photographie de l'image représentée aboutit à une découverte exceptionnelle. Cette photographie fut réalisée en mai 1898 par un notable de la ville, le chevalier Secundo Pia, avocat de profession et féru de cette nouvelle technique inventée quelques années auparavant. En développant le cliché, le chevalier Pia eut l'énorme surprise de constater que le négatif obtenu donnait une représentation beaucoup plus nette et plus précise de l'empreinte inscrite sur le drap. Alors que sur le drap lui-même on distingue à peine une image de couleur jaune paille très pâle qui ne peut être discernée qu'à plus de deux mètres de distance, sur le négatif de la photo on voit nettement l'image des deux faces, ventrale et dorsale, tête bêche, d'un homme mort, avec des traces de torture et de crucifiement. Il y a inversion des teintes, le clair devenant sombre et le sombre clair. Cela signifie que l'image inscrite sur le drap équivaut à un négatif photographique (puisque le négatif obtenu par Pia a les caractéristiques d'un positif et que négatif sur négatif donne positif). Pour la première fois un être humain pouvait contempler cette image mystérieuse de « l'homme du linceul » ! La surprise du photographe fut telle qu'il faillit laisser choir la plaque de verre où était imprimée l'image positive du corps...



Figure 3 : représentation artistique réalisée par Giovanni Battista della Rovere vers 1600 de l'ensevelissement de Jésus (partie inférieure) et de l'impression de l'image sur le linceul (partie supérieure). (NPL-DeA Picture Library/ Bridgeman Images.)



Figure 4 : présentation de l'entièreté du linceul telle que le photographe Secundo Pia, assimilable à un négatif photographique. On y distingue malaisément la face ventrale (en bas) et la face dorsale (en haut) d'un homme décédé avec traces de sévices et de crucifiement (Wikipedia).

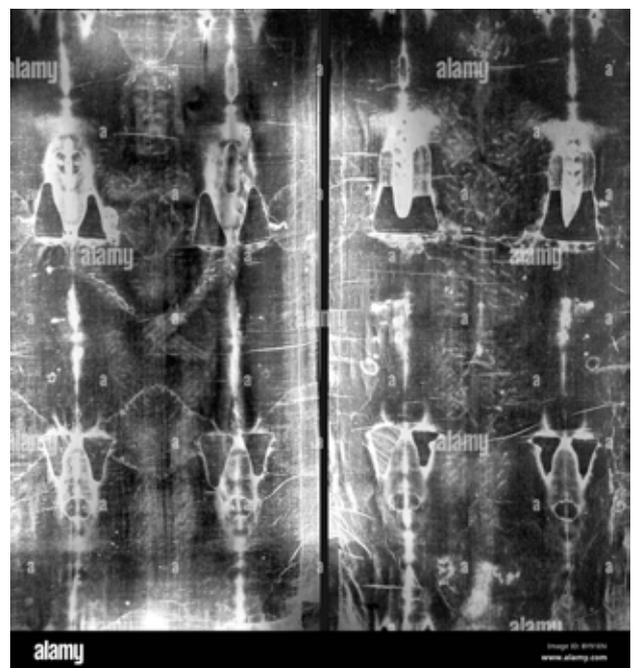


Figure 5 : présentation du « négatif » obtenu par Secundo Pia qui a valeur de « positif », avec contours plus nets, distinction sur la face ventrale (à gauche) des coulées de sang sur les avant-bras et du clou du poignet gauche, et sur la face dorsale (à droite) des traces de coups de fouet disposées en éventail (Wikipedia)..

Lors d'une ostension ultérieure en mai 1931, un autre photographe, le chevalier Giuseppe Enrie obtint des clichés encore plus détaillés de l'image du linceul. C'était le début d'une intense recherche scientifique pour tenter d'expliquer la composition et la nature du linceul de Turin.

Caractéristiques de la pièce de lin

Le drap du linceul est un tissu de lin, un sergé à chevrons 3/1 avec torsion des fils en Z, blanchi après tissage selon l'usage au Moyen Orient avant le 8^e siècle. Il s'agit d'une pièce de grand prix dont la valeur actuelle serait d'environ 10.000 euros, identique à certains tissus découverts à Massada en Palestine et datant du 1^{er} siècle de notre ère. La principale caractéristique est sa grande finesse, son épaisseur n'étant que de 0,3mm. La toile contient quelques traces de coton (connu en Palestine dès l'Antiquité, mais pas en Europe avant le 15^e siècle) sans trace de laine selon les prescriptions du Deutéronome qui interdisait le mélange de fibres animales et végétales. Cela semble donc bien correspondre à l'origine proche-orientale de ce drap.

Caractéristiques de l'empreinte

Les caractéristiques de l'empreinte de coloration jaune paille et des traces de coloration rougeâtre furent étudiées par le STURP, ce groupement de 35 chercheurs scientifiques américains dont 24 vinrent sur place à Turin pour analyser le linceul au moyen de 6 tonnes de matériel sophistiqué, lors de l'ostension de 1978. Les recherches aboutirent à la conclusion que l'image de l'empreinte était le résultat d'une « oxydation déshydratante acide », donnant une espèce de « roussissure » superficielle de la partie supérieure des fibres de lin, ne portant que sur 40 microns ! Les chercheurs Heller et Adler prouvèrent que les traces rougeâtres provenaient de sang humain, qu'on pouvait y distinguer du sang artériel, du sang veineux et du sang post mortem et que l'empreinte du corps n'existait pas sous ces traces de sang, ce qui indiquerait qu'elle se serait formée postérieurement par rapport à ces taches. En tout cas, il est certain qu'il ne peut s'agir en aucun cas d'une peinture car l'empreinte ne montre pas de contour net, pas de pigment décelable, pas de traces de collagène ni de poils de brosse... La coloration rouge carminée du sang a longtemps intrigué les chercheurs parce-que le sang vieilli prend normalement une coloration rouge foncé, brune ou noire. En fait, c'est la bilirubine présente dans le sang qui explique ce phénomène, et la bilirubine est un produit de dégradation de l'hémoglobine qui apparaît lorsque le corps a subi de violents traumatismes ce qui est le cas de l'homme du linceul. C'est l'un des participants aux travaux du STURP, Barrie Schwartz, un photographe juif, qui amena cette réflexion.

L'image de l'empreinte présente un autre aspect bien intrigant. Il s'agit d'un caractère de « tridimensionnalité », comme si l'image s'était imprimée par projection orthogonale d'un rayonnement émis par le corps qui aurait été « suspendu », en apesanteur, à faible distance du drap étalé horizontalement, à plat ! En effet, la densité de la coloration des fibres est inversement proportionnelle à la distance entre la source émettrice (la surface du corps) et l'objet recevant l'émission (le drap). De plus, l'image ne comporte aucune ombre qui habituellement donne l'impression de



Figure 6 Reconstitution par le scientifique français Thierry Castex de la face ventrale de l'homme du linceul, démontrant le caractère tridimensionnel de l'image.

relief, et l'image n'est pas non plus déformée comme ce cela se produirait par contact direct avec le corps. Ce caractère de tridimensionnalité a été démontré en 1976 par Jackson et Jumper en utilisant un analyseur d'images VP8 de la NASA. Les chercheurs Thierry Castex et Petrus Soons ont produit des images saisissantes, en 3-D de l'empreinte du linceul.

Tout se passe donc comme si un rayonnement (dont la nature sera évoquée plus loin) était sorti du corps flottant, en apesanteur, à faible distance du linge parfaitement plat !

Analyse iconographique du linceul

Le corps imprimé sur le linceul est celui d'un homme d'âge mûr, entre 30 et 40 ans, de constitution robuste dont la taille est d'environ 1,80m à 1,90m.

L'analyse de l'image de ce corps imprimée sur le linceul fournit des informations extrêmement précises qui correspondent en tous points à la description donnée par les évangiles du déroulement de la Passion du Christ. En voici la liste :

- conséquences des sévices infligés lors du procès : tuméfaction des arcades sourcilières, gonflement de l'œil gauche, cartilage du nez cassé, barbe en partie arrachée ;
- traces de la flagellation : utilisation du fouet romain (*flagrum*) muni de petites billes de plomb à l'extrémité des lanières, 100 à 120 marques de coups réparties sur tout le corps sauf les avant-bras, hypothèse de deux exécutants, le bourreau de droite plus grand et plus actif ;
- traces de la couronne d'épines : en forme de bonnet plutôt que couronne, perforations du cuir chevelu avec saignement abondant bien visible sur la face postérieure du crâne, coulées plus discrètes à l'avant comme la trace en epsilon inversé qui s'explique par le cheminement du sang au niveau de l'arcade sourcilière ;

Ce couronnement d'épines est un phénomène unique dans l'histoire antique des crucifixions romaines ;

- traces du portement de la croix : larges contusions sur une épaule et le dos dues au frottement du *patibulum*, la poutre horizontale portée par le condamné jusqu'au lieu de l'exécution. Présence de boue avec cristaux d'aragonite sur le genou gauche, les pieds et le nez, conséquences des chutes du condamné ;
- traces du crucifiement : localisation des clous au niveau des poignets (et non pas dans les paumes des mains comme le représentent la grande majorité des peintures religieuses). Cette particularité est bien connue depuis les travaux du chirurgien français, le Dr Pierre Barbet. On remarque aussi l'absence de visualisation des pouces qui se sont rétractés suite à la lésion du nerf médian. Cette particularité se retrouve sur un dessin reproduit dans un manuscrit, le codex de Pray, une œuvre datant de 1192-1195 conservée à la bibliothèque nationale de Budapest. Certains détails suggèrent que l'auteur de cette miniature a vu le linceul à Constantinople à cette époque ; l'examen de la position des clous des pieds laisse persister un doute, un seul clou pour les pieds superposés ou deux clous, un pour chaque pied dont enclouage dans l'espace de Mérat pour le pied droit et dans le sinus du tarse pour le pied gauche.
- causes de la mort du crucifié : probablement par asphyxie suite à l'épuisement total et la rigidité musculaire empêchant la victime de s'arc-bouter sur les clous des pieds en

tirant sur les bras pour respirer. Thorax bloqué en inspiration comme chez l'asthmatique, coulées de sang sur les avant-bras, grande plaie sur le côté droit de la poitrine due au fameux « coup de grâce » asséné au moyen de la *lancea* romaine, suivant les prescriptions de Jules César, pour s'assurer du décès du crucifié, plaie non refermée ce qui témoigne de la mort du condamné, présence de sang (provenant de l'oreillette droite) et de sérosité correspondant à l'écoulement de liquide pleural et péricardique, absence de fractures des os des jambes ;

- circonstances de l'ensevelissement et de la mise au tombeau : les chercheurs n'ont pu mettre en évidence aucun signe de putréfaction, de décomposition, ce qui suggère que le corps n'aurait séjourné que moins de 30 heures dans son linceul.

Cette concordance totale entre le récit des évangiles et les caractéristiques de l'image du linceul est encore renforcée par la découverte ultérieure de plusieurs indices concernant la position du corps sur la croix, la trace de pièces de monnaie sur les yeux, la présence d'inscriptions administratives, etc.

Déjà en 1902, le Pr Yves Delage, un scientifique agnostique, spécialiste d'anatomie, avait relevé cette concordance entre récit évangélique et image du linceul. Mais sa communication à l'Académie des Sciences avait été refusée par Berthelot, le secrétaire permanent de l'Académie, également agnostique. Delage lui répondit dans une lettre que « si, au lieu du Christ, il s'était agi d'un Sargon ou d'un pharaon quelconque, personne n'eût rien trouvé à redire ».



Figure 7 : Visage de l'homme du linceul sur le « négatif » issu de la photographie de l'image. (wikipedia).

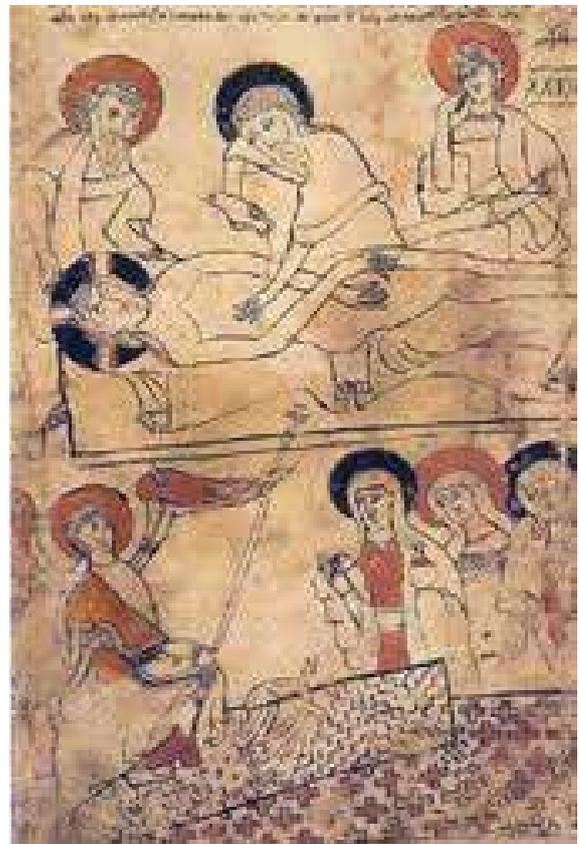


Figure 8 : codex de Pray (The Picture Art Collection/Alamy).

Polémique autour du test de datation au Carbone 14

La tentative de datation du linceul au moyen du test au Carbone 14 avait été acceptée par l'archevêque-custode Anastasio Ballestrero qui en annonça les résultats en proclamant le 13 octobre 1988 que « l'intervalle de datation du tissu du suaire, déterminé avec un taux de fiabilité de 95%, se situait entre 1260 et 1390 de notre ère ». Autrement dit, le linceul serait un tissu datant de l'époque médiévale. Le lendemain, ces résultats qui semblaient contredire l'authenticité du linceul, furent commentés de façon triomphaliste par les responsables scientifiques des trois laboratoires ayant participé à cette datation, situés à Oxford, Tucson et Zurich.

Cependant, très vite des questions se posèrent quant à la fiabilité de cette « recherche ». En plus du climat anti-religieux entourant cette expérience, on s'aperçut que les clauses du protocole (indépendance des trois centres, respect du double insu, etc.) n'avaient pas été totalement respectées. Les scientifiques des trois laboratoires s'étaient concertés et avaient éliminé certaines dates qui ne leur convenaient pas... En outre, l'article publié le 16 février 1989, plus de sept mois après la fin des analyses, sous forme de quatre petites pages de la revue *Nature*, laisse sur sa faim : ne sont rapportées que des moyennes, aucun chiffre brut, et une discordance inattendue entre les résultats des trois laboratoires suggérant qu'il n'y avait que 5% de chances que ces laboratoires aient analysé le même tissu ! Après avoir obtenu les chiffres bruts en 2017, on put estimer que la dispersion était encore plus grande et qu'il n'y avait plus que 1% de chances que les trois laboratoires aient analysé le même tissu. En 2005, un chercheur américain, Raymond Rogers, constata que les prélèvements avaient pu être réalisés dans une zone de ravaudage expliquant que des fils de tissu dont des fibres de coton auraient été insérés au moyen-âge. En 2013, quatre chercheurs purent affirmer que les échantillons analysés n'étaient pas représentatifs de l'ensemble du tissu, ce qui amena le cardinal Ballestrero à conclure : « oubliez le carbone 14, j'ai été trompé. »

Une hypothèse audacieuse concernant un « rajeunissement » factice du tissu a été proposée par le Père J-B Rinaudo qui est docteur en biophysique à la faculté de médecine de l'université de Montpellier. Il suggère que l'origine de l'empreinte s'expliquerait par un rayonnement produit par l'éclatement de particules de deutérium issues du corps et leur transformation en protons et neutrons. Le bombardement par des protons provoque une oxydation acide déshydratante à la surface des fibres tandis que le bombardement par des neutrons apporte du C14 sur la cellulose, ce qui aurait pour conséquence de rajeunir le tissu, et donc de fausser le test au Carbone 14. Bien entendu, la nature de ce rayonnement reste à ce jour inconnue.

Une nouvelle technique de datation

En avril 2022, une équipe italienne menée par le Pr Liberato De Caro à l'institut de cristallographie de Bari a publié les résultats d'un nouveau test de datation du linceul, utilisant une méthode de datation aux rayons X appelée « Wide Angle X-Ray Scattering (WAXS) ». Cette méthode consiste à mesurer

le vieillissement de la cellulose du lin au moyen de rayons X et à le convertir en temps écoulé, tenant compte des conditions de conservation, en comparant le tissu du linceul à d'autres échantillons de lin datés entre -3000 avant J-C et +2000 après. Ces chercheurs arrivèrent à la conclusion que le tissu du linceul datait bien du premier siècle de notre ère, qu'il était de structure très proche de celle d'un échantillon témoin d'une pièce de lin trouvée dans les ruines de la citadelle de Massada détruite par l'armée romaine de Titus en 73 de notre ère.

L'avantage de cette nouvelle technique est son caractère peu « invasif » : l'analyse est faite directement au niveau des fibres de cellulose, ce qui permet d'éliminer les contaminations intervenues avec le temps. L'échantillon peut être de petite taille (0,5X 1mm) et on peut fixer des conditions de température et d'humidité qui correspondent assez bien à ce qu'on sait du périple historique du linceul. On peut donc espérer que d'autres chercheurs tenteront de reproduire cette expérience et de confirmer les résultats de cette nouvelle technique de datation.

En conclusion de ces quelques 500.000 heures d'études scientifiques qui font du linceul de Turin l'objet archéologique le plus étudié au monde, nous pouvons considérer que cette étoffe de lin qui date vraisemblablement du premier siècle de notre ère, a servi à ensevelir un homme crucifié avec tous les stigmates de la Passion du Christ tels que décrits dans les évangiles, qu'il ne s'agit en aucun cas d'une peinture datant de l'époque médiévale, que l'image du corps s'est imprimée après l'imprégnation par les caillots de sang, qu'on ne connaît pas le procédé par lequel s'est imprimée cette image.

Arguments en faveur de l'authenticité du linceul de Turin

Aujourd'hui encore, la controverse persiste entre les tenants et les opposants de la thèse de l'authenticité du linceul. Il faut d'emblée souligner le fait que reconnaître l'authenticité n'est pas synonyme de l'accepter comme preuve de la résurrection du Christ. Croire en la résurrection est en effet une question de foi, tandis que la question de l'authenticité fait appel à des arguments d'ordre scientifique.

Une bonne vingtaine de détails inconnus au Moyen-âge, inimaginables à cette époque, plaident pour l'authenticité et permettent d'exclure l'hypothèse d'un « faux » fabriqué de main d'homme :

1. L'image du linceul est assimilable à un négatif photographique. Il est impensable qu'un artiste de l'époque médiévale ait conçu d'utiliser une technique qui ne serait inventée que quatre siècles plus tard ! Et pourquoi s'évertuer à réaliser une œuvre en négatif à peine visible, alors qu'elle aurait pu être réalisée directement en « positif » (comme tous les faux suaires connus, réalisés au moyen-âge) ?
2. Avec la dégradation des teintes, sans contours nets, sans ombre projetée, sans effet latéral, l'image a des caractères de tridimensionnalité qui expliquent l'impression de relief, ce qui ne serait pas concevable pour un faussaire de l'époque médiévale.

3. Certains détails contredisent les idées courantes qui auraient inspiré un faussaire voulant plaire à son public : la nudité complète du corps, inconcevable comme prouvé par les représentations des ostensions du 16^e siècle où l'on a habillé l'empreinte, la couronne d'épines non pas circulaire mais en bonnet, les clous dans les poignets et non dans les paumes, position en forme de « S » sur la croix, avec l'épaule droite plus basse que la gauche, contrairement à toutes les représentations picturales de la crucifixion.
4. L'empreinte expose des caractéristiques précises, hors de portée des connaissances d'un faussaire du Moyen-âge : tuméfaction de la face suite aux sévices du procès, marques des coups administrés par le *flagrum* (instrument inconnu au Moyen-âge) avec disposition en double éventail, marques sur le dos et l'épaule du port du *patibulum* alors que les modalités du crucifiement étaient méconnues à cette époque, absence de signe d'écrasement des masses musculaires notamment les fessiers comme si le corps était en apesanteur entre les deux feuillets du drap, absence d'empreinte sous les traces de sang rendant impossible la réalisation d'un faux.
5. La nature du tissu permet d'écarter l'hypothèse d'un faux : tissu de grand prix, très fin, avec tissage en chevrons, en lin pur, avec quelques fibres de coton (matière inconnue en Occident au Moyen-âge) sans trace de laine. Un faussaire aurait sans doute utilisé un tissu plus grossier, de moindre prix...
6. L'analyse de l'image a révélé des détails non perceptibles à l'œil nu, donc inimaginables pour un faussaire : présence à la plante des pieds, sur les genoux et sur le nez de poussière d'aragonite, sorte de carbonate de calcium qu'on a retrouvé dans des tombes de la Jérusalem antique ; inscriptions visibles le long du visage « *in necem ibis* » (à la mort tu iras), probablement écrites par l'huissier romain lors de la fermeture du tombeau ; trace d'une pièce de monnaie placée sur l'œil droit, correspondant à un lepton frappé entre l'an 29 et 31, sous Ponce-pilate. Ont également été identifiés des pollens et des plantes qui ne poussent qu'au printemps dans la région entre Hébron et Jérusalem, et même une fleur du Proche-Orient disparue depuis le 8^e siècle.

Tout converge donc vers la thèse de l'authenticité. Pour l'historien Jean-Christian Petitfils, c'est une certitude absolue : il s'agit bien du linceul de Jésus. Les taches de sang se recoupent parfaitement avec celles présentes sur deux autres reliques, le suaire d'Oviedo en Espagne et la tunique d'Argenteuil en France. Les positions coïncident et toutes ces taches sont du même groupe sanguin AB.

Signification du linceul pour la foi chrétienne

La démonstration de l'authenticité du linceul n'est pas une preuve de la réalité de la Résurrection qui reste du domaine de la foi. Ce qui frappe nos contemporains, c'est la **singularité** de cet objet qui est unique au monde et que personne ne pourra jamais reproduire. Si l'image provient de causes naturelles, on ne comprend pas pourquoi il n'y en aurait pas d'autres. Mais si elle a été produite par la Résurrection du Christ, événement absolument singulier, alors on comprend que cet objet singulier pourrait logiquement lui correspondre...

Il est vrai que le linceul présente l'image d'un homme mort, sans la moindre trace de vie, au visage empreint de sérénité. On ne comprend pas comment le cadavre a pu se détacher du tissu sans qu'il y ait eu arrachement des filaments de la fibrine de sang des caillots dont les contours sont intacts. En outre, le caractère isotrope et tridimensionnel, avec projection orthogonale de l'image donne à penser que celle-ci s'est formée suite à un rayonnement de nature inconnue (rayonnement de la Résurrection ?) sur un corps maintenu suspendu en apesanteur entre les deux feuillets du drap.

Ce ne sont là que des supputations, en aucun cas une « preuve » de la réalité de la Résurrection. Tout ceci explique la position de l'Église Catholique qui reste très prudente, comme toujours, devant des phénomènes extraordinaires, avant que de les considérer comme étant de nature surnaturelle. Plusieurs papes ont cependant pris position, notamment Jean-Paul II qui avait en 1998 qualifié le linceul de Turin de « provocation à l'intelligence ». En tout cas, la contemplation de l'image du linceul de Turin amène le croyant à réfléchir sur la signification de la Passion du Christ et le mystère de la Résurrection.

RÉFÉRENCES

1. C Brohet. « Mort de Jésus du point de vue physiopathologique ». AMA Contacts, 124, mars 2023, p 194-199.
2. Dr J H Heller. « Report on the shroud of Turin ». Houghton Mifflin Company, Boston 1984, 225 pages.
3. J-C Petitfils. « Jésus ». Editions Fayard, Paris, octobre 2011, 668 pages.
4. J-C Petitfils. « Le saint Suaire de Turin, témoin de la Passion de Jésus-Christ ». Editions Tallandier, Paris, août 2022, 462 pages.
5. F Giraud, T Castex, Y-M Giraud. « Etudes et révélations sur le linceul ». Editions Rassemblement à son image, Plouisy, décembre 2017, 349 pages.
6. P Barbet. « La Passion de Jésus-Christ selon le chirurgien ». 11^e édition, Editions paulines, Mediaspaul, Paris, 1986, 264 pages.
7. J Dartigues. « Le linceul de Turin, énigme de la science ou mystère de la foi ? » Editeur les acteurs du savoir, octobre 2018, 308 pages.
8. L De Caro, T Sibillano, R Lassandro et al. « X-ray dating of a linen sample from the Shroud of Turin ». Heritage 2022, vol 5, p 860-870.
9. www.lincenturin.net.
10. « Le linceul de Turin ne peut venir que de la résurrection du Christ ». Vidéo de 46' (YouTube).

Médecine et guerres

Jean-Claude Debongnie

La guerre est une incarnation du mal, le « péché originel » (M Serres), le sacrifice de vies souvent jeunes. Outre les vies perdues, il faut sauver et remettre sur pied les malades et les blessés, plus nombreux. C'est le rôle des soins de santé, de la médecine. La guerre est presque un hôpital à ciel ouvert, donnant accès à un grand nombre de maux similaires, occasion potentielle de progrès médicaux. Ce survol rapide et partiel des rapports entre guerres et médecine nous aidera à le préciser, à le vérifier.

La médecine militaire semble être née à la période romaine. L'empire romain s'étendra progressivement de l'Atlantique à la mer Noire, ce qui fera appeler la Méditerranée « Mare Nostrum ». Auguste et ses successeurs vont créer un corps médical militaire (*milites medici*) et des institutions hospitalières (*valetudinaria*) pour soigner les légionnaires aux confins de l'empire en raison de l'absence de moyens de transport entre ses frontières et son centre, Rome. Pour des raisons d'hygiène et de prévention, ces ancêtres des hôpitaux, pouvant accueillir plus d'une centaine de patients, étaient localisés dans des lieux sains, plutôt en hauteur, à l'écart des marécages. Les patients, bien nourris, n'étaient pas entassés, parfois même isolés. L'aération, l'éloignement des latrines par rapport à l'eau potable témoignent d'un souci d'hygiène bien utile car les maladies infectieuses aiguës, les fièvres dont la malaria étaient plus fréquentes que les traumatismes de guerre. La petite chirurgie était pratiquée à l'aide d'instruments en bronze ou en argent (scalpels, pinces, aiguilles) stérilisés au vinaigre ou à l'eau bouillante. Les remèdes étaient à base d'infusions de plantes, parfois présentes dans un jardin proche des *valetudinaria*. Dioscoride, médecin militaire d'origine grecque, a rassemblé la description de plus de 800 substances médicamenteuses d'origine surtout végétale dans un livre : « Traité de matière médicale » qui traversera les siècles et sera utilisé jusqu'à la fin du Moyen Âge. Malheureusement, l'exemple du service de santé militaire romain sera oublié pendant plus d'un millénaire.

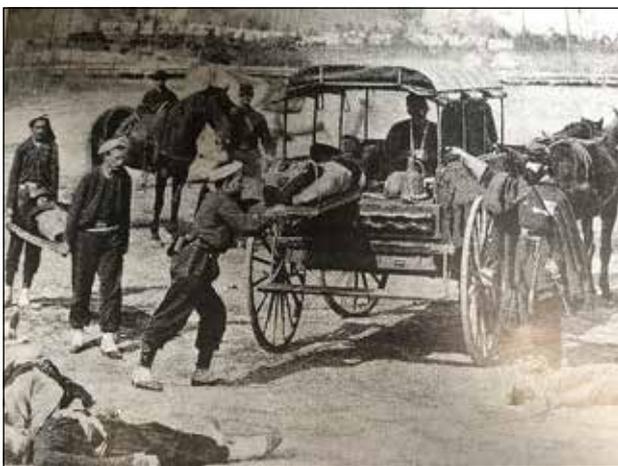
Au XVI^e siècle, succédant à la chevalerie avec ses notions de rang et d'honneur, apparaît (ou réapparaît) la notion d'armée avec les notions de professionnels, les soldats, d'exercices, de discipline. À Paré (1510-1590), médecin militaire, contemporain de Vésale et de Rabelais (lui aussi médecin), ayant appris le métier de chirurgien barbier dans sa famille donc sans formation académique, sera le chirurgien de quatre rois de France qu'il suivra au cours de vingt campagnes. À la guerre, il découvrira les dégâts des nouvelles armes à feu : pistolets, arquebuses, canons, apparues le siècle précédent. L'observation de nombreux cas simultanés permettra à son esprit curieux de comparer les différents traitements. Son

empirisme lui fera développer des attitudes nouvelles : la ligature artérielle et le garrot plutôt que la cautérisation au fer rouge, l'appareillage des fractures, le remplacement de l'huile bouillante par des onguents et pansements dans les amputations (opération la plus fréquente sur le champ de bataille). Il a donc transformé la chirurgie de guerre. Il a su intégrer les données anatomiques nouvelles de Vésale à sa pratique. Cet empiriste de génie est également le premier dont les nombreux ouvrages ont été écrits en français.

En 1585 fut fondée à Malines, à l'ombre de la cathédrale Saint Rombaut l'hôpital militaire royal espagnol de l'armée des Flandres. Il fallait accueillir les blessés de guerre, que les hôpitaux civils ne pouvaient absorber, avant leur transfert éventuel vers l'Espagne par bateau. Il fut probablement la plus ancienne institution du genre en Europe et la base d'un réseau de santé militaire, servant de centre de référence pour les hôpitaux de garnison, ceux de campagne qui se déplaçaient suivant les combats. Il grossit progressivement jusqu'à atteindre 700 lits. L'institution était un centre de soins complet pour l'époque, avec par exemple une pharmacie et une salle de convalescence, mais aussi un centre d'enseignement. Les médecins et chirurgiens faisaient la visite, le tour de salle deux fois par jour avec un greffier qui prenait note de leurs instructions. Les médecins étaient des « Docteurs en médecine », formés de façon très scolaire, scolastique, à l'université où Galien et Hippocrate étaient encore la base du savoir médical. Les chirurgiens, parfois bacheliers ou licenciés en chirurgie pratiquaient les saignées, les réductions de fracture, les amputations, les trépanations. En 1701, la décision de fermeture de l'hôpital fut prise pour des raisons stratégiques (proximité du front) et /ou financières (déjà !). Cela décapita un service sanitaire militaire efficace.

Napoléon, comme les empereurs romains, était soucieux d'avoir des troupes en bonne santé. L'hygiène était un souci : mesures contre la peste en Égypte où on brûlait les vêtements contaminés, prévention du scorbut, conseils contre la gale, combat contre les maladies vénériennes. En 1805, la vaccination contre la variole (injection de vaccine) est obligatoire pour les troupes. Et, surtout, un service de santé sera organisé pour les armées en guerre, comme à Rome. Ce sera l'œuvre de deux chirurgiens militaires Pierre François Percy et Dominique Larrey, parmi les premiers à recevoir la Légion d'Honneur. Napoléon disait de Larrey qu'il valait une division et qu'il était l'homme le plus vertueux qu'il ait connu. Leur grand apport fut le soin des blessés sur le champ de bataille et leur ramassage. Percy imagina le carquois médical (trousse d'urgence contenant garrot et instruments chirurgicaux) sur le dos du chirurgien présent à cheval auprès des blessés. Ensemble, ils imaginèrent le « bataillon d'ambulances » apportant les « infirmiers

de l'avant », les premiers brancardiers et permettant l'évacuation des blessés. Auparavant, les blessés non valides y étaient souvent abandonnés, parfois secourus les jours suivants par des civils. Champion de l'amputation qu'il réalisait en quelques minutes (certains disent moins d'une), Larrey prônait l'amputation précoce pour éviter infection et gangrène, la mortalité des amputations secondaires était doublée. A Waterloo, parmi les 185.000 combattants, 2000 des 35.000 blessés furent amputés. L'anesthésie ou plutôt la réduction de la douleur était obtenue à l'aide de teinture d'opium, de laudanum, d'alcool, de glace pilée ... ou de rien du tout. L'expertise de Larrey sera requise par Léopold 1^{er} qui lui demande un rapport sur le service de santé militaire belge, rapport qui sera très critique. Napoléon inaugure les guerres de masse et signe la fin des batailles. La Grande Armée a totalisé 2,5 millions de citoyens-soldats grâce à la conscription. Waterloo fut une des dernières batailles : combat en un lieu, en un jour. Après, on parlera de campagnes avec une extension spatiale et temporelle.



Entre les guerres napoléoniennes et celle de 14, deux guerres ont constitué la charnière : la guerre de Sécession et celle de Crimée, les deux premières guerres industrielles de par l'apparition d'acier bon marché, de par la production en série d'armes : le fusil à répétition au lieu du fusil à poudre, les balles coniques et non plus rondes à portée plus longue etc. La guerre de Sécession ou guerre civile américaine (1861-1865) a opposé le Nord des États-Unis, l'Union, abolitionnistes et le Sud, la Confédération, esclavagiste. Cette guerre, très meurtrière (600.000 morts) a profondément modifié la médecine américaine. Les maladies (typhoïde, érysipèle, gangrène) tuaient plus que les armes. Les blessés (ou les malades) étaient transportés par ambulance hippomobile, certaines équipées de salles d'opération rudimentaires, par train ou par bateau. Accueillis dans des postes avancés pour les premiers soins (contrôle d'hémorragie, par ex) ils étaient ensuite transférés dans des hôpitaux de campagne pour leur traitement chirurgical (comme l'amputation) et ensuite dans un hôpital général pavillonnaire pour leur revalidation. Les premiers soins étaient assurés par des volontaires bientôt remplacés par des sœurs catholiques ainsi que par des médecins et chirurgiens dont la guerre a transformé la formation. L'anesthésie a été largement utilisée à l'aide de chloroforme, l'éther étant trop inflammable. Parmi les progrès enregistrés, outre la formation des soignants : l'instauration du dossier médical – l'amélioration

de l'hygiène – le principe de la chirurgie immédiate – l'installation de pavillons hospitaliers.

À quelques années d'intervalle, deux civils vont permettre d'améliorer les soins aux militaires : Florence Nightingale à Scutari en 1853, Henry Dunant à Solférino en 1859. La guerre de Crimée (1853-1856) opposait l'empire ottoman, associé à la France et à l'Angleterre à la Russie qui voulait s'assurer les territoires donnant accès à la Méditerranée. Alertée par la presse – depuis peu, des correspondants de guerre en font la relation – du mauvais état des services de santé britanniques, Florence Nightingale, polyglotte, formée aux soins et à l'hygiène, rejoint Scutari, en Turquie, base arrière où les malades et les blessés sont transférés de Crimée, dans des bateaux sanitaires. Elle découvre l'horreur : rats, vermine, saleté repoussante, absence de soins élémentaires et de nutrition. Comme toujours, les maladies infectieuses (typhus, typhoïde, choléra, dysenterie) tuaient plus que le champ de bataille. Florence se battit sur deux fronts : hygiène et prévention d'une part, soins d'autre part. Le sol fut nettoyé, les draps furent changés, la nutrition assurée. Le soir à l'aide d'une lampe, elle faisait un « tour de salle », réconfortant les uns, réchauffant les autres. D'où l'image de la Dame à la Lampe, relayée par la presse, assurant son triomphe au retour. Son expérience sera synthétisée dans un rapport de mille pages dont les données chiffrées seront illustrées par des graphiques en crête de coq, sortes d'histogrammes circulaires dont elle est la créatrice. Ce rapport sera remis à la commission royale pour la santé de l'armée et servira de base à une révision majeure des soins aux soldats. Son expérience de soignante et d'organisatrice sera aussi synthétisée dans « Notes on Nursing », ouvrage de base de la première véritable école d'infirmières.

Henry Dunant, homme d'affaires genevois, engagé par ailleurs dans l'action sociale en Suisse, se retrouve le soir du 24 juin 1859, c'est-à-dire le soir de la bataille de Solférino où Napoléon III affronte l'Autriche, bataille entraînant 6000 morts et 40 000 blessés. Il cherchait à voir Napoléon pour ses affaires et a été confronté au résultat du carnage, le champ de bataille étant un véritable hôpital à ciel ouvert, les blessés abandonnés. Il aide les habitants du village voisin à héberger et soigner tous les blessés c'est-à-dire ceux des deux camps. Un an plus tard, il publie « Un souvenir de Solférino », grand succès. Il voulait défendre deux idées : l'établissement d'une société de secours volontaire aux soins des blessés en supplément des services de santé militaire et la tenue d'une réunion internationale pour l'adoption des principes des sociétés de secours. Elles se verront concrétiser à Genève en 1863. Ce sera la base de ce qui deviendra en 1876 le CICR, Comité International de la Croix-Rouge.

La guerre de 1914 trouva la France (la Belgique était neutre au départ), dans un état d'impréparation militaire (doctrine surannée de charges d'infanterie et de cavalerie, à la baïonnette et au sabre , avec des soldats vêtus de pantalons rouge garance face à des mitrailleuses et de l'industrie lourde) et d'impréparation médicale (trousses de pansements datant de 1870 , doctrines erronées comme le caractère « aseptique » des plaies par balles et donc le soin retardé de celles-ci après évacuation). Cette guerre a été qualifiée de guerre des chimistes : amélioration des explosifs, apparition des lance flammes et des gaz comme l'ypérite. Ce fut également la première guerre

(quasi) mondiale et avec un rôle majeur pour l'industrie : en 1914, l'industrie française produisait 1500 obus par jour, en 1916 200.000. L'obus, symbole de l'artillerie de plus en plus lourde est à l'origine de 80% des blessés et des morts, entraînant des blessures multiples et profondes, source d'infection (gangrène, tétanos etc.) dans deux tiers des cas et à l'origine de l'« obusite » (troubles psychologiques aigus). Le traitement des blessés va changer progressivement et radicalement. Les brancardiers, véritables soldats médicaux évacueront les blessés vers les premiers postes de secours qui réaliseront un nettoyage chirurgical précoce des plaies. Proches du front, des hôpitaux mobiles comprenant une salle d'opération où les patients seront endormis d'abord au chloroforme puis plus tard à l'éther et traités en série. Seront également présents les « petites Curie », salles de radiologie sur roues, imaginées par Marie Curie, permettant la localisation des balles ou éclats d'obus et le contrôle du traitement des fractures et des laboratoires de bactériologie permettant le contrôle des plaies avant leur suture (les antibiotiques n'existaient pas encore). En amont encore seront créés des spécialités et des hôpitaux spécialisés. En Allemagne où il faudra soigner 2,7 millions d'estropiés, l'orthopédie devient une spécialité. En France, les « gueules cassées » par les obus ou les lance-flammes entraînent des progrès dans la chirurgie réparatrice. En outre, les « blessures invisibles » sont mises en évidence, qualifiées de Shell Shock par Meyers dans un article du Lancet en 1915, d'« obusite » en français, d'« hystérie des lâches » par Babinski, traumatisme secondaire au stress lié à l'agression sensorielle permanente, surtout sonore. Dans la seconde guerre, les américains parleront de « combat fatigue » et ce n'est qu'en 1980 que l'affection sera classée comme maladie (DSM-MD3). Après la guerre d'Irak, elle touche 30% des combattants.

En Belgique, à la Panne, l'hôpital de l'Océan créé par le docteur Depage, est un centre multidisciplinaire inter-universitaire et, associant soins, recherche et enseignement. Il préfigure les CHU ultérieurs. C'est d'ailleurs là que la stérilisation chimique des plaies avec le liquide de Carrel-Dakin, mis au point par Carrel à son hôpital de Compiègne, sera validé avant d'être utilisé dans toutes les armées. Pour la première fois dans l'histoire des guerres, les maladies qui tuaient plus que les armes ne causent que 14% des pertes, signe des progrès que sont vaccins, sérothérapie et hygiène. Outre le vaccin antivaricelleux, obligatoire dans toutes les armées, après le vaccin anti typhoïde mis au point en 1913 et dont l'usage progressif réduira de plus de 90% les cas d'infection le tétanos sera évité grâce au sérum antitétanique. L'hygiène inclut la chasse au « totos » (les poux). La malaria, cause majeure de morbidité et de mortalité dans les Balkans sera combattue par l'assèchement des marais, l'usage de moustiquaires et la prise quotidienne supervisée de quinine qui n'est plus considérée comme un médicament mais comme une ration !

L'optimisme lié à ces victoires sur les maladies infectieuses sera refroidi par les trois vagues de la grippe de 1918, faussement qualifiée d'espagnole, probablement d'origine américaine. La première est la plus contagieuse, la deuxième tue plus les jeunes, et la fin de la troisième suivra de peu la fin de la guerre et sera qualifiée d'armistice épidémique. Cette grippe, véritable pandémie, tuera entre cinquante et cents millions de personnes soit plus que la guerre. Les virus ne sont pas encore identifiés.



Si la première guerre a été qualifiée de chimique, la seconde a été qualifiée de physique avec le radar et la bombe atomique. Le radar (*Radiation Détection And Ranging*) a sauvé l'Angleterre en 1940 en détectant les avions allemands attaquant les villes britanniques, facilité le passage des convois alliés dans l'Atlantique et permis de détruire de nombreux navires japonais dans le Pacifique. La bombe atomique a accéléré la fin de la guerre. Parmi les progrès médicaux, il faut signaler : la pénicilline, l'usage généralisée du plasma et des transfusions et l'expansion de l'anesthésie. Si la pénicilline a été découverte en 1928 par Fleming, sa production industrielle n'a été possible que pendant la guerre à l'instigation du gouvernement américain. Elle était présente dans les trousseaux de soins des GI lors du débarquement en 1944. Dans les unités médicales figurait un « transfusion officer » dirigeant l'usage du sang et du plasma, permettant une réanimation circulatoire. D'autres médecins s'occupaient de l'anesthésie avec de nouveaux appareils (doseurs d'éther par ex) et de nouvelles substances (protoxyde d'azote, cyclopropane, pentothal). Ce nouveau matériel, d'origine américaine, fut laissé en Europe et participa à l'expansion d'une nouvelle spécialité : l'anesthésiologie. Cette guerre a façonné la civilisation d'après-guerre, le complexe militaro-industriel : les immenses capacités de production fourniront appareils ménagers etc. pour une société de consommation.

La deuxième moitié du XX^e siècle a été émaillée de guerres : Indochine, Corée, Vietnam, guerre de Six Jours, Biafra, Liban, Iran Irak, Golfe, Afghanistan... et maintenant Ukraine, guerre mondialisée par ses dimensions alimentaires, énergétiques, économiques. Chacune a sans doute été l'occasion de progrès de médecine d'urgence. Ainsi, pendant la guerre menée par les Américains en Irak a été instaurée le « Damage Control Management » consistant à traiter d'abord l'hémorragie par son arrêt et par la transfusion, évitant l'acidose et les troubles de coagulation, amélioration franche de la survie des blessés graves. Ainsi, en Ukraine, des appareils d'échographie de poche (90 g) dont l'image apparaît sur smartphone et permet de déceler des collections internes (sang, liquides, gaz). Cette guerre mélange l'ancien et le nouveau : tranchées et artillerie, intelligence artificielle et drones, Verdun et la Silicon Valley.

Que conclure ? Dans l'histoire, les guerres ont été l'occasion de découvertes, d'améliorations, surtout dans l'organisation des soins. Avec N Fabiani, historien de la médecine, on peut dire : « Sur le front de la guerre, la médecine progresse »

CLUB DES ÉMÉRITES

Secteur des Sciences de la Santé de l'UCLouvain

Le **Club des Émérites** a été créé en janvier 2002 à l'initiative des professeurs Edgard Coche et Paul Malvaux, avec pour objectif principal d'aménager un espace de convivialité entre les émérîtes de la faculté de médecine.

Cela fait donc plus de 20 ans de rencontres, en général 3 à 4 fois par an, sous la forme d'un repas de printemps, d'une excursion durant la seconde quinzaine du mois de mai, d'une marche suivie d'un verre de l'amitié au mois de septembre et d'un banquet en automne.

Le CdE regroupe actuellement plus de 200 membres, jeunes et moins jeunes, fidèles depuis le début.

Une courte conférence par un des membres agrmente les réunions festives de printemps et d'automne.

A titre informatif, voici les destinations des excursions organisées au cours des cinq dernières années, hors contexte Covid.

2023 > Roubaix (visites du musée de la Piscine à Roubaix et de la villa Cavrois à Croix).

2022 > Ciney (promenade en bateau sur la Meuse et visite des Jardins d'Annevoie).

2019 > Anvers (visite du MAS Museum et de la « Red Star Line »).

2018 > Bastogne (visite du Musée en « Piconrue » et visite du « Bastogne War Museum »).

2017 > Bruges et Damme (exposition Hans Memling au Rijksmuseum, promenade en bateau sur le canal de Bruges à Damme et visite guidée de Damme).

Si vous êtes émérîte, n'hésitez à rejoindre le Club, la cotisation est « démocratique » (20 euros pour 2023)

Le bureau actuel du Club des Émérîtes

Jean-Louis Scholtes, Christian Brohet, Michèle Detry-Morel, Yves Louagie, Jacques Longueville, Reinier-Jacques Opsomer, Jean-Jacques Rombouts, Anne Vandenbroucke-van der Wielen, François-Xavier Wese

Adresse de contact

Pr Michèle Detry-Morel  mimidetry@gmail.com

Hommage aux professeur·es émérites 2023

du Secteur des sciences de la santé de l'UCLouvain
des Cliniques universitaires Saint-Luc
du CHU UCL Namur

Dominique Blommaert	p. 466
Véronique Brogniez	p. 466
Philippe Collard	p. 467
Thierry Duprez	p. 467
Gébrine El Khoury	p. 468
Philippe Eloy	p. 468
Philippe Hantson	p. 469
Luc-Marie Jacquet	p. 469
Michel Jadoul	p. 470
Alex Kartheuser	p. 470
Philippe Pendeville	p. 471
Thierry Pieters	p. 471
Mark Rider	p. 472
Jean-Paul Thissen	p. 472
Françoise van de Wyngaert	p. 473
Marianne de Tourtchaninoff	p. 473

Hommage

Éditeur responsable

Frédéric Houssiau
Avenue Mounier 50/B1.50.04 1200 Bruxelles – Belgique
© UCLouvain novembre 2023

Coordination

Administration des relations extérieures et de la communication (AREC)
Promenade de l'Alma 31 bte B1.41.03
1200 Bruxelles

Graphisme

Isabelle Sion (www.mordicus.be)

Photo de couverture

@ UCLouvain/Cédric Puisney



> **Dominique Blommaert**
MEDE/IREC

Dominique Blommaert mène à bien ses études de médecine de 1976 à 1983 avant de pratiquer la médecine générale de 1983 à 1990. En parallèle, dès 1984, il est consultant scientifique pour une société de pacemaker basée à Dieren aux Pays-Bas. Cette fonction lui permet de participer à de nombreux développements techniques et scientifiques (premiers pacemakers basés sur un microprocesseur, premiers stimulateurs avec mode *rate response*, premiers pacemakers double chambre et premières évaluations des défibrillateurs automatiques).

En janvier 1990, il participe au concours de médecine interne et devient, la même année, assistant en cardiologie (médecine interne) où il travaillera dans le service des Prs Marchandise, Schroeder, Chenu et De Roy.

Après un *Fellowship* de 18 mois en rythmologie chez le Pr H. Wellens à Maastricht (1995-96) où il participe à de nombreux développements fondateurs de l'électrophysiologie actuelle et aux premiers essais de système de carographie tridimensionnelle, Dominique Blommaert débute sa carrière au CHU UCL Namur (site de Godinne), en 1996, avec le Professeur De Roy.

Il contribue à introduire de nombreuses innovations au sein de l'Unité de rythmologie. Citons la première mise en place de stimulateur biventriculaire en Wallonie (2000), les premières procédures d'ablation de fibrillation auriculaire avec le

Professeur De Roy (2000), le premier défibrillateur sous cutané (S-ICD) mis en place en Belgique (2011), la création d'une structure pour le suivi par télécadiologie des porteurs de pacemakers, défibrillateurs et ILR (2003). Ce centre est pionnier en Belgique avec actuellement plus de 700 patients suivis. En 2003, Dominique Blommaert participe encore à la création d'un groupe de travail multidisciplinaire pour la gestion des pertes de connaissance, CIMIS, une structure toujours unique en Belgique. En 2022, c'est le début de la stimulation LBBAP (*Left bundle Branch Area pacing*) avec le Dr Kalscheuer.

Dominique Blommaert était également co-titulaire du cours de cardiologie à l'UNamur (2014) et du cours de sémiologie (2018).



> **Véronique Brogniez**
MEDE/IREC

En 1981, Véronique Brogniez obtient le diplôme de licenciée en Sciences dentaires. Elle fait une spécialisation en Prothèse dentaire au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc sous la direction du Pr J.F. Simon. Un mandat d'assistant spécialiste lui permet de développer, au sein des Cliniques, une activité novatrice de prothèse maxillo-faciale. Celle-ci est destinée à des patients dont le plan de traitement est rendu très complexe en raison des modifications importantes de la cavité orale suite à un traumatisme ou une tumeur maxillo-faciale.

En 1993, résidente puis chef de clinique adjoint, elle mène sa thèse de doctorat sous la direction du Pr H. Reyhler sur « Influence de la radiothérapie sur l'ostéo-intégration d'implants dentaires ». Elle réalise sa thèse en étroite collaboration avec les Prs C. Behets, B. Lengelé, V. Grégoire, W. D'Hoore et le Dr E. Munting.

La recherche consistait à placer des implants dentaires au niveau de l'os mandibulaire de chiens Beagles et à suivre l'intégration osseuse en fonction de différents traitements de radiothérapie. Ce projet était mis en parallèle avec le suivi de patients traités, irradiés et implantés au sein du département afin de leur proposer une réhabilitation correcte.

En 2001, Véronique Brogniez est nommée chargée de cours académique clinique et chef de clinique. Elle assure de nombreuses charges d'enseignement et académiques : secrétaire, puis présidente de jury de master 1 ; présidente de jury

du master en Sciences dentaires et secrétaire du jury de bachelier de 2015 à 2022.

À partir de 2015, elle assume avec la Pr G. Leloup, chef de département et vice-doyenne de la Faculté de médecine et médecine dentaire, l'organisation des stages et l'établissement d'un règlement disciplinaire de bonne pratique de prise en charge des patients, du respect du personnel et du lieu de stage.

En 2018, Véronique Brogniez est nommée professeure académique clinique. Malgré ses charges académiques et institutionnelles, elle a continué à soigner les patients en demande de réhabilitation complexe.





> **Philippe Collard**
MEDE/IREC

Philippe Collard entame ses études de médecine à Woluwe en 1976, année de l'inauguration des Cliniques universitaires Saint-Luc.

Durant ses stages, il est éveillé à la pneumologie par le Pr L. Delaunois au CHU UCL Namur (site de Godinne) dont il aura encore le privilège d'être l'assistant en 1987. Diplômé en 1983, il est sélectionné pour la réputée spécialisation en médecine interne coordonnée par le Pr E. Coche. Son intérêt pour la pneumologie est consolidé par son assistantat auprès des Drs J. Machiels et M. Mairesse.

En 1988, il part en formation post-graduée au *Brompton Hospital / National Heart and Lung Institute* à Londres dans le laboratoire du Pr A.B. Kay où il se perfectionne durant 1,5 an. Il rejoint le service de pneumologie des Cliniques Saint-Luc en 1990, accueilli par les Prs Ch. Francis et D. Rodenstein. Il y effectue toute sa carrière, notamment en supervisant l'unité d'hospitalisation durant plus de 20 ans.

Au-delà de son expertise reconnue en pneumologie polyvalente, il acquiert une compétence appréciée dans le cancer bronchique. Il animera longtemps le groupe d'oncologie thoracique, contribuant à son développement en supervisant, notamment, de nombreux protocoles de recherche clinique avec des traitements innovants.

Clinicien dans l'âme, spécialiste en pneumologie et en oncologie thoracique, il contribue à la formation professionnelle

de nombreuses générations de pneumologues. Ses collègues ont toujours apprécié sa grande disponibilité et la qualité de ses conseils. Parallèlement, il participe à l'enseignement de la pneumologie et de l'oncologie thoracique à la Faculté de Médecine dès le 1^{er} cycle.

Il a toujours gardé un intérêt particulier pour la tuberculose, ce qui lui a valu de servir le FARES durant plus de 25 ans comme vice-président aux côtés du Pr J.P. Van Vooren. Discret, il a apprécié la gratitude des malades et la reconnaissance témoignée par ses collègues qu'il a eu la chance de côtoyer durant ce parcours universitaire épanouissant. Il les remercie chaleureusement ainsi que Marie-Aline, son épouse, pour son soutien constant.



> **Thierry Duprez**
MEDE/IONS

Thierry Duprez obtient le diplôme de docteur en médecine à l'UCLouvain en 1985 (GD) puis entame une spécialisation en médecine interne (Hôpital de Jolimont, 1985-86). Il bifurque un an plus tard vers l'imagerie diagnostique, sorte de « retour aux sources » pour un ancien technicien en radiologie.

Ayant obtenu l'agrément de médecin spécialiste en radiodiagnostic en 1990, il commence une carrière de radiologue hospitalier avant d'être rapidement rappelé aux Cliniques universitaires Saint-Luc par le Pr B. Maldague, chef de Service de radiologie, préoccupé par le départ probablement imminent du responsable et initiateur de l'IRM (imagerie par résonance magnétique) aux Cliniques universitaires Saint-Luc. C'est dans ces circonstances qu'il découvre avec émerveillement une technique – l'IRM – et une discipline – la neuroradiologie – qu'il n'avait pu pratiquer durant ses années de formation.

Avec la complicité du Dr C. Grandin, à l'époque chercheuse en IRM cardio-vasculaire, il relève le défi de maintenir l'IRM neurologique au niveau acquis par son prédécesseur et d'aller au-delà. Grâce à une symbiose avec les équipes cliniques de neurologie, neurochirurgie, neuropédiatrie, ORL et ophtalmologie, le jeune binôme frais émoulu de « IRM neuro » décolle à l'aube naissante des années 90.

Il entretient ensuite durant plus de trois décennies une relation de synergie totale avec les cliniciens, orientée vers l'excel-

lence qualitative et quantitative de l'activité clinique d'abord, de l'activité scientifique ensuite. Cette complémentarité fluide et réciproque entre l'imageur attentif et le clinicien éclairé aboutit à la rédaction, comme auteur et co-auteur, de plus de 260 publications référencées sur PubMed. C'est le fruit d'un travail collaboratif, multidisciplinaire et passionné, plaçant le patient au centre de toutes les préoccupations et intégrant le devoir médical inhérent de connaissances et de science.





> **Gébrine El Khoury**

MEDE/IREC

Le professeur Gébrine El Khoury est né au Liban en 1958. Il quitte le pays au début de la guerre civile à l'âge de 18 ans. Il a alors tout juste terminé ses études secondaires au Collège des Pères Carmes à Tripoli.

Dès son arrivée en Belgique en 1977, il commence ses études de médecine à l'Université catholique de Louvain où il obtient, en 1984, son diplôme de médecine avec les félicitations du jury. Il est choisi comme premier candidat au concours de chirurgie générale. Après six années d'assistantat, il rejoint le département de chirurgie cardiovasculaire et thoracique des Cliniques universitaires Saint-Luc.

En 1995, il part à l'étranger grâce à une bourse de la Fondation Saint-Luc. Il apprendra les bases de la chirurgie de réparation valvulaire aortique et mitrale au *Toronto General Hospital* chez le Pr Tirone David mais également à l'Hôpital Broussais à Paris auprès d'une autre grande figure de la chirurgie cardiaque, le Pr Alain Carpentier. Cette année marque son parcours et, dès son retour, il démarre un programme de réparation de la valve aortique.

En 2004, il est nommé chef de service. La réparation valvulaire prend de l'ampleur conjointement à des avancées dans tous les autres secteurs qu'il perfectionne. Grâce à lui et à l'équipe qu'il bâtit autour de lui, il a pu transformer ce service en un centre d'excellence mondialement reconnu pour la chirurgie valvulaire.

Sa contribution sur le plan international est immense. Des centaines de présentations lors de réunions scientifiques, des centaines de publications dans des revues scientifiques prestigieuses, de nombreux congrès internationaux organisés dans son département avec des chirurgies retransmises en direct au cours desquelles des milliers de participants et de médecins visiteurs ont pu assister chaque année afin d'apprendre auprès d'un autre Géant de la chirurgie cardiaque.



> **Philippe Eloy**

MEDE/IREC

Né à Gosselies en 1957, Philippe Eloy est marié, père de quatre enfants et a sept petits-enfants. Il fait ses candidatures aux Facultés Notre-Dame de la paix à Namur et ses doctorats à la Faculté de médecine de l'UCLouvain à Woluwe.

Reçu premier aux concours d'accès à la spécialité ORL, il débute sa formation d'ORL en 1983. Il travaille au CHU UCL Namur (site de Godinne) et, pour 20%, aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

Ses pôles d'expertise sont l'ORL général et surtout la rhinologie médicale et chirurgicale, encouragé et soutenu par le Pr Bernard Bertrand. Philippe Eloy est devenu expert et référent aux niveaux national et international en chirurgie endonasale, d'abord sous microscope binoculaire, ensuite sous guidage endoscopique chez l'enfant et l'adulte, assisté ou non d'un système d'optonavigation.

Il a développé la chirurgie des voies lacrymales tant chez l'enfant que chez l'adulte, devenant le référent pour ce type de pathologies aux Cliniques Saint-Luc et au CHU UCL Namur.

Il a enseigné les techniques de chirurgie endonasale tant en Belgique qu'à l'étranger. Citons le cours annuel de dissection des sinus organisé par le Pr Philippe Herman à l'Hôpital Lariboisière à Paris.

Le Pr Eloy est membre des sociétés belge, française et italienne d'ORL ainsi que de la Société européenne de Rhinologie et de

l'ABEFORCAL. Il a participé à de nombreux congrès à travers le monde et comptabilise pas moins de 1 300 communications. Il est l'auteur de nombreux articles parus dans les revues européennes et cités dans PUBMED mais aussi relecteur pour le BENT – journal officiel de la société belge d'ORL dont il est éditeur en chef avec le Pr Olivier Van der Veecken –, pour *Rhinology* (Société européenne de Rhinologie), pour *l'International Journal of Pediatric Otolaryngology*, *l'European archive of ORL* et pour le *Laryngoscope*.

Philippe Eloy est membre du Conseil de l'Ordre des médecins de la province de Namur, président de la Commission de mise en prévention. Il a été membre du Conseil médical et du groupe qualité au CHU UCL Namur. Il a été nommé sapsiteur pour l'INAMI dans le cadre d'expertises pour le FAM. Enfin, il a donné le cours d'ORL pendant de nombreuses années à l'École d'infirmières ISEI, aux dentistes et le cours à option d'ORL aux étudiants en médecine.





> **Philippe Hantson**

MEDE/IREC

Philippe Hantson est né à Bruxelles en 1958. Après des humanités gréco-latines au Collège Saint-Hubert de Boistfort, il commence ses études de médecine en 1976 sur le site de Woluwe avec les premières cohortes d'étudiants qui n'ont pas connu le site de Louvain (Leuven). Il s'oriente vers la médecine interne en 1983 et commence à s'intéresser aux soins intensifs à l'occasion d'un stage effectué à l'Hôpital Cantonal de Genève en 1987-1988.

À son retour, il poursuit dans cette voie en profitant de l'opportunité de la création toute récente de la compétence en soins intensifs. Il est accueilli dans le service des Prs Jean Tremouroux et Martin Goenen. Le Pr Paul Mahieu, alors responsable de l'Unité neuro-traumato-toxicologique, lui fait découvrir le domaine de la toxicologie clinique dans lequel le Pr Paul Mahieu jouit d'une très grande notoriété. Grâce au soutien et à l'enseignement de ce dernier, le Pr Hantson a la chance de pouvoir se perfectionner à la toxicologie au sein de l'Hôpital Fernand Widal à Paris, puis de revenir dans le Service des soins intensifs pour terminer une thèse de doctorat et seconder le Pr Mahieu.

Philippe Hantson reprend les charges d'enseignement et continue à s'intéresser aux collaborations nationales et internationales dans le domaine de la toxicologie en exerçant un certain nombre de responsabilités (vice-président de la Société de Toxicologie Clinique, président de l'*European Association*

of Poison Control Centres and Clinical Toxicologists). Il termine sa carrière comme chef de service des Soins intensifs et garde une activité d'expertise médico-judiciaire dans le domaine toxicologique.



> **Luc-Marie Jacquet**

MEDE/IONS

Luc-Marie Jacquet est né à Louvain en 1958. Après des études secondaires au Collège Saint-Michel à Bruxelles, il rejoint la Faculté de médecine de l'UCLouvain en 1976. En 1983, il obtient son diplôme de docteur en médecine avec la plus grande distinction et entame une spécialisation en médecine interne. Il termine par un passage aux soins intensifs qui lui permet de décrocher le titre professionnel particulier en Soins intensifs.

Grâce à une bourse de la Fondation Saint-Luc, il passe un an au *Presbyterian University Hospital* de Pittsburgh en Pennsylvanie, alors un des centres pionniers dans l'assistance cardiaque mécanique suite à un programme très actif en transplantation cardiaque.

De retour en Belgique, il rejoint le Service de soins intensifs au sein des unités chargées de la surveillance post-opératoire des patients cardiaques, thoraciques et vasculaires. En 1999, ses publications dans le domaine de l'hémodynamique mèneront à la défense d'une thèse doctorale sur l'évolution hémodynamique en post-opératoire.

En 2002, il est chef du projet « cap vert : filière cardiovasculaire » qui aboutit à la création du Département cardiovasculaire et du Service de pathologies cardiovasculaires intensives, regroupant les lits intensifs chirurgicaux et médicaux du département. Il devient chef de ce nouveau service de 2004 à 2019 avant d'en céder la responsabilité au Pr Olivier Van Caenegem.

Au décès inopiné de ce dernier en août 2021, il reprend cette fonction ad interim.

Dès 1989, il enseigne les soins intensifs à l'Institut Supérieur d'Enseignement Infirmier (ISEI) et participera à différents cours de la Faculté de médecine ainsi que de la Faculté de pharmacie. A partir de 2007, il est également co-titulaire du cours Organes artificiels à l'École polytechnique de Louvain (EPL).

Luc-Marie Jacquet est membre du bureau de 1999 à 2005 et président de la Société belge de Soins intensifs en 2004-2005. Il est aussi président de l'*European Workgroup of Cardiothoracic Intensivists* de 2014 à 2022.

Au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc, il assure la présidence du Comité du matériel médical de 2003 à 2023 et est membre du Conseil médical de 2013 à 2022.





> Michel Jadoul
MEDE/IREC

Michel Jadoul est l'heureux époux d'une médecin généraliste diplômée comme lui en 1983, et heureux père de trois enfants.

Il s'oriente vers la néphrologie après avoir suivi le cours de son mentor, le Pr Charles van Ypersele de Strihou. Clinicien dans l'âme, il développe une activité de recherche dont les premiers thèmes sont nés de sa pratique clinique de superviseur de l'hémodialyse aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) : l'hépatite C, l'amylose à beta2-microglobuline, les chutes, les fractures, la mort subite.

Il s'intéresse aussi à la néphrotoxicité de nouveaux médicaments et à la prévalence et aux facteurs de risque de maladie rénale chronique au Sud-Kivu (RDC). Il participe au Comité de direction des Cliniques universitaires Saint-Luc (Cap vert 2002-2003) et est convaincu par le Pr Yves Pirson de lui succéder. Il est donc chef du Service de néphrologie des CUSL de 2003 à début 2023. Il est professeur ordinaire clinique à l'UCLouvain. Son camp de base, comme disent les alpinistes, se situe aux CUSL, même s'il coordonne le secteur uro-néphro en master de médecine pendant dix ans et est membre de la Commission de nomination/promotion du Secteur des sciences de la santé pendant dix ans (président pendant 5 ans).

Michel Jadoul est éditeur associé de *Nephrology Dialysis Transplantation*, le journal de l'*European Renal Association*. Il a reçu

la médaille internationale de la *National Kidney Foundation* (USA) en 2008. Il a été membre du conseil de l'*European Renal Association* (2013-2016). Il est *cochair* depuis 2019 de *Kidney Disease : Improving Global Outcomes* (KDIGO), la fondation qui publie les guidelines mondiales en néphrologie. Il compte bien rester actif en néphrologie, en traitant des patients et en poursuivant une recherche clinique, tout en consacrant davantage de temps à sa famille.



> Alex Kartheuser
MEDE/IREC

Alex Kartheuser obtient son diplôme de docteur en médecine à l'UCLouvain en 1982. Après sa formation en chirurgie dans le Service du Pr P.J. Kestens et un Internat au CHU de Rouen dans le Service du Pr J. Testart, il entreprend une spécialisation en chirurgie colorectale dans le Service du Pr R. Parc à l'Hôpital Saint-Antoine à Paris. Il se forme ensuite à la *Mayo Clinic* aux USA dans la *Colorectal Surgery Unit* du Pr R. Dozois. Là, il expérimente le concept de l'approche pluridisciplinaire et intermétiers qu'il intègre dans tous ses projets aux Cliniques universitaires Saint-Luc dès 1990 : création de la stomathérapie, de l'Unité de chirurgie colorectale en 2000 – dont il a été responsable jusqu'à aujourd'hui – et, en 1998, de la Clinique des pathologies tumorales du colon et du rectum (CPTCR) avec la création du premier poste, en Belgique, d'Infirmier coordinateur de soins en oncologie (CSO).

Au sein de son unité, toutes les techniques chirurgicales de pointe visant un plus grand respect de l'intégrité corporelle sont développées : préservation sphinctérienne maximale, anastomoses colo- et iléo-anales, laparoscopie, SILS, Buess et TAMIS, Fast-Track, pré-habilitation, CHIP, PIPAC, robot... Passionné par la polypose adénomateuse familiale, il obtient en 1994 un *Master of Science* (MSc) en génétique humaine à l'Université de Newcastle (UK) avec une thèse sur la recherche des mutations au niveau du gène APC. En 1997, il défend une thèse de doctorat sur le même sujet.

Professeur ordinaire clinique, il assure avec passion l'enseignement de la chirurgie du tube digestif ainsi que la coordination de l'enseignement du secteur digestif à la Faculté de médecine de l'UCLouvain.

Président-co-fondateur en 1993 du Registre national de la FAPA (*Familial Adenomatous Polyposis Association*), secrétaire général de la Société royale belge de chirurgie, il a été à l'initiative de la création de la *Belgian Section of Colorectal Surgery* (BSCRS) en 1998. Il est membre de l'*European Surgical Association* (ESA) et membre-co-fondateur de l'*European Society for Coloproctology* (ESCP).

Alex Kartheuser est membre titulaire de l'Académie Royale de Médecine de Belgique (ARMB), auteur ou co-auteur de 149 publications scientifiques et de 284 communications scientifiques. Il a été conférencier invité à 354 reprises. En 2022, il clôture sa carrière internationale avec la distinction de Membre d'honneur de l'Association Française de Chirurgie (AFC).





> Philippe Pendeville

MEDE/IREC

Diplômé docteur en médecine de l'UCLouvain, Philippe Pendeville entreprend une formation en anesthésie et réanimation dans le service du Pr Bernard Gribomont aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL).

Il rejoint ensuite le service d'anesthésiologie et plus spécifiquement le secteur neuro, tête et cou dont il est responsable durant de nombreuses années. Il y développe une expertise largement reconnue dans la gestion des voies aériennes difficiles, tant chez l'adulte que chez l'enfant, notamment dans la prise en charge de jeunes patients porteurs de dysmorphies maxillo-faciales. Il a été, à ce titre, membre du Centre Labio-Palatin.

En 1994, il représente le service dans un projet inter-universitaire inédit de formation aux situations de crise sur simulateur ce qui lui vaut d'être nommé maître de conférences dans les universités de Liège et de Paris V Descartes.

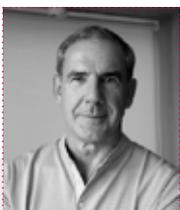
Philippe Pendeville participe activement à la formation théorique des futurs spécialistes mais également des étudiants du 2^e cycle à travers différents cours à option.

Nommé chef de clinique adjoint, il prend part à différents projets comme l'élaboration d'une entité propre pour le quartier opératoire ou la mise sur pied d'une première unité de chirurgie ambulatoire et l'implémentation de l'évaluation préopératoire, en collaboration avec le département de médecine interne. Au sein du service d'anesthésiologie, il est impliqué dans sa gestion et son organisation hospitalo-facultaire.

Fort de formations en management et gestion, il contribue, en 2003, à la gestion du quartier opératoire dont il prend la direction dès 2007 et siège huit ans au comité des chefs de départements (CODEP), participant à l'ensemble des plans stratégiques institutionnels. Il est membre, à deux reprises, du conseil médical des CUSL.

Nommé chargé de cours clinique (2007) et professeur clinique (2009), il a notamment participé à de nombreuses études sur les nouveaux agents bloquants de la jonction neuromusculaire et leur antagoniste.

Enfin, ouvert sur le monde et plus spécifiquement le sud, il a mené plusieurs missions à l'Université de Kinshasa afin de tenter d'y relancer une activité clinique universitaire. Il a également participé à de multiples missions humanitaires à travers le monde, principalement pour la prise en charge d'enfants porteurs de malformations labio-palatines.



> Thierry Pieters

MEDE/IONS

Élevé dans une famille de militaires, c'est assez naturellement que Thierry Pieters entame ses études de médecine via la Défense Nationale. Au terme des 7 ans et après une année de formation militaire, il débute une formation spécialisée de médecine interne puis de pneumologie au sein des hôpitaux universitaires de l'UCLouvain. À partir de 1989, il commence sa carrière à l'Hôpital Militaire Reine Astrid et a la chance, parallèlement, de pouvoir collaborer au Service de pneumologie des Prs Charles Francis puis Daniel Rodenstein comme consultant.

En 2006, il accède au statut de cadre permanent. Il se perfectionne dans les diverses techniques interventionnelles de la discipline que sont la thoracoscopie médicale, les désobstructions trachéo-bronchiques et les placements de prothèse. Il développe au sein des Cliniques l'échoendoscopie qui révolutionne le diagnostic et la stadification des cancers bronchiques, ainsi que la technique des cryobiopsies pulmonaires périphériques pour le diagnostic des pathologies infiltratives diffuses du poumon.

En 2013, jeune retraité de la Défense Nationale, il lui est demandé et a l'honneur de diriger le Service de pneumologie des Cliniques universitaires Saint-Luc, ce qu'il fera pendant dix ans. En 2014, il obtient la compétence en oncologie thoracique et devient maître de stage pour cette compétence. Il mettra sur les fonts baptismaux l'Association Francophone Belge d'Oncologie Thoracique (AFBOT) qui promeut l'étude et la propagation des connaissances scientifiques concernant les

cancers thoraciques auprès de tous les acteurs francophones, depuis le pneumo-oncologue et l'oncologue médical jusqu'au chirurgien thoracique, le radiothérapeute, l'anatomo-pathologiste sans oublier l'infirmier-e ressource. Il en assure la présidence de 2018 à 2023.

Il a eu la chance de vivre avec passion une période révolutionnaire en oncologie thoracique où l'avènement de l'immunothérapie et des thérapies ciblées a permis d'améliorer rapidement et significativement le pronostic vital des malades. Il a été heureux d'apporter son énergie au développement de l'approche multidisciplinaire des cancers thoraciques, gage d'une médecine de qualité.





> **Mark Rider**
FASB/DDUV

Mark Rider est né dans le West Yorkshire, au Royaume-Uni. Il obtient son diplôme de biochimie à la *Bristol University* en 1979. Il rejoint ensuite le *University College London* où il passe son doctorat sur le contrôle de la synthèse des triglycérides dans le tissu adipeux blanc sous la direction du Prof David Saggerson.

En 1983, il rejoint le groupe du Pr Louis Hue à Bruxelles et apporte la preuve de l'existence d'isoenzymes spécifiques aux tissus de l'enzyme de contrôle clé de la glycolyse, la 6-phosphofructo-2-kinase (PFK-2). Il montre ensuite que la PFK-2 du cœur était activée par l'insuline via une phosphorylation induite par la protéine kinase B (PKB) et que l'isoenzyme du cœur était également activée par la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) pendant l'ischémie, fournissant ainsi une nouvelle explication à l'effet Pasteur. Il continue à travailler sur le contrôle de la fonction cellulaire par l'AMPK et identifie plusieurs nouvelles cibles. Un aspect important de sa recherche est l'utilisation de la spectrométrie de masse pour l'identification des sites de phosphorylation et l'étude des changements différentiels dans l'expression des protéines.

Depuis plus de 20 ans, Mark Rider enseigne la biochimie aux étudiants de 1^{er} cycle en médecine, en médecine dentaire et en sciences biomédicales. En 2014, il commence à enseigner la chimie générale aux étudiants de 1^{re} année en pharmacie et en sciences biomédicales.

Il a été membre et président du 4^e jury de biochimie de la FRIA, rédacteur et vice-président du *Biochemical Journal*, et membre du comité de rédaction du *European Journal of Biochemistry* (FEBS Journal). Mark Rider a supervisé 12 doctorants et 9 chercheurs post-doctoraux. Il a régulièrement participé ou a été invité comme orateur à des réunions sur l'AMPK ainsi qu'à d'autres réunions internationales. Il a également participé à deux consortiums sur l'AMPK financés par la Commission européenne.



> **Jean-Paul Thissen**
MEDE/IREC

Jean-Paul Thissen obtient son diplôme de docteur en médecine de l'Université catholique de Louvain en 1983. Il se spécialise ensuite en médecine interne, plus particulièrement en endocrinologie et nutrition sous la direction du Pr André Lambert.

Dès la fin de sa formation clinique, il entame une carrière de recherche au FNRS et devient Chercheur qualifié. Pendant ces années, il séjourne trois ans dans le laboratoire d'endocrinologie des Prs Louis Underwood et David Clemmons à l'Université de Caroline du Nord, avec le soutien de la Fondation *Fogarty*. Ces années de recherche aboutissent à la défense d'une thèse d'agrégation consacrée à la régulation nutritionnelle de l'IGF-I.

Tout en continuant ses activités de recherche sur les facteurs de croissance, il développe progressivement une activité clinique, d'abord dans la prise en charge de l'obésité et de ses comorbidités puis dans la nutrition artificielle. Il quitte alors le FNRS pour embrasser la carrière académique et est nommé professeur ordinaire en 2007.

Il s'investit alors dans l'enseignement de la nutrition. Il met sur pied avec des collègues de l'ULB et de l'ULiège un Certificat inter-universités en Nutrition clinique qui en est à sa dixième édition. Il a toujours cherché à rapprocher l'Université et les Cliniques, convaincu que cette proximité pouvait favoriser non seulement l'épanouissement professionnel mais aussi le progrès des sciences médicales.

Il a participé à plusieurs études cliniques notamment sur le microbiote, la chirurgie bariatrique et la cachexie cancéreuse mais aussi à des études destinées à évaluer de nouvelles médications dans le traitement de l'obésité.

Jean-Paul Thissen est membre titulaire de l'Académie Royale de Médecine.

Ses temps libres lui permettent de s'adonner à ses hobbies que sont la randonnée, notamment en montagne, et la photographie. Il est marié, père de deux enfants et grand-père de deux petits-enfants auxquels il désire consacrer plus de temps après son éméritat.





> Françoise van de Wyngaert

MEDE/IONS

En 1976, alors que les Cliniques universitaires Saint-Luc sont inaugurées à Woluwe, Françoise van de Wyngaert s'inscrit à la Faculté de médecine, nourrissant depuis l'enfance une passion pour ce métier.

Au fil de ses études, un cours de neurophysiologie la séduit et la conduit à se spécialiser en neurologie, fascinée par le fonctionnement complexe du cerveau et les troubles qui l'affectent. En 1988, elle devient spécialiste en neuropsychiatrie, alliant les domaines de la neurologie et de la psychiatrie pour aborder les affections qui touchent l'esprit et le cerveau. Elle opte pour la neurologie lors de la scission des spécialités.

Après avoir travaillé en salle d'urgence, son intérêt pour la physique la conduit à se former en Allemagne et à développer la neurosonologie au sein des Cliniques. Grâce à ces techniques novatrices, elle collabore étroitement avec le Service de neurochirurgie, de cardiologie, chirurgie cardiovasculaire et les soins intensifs pour la clinique, la recherche et l'enseignement. Son expertise spécifique en médecine aéronautique la distingue également et Françoise van de Wyngaert continue à s'investir pleinement au sein de l'institution.

Son engagement va au-delà de la pratique médicale puisqu'elle est à l'origine d'une adaptation des statuts des médecins, défendant ardemment la place des femmes médecins dans les cliniques. Ceci lui vaut d'être élue par ses pairs au Conseil médical où elle poursuit son travail en faveur de la profession.

Malgré ses responsabilités professionnelles, elle trouve également l'équilibre en tant qu'épouse et mère de quatre enfants. Une famille aimante qui a toujours été sa source d'inspiration et son soutien inconditionnel. Aujourd'hui, elle est une grand-mère comblée, avec trois petites-filles qui illuminent sa vie. Avec un enthousiasme intact, elle reste une voyageuse intrépide, toujours prête à découvrir le monde et à nourrir son esprit curieux.

Elle espère, sans certitude, avoir ouvert une voie pour les femmes médecins dans l'institution et avoir contribué à l'amélioration de la prise en charge des patients neurologiques. Ceci, en montrant qu'il est possible de concilier carrière, famille et réalisations personnelles tout en ayant un impact positif sur la société.



> Marianne de Tourtchaninoff

MEDE/IONS

Européenne avant l'heure, petite-fille de migrants à la croisée de plusieurs mixités, Marianne de Tourtchaninoff se tourne très tôt vers les sciences par curiosité et vers la médecine par vocation.

Diplômée en médecine de l'ULB, c'est lors de son assistantat en neurologie qu'elle effectue un stage dans le service d'Explorations électrophysiologiques du système nerveux du Pr M. Meulders. Elle montre un vif intérêt pour ces techniques dont elle développe la pratique et la connaissance tout en conservant des liens avec l'UCLouvain. Au terme de son assistantat, elle démarre sa carrière aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) au sein de ce même service. Son intérêt pour l'électrophysiologie l'amène à participer activement à plusieurs sociétés scientifiques et à collaborer avec de nombreuses disciplines au sein des CUSL : soins intensifs, pédiatrie, ORL, ophtalmologie, chirurgie.

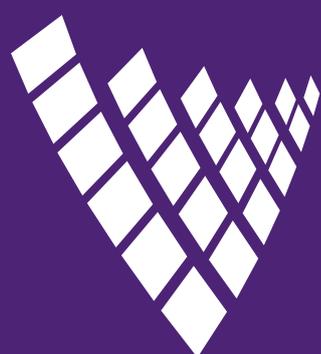
En 2000, grâce à la confiance du Pr C. Laterre, elle reprend la consultation spécialisée des céphalées, ce qui lui permet de vivre la révolution thérapeutique de la migraine. Elle est alors très active au sein de la *Belgian Headache Society*.

En 2002, Marianne de Tourtchaninoff démarre, sous l'impulsion du Pr K. van Rijkevorsel, la grande aventure du Centre de référence pour l'épilepsie réfractaire. C'est dans ce contexte qu'elle effectue en 2002-2003, grâce à une bourse de la Fondation Saint-Luc, un séjour de trois mois au *King's College*

Hospital de Londres dans le service du Prof C. Binnie. Elle y apprend la lecture des EEG intracrâniens et l'approche pluridisciplinaire des patients candidats à la chirurgie de l'épilepsie. Elle reste active dans ces trois domaines jusqu'à la fin de sa carrière et participe de près ou de loin à de nombreuses publications. Elle est surtout fière et heureuse d'avoir partagé avec ses collègues et des générations de jeunes médecins les connaissances et les compétences acquises au fil du temps.

Tout en gardant tout son intérêt pour les soins de santé, elle assume aussi, en plus de son rôle de mère auprès de ses deux fils, celui de grand-mère auprès de sa petite-fille et de son petit-fils. Et elle espère enfin réaliser le rêve de s'occuper pleinement de son grand jardin.





Xarelto[®]

rivaroxaban



Louvain Médical est la revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain (UCLouvain)

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

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

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

SOUSSION DES ARTICLES

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

Elle attestera que tous les auteurs ont validé et approuvé la version soumise de l'article.

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

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

ARTICLES

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

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

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

Il comprendra

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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

- Coordonnées des auteurs
Mentionner les prénoms et noms (en toutes lettres), adresses professionnelles (service, institution) pour chacun des auteurs.
Pour l'auteur de correspondance, indiquer l'adresse complète (avec numéro de téléphone et adresse électronique)
- Cas cliniques
Les cas cliniques ne seront acceptés que si l'article présente une synthèse récente et pratique d'une problématique d'intérêt général, illustrée par une vignette clinique concise. L'abstract résume le contenu général de l'article et ses messages pertinents sans détailler la vignette clinique.

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

LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

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

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

Exemple :

Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med.* 2014; 133 (9): 634-638.

Citations de livres : Buyschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

Citations de chapitres : Buyschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

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

DROITS D'AUTEUR

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

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

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

PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

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

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

CONFLITS D'INTÉRÊTS

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

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

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

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

Les articles publiés dans la revue ou sur son site internet sont propriété de Louvain Médical.

www.louvainmedical.be



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

INDICATIONS PRATIQUES

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Les manuscrits doivent être transmis via le site internet
<https://www.louvainmedical.be/fr/soumettre-un-article>

Contact
Isabelle Istasse
Responsable éditorial
isabelle.istasse@uclouvain.be



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

GUIDELINES FOR AUTHORS

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

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

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

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

ARTICLE SUBMISSION

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

It will certify that all authors have validated and approved the submitted version of the article.

PEER-REVIEW PROCESS AND ACCEPTANCE OF ARTICLES

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

ARTICLES

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

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

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

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

It will include

- It is to be accompanied by a detailed summary in French of no more than 200 words and by a structured abstract in English, summarizing its key points or messages. As this abstract will be published in the international databases, it is to be considered as an excellent showcase for your article.
- In addition to your abstract, we request you to write a telegraphic-style summary of a few lines, answering the following questions: What is already known about the topic? (Que savons-nous à ce propos ?) and What does this article teach us? (Que nous apporte cet article ?)

GUIDELINES FOR AUTHORS

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

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

REFERENCES

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

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

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

Exemple :

Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med.* 2014; 133 (9): 634-638.

Citing books: Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

Citing chapters: Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

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

COPYRIGHT

The author is responsible for indicating and citing all sources.

The author is responsible for using scientifically-recognized sources.

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

PROTECTING PATIENT PRIVACY

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

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

CONFLICTS OF INTEREST

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

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Manuscripts must be submitted via the website <https://www.louvainmedical.be/fr/soumettre-un-article>

Contact
Isabelle Istasse
Editorial manager
isabelle.istasse@uclouvain.be

DENOMINATION DU MEDICAMENT Cholecomb 10 mg/10 mg gélules-Cholecomb 20 mg/10 mg gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET**

QUANTITATIVE : Cholecomb 10 mg/10 mg gélules. Chaque gélule contient 10 mg de rosuvastatine (sous forme de zinc de rosuvastatine) et 10 mg d'ézétimibe. Cholecomb 20 mg/10 mg gélules. Chaque gélule contient 20 mg de rosuvastatine (sous forme de zinc de rosuvastatine) et 10 mg d'ézétimibe. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Gélule. Cholecomb 10 mg/10 mg gélule: non marquée à mécanisme de fermeture de type Coni Snap, de taille O, capsule en gélatine avec une tête de couleur jaune et un corps de couleur jaune contenant deux comprimés. La longueur de la gélule est d'environ 21,7 mm (± 0,5 mm). Cholecomb 20 mg/10 mg gélules: non marquée à mécanisme de fermeture de type Coni Snap, de taille O, capsule en gélatine avec une tête de couleur caramel et un corps de couleur jaune contenant deux comprimés. La longueur de la gélule est d'environ 21,7 mm (± 0,5 mm). **INDICATIONS THERAPEUTIQUE :** Cholecomb est indiqué comme adjuvant à un régime alimentaire en traitement de substitution de l'hypercholestérolémie primaire chez des patients adultes contrôlés de manière adéquate par les deux substances actives individuelles administrées simultanément à la même posologie. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie. Cholecomb est indiqué chez les patients adultes dont l'hypercholestérolémie est adéquatement contrôlée par les deux substances actives administrées simultanément à la même posologie. Le patient doit être sous un régime alimentaire hypolipidémiant adapté et doit continuer son régime pendant le traitement avec Cholecomb. La dose quotidienne recommandée est de une gélule du dosage prescrit, avec ou sans nourriture. Cholecomb ne convient pas à un traitement initial. L'instauration d'un traitement ou l'ajustement de la posologie, si nécessaire, ne doit s'effectuer qu'avec les substances actives individuelles et le passage à l'association fixe n'est possible qu'après détermination des doses adéquates. Cholecomb 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg gélules, ne sont pas adaptés au traitement de patients nécessitant une dose de 40 mg de rosuvastatine. Cholecomb doit être pris soit ≥ 2 heures avant, soit ≥ 4 heures après l'administration d'un chélateur des acides biliaires. Population pédiatrique La sécurité d'emploi et l'efficacité de Cholecomb chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1, 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut être faite. Personnes âgées Une dose initiale de 5 mg de rosuvastatine est recommandée chez les patients âgés de plus de 70 ans (voir rubrique 4.4). L'association n'est pas adaptée à un traitement initial. L'instauration d'un traitement ou l'ajustement de la posologie, si nécessaire, ne doit s'effectuer qu'avec les substances actives individuelles et le passage à l'association fixe n'est possible qu'après détermination des doses adéquates. Insuffisance rénale Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine <60 ml/min). L'association fixe n'est pas adaptée au traitement initial. Les substances actives individuelles doivent être utilisées pour initier le traitement ou pour modifier la dose. L'utilisation de rosuvastatine chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est contre-indiquée pour toutes les doses (voir rubriques 4.3 et 5.2 du RCP). Insuffisance hépatique Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Score de Child Pugh 5 à 6). Le traitement par Cholecomb n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (Score de Child Pugh 7 à 9) ou sévère (Score de Child Pugh > 9) (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Cholecomb est contre-indiqué chez les patients atteints d'une affection hépatique active (voir rubrique 4.3 du RCP). Origine ethnique Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a pu être observée chez les patients asiatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). La dose initiale recommandée pour les patients d'origine asiatique est de 5 mg de rosuvastatine. L'association fixe ne convient pas pour le traitement initial. Les substances actives individuelles doivent être utilisées pour initier le traitement ou pour modifier la dose. Polymorphismes génétiques Certains types spécifiques de polymorphismes génétiques sont connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine (voir rubrique 5.2 du RCP). Pour les patients présentant ces types spécifiques de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de Cholecomb est recommandée. Posologie chez des patients présentant des facteurs de prédisposition au développement d'une myopathie (voir rubrique 4.4 du RCP). L'association fixe ne convient pas pour le traitement initial. Les substances actives individuelles doivent être utilisées pour initier le traitement ou pour modifier la dose. Traitement concomitant La rosuvastatine est un substrat de divers transporteurs protéiques (par ex., OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (dont la rhabdomyolyse) est accru lorsque Cholecomb est administré en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de la rosuvastatine en raison de l'interaction avec ces transporteurs protéiques (par ex., cyclosporine et certains inhibiteurs de protéases, dont les associations de ritonavir avec atazanavir, lopinavir, et/ou tipranavir, voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP). Chaque fois que cela est possible, il faut envisager d'utiliser d'autres médicaments, et, si nécessaire, envisager l'interruption temporaire du traitement par Cholecomb. Dans des situations où la co-administration de ces médicaments avec Cholecomb est inévitable, le bénéfice et le risque du traitement concomitant, ainsi que des ajustements de la posologie de la rosuvastatine doivent être soigneusement envisagés (voir rubrique 4.5 du RCP). **Mode d'administration** Voie orale. Cholecomb doit être pris tous les jours au même moment dans la journée, avec ou sans nourriture. La gélule peut s'avaler en entier avec un verre d'eau. **CONTRE-INDICATIONS** Cholecomb est contre-indiqué : - chez les patients présentant une hypersensibilité aux substances actives (rosuvastatine, ezétimibe) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP, - chez les patients atteints d'une affection hépatique active avec des élévations persistantes non expliquées des taux de transaminases sériques et toute élévation du taux de transaminases sériques dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), - pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de concevoir qui n'utilisent pas de moyens de contraception appropriés, - chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), - chez les patients atteints de myopathie, - chez les patients recevant une combinaison concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5 du RCP), - chez les patients recevant de la cyclosporine en association. (Voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2 du RCP). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI** * **Effets indésirables cutanés sévères** Des effets indésirables cutanés sévères, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant engager le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés avec la rosuvastatine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées sévères, puis être étroitement surveillés. En cas d'apparition de signes et symptômes évocateurs d'une telle réaction, Cholecomb doit être interrompu immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé. Si le patient a développé une réaction grave telle qu'un SSJ ou un DRESS lors de l'utilisation de Cholecomb, le traitement par Cholecomb ne doit en aucun cas être instauré chez ce patient. **Effets musculo-squelettiques** Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravait une myasthénie préexistante ou une myasthénie oculaire. Cholecomb doit être arrêté en cas d'aggravation des symptômes. Le traitement doit être interrompu si les taux de CPK sont significativement élevés (> 5 x LSN) ou si les symptômes musculaires sont sévères et entraînent une gêne quotidienne (même si les taux de CPK sont < 5 x LSN). Une augmentation de l'incidence de myosite et de myopathie a été observée chez les patients recevant d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase conjointement à des dérivés d'acide fibrique, dont le gemfibrozil, la cyclosporine, l'acide nicotinique, les antifongiques azolés, les inhibiteurs de protéases et les antibiotiques macrolides. Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie lorsqu'il est administré en association avec certains inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Par conséquent, l'association de Cholecomb avec du gemfibrozil n'est pas recommandée. Acide fusidique : Cholecomb ne doit pas être administré en même temps que des formes systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement à l'acide fusidique. Chez les patients où l'utilisation de l'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant la durée du traitement à l'acide fusidique. **Effets hépatiques**: il est recommandé de réaliser des tests de la fonction hépatique avant, puis 3 mois après l'instauration du traitement par rosuvastatine. La rosuvastatine doit être interrompue ou la dose doit être réduite si le taux de transaminases sériques est supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, le traitement par Cholecomb n'est pas recommandé. **Effets rénaux**: des cas de protéinurie, décelée à l'aide de bandelettes urinaires ont été observés chez des patients traités par des doses plus élevées de rosuvastatine, en particulier par une dose de 40 mg. **Origine ethnique**: les études de pharmacocinétique réalisées avec la rosuvastatine indiquent une augmentation de l'exposition chez les sujets asiatiques par rapport aux sujets caucasiens. **Inhibiteurs de protéase**: l'utilisation concomitante avec certains inhibiteurs de protéase n'est pas recommandée sauf si la dose de Cholecomb est ajustée. **Pneumopathie interstitielle**: en cas de suspicion de développement d'une pneumopathie interstitielle, le traitement par statine doit être interrompu. **Diabète sucré**: les patients à risque (glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², taux de triglycérides élevés, hypertension) doivent être surveillés. **Fibrates**: en cas de suspicion de lithase biliaire chez un patient recevant Cholecomb et du fénofibrate, il est indiqué de procéder à des analyses de la vésicule biliaire et ce traitement doit être interrompu. **Anticoagulants**: si Cholecomb est pris en association avec de la warfarine, un autre anticoagulant à base de coumarine, ou de la fluindione, l'INR doit être surveillé de manière appropriée. **Cyclosporine**: Cholecomb est contre-indiqué chez les patients recevant de la cyclosporine en association. **Population pédiatrique**: l'utilisation n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 18 ans. **Affection hépatique et alcool**: Cholecomb doit être utilisé avec prudence chez les patients qui consomment des quantités excessives d'alcool et/ou ayant des antécédents d'affection hépatique. **Sans sodium**: ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS* Contre-indications**: en association avec cyclosporine, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir. **Associations déconseillées**: inhibiteurs de protéase (atazanavir, ritonavir), inhibiteurs de protéases de transport (transporteur d'influx hépatique OATP1B1 et le transporteur d'efflux BCRP), gemfibrozil et autres médicaments hypolipémiants (fibrates, niacine (acide nicotinique), acide fusidique. **Précautions**: Antiacides, érythromycine, enzymes du cytochrome P450 (inhibiteur / inducteur), antivitamin K (par ex., warfarine ou un autre anticoagulant coumarine), contraceptifs oraux/traitement hormonal de substitution (THS), cholestyramine, statines (atorvastatine, simvastatine, pravastatine, lovastatine, fluvastatine ou rosuvastatine, autres médicaments (dapsone, dextrométhorphan, digoxine, glipizide, tolbutamid, midazolam, cimétidine). **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT** * Cholecomb est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace. **EFFETS SUR L'APPETIT A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES** * Des vertiges peuvent survenir pendant le traitement. **EFFETS INDESIRABLES Résumé du profil de sécurité**: les effets indésirables observés avec la rosuvastatine sont généralement légers et transitoires. Au cours d'études cliniques, moins de 4 % des patients traités par rosuvastatine ont dû arrêter le traitement en raison d'effets indésirables. Dans les études cliniques dont la durée allait jusqu'à 112 semaines, l'ézétimibe à 10 mg par jour a été administré en monothérapie chez 2 396 patients, ou avec une statine chez 11 308 patients ou avec du fénofibrate chez 185 patients. Les effets indésirables étaient généralement légers et transitoires. L'incidence globale des effets secondaires était similaire entre l'ézétimibe et le placebo. De même, le taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables était comparable entre l'ézétimibe et le placebo. Selon les données disponibles, 1 200 patients ont pris de la rosuvastatine et de l'ézétimibe en association dans des études cliniques. Comme cela a été rapporté dans la littérature publiée, les événements indésirables les plus fréquents liés à l'association de rosuvastatine et d'ézétimibe chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie sont l'augmentation des transaminases hépatiques, les problèmes gastro-intestinaux et la douleur musculaire. Il s'agit d'effets indésirables connus des substances actives. Toutefois, une interaction pharmacodynamique en matière d'effets indésirables entre la rosuvastatine et l'ézétimibe ne peut pas être exclue (voir rubrique 5.2). **Tableau des effets indésirables** La fréquence de survenue des événements indésirables est classée comme suit : fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare < 1/10 000) ; Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections Hématologiques et du système lymphatique** : Rare : thrombocytopénie² Fréquence indéterminée : thrombocytopénie² **Affections du système immunitaire** : Rare : réactions d'hypersensibilité, dont angioedème² ; Fréquence indéterminée : hypersensibilité (dont éruption cutanée, urticaire, anaphylaxie et angioedème)² **Affections endocriniennes** : Fréquent : diabète sucré^{2,3} **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Peu fréquent : diminution de l'appétit² **Affections psychiatriques** : Fréquence indéterminée : dépression^{2,3} **Affections du système nerveux** : Fréquent : céphalées^{2,3}, sensations vertigineuses² Peu fréquent : parosésies² Très rare : polyneuropathie², perte de mémoire² Fréquence indéterminée : neuropathie périphérique² troubles du sommeil (incluant insomnie et cauchemars)² sensations vertigineuses², myasthénies **Affections oculaires**: Fréquence indéterminée : myasthénie oculaire **Affections vasculaires**: Peu fréquent : bouffées vasomotrices², hypertension² **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Peu fréquent : toux² Fréquence indéterminée : toux, dyspnée^{2,3} **Affections gastro-intestinales** : Fréquent : constipation², nausée², douleur abdominale^{2,3} diarrhée², flatulence² Peu fréquent : dyspepsie², reflux gastro-oesophagien², nausée², bouche sèche², gastrite² Rare : pancréatite² Fréquence indéterminée : diarrhée² pancréatite², constipation² **Affections hépatobiliaires** : Rare : augmentation du taux de transaminases hépatiques² Très rare : icterre², hépatite² Fréquence indéterminée : hépatite², lithase biliaire², cholestyrite² **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Peu fréquent : prurit^{2,3}, éruption cutanée^{2,3}, urticaire^{2,3} Fréquence indéterminée : syndrome de Stevens-Johnson², syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)² érythème multiforme² **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Fréquent : myalgie² Peu fréquent : arthralgie², spasmes musculaires², douleur au coul, douleur dorsale², faiblesse musculaire², douleur dans les membres² Rare : Myopathie (dont la myosite)², rhabdomyolyse², syndrome de type lupus², rupture musculaire² Très rare : arthralgie² Fréquence indéterminée : Myopathie nécroscante à médiation immunitaire², troubles des tendons, parfois compliqués par une déchirure², myopathie/rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4) **Affections du rein et des voies urinaires** : Très rare : hématurie² **Affections des organes de reproduction et du sein** : Très rare : gynécomastie² **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Fréquent : asthénie² fatigue² Peu fréquent : douleur thoracique², douleur², asthénie², oedème périphérique² Fréquence indéterminée : oedème² **Investigations** : Fréquent : augmentation des taux d'ALAT et/ou d'ASAT² Peu fréquent : augmentation du taux de CPK sériques², augmentation du taux de gammaglutamyltransférase², résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique². La fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun > 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux de triglycérides, antécédents d'hypertension) - pour la rosuvastatine. **Profil d'effets indésirables** pour la rosuvastatine basé sur les données provenant des études cliniques et de la vaste expérience due à la mise sur le marché. **Effets indésirables observés au cours des études cliniques d'ézétimibe** (en monothérapie ou co-administré avec une statine) ou qui ont été rapportés depuis la commercialisation d'ézétimibe administré seul ou avec une statine. Effets indésirables observés chez les patients traités par ézétimibe (n = 2 396) et à une plus grande incidence qu'avec le placebo (n = 1 159) ou chez les patients traités par ézétimibe co-administré avec une statine (n = 11 308) et à une plus grande incidence qu'avec la statine administrée seule (n = 9 361). Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation ont été observés avec l'ézétimibe administré seul ou avec une statine. Comme avec les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'incidence des effets indésirables dus au médicament a tendance à être dépendante de la dose. **Effets rénaux**: Des cas de protéinurie, détectée par bandelette urinaire et principalement d'origine tubulaire, ont été observés chez des patients traités par la rosuvastatine. Des variations dans les taux de protéines urinaires allant d'aucune ou de traces à ++ ou plus ont été observées chez moins de 1 % des patients à un moment donné durant le traitement avec la dose de 10 mg et 20 mg, et chez environ 3 % des patients traités à la dose de 40 mg. Une augmentation mineure dans la variation entre aucune ou trace et + a été observée avec la dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément alors que le traitement est poursuivi. L'examen des données provenant des essais cliniques et de l'expérience depuis la mise sur le marché jusqu'à ce jour n'a pas permis d'identifier de lien de causalité entre la protéinurie et une affection rénale aiguë ou évolutive. Des cas d'hématurie ont été observés chez des patients traités avec la rosuvastatine et les données cliniques montrent que le taux de survenue est faible. **Effets musculo-squelettiques**: Des effets musculo-squelettiques, tels que la myalgie, la myopathie (dont la myosite), et rarement la rhabdomyolyse avec et sans insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par la rosuvastatine à toutes les doses, et en particulier aux doses supérieures à 20 mg. Une augmentation dose-dépendante des taux de CPK a été observée chez des patients prenant de la rosuvastatine ; la majorité des cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. Si les taux de CPK sont élevés (> 5 x LSN), le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.4). **Effets hépatiques**: Comme avec les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, une augmentation dose-dépendante des transaminases a été observée chez un petit nombre de patients prenant de la rosuvastatine ; la majorité des cas étaient bénins, asymptomatiques et transitoires. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : - Troubles sexuels : - des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, en particulier dans le cadre du traitement à long terme (voir rubrique 4.4). Les taux de rapport de rhabdomyolyses, d'événements rénaux graves et d'événements hépatiques graves (constitués principalement d'augmentations des transaminases) sont plus élevés à la dose de 40 mg de rosuvastatine. Résultats des analyses de laboratoire: Dans des essais cliniques contrôlés en monothérapie, l'incidence d'élévations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT ≥ 3 x LSN, consécutivement) était similaire entre l'ézétimibe (0,5 %) et le placebo (0,3 %). Dans les essais portant sur la co-administration, l'incidence était de 1,3 % pour les patients traités par ézétimibe co-administré avec une statine et de 0,4 % pour les patients traités par une statine en monothérapie. Ces élévations étaient généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase, et les valeurs revenaient aux valeurs de référence après l'arrêt du traitement ou lors de la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4). Dans les essais cliniques, des taux de CPK > 10 x LSN ont été rapportés pour 4 des 1 674 (0,2 %) patients qui avaient reçu de l'ézétimibe en monothérapie par rapport à 1 des 786 (0,1 %) patients qui avaient reçu du placebo, et pour 1 des 917 (0,1 %) patients qui avaient reçu de l'ézétimibe co-administré avec une statine par rapport à 4 des 929 (0,4 %) patients qui avaient reçu une statine en monothérapie. Il n'y a pas eu d'augmentation d'atteinte musculaire ou de rhabdomyolyse associée à l'ézétimibe comparé au groupe contrôlé (placebo ou statine en monothérapie) (voir rubrique 4.4) **Population pédiatrique** La sécurité d'emploi et l'efficacité de Cholecomb chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1). Rosuvastatine: Des élévations du taux de créatine kinase > 10 x LSN et des symptômes musculaires après un exercice physique ou une activité physique accrue ont été observés plus fréquemment dans un essai clinique de 52 semaines chez des enfants et des adolescents comparativement à des adultes. Par ailleurs, le profil de sécurité de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents comparativement à celui des adultes. Ezétimibe: Dans une étude portant sur les patients pédiatriques (âgés de 6 à 10 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale ou hétérozygote non familiale (n = 138), les élévations d'ALAT et/ou ASAT (≥ 3 x LSN, consécutives) ont été observées chez 1,1 % (1 patient) des patients d'ézétimibe par rapport à 0 % dans le groupe placebo. Il n'y avait pas d'élévations de CPK (≥ 10 x LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté. Dans une étude séparée portant sur des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints d'hypercholestérolémie hétérozygote familiale (n = 248), des élévations des taux d'ALAT et/ou d'ASAT (≥ 3 x LSN, consécutivement) ont été observées chez 3 % des patients (4 patients) traités par ézétimibe/simvastatine comparativement à 2 % (2 patients) dans le groupe de la simvastatine en monothérapie ; ces chiffres étaient respectivement 2 % (2 patients) et 0 % pour les élévations des taux de CPK (≥ 10 x LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté. Ces essais n'avaient pas pour objet la comparaison des effets indésirables rares liés au médicament. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97 - 1000 Bruxelles – Madou - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fsmms.be – Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé Site internet: www.quichet.lu/pharmacovigilance **SURDOSAGE* PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES** * La rosuvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de la HMG-CoA réductase, l'enzyme responsable du contrôle de la transformation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A en mévalonate, précurseur du cholestérol. L'ézétimibe est une nouvelle classe d' hypocholestérolémiant qui inhibe sélectivement l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. **PRÉSENTATION*** : 10, 20, 30, 56, 60, 84, 90 gélules. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Egis Pharmaceuticals PLC - Keresztúti út 30/38 - 1106 Budapest – Hongrie - **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Cholecomb 10 mg/10 mg gélules : BE596986 - Cholecomb 20 mg/10 mg gélules : BE597084. Médicament sur prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 05/23 *Pour une information complète, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Prix applicables au 01/01/2023				
	Conditionnement	Prix public	Ticket modérateur	
			Sans tarif préférentiel	Avec tarif préférentiel
Cholecomb 10mg/10mg	30 gél.	25,93 €	6,94 €	4,13 €
	90 gél.	53,95 €	13,54 €	8,04 €
Cholecomb 20mg/10mg	30 gél.	26,14 €	6,99 €	4,16 €
	90 gél.	53,95 €	13,54 €	8,04 €

NEW BY **SERVIER**

Cholecomb[®]
Rosuvastatine/Ezetimibe

**Une association gagnante
contre le cholestérol**



Remboursé¹



Bon
marché¹



1 prise
par jour



Boîtes de 30
et 90 gélules

Cholecomb[®]
Rosuvastatine/Ezetimibe

SERVIER[®]
moved by you