

AVRIL 2021

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



Louvain édical

Vaccins COVID-19 et thromboses

Urgences : actualités

Nutrition Clinique: plaidoyer

Bactériurie asymptomatique

Syndrome de Dunbar revisité

Violence infanto-juvénile : approche systémique

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See below for how to report adverse reactions.

Fiasp® 100 units/mL, FlexTouch® solution for injection in pre-filled pen. **Fiasp® 100 units/mL**, Penfill® solution for injection in cartridge. **Fiasp® 100 units/mL**, solution for injection in vial. **Composition:** 1 mL of the solution contains 100 units of insulin aspart (rDNA). **Fiasp FlexTouch:** One pre-filled pen contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution. **Fiasp Penfill:** One cartridge contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution. **Fiasp vial:** One vial contains 1,000 units of insulin aspart in 10 mL solution. **Pharmaceutical form:** Solution for injection in pre-filled pen (FlexTouch) or in cartridge (Penfill) or in vial. Clear, colourless, aqueous solution. **Indications:** Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 1 year and above. **Posology and method of administration:** **Posology:** Fiasp is a mealtime insulin for subcutaneous administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administer up to 20 minutes after starting the meal. Dosing with Fiasp is individual and determined in accordance with the needs of the patient. Fiasp given by subcutaneous injection should be used in combination with intermediate-acting or long-acting insulin given at least once a day. In a basal-bolus treatment regimen approximately 50% of this requirement may be provided by Fiasp and the remaining by intermediate-acting or long-acting insulin. The individual total daily insulin requirement in adults, adolescents and children may vary and is usually between 0.5 and 1.0 unit/kg/day. Blood glucose monitoring and insulin dose adjustment are recommended to achieve optimal glycaemic control. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Blood glucose levels should be monitored adequately under these conditions. The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity. Patients on basal-bolus treatment who forget a mealtime dose are advised to monitor their blood glucose level to decide if an insulin dose is needed. Patients should resume their usual dosing schedule at the next meal. The potency of insulin analogues, including Fiasp, is expressed in units. One (1) unit of Fiasp corresponds to 1 international unit of human insulin or 1 unit of other fast-acting insulin analogues. The early onset of action must be considered when prescrib-

ing Fiasp. **Warnings:** *Patients with type 1 diabetes mellitus:* The recommended starting dose in insulin naïve patients with type 1 diabetes is approximately 50% of the total daily insulin dose and should be divided between the meals based on the size and composition of the meals. The remainder of the total daily insulin dose should be administered as intermediate-acting or long-acting insulin. As a general rule, 0.2 to 0.4 units of insulin per kilogram of body weight can be used to calculate the initial total daily insulin dose in insulin naïve patients with type 1 diabetes. *Patients with type 2 diabetes mellitus:* Suggested initial dose is 4 units at one or more meals. Number of injections and subsequent titration will depend on the individual glycaemic target and the size and composition of the meals. Dose adjustment may be considered daily based on self-measured plasma glucose (SMPG) on the previous day(s) according to below table. • Pre-breakfast dose should be adjusted according to the pre-lunch SMPG the previous day. • Pre-lunch dose should be adjusted according to the pre-dinner SMPG the previous day. • Pre-dinner dose should be adjusted according to the bedtime SMPG the previous day. **Special populations:** *Elderly patients (≥ 65 years old):* The safety and efficacy of Fiasp have been established in elderly patients aged 65 to 75 years. Close glucose monitoring is recommended and the insulin dose should be adjusted on an individual basis. The therapeutic experience in patients ≥ 75 years of age is limited. *Renal and hepatic impairment:* Renal or hepatic impairment may reduce the patient's insulin requirements. In patients with renal or hepatic impairment, glucose monitoring should be intensified and the dose adjusted on an individual basis. *Paediatric population:* Fiasp can be used in adolescents and children from the age of 1 year. There is no clinical experience with the use of Fiasp in children below the age of 2 years. Fiasp is recommended to be administered prior to the meal (0-2 minutes), with the flexibility to administer up to 20 minutes after starting the meal in situations, when there is uncertainty about the meal intake. **Transfer from other insulin medicinal products:** Close glucose monitoring is recommended during the transfer from other mealtime insulins and in the initial weeks thereafter. Converting from another mealtime insulin can be done on a unit-to-unit basis. Transferring a patient from another type, brand or manufacturer of insulin to Fiasp must be done under strict medical supervision and may result in the need for a change in dosage. Doses and timing of concurrent intermediate-acting or long-acting insulin medicinal products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted. **Method of administration:** **Subcutaneous injection:** Fiasp is recommended to be administered subcutaneously by injection in the abdominal wall or the upper arm. Injection sites should always be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis. **Administration with a prefilled pen (FlexTouch):** The prefilled pen (FlexTouch) is designed to be used with NovoFine® Plus, NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The prefilled pen delivers 1–80 units in steps of 1 unit. FlexTouch is colour-coded and accompanied by a package leaflet with detailed instructions for use to be followed. The pre-filled pen is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe or intravenous injection is necessary, a vial should be used. If administration by infusion pump is necessary, a vial or a PumpCart® cartridge should be used. **Administration with a reusable insulin pen:** The cartridge (Penfill) is designed to be used with Novo Nordisk reusable insulin pens and NovoFine Plus, NovoFine or NovoTwist injection needles for subcutaneous injection only.

NEW
PumpCart® now available

The **Fiasp**® family is growing again



From the first bite

Compatible with the Accu-Chek® Insight insulin pump and mylife™ YpsoPump®

A FASTER INSULIN RESPONSE AT MEALTIME

Compared with NovoRapid®^{1,2}



* Subcutaneous administration before the start of the meal (0-2 min).¹

1. SmPC Fiasp®, Sep-2020.

2. Heise et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. Clin Pharmacokinet 2017;56:551–559

Accu-Chek® Insight is a registered trademark of Roche. mylife™ YpsoPump® is a registered trademark of Ypsomed Group.

Fiasp®
fast-acting insulin aspart

SMPG (see above)		Dose adjustment
mmol/L	mg/dL	Unit
<4.0	<71	-1
4.0–6.0	71–108	No adjustment
>6.0	>108	+1

If administration by syringe or intravenous injection is necessary, a vial should be used. If administration by infusion pump is necessary, a vial or a PumpCart cartridge should be used. **Administration with a syringe:** The vial is to be used with insulin syringes with the corresponding unit scale (U-100 or 100 U/mL). **Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII):** Fiasp can be used for CSII in pumps suitable for insulin infusion and will cover both the bolus insulin requirement (approximately 50%) and basal insulin. It can be administered in accordance with the instructions provided by the pump manufacturer, preferably in the abdomen. Infusion site should be rotated within the same region to reduce the risk of lipodystrophy. When used with an insulin infusion pump, it should not be diluted or mixed with any other insulin medicinal products. Patients using CSII should be instructed in the use of the pump and use the correct reservoir and tubing for pump. The infusion set (tubing and cannula) should be changed in accordance with the instructions in the product information supplied with the infusion set. Patients administering Fiasp by CSII must be trained to administer insulin by injection and have alternate insulin therapy available in case of pump failure. **Intravenous use:** If necessary, Fiasp can be administered intravenously by health care professionals. For intravenous use, it should be used at concentrations from 0.5 unit/mL to 1.0 unit/mL insulin aspart in infusion systems – using polypropylene infusion bags. Fiasp has been shown to be stable at room temperature for 24 hours in the infusion fluids such as sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution or 5% glucose solution. Monitoring of blood glucose is necessary during insulin infusion. Care should be taken to ensure that the insulin is injected into the infusion bag and not simply the entry port. **Contraindications:** hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:** *Summary of safety profile:* The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. *List of adverse reactions:* Adverse reactions listed below are based on data from 6 completed therapeutic confirmatory trials in adults. *Very common:* hypoglycaemia. *Common:* allergic skin manifestations, injection/infusion site reactions. *Uncommon:* hypersensitivity, lipodystrophy. *Not known:* anaphylactic reactions, cutaneous amyloidosis (from postmarketing sources). *Description of selected adverse reactions:* *Allergic reactions:* Allergic skin manifestations reported with Fiasp (1.8% vs. 1.5% for comparator) include eczema, rash, rash pruritic, urticaria and dermatitis. With Fiasp generalised hypersensitivity reactions (manifested by generalised skin rash and facial oedema) was reported uncommonly (0.2% vs. 0.3% for comparator). *Hypoglycaemia:* Hypoglycaemia may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. The symptoms of hypoglycaemia usually occur suddenly. They may include cold sweats, cool pale skin, fatigue, nervousness or tremor, anxiousness, unusual tiredness or weakness, confusion, difficulty in concentration, drowsiness, excessive hunger, vision changes, headache, nausea and palpitation. Hypoglycaemia may occur earlier after an injection/infusion of Fiasp compared to other mealtime insulins due to the earlier onset of action. *Skin and subcutaneous tissue disorders:* Lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipatrophy) and cutaneous amyloidosis may occur at the injection site and delay local insulin absorption. Lipodystrophy was reported at the injection/infusion site in patients treated with Fiasp (0.5% vs. 0.2% in comparator). Continuous rotation of the injection site within the given injection area may help to reduce or prevent these reactions. *Injection/infusion site reactions:* Injection site reactions (including rash, redness, inflammation, pain and bruising) were reported in patients treated with Fiasp (1.3% vs. 1.0% in comparator). In patients using CSII (N=261): Infusion site reactions (including redness, inflammation, irritation, pain, bruising and itching) were reported in patients treated with Fiasp (10.0% vs. 8.3% in comparator). These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment. *Paediatric population:* Safety and efficacy have been investigated in a therapeutic confirmatory trial in children with type 1 diabetes aged 2 to less than 18 years. In the trial, 519 patients were treated with Fiasp. Overall the frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the adult population. Lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipatrophy) at the injection site was reported more often in this study with paediatric patients compared to studies in adults (see above). In the paediatric population lipodystrophy was reported with a frequency of 2.1% for Fiasp vs. 1.6% for NovoRapid. *Other special populations:* Based on results from clinical trials with insulin aspart in general, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly patients and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. The safety profile in very elderly patients (≥ 75 years) or patients with moderate to severe renal impairment or hepatic impairment is limited. Fiasp has been administered to elderly patients for the investigation of pharmacokinetic properties. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products - www.fagg-afmps.be. **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - crp@chu-nancy.fr ou Direction de la Santé - www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacovigilance-medicaments/index.html. **Way of delivery:** medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/16/1160/006 (2x5 FlexTouch), EU/1/16/1160/010 (5 Penfill), EU/1/16/1160/007 (1 vial). **Date of revision of the text:** 09/2020.

Fiasp®, FlexTouch®, Penfill®, PumpCart®, NovoFine® and NovoTwist® are registered trademarks owned by Novo Nordisk A/S, Denmark.

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSIAU

► 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. SCHRÖDER

► 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. HARVENG †

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

► M. BAECK	Fr. HOUSIAU	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

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint

Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef

Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476

BIC : BBRUBEBB

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

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

Louvain Médical est la revue 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

Sergey 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

AVRIL 2021

ÉDITORIAL

Webinaire du Louvain Médical, Premier succès

Cédric Hermans 206

HÉMATOLOGIE

Thromboses et vaccins : un nouveau défi de la pandémie covid-19

Cédric Hermans, Michel Goldman 207

URGENCES

Urgences: actualités

Delphine Douillet, Martin Hachez, Anne-Charlotte Dekeister, Maximilien Thoma, Charles
Grégoire, Laure Levenbergh, Rosen Cren, Florence Dupriez, Bastian Rodrigues de Castro,
Boris Germeau, Charlotte Steinier, Andrea Penalosa 216

ARTICLE D'OPINION

Plaidoyer pour l'enseignement de la nutrition clinique aux futurs médecins

Jean-Paul Thissen, Anne Boucquiau, Nicolas Paquot, Jean-Charles Preiser 225

MÉDECINE INTERNE

Prise en charge de la bactériurie asymptomatique : qui dépister et traiter ?

Colin Hanneke, Halil Yildiz, Jean Cyr Yombi 231

CHIRURGIE GÉNÉRALE

Syndrome du ligament arqué médian (de Dunbar) : revue de la littérature sur une errance diagnostique des douleurs abdominales chroniques

Adam Abechri, Etienne Mael 235

PSYCHIATRIE INFANTO-JUVÉNILE

L'approche médico-psycho-sociale systémique de la violence

Olivier Kabangu, Emmanuel de Becker 242

RÉSUMÉS DES WEBINAIRES

Coagulopathie et COVID-19 : physiopathologie et prise en charge

Cédric Hermans 249

Maladie thromboembolique veineuse et traitement anticoagulant prolongé

Philippe Hainaut 251

Conditionnement	Prix public	Patient actif	Patient VIPO
Trimbow® pMDI single pack	€ 62,66	€ 12,10	€ 8,00
Trimbow® pMDI tri-pack	€ 163,85	€ 12,10	€ 8,00

La première trithérapie fixe disponible dans le traitement de l'asthme^{1*}

La seule trithérapie fixe en formulation extrafine¹

* Traitement d'entretien chez les patients asthmatiques adultes insuffisamment contrôlés avec une combinaison d'entretien d'un LABA et d'une dose modérée d'ICS, ayant présenté, au cours des 12 derniers mois au minimum une exacerbation¹ ; 2x2 inhalations par jour.¹



dipropionate de béclo mé t a s o n e /
fumarate de formotérol /
glycopyrronium

Disponible aussi en tri-pack. Remboursé en B.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Trimbow 87 microgrammes / 5 microgrammes / 9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 microgrammes de dipropionate de béclo mé t a s o n e (beclo mé t a s o n e dipropionate), 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydraté) et 9 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 11 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Chaque dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclo mé t a s o n e (beclo mé t a s o n e dipropionate), 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydraté) et 10 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 12,5 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Excipient(s) à effet notoire : Trimbow contient 8,856 mg d'éthanol par bouffée. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution pour inhalation en flacon pressurisé (inhalation en flacon pressurisé). Solution incolore à jaunâtre. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Bronchopneumopathie chronique obstructive: Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et la prévention des exacerbations). Asthme: Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et un corticostéroïde inhalé administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie: Adultes : La dose recommandée est de 2 inhalations 2 fois par jour. La dose maximale est de 2 inhalations 2 fois par jour. Il doit être recommandé aux patients de prendre Trimbow tous les jours, même quand ils sont asymptomatiques. Un bêta 2 agoniste inhalé de courte durée d'action devra être utilisé pour le soulagement immédiat des symptômes d'asthme survenant entre les prises de Trimbow. Asthme : Le choix du dosage pour l'initiation du traitement (Trimbow (87/5/9 microgrammes ou 172/5/9 microgrammes), sera déterminé en fonction de la sévérité de l'asthme, du traitement précédent notamment de la corticothérapie inhalée, ainsi que du niveau de contrôle des symptômes de l'asthme au moment de l'initiation du traitement et du risque d'exacerbation. **Réduction progressive de la dose :** L'état clinique du patient sera réévalué régulièrement par le médecin afin de vérifier que les doses de béclo mé t a s o n e /formotérol/glycopyrronium restent optimales. La dose ne sera modifiée que sur avis médical. La dose minimale efficace maintenant un contrôle satisfaisant des symptômes de l'asthme doit toujours être recherchée. **Populations particulières :** Personnes âgées : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (65 ans et plus). Insuffisance rénale: Insuffisance rénale légère à modérée: il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (patients dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). Insuffisance hépatique : En l'absence de donnée disponible, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique :** BPCO: Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Trimbow dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication en traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Asthme : La sécurité et l'efficacité de Trimbow dans la population pédiatrique (âge inférieur à 18 ans) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Voie inhalée. Pour une utilisation correcte de Trimbow, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de la santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte (voir « Instructions d'utilisation » - rubrique 4.2 du RCP). Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient. L'inhalateur est muni, à l'arrière, d'un compteur, ou indicateur de doses, mentionnant le nombre de doses à inhaler restantes. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 60 ou 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses décompte une unité. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 180 doses, une bouffée est libérée et l'indicateur de doses ne tourne que légèrement et le nombre de bouffées restantes est affiché par paliers de 20. La chute de l'inhalateur peut provoquer un décompte sur le compteur de doses. Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 4.2 du RCP. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **EFFETS INDESIRABLES :** **Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients atteints de BPCO ou d'asthme sont, respectivement : la dysphonie (0,3 % et 1,5 %) et la candidose buccale (0,8 % et 0,3 %), qui sont des risques connus avec les corticostéroïdes inhalés, les effets indésirables ont tendance à survenir sur les 3 premiers mois qui suivent l'initiation du traitement et deviennent moins fréquents au cours de l'utilisation à plus long terme (après 6 mois de traitement). **Tableau des effets indésirables :** Les effets indésirables de l'association dipropionate de béclo mé t a s o n e /formotérol/glycopyrronium survenus au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation ainsi que les effets indésirables observés avec chacun des composants commercialisés sont indiqués ci-dessous, par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations :** Fréquent : Pneumonie (chez les patients présentant une BPCO), pharyngite, candidose orale, infection des voies urinaires, rhinopharyngite. Peu fréquent : Grippe, mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne, oropharyngite fongique, sinusite, rhinite, gastroentérite, candidose vulvovaginale. Rare : Mycoses des voies respiratoires basses. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Peu fréquent : Granulopénie. Très rare : Thrombopénie. **Affections du système immunitaire :** Peu fréquent : Dermatite allergique. Rare : Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx. **Affections endocriniennes :** Très rare : Inhibition des fonctions surrénales. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Peu fréquent : Hypokaliémie, hyperglycémie. Rare : Baisse de l'appétit. **Affections psychiatriques :** Peu fréquent : Impatiences. Fréquence indéterminée : Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, agression, troubles du comportement (principalement chez l'enfant). Rare : Insomnie. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie, hypoesthésie. Rare : Hypersomnie. **Affections oculaires :** Fréquence indéterminée : Vision floue (voir également rubrique 4.4 du RCP). Très rare : Glaucome, cataracte. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Peu fréquent : Inflammation de la trompe d'Eustache. **Affections cardiaques :** Peu fréquent : Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie, palpitations. Rare : Angor (stable et instable), extrasystoles (ventriculaires et supraventriculaires), tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale. **Affections vasculaires :** Peu fréquent : Hyperémie, bouffée vaso-motrice, hypertension artérielle. Rare : Hématome. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Fréquent : Dysphonie. Peu fréquent : Crise d'asthme, toux, toux productive, irritation de la gorge, épistaxis, érythème pharyngé. Rare : Bronchospasme paradoxal, exacerbation de l'asthme, douleur oropharyngée, inflammation du pharynx, gorge sèche. Très rare : Dyspnée. **Affections gastro-intestinales :** Peu fréquent : Diarrhée, bouche sèche, dysphagie, nausées, dyspepsie, sensation de brûlure des lèvres, caries dentaires, stomatite (aphteuse). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : Rash, urticaire, prurit, hyperhidrose. Rare : Angioedème. **Affections musculo squelettiques et du tissu conjonctif :** Peu fréquent : Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses, douleur musculo squelettique du thorax. Très rare : Retard de croissance. **Affections du rein et des voies urinaires :** Rare : Dysurie, rétention urinaire, néphrite. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Peu fréquent : Fatigue. Rare : Asthénie. Très rare : Œdèmes périphériques. **Investigations :** Peu fréquent : Protéine C-réactive augmentée, numération plaquettaire augmentée, acides gras libres augmentés, insuline sanguine augmentée, acidocétose, diminution de la cortisolémie. Rare : Augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle. Très rare : Diminution de la densité osseuse. **Effets indésirables signalés dans le RCP d'au moins l'un des composants du médicament mais non observés en tant qu'effets indésirables lors du développement clinique de Trimbow.** Parmi les effets indésirables observés, les suivants sont imputables au : **Dipropionate de béclo mé t a s o n e :** Pneumonie, mycose buccale, mycose des voies respiratoires basses, dysphonie, irritation de la gorge, hyperglycémie, troubles psychiatriques, diminution de la cortisolémie, vision floue. **Formotérol :** Hypokaliémie, hyperglycémie, tremblement des extrémités, palpitations, contractures musculaires, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle, fibrillation auriculaire, tachycardie, tachyarythmie, angor (stable ou instable), extrasystoles ventriculaires, tachycardie paroxystique. **Glycopyrronium :** Glaucome, fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, sécheresse buccale, caries dentaires, dysurie, rétention urinaire, infection des voies urinaires. **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. B-1000 Bruxelles - Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be. E-mail: adr@fagg-afmps.be. **Luxembourg :** 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. Link pour le formulaire: <http://www.guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italie. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/17/1208/001 - EU/1/17/1208/005. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** 17 juillet 2017. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 01/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

THROMBOSES ET VACCINS : UN NOUVEAU DÉFI DE LA PANDÉMIE COVID-19

Cédric Hermans, Michel Goldman

Louvain Med 2021 avril; 140 (04): 207-215

Des thromboses veineuses de localisation inhabituelle (cérébrale et viscérale) associées à une thrombopénie ont été identifiées parmi des patients ayant reçu des vaccins anti-COVID-19 utilisant des vecteurs viraux de type adénovirus. La présence concomitante d'anticorps ciblant le facteur plaquettaire 4 suggère un processus auto-immun apparenté à la thrombopénie à l'héparine. Ces thromboses, même si elles sont très rares, ont un impact important sur la stratégie vaccinale.

Cet article se propose de dresser un état de lieux des données actuelles à propos de cette entité. Les observations ayant abouti à son identification, ses mécanismes hypothétiques, l'approche diagnostique et les stratégies thérapeutiques sont exposés de façon concise et pratique.

Cet article devrait aider tout professionnel de santé à mieux cerner cette complication rare liée à la vaccination et répondre aux interrogations des patients.

URGENCES: ACTUALITÉS

Delphine Douillet, Martin Hachez, Anne-Charlotte Dekeister, Maximilien Thoma, Charles Grégoire, Laure Levenbergh, Rosen Cren, Florence Dupriez, Bastian Rodrigues de Castro, Boris Germeau, Charlotte Steinier, Andrea Penalzo

Louvain Med 2021 avril; 140 (04): 216-224

Le service des urgences accueille chaque année plus de 75000 patients, chaque jour plusieurs d'entre eux sont hospitalisés. De part la transversalité de notre spécialité, le service des urgences est en permanente collaboration avec nos confrères des autres services. Le très large éventail de pathologies et de leur caractère aigu associés à la spécificité de leurs prises en charge, font du service des urgences un terrain propice à la recherche, à l'innovation et à la collaboration. Cet article vous en expose un échantillon dans cinq thématiques très différentes :

- La pandémie à SARS-CoV-2 a bouleversé notre gestion des flux et entraîné une augmentation des demandes de lits d'hospitalisation depuis les urgences. La règle HOME-CoV a été développée pour identifier un sous-groupe de patients à faible risque d'évolution défavorable pouvant être traités à domicile en toute sécurité.
- La prise en charge multidisciplinaire du patient traumatisé est un enjeu majeur de par l'atteinte multisystémique potentielle de la victime. La réalisation et implementation de protocoles de prises en charge préétablis ont démontrés une amélioration significative de la survie et du pronostic des patients. Cette démarche au sein de notre service a permis l'obtention récente d'une certification internationale en tant que Trauma Center Suprarégional.
- La gestion de la douleur est une thématique quotidienne dans un service d'urgence, elle peut également se poser dans les situations d'urgences de masse. La littérature récente s'est beaucoup intéressée à la place dans l'arsenal analgésique des urgences, d'une ancienne molécule quelque peu oubliée : le méthoxyflurane (Penthrox®).
- L'Echographie Clinique de Médecine d'Urgence (ECMU) diffère largement par ses objectifs de l'échographie structurelle du radiologue, écartant toute concurrence entre les 2 techniques. L'ECMU a démontrée sa fiabilité pour étayer un diagnostic différentiel, son intérêt pour guider une procédure invasive, le choix de l'examen complémentaire ou du traitement le plus approprié. Ceci passe par l'organisation d'un enseignement de qualité répondant aux critères internationaux.
- Les recherches récentes sur l'embolie pulmonaire (EP) visent essentiellement à diminuer le recours à l'imagerie. La prévalence d'EP parmi une population suspecte ayant largement diminué, un grand nombre d'exams pourraient être évité. Le score 4PEPS intègre, en un score unique, plusieurs méthodes d'évaluation de la probabilité clinique (PC), proposant une démarche diagnostique à 4 niveaux de PC et une diminution substantielle du nombre de scanners.

PLAIDOYER POUR L'ENSEIGNEMENT DE LA NUTRITION CLINIQUE AUX FUTURS MÉDECINS

Jean-Paul Thissen, Anne Boucquiau, Nicolas Paquot, Jean-Charles Preiser

Louvain Med 2021 avril; 140 (04): 225-230

Les connaissances des médecins en matière d'alimentation et de nutrition sont souvent en-deçà des attentes des patients et en décalage par rapport aux recommandations officielles. Pourtant, la mauvaise alimentation constitue la première cause de mortalité à l'échelle planétaire. Les attentes des patients sont importantes en matière de nutrition et le médecin y est mal préparé en raison d'une formation insuffisante. De plus, la nutrition est parfois perçue comme une matière peu scientifique, et la reconnaissance des compétences en nutrition est insuffisante, ouvrant le champ à des dérives pseudo-scientifiques. Nous plaçons pour une meilleure formation en nutrition dans le cursus des études médicales, notamment en intégrant les aspects nutritionnels de manière transversale au cours de la formation des futurs médecins, et pour la reconnaissance des cursus de formation post-universitaires validés par les autorités académiques. Une clarification des rôles et une reconnaissance des compétences sont urgentes afin de professionnaliser les conseils nutritionnels.

PRISE EN CHARGE DE LA BACTÉRIURIE ASYMPTOMATIQUE : QUI DÉPISTER ET TRAITER ?

Colin Hanneke, Halil Yildiz, Jean Cyr Yombi

Louvain Med 2021 avril; 140 (04): 231-234

La bactériurie asymptomatique se définit comme la présence de bactérie dans les urines en l'absence de symptômes. Elle est très fréquente surtout chez les personnes âgées. En pratique courante, la bactériurie asymptomatique est encore trop souvent dépistée et traitée systématiquement au détriment des recommandations nationales et internationales bien établies.

Cette attitude entraîne un surcoût et expose le patient à des effets secondaires liés aux antibiotiques et au développement des résistances bactériennes. En dehors de plaintes urinaires spécifiques, une culture d'urine ne doit être réalisée que chez la femme enceinte, le greffé rénal récent (≤ 1 mois) et avant toute instrumentation des voies urinaires pouvant entraîner un saignement muqueux. Chez le patient âgé, avec présence ou non de troubles cognitifs, présentant une chute ou une confusion isolée qui présente une bactériurie, une étiologie infectieuse autre qu'urinaire doit être envisagée avant toute antibiothérapie.

SYNDROME DU LIGAMENT ARQUÉ MÉDIAN (DE DUNBAR) : REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR UNE ERRANCE DIAGNOSTIQUE DES DOULEURS ABDOMINALES CHRONIQUES

Adam Abechri, Etienne Mauel

Louvain Med 2021 avril; 140 (04): 235-241

Le syndrome du ligament arqué médian (SLAM), également appelé syndrome de Dunbar, est une pathologie congénitale rare. Elle consiste en une compression du tronc coeliaque (TC) par le ligament arqué médian du diaphragme, provoquant une douleur abdominale diffuse par ischémie organique ainsi qu'une compression nerveuse. Cette variante anatomique touche 10 à 24% de la population générale. Cependant, une faible proportion développe des symptômes. Par sa méconnaissance, cette anomalie anatomique peut constituer la cause d'une errance diagnostique dans le cadre de douleurs abdominales chroniques.

Cet article apporte une revue de la littérature sur le SLAM. Il évoque son anatomie, sa clinique, détaille les différentes explorations diagnostiques utiles. Il compare certains traitements et cite les facteurs prédictifs importants pour sa prise en charge.

L'APPROCHE MÉDICO-PSYCHO-SOCIALE SYSTÉMIQUE DE LA VIOLENCE

Olivier Kabangu, Emmanuel de Becker

Louvain Med 2021 avril; 140 (04): 242-248

Une difficulté pour les professionnels en contact avec la souffrance psychique réside régulièrement dans les multiples retentissements des situations rencontrées. En effet, les situations médico-psycho-sociales, habituellement préoccupantes, comportent un potentiel violent. La violence peut s'exprimer de manière bruyante ou plus insidieusement, et plus loin, sur le plan sociétal. L'approche systémique et son abord global donne des pistes de prise en charge pertinentes. Cette contribution rappelle les fondements de cette approche tout en mettant l'accent sur les concepts d'appartenance et de désappartenance, à travers entre autres un média original, « l'appartenançogramme ».



Xarelto[®]
rivaroxaban



The
 **Xarelto[®]**
rivaroxaban team

says thank you to all
health professionals!



Webinaire du Louvain Médical, Premier succès

Le premier webinaire du Louvain Médical organisé le 25 mars dernier a remporté un vif succès. Plus de 350 inscrits et près de 300 participants pour une première édition plébiscitée. Sujets d'intérêt, horaires respectés, accréditation sollicitée, soutien technique de qualité, neutralité scientifique, autant de conditions et d'ingrédients pour nourrir le succès de cette première expérience.

Surfant sur la vague des réunions virtuelles, tirant profit de l'expérience acquise par les participants pour naviguer sur les plateformes telles que Zoom ou Teams, s'affranchissant de multiples contraintes logistiques des réunions présentiels et nourri par des ambitions écologiques, le Louvain Médical se devait de se lancer dans l'aventure des Webinaires.

Ce premier succès ne peut que motiver les organisateurs, la rédaction du Louvain Médical et les sponsors à renouveler l'expérience. Le prochain événement d'une première série de 5 est prévu pour le 27 mai en soirée. Le format ne devrait pas être très différent du premier et le succès à nouveau au rendez-vous.

Pour perpétuer et revivre l'expérience du premier webinaire, ce sont deux résumés concis, didactiques et pratiques que vous offre ce numéro du Louvain Médical. Le premier fait le point sur la coagulopathie du COVID-19, le second sur les indications et modalités de l'anticoagulation prolongée dans le décours de la thrombose veineuse et/ou de l'embolie pulmonaire, deux sujets pertinents.

Nous comptons sur les participants séduits par la première édition de faire connaître et promouvoir cette initiative du Louvain Médical. L'inscription est aisée et l'accréditation sera à nouveau sollicitée.

Le défi sera de garantir la pérennité de cette initiative au-delà de l'enthousiasme actuel pour cette nouvelle communication et au-delà de la fin espérée de la pandémie et de ses restrictions.

Les webinaires doivent continuer, alimentés par des sujets et des experts d'horizons multiples. La rédaction du Louvain Médical est à votre écoute pour prendre connaissance de vos souhaits de sujets ou, mieux encore, de votre propre enthousiasme à contribuer personnellement comme orateur. Le Louvain Médical est aussi à l'écoute de ses fidèles sponsors disposés à apporter leur soutien et confiance.

Professeur Cédric Hermans
Rédacteur en Chef

Les Webinaires du Louvain Médical

Le Louvain Médical vous propose un premier cycle de 5 Webinaires qui traiteront des maladies vasculaires et hématologiques.

Ce second Webinaire abordera divers aspects de la Fibrillation Auriculaire dont le diagnostic par les montres connectées, les nouvelles directives de prise en charge et l'anticoagulation des patients complexes.

L'objectif est de fournir des synthèses actualisées, concises, pratiques et didactiques des thématiques abordées.

Même si logistiquement soutenus par un partenaire pharmaceutique, les webinaires sont conçus et animés par une faculté indépendante et n'ont aucune vocation commerciale ou promotionnelle.

Le contenu de chaque Webinaire fera l'objet d'une publication dans le Louvain Médical.



SAVE THE DATE

Exposé 2

La Fibrillation Auriculaire : diagnostiquer et traiter

Jeudi 27 Mai 2021 19h30-20h30

Fibrillation Auriculaire : les montres connectées pour la détecter, les guidelines pour la traiter

Professeur Christophe SCAVEE - Département Cardio-Vasculaire - Cliniques universitaires Saint-Luc

Anticoagulants oraux : bien les utiliser chez les patients complexes en FA

Professeur Cédric HERMANS - Service d'Hématologie - Cliniques universitaires Saint-Luc

Modérateur : Dr. Françoise Body

Questions/réponses : 10 min

Renseignements

Mme Isabelle ISTASSE – isabelle.istasse@uclouvain.be

Accréditation demandée



Suivez-nous sur TWITTER @LouvainMedical

UCLouvain



Thromboses et vaccins : un nouveau défi de la pandémie COVID-19

Cédric Hermans¹, Michel Goldman²

Thrombosis and vaccines: a new challenge of the COVID-19 pandemic

Venous thromboses at unusual locations, such as cerebral and visceral sites, along with thrombocytopenia have been detected in patients who received COVID-19 vaccines using adenovirus vectors. The concomitant presence of antibodies targeting platelet factor 4 is suggestive of an autoimmune process associated with heparin thrombocytopenia. These thromboses, although very rare, significantly impact the vaccination strategy.

This article seeks to review the available data on this topic. Accordingly, the observations that led to its identification, its hypothetical mechanisms, the diagnostic approach, as well as the therapeutic strategies to implement are presented in a concise and practical manner.

This article should help any health professional to better understand this rare vaccination-related complication and answer the patients' many questions.

KEY WORDS

VITT (Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia)

Des thromboses veineuses de localisation inhabituelle (cérébrale et viscérale) associées à une thrombopénie ont été identifiées parmi des patients ayant reçu des vaccins anti-COVID-19 utilisant des vecteurs viraux de type adénovirus. La présence concomitante d'anticorps ciblant le facteur plaquettaire 4 suggère un processus auto-immun apparenté à la thrombopénie à l'héparine. Ces thromboses, même si elles sont très rares, ont un impact important sur la stratégie vaccinale.

Cet article se propose de dresser un état des lieux des données actuelles à propos de cette entité. Les observations ayant abouti à son identification, ses mécanismes hypothétiques, l'approche diagnostique et les stratégies thérapeutiques sont exposés de façon concise et pratique.

Cet article devrait aider tout professionnel de santé à mieux cerner cette complication rare liée à la vaccination et répondre aux interrogations des patients.

INTRODUCTION

L'espoir du contrôle de la pandémie COVID-19 repose en grande partie sur la vaccination. Celle-ci fait appel à divers vaccins développés avec une rapidité et une ingéniosité rarement égalées. Ces vaccins ont pour but de susciter une réponse immunitaire, essentiellement contre la protéine Spike (S). C'est en effet via cette protéine S que le SARS-CoV-2 infecte les cellules exprimant à leur surface le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ECA2). La protéine S sous forme trimérique interagit directement avec ce récepteur. Conséquence d'un changement de conformation (dite post-fusionnelle) de la protéine S, une fusion des membranes se produit menant à l'infection des cellules hôtes par le virus et libération de l'ARNm viral dans les cellules infectées.

Les approches vaccinales classiques utilisent des virus entiers inactivés (tués et fixés par des procédés chimiques), vivants atténués (dotés d'une capacité proliférative réduite) ou purifiés (ne contenant qu'un fragment de l'enveloppe

du virus). Dans la lutte contre le SARS-CoV-2, une stratégie innovante a été introduite. Elle consiste à valoriser nos propres cellules comme usine de production de la protéine S. Pour délivrer le matériel génétique, deux types de vecteurs sont utilisés [1].

- Il s'agit d'adénovirus (de chimpanzé pour le virus d'AstraZeneca (AZ) compte tenu de la forte prévalence des adénovirus dans la population humaine et d'un adénovirus humain pour le vaccin de Johnson&Johnson (JJ)) sans capacité de réplication et qui contiennent de l'ADN (transcrit en ARNm puis traduit en protéine S).
- Il s'agit par ailleurs de nanoparticules lipidiques inertes qui contiennent directement l'ARNm (traduit directement en protéine S) pour les vaccins de Pfizer/BioNtech et Moderna.

Ces vecteurs entraînent la production par les cellules infectées de la protéine S qui l'expriment à leur surface soit telle quelle ou sous forme de peptides dégradés qui activent le système immunitaire.

La course mondiale à la vaccination a été récemment ternie par la survenue de cas de thromboses veineuses de localisation inhabituelle associées à une thrombopénie chez des patients ayant reçu le vaccin AZ et plus récemment le vaccin JJ, tous deux reposant sur un vecteur adénoviral. C'est la séquence de la mise en évidence de ces thromboses, leur épidémiologie, les premières hypothèses physiopathologiques et leur prise en charge que cet article se propose de revoir de façon synthétique et didactique.

THROMBOSES ET VACCINS : LES PRÉLIMINAIRES D'UNE CRISE INATTENDUE

Mi-mars 2021, une professionnelle de la santé, résidant en Autriche, âgée 49 ans en bonne santé présente un malaise après la vaccination par une première dose du vaccin AZ (AZD122 / ChAdOx1 nCov-19) en février [2]. Au cours des jours suivants, elle manifeste de la fatigue, des myalgies et des céphalées. A J5 post-vaccination, elle développe des frissons, de la fièvre, des nausées, et une gêne épigastrique. Elle est admise en milieu hospitalier à J10. Son taux de plaquettes est effondré à 18 000/ μ L, ses D-Dimères sont fortement majorés. La douleur abdominale s'aggrave et un CT-Scanner abdominal documente une thrombose de la veine porte avec extension à la veine splénique et mésentérique supérieure et des thrombi dans l'aorte infra-rénale et les deux artères iliaques. Un traitement par héparine non fractionnée est initié. L'imagerie de contrôle documente une hémorragie gastro-intestinale diffuse avec hypoperfusion de la paroi intestinale et du pancréas par une thrombose des veines splanchniques, ainsi que de l'ascite. La patiente bénéficie de transfusions de globules rouges, de plaquettes, d'un concentré du complexe prothrombinique (FII, VII, IX et X) et de facteur VIIa

recombinant. Elle décède à J11. L'autopsie révèle une thrombose veineuse cérébrale.

A partir du 15 mars 2021, 8 autres patientes sont identifiées en Allemagne avec une ou plusieurs complications thrombotiques survenues 4 à 16 jours après la vaccination avec le vaccin AZ. Il s'agit d'embolies pulmonaires (2), de thromboses veineuses cérébrales (7), de thrombose veineuse splanchnique (1), de thrombose artérielle (1). Toutes présentaient une thrombocytopénie.

L'association thromboses et thrombocytopénie évoque plusieurs hypothèses : syndrome anti-phospholipide, micro-angiopathie thrombotique, cancer avancé, processus de coagulation vasculaire localisé ou disséminé ou thrombopénie à l'héparine. Même si aucune des patientes décrites n'avait reçu d'héparine, l'analogie avec le tableau clinique et biologique de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) associée à des thromboses a motivé les cliniciens à rechercher la présence d'anticorps anti-héparine/facteur plaquettaire 4 (PF4), test de dépistage classique si une TIH est suspectée. Quatre patientes présentaient de tels anticorps anti-héparine/PF4.

PROPAGATION EUROPÉENNE ET EFFERVESCENCE SCIENTIFIQUE

En date du 18 mars, des experts norvégiens rapportent que 3 professionnels de santé de moins de 50 ans ont été hospitalisés en raison de graves caillots sanguins et une thrombopénie après avoir reçu le vaccin AZ. L'un des agents de santé décèdera. La théorie proposée dans les médias est celle d'une réponse immunitaire puissante probablement provoquée par le vaccin.

Après l'Autriche, l'Allemagne et la Suède, des cas sont rapportés au Royaume Uni. Un message e-mail largement diffusé en date du 22 mars par le Professeur Marcel Levi de Londres souhaite alerter la communauté de cette nouvelle entité : « Nous avons trouvé un indice fort de la cause des thromboses et des thrombocytopénies rares chez les patients ayant reçu le vaccin Covid-19. Nous devons être extrêmement prudents, car cette découverte doit encore être confirmée, mais elle pourrait avoir des implications immédiates pour les patients que nous ne pouvons ignorer. Nous avons identifié trois cas qui ont développé une thrombose rare (sinus veineux cérébral) à Londres après la vaccination Covid et le Professeur Marie Scully a mis en évidence une très forte réponse des anticorps anti PF4 chez ces patients. Ils n'avaient pas été exposés à l'héparine auparavant. Nous pensons que ce serait une bonne idée, si d'autres sont confrontés à ces patients, de réaliser un TIH PF4-ELISA et de suspendre l'héparine jusqu'à ce que nous sachions s'il s'agit d'une vraie ou d'une fausse piste. Je tiens simplement à souligner que nous sommes tous conscients qu'il s'agit de cas extrêmement rares

et que cela ne devrait pas être une raison d'arrêter la vaccination. Cependant, lorsqu'on est confronté à un tel cas, cela peut avoir des conséquences sur son traitement optimal. N'hésitez pas à partager cette information au sein de vos communautés comme bon vous semble, car elle pourrait avoir des implications pour les patients.»

Dans un communiqué officiel également rendu public le 22 mars 2021, le GTH (*Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung*) en Allemagne confirme la survenue de 13 cas de thromboses veineuses des sinus veineux cérébraux après l'administration de plus de 1,6 millions de doses de vaccin AZ. Les thromboses sont survenues 4 à 16 jours après la vaccination chez douze femmes et un homme âgés de 20 à 63 ans. Les patients présentaient également une thrombocytopénie, ce qui indique l'implication très probable d'un événement immunologique impliquant le PF4. Ce document fournit également des recommandations

pratiques pour la prise en charge de ces thromboses [3].

Plusieurs acronymes ont été proposés pour cette nouvelle entité dont VATT (*vaccine associated thrombosis with thrombocytopenia*), VIPIT (*vaccine induced prothrombotic immune thrombocytopenia*) et VITT (*vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*). Ce dernier a été utilisé dans les 3 publications récentes du New England Journal of Medicine décrivant les cas identifiés en Allemagne et Autriche, Norvège et au Royaume Uni [2;4;5] et détaillés dans le tableau 1. Dans une communication début avril, l'EMA (*European Medicines Agency*) rapportait avoir connaissance de 62 cas de thromboses veineuses cérébrales et 24 thromboses veineuses viscérales avec thrombopénie (18 décès) parmi des receveurs du vaccin AZ dans l'Union Européenne. Pour le Royaume-Uni, 79 cas avaient alors été rapportés pour 20 millions de doses du vaccin AZ administrées à cette même date.

TABEAU 1. Principales caractéristiques des cas publiés de VITT après administration du vaccin AZ (Références : 2,4,5)

RÉFÉRENCE	VACCIN	PAYS	NOMBRE	ÂGE MOYEN	SEXE	TYPE DE THROMBOSE*	NUMÉRATION PLAQUETTAIRE MOYENNE (x 10 ⁹ /L)	ISSUE
Schultz et al.	AZ	Norvège	5	40,8 (32-54)	4 F 1 H	4 TVC 1 TP	27 (10-70)	60% décès
Greinacher et al.	AZ	Allemagne et Autriche	11	36 (22-49)	9 F 2 H	9 TVC, 3 EP, 3 SPL, 4 autres	35 (8-107)	55% décès
Scully et al.	AZ	Royaume-Uni	23	46 (21-77)	13 F 10 H	13 TVC, 4 EP, 1 TVP 2 AVC 2 TP	44 (7-113)	30% décès

TVC : Thrombose Veineuse Cérébrale - TP : Thrombose Portale - EP : Embolie Pulmonaire - TVP : Thrombose Veineuse Profonde - AVC : Accident Vasculaire Cérébral – SPL : Thrombose veineuse splanchnique

AU-DELÀ DE L'EUROPE

Aux USA, entre le 19 mars et le 12 avril, 6 cas de thromboses veineuses cérébrales associées à une thrombopénie sont déclarés sur la plateforme VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System* / <https://vaers.hhs.gov>) parmi des patients vaccinés avec le vaccin JJ. La campagne de vaccination par ce vaccin avait débuté le 2 mars aux USA, quelques jours après l'octroi d'autorisation le 27 février. Le 13 avril le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) et la FDA (Food and Drug Administration) recommandent de suspendre la vaccination par ce vaccin. Les cas rapportés sont toutes des femmes dont l'âge médian est de 33 ans (18-48) et dont les symptômes sont survenus 8 jours (6-13) après la vaccination. Une était sous contraception oestro-progestative. Parmi les comorbidités identifiées, citons l'obésité (3), l'hypothyroïdie (1), l'hypertension (1), l'asthme. Aucune patiente ne présentait de trouble de la coagulation préalable.

D'emblée l'analogie a été faite entre ces cas de

thromboses survenus aux USA avec le vaccin JJ et ceux rapportés en Europe avec le vaccin AZ. Ces 6 cas de thromboses ont été rapportés alors que 6.86 millions de doses du vaccin de JJ avaient été administrées aux USA, soit une incidence de 0.87 cas par million. Simultanément, 97,9 millions d'américains avaient reçu une dose du vaccin de Pfizer-BioNTech (sans aucun cas de thrombose) et 84,7 millions le vaccin de Moderna (3 cas de thromboses identifiés avec des plaquettes sanguines comprises entre 150 et 450.000/ μ L) (Source CDC). Un cas de thrombose survenu avec le vaccin de JJ a fait l'objet d'une brève publication en avril [6].

THROMBOSE DES SINUS VEINEUX CÉRÉBRAUX : RARES ET PAS POST-VACCINALES

Les thromboses veineuses cérébrales sont rares. On estime leur incidence à 0.22 à 1.57 cas par 100.000 [7]. L'âge médian est de 37 ans, 8 % des patients ayant plus que 65 ans. Elles concernent surtout les femmes avec un sex ratio de 3. Les facteurs de

risque connus sont les troubles génétiques ou acquis de la coagulation, la contraception oestro-progestative, la grossesse et le postpartum, les cancers, les pathologies infectieuses ou des facteurs mécaniques précipitants (après ponction lombaire). La vaccination n'est pas une cause classique de thrombose des sinus veineux cérébraux.

Une vaste étude britannique épidémiologique et rétrospective récente ayant comparé l'incidence de thromboses veineuses de localisation inhabituelle (cérébrale et viscérale) a démontré que ces dernières sont sans commune mesure bien plus fréquentes chez les patients ayant développé le COVID-19 que parmi les patients vaccinés avec le vaccin AZ [8].

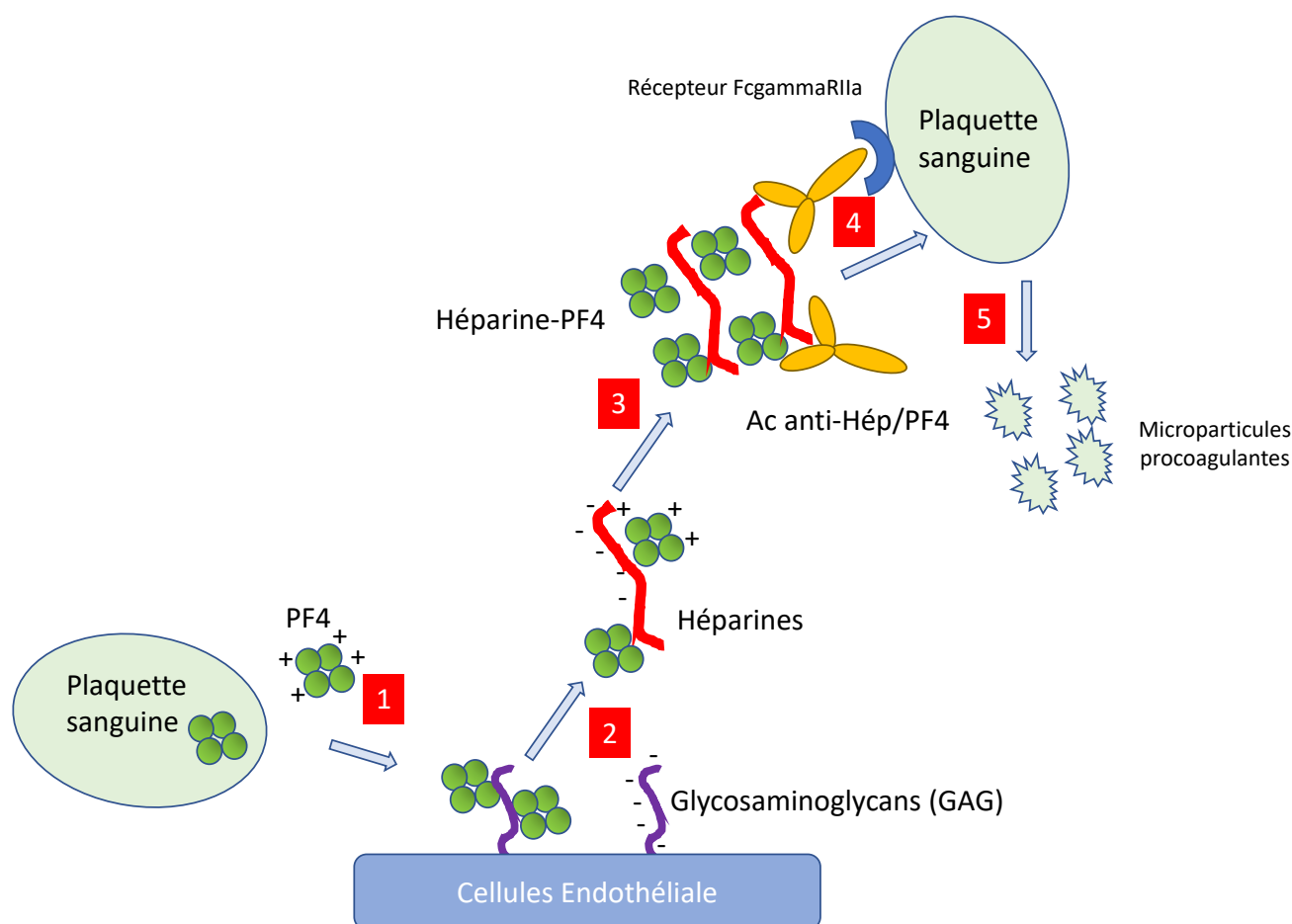
LA THROMBOPÉNIE À L'HÉPARINE SOUS LES FEUX DE L'ACTUALITÉ

La thrombopénie induite par l'héparine survient typiquement 4-10 jours après l'exposition à l'héparine, davantage non fractionnée (HNF) que fractionnée (HBPM). Même si le taux de plaquettes

est réduit, la TIH est associée à un état pro-thrombotique. Il s'agit d'une situation paradoxale puisque l'administration d'un agent anticoagulant, en l'occurrence l'héparine, peut être associée à la survenue de thromboses.

La physiopathologie est complexe [9,10]. Elle fait intervenir le Facteur Plaquettaire 4. Le PF4 appartient à la famille des chémokines (CXCL4), est constitué de 70 acides aminés et stocké dans les granules alpha des plaquettes. Le PF4 est libéré par les plaquettes sanguines lors de leur activation. Sa principale fonction physiologique est de favoriser la coagulation du sang. Le PF4, chargé électriquement positivement, présente en effet une affinité importante pour les glycosaminoglycans (GAGs) à la surface des cellules endothéliales et qui contribuent aux propriétés antithrombotiques de l'endothélium. Le PF4 neutralise les chaînes latérales d'héparan sulfate chargées négativement et facilite ainsi l'agrégation des plaquettes et la formation de thrombi (Figure 1).

FIGURE 1.



Les plaquettes sanguines activées libèrent le PF4 chargé positivement (1). Ce dernier se lie aux glycosaminoglycans (GAGs) chargés négativement (2) qui tapissent les cellules endothéliales et leur procurent des propriétés anticoagulantes. En cas de traitement par héparines, celles-ci se fixent au PF4 (3), ce qui forme un nouvel antigène (4). Les anticorps produits activent les plaquettes (5) et les cellules endothéliales.

Le PF4 est libéré lors de l'activation des plaquettes (ce qui peut se produire en cas de chirurgie vasculaire nécessitant une circulation extra-corporelle) mais aussi lors d'un traumatisme ou d'une infection. Les HNF compte tenu de leur structure (longues chaînes d'héparan sulphate chargées négativement se fixant avec affinité importante au PF4) et des indications d'utilisation (chirurgie cardiaque par exemple) sont bien plus fréquemment associées à un HIT que les HBPM.

L'association PF4 – héparine crée un néo-antigène, qui suscite une réaction immunitaire. Les anticorps formés se fixent et activent plaquettes sanguines (via le récepteur FcγRIIa) et les cellules endothéliales (tapissées de GAGs-PF4). La conséquence est un état pro-thrombotique sévère affectant la circulation artérielle et veineuse. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'anticorps anti-Héparine/PF4 (test sérologique) mais surtout sur la démonstration de leur capacité à activer les plaquettes par des tests fonctionnels plus complexes et moins aisément disponibles. Le traitement impose l'arrêt de l'héparine et l'instauration précoce et souvent prolongée d'un traitement anticoagulant alternatif (qui ne contient pas d'héparines).

Des phénomènes thrombotiques analogues associant des taux bas de plaquettes et des auto-anticorps anti-PF4 ont été rapportés en l'absence d'exposition à l'héparine. Ces thromboses thrombopéniques auto-immunes non causées par l'héparine seraient déclenchées par des molécules anioniques d'origine multiple (médicaments, agents infectieux, substances chargées négativement libérées par des cellules endommagées). Ces substances ont en commun d'interagir avec le PF4, de modifier sa conformation et de susciter une réaction auto-immune menant à la formation de caillots [11,12].

Il est pertinent de souligner que la présence d'anticorps anti-Héparine/PF4 a été documentée par des tests sérologiques parmi des patients avec COVID-19. Ces anticorps ne sont toutefois pas fonctionnels et n'activent pas les plaquettes sanguines [13].

VACCINS ET THROMBOSES : POURQUOI ET COMMENT ?

Les cas de thromboses inhabituels avec thrombopénie ont été observés après administration du vaccin AZ et de JJ, laissant suspecter un même syndrome. Ces deux vaccins ont en commun d'utiliser un vecteur viral de type adénovirus, du chimpanzé pour le vaccin AZ et humain pour le vaccin JJ. Aucun cas semblable n'a été rapporté avec les vaccins de Pfizer et Moderna (vaccins à ARN messenger), le vaccin Sputnik (utilisant deux souches différentes d'adénovirus humains 26 et 5) et le vaccin Sinopharm (virus inactivé).

L'équation complexe et non résolue est la suivante : PF4 + substance « X » > thromboses inhabituelles, plus fréquemment chez des femmes et de moins de 55 ans en général. La substance « X » est probablement chargée négativement (ce qui lui permet d'interagir avec le PF4), a une affinité pour le PF4, suscite la formation d'anticorps anti-héparine/PF4 capables d'activer les plaquettes par fixation au récepteur FcγRIIa. Cette substance « X » pourrait être un des composés de l'adénovirus ou une substance exprimée par les cellules infectées par l'adénovirus.

Pour rappel, l'adénovirus utilisé par le vaccin AZ est un virus de chimpanzé (adénovirus Y25), incapable de se répliquer. Sa capside contient 7 protéines. Sa séquence génétique code pour la protéine Spike native avec une séquence signal tpA qui « booste » son expression. Le virus est exprimé sur des cellules humaines de rein (T-REx HEK-293). En date de ce jour, la nature de cette potentielle substance « X » et les mécanismes impliqués ne sont pas élucidés. Une étude récente a évalué les interactions complexes entre le vaccin, le PF4 et les anticorps anti-PF4 dérivés de patients ayant développé un VITT en utilisant de multiples techniques (microscopie à super-résolution 3D, microscopie électronique et la spectrométrie de masse) [14]. Il en ressort que les composants du vaccin AZ (ChAdOx1 nCoV-19) (i) forment des complexes antigéniques avec le PF4, (ii) l'EDTA, un constituant du vaccin, augmente la perméabilité microvasculaire, et (iii) les composants du vaccin provoquent des réactions inflammatoires aiguës. Selon les auteurs, la formation d'antigènes dans un milieu pro-inflammatoire offre une éventuelle explication à la production d'anticorps anti-PF4. Les anticorps anti-PF4 à un titre élevé activent les plaquettes et induisent l'activation des neutrophiles et la formation de NETs (neutrophil extracellular traps), alimentant la réponse prothrombotique.

VITT : LE RÔLE DE LA PROTÉINE SPIKE ET DES CELLULES ENDOTHÉLIALES ?

D'autres hypothèses peuvent être avancées, telle que celle formulée par les auteurs de cet article [15]. L'implication possible du vecteur adénoviral a en effet été évoquée en lien avec la capacité des adénovirus à activer les plaquettes. L'activation des plaquettes pourrait aussi être liée à l'engagement de leur récepteur ECA2 par la protéine Spike codée par le vaccin. Les cellules endothéliales du muscle sont une des cibles du vecteur adénoviral, lequel va donc induire leur production de la protéine Spike. Celle-ci pourrait donc se retrouver dans les vaisseaux sanguins bordés par des cellules endothéliales transduites, c'est-à-dire infectées par le vecteur viral contenu dans le vaccin. Les plaquettes pourraient s'activer au contact de la protéine Spike et libérer du PF4. Ce PF4 pourrait se complexer avec des

glycosaminoglycans anioniques libérés suite à l'inflammation locale induite par le vaccin. Les actions combinées de l'adénovirus et de la protéine Spike agiraient de concert sur les plaquettes et les cellules endothéliales pour aboutir à la formation de complexes stimulant les lymphocytes B producteurs d'anticorps anti-PF4.

Compte tenu de l'extrême rareté de ces thromboses avec thrombopénie, les recherches doivent porter sur l'identification des facteurs de risque individuels qui pourraient prédisposer certains sujets à développer ce type de réaction. Il s'agit notamment de facteurs de susceptibilité génétique. Des pistes existent, entre autres au niveau des récepteurs de surface Fcγ qui diffèrent en effet d'une personne à l'autre, en raison de variations génétiques. S'ajoute probablement à ce facteur la présence de cellules immunitaires dites « mémoires » dont on sait qu'elles ont gardé l'information d'un contact antérieur avec le PF4. Elles sont de ce fait capables de générer une réponse immunitaire rapide et forte lors d'une nouvelle exposition.

VITT : UNE NOUVELLE ENTITÉ CLINICO-BIOLOGIQUE À CONNAÎTRE, RECONNAÎTRE ET TRAITER

Le VITT survient généralement 4-21 jours après la première dose du vaccin AZ, chez des personnes en bonne santé, sans antécédents thrombotiques ni comorbidités prédisposantes et dont l'âge est compris entre 18 à 65 ans, plus fréquemment de sexe féminin même si cela doit être confirmé.

L'hémogramme documente une thrombopénie (plaquettes sanguines souvent comprises entre 10-20 000/ μ L). Le fibrinogène est généralement mesuré entre 1,0-2,0 g/l (fourchette normale 2,0-4,0). Les D-Dimères sont fortement majorés (4.000-60.000 ng/ml (valeur normale <500 μ g/L)). La recherche des anticorps anti-héparine/PF4 doit être faite par un test ELISA, le test immunologique au latex étant souvent négatif [16].

Il est important d'être vigilant chez tout patient présentant des plaintes suspectes de thrombose, de s'informer d'une vaccination récente (date et

type de vaccin) et de réaliser une mise au point appropriée (hémogramme, dosage des D-Dimères, imagerie appropriée, recherche d'anticorps anti-héparine/PF4). Une élévation isolée des D-dimères (multiples étiologies), une thrombopénie isolée (pseudothrombopénie ou thrombopénie vraie préexistante ou induite par la vaccination) ne sont pas inhabituelles parmi les personnes vaccinées et ne devraient pas être abusivement interprétées comme un VITT.

D'un point de vue thérapeutique, il est recommandé de ne pas transfuser des plaquettes sanguines malgré la thrombopénie (comme dans la TIH). Les directives disponibles suggèrent d'administrer des immunoglobulines intraveineuses (1g/kg pendant 2 jours), d'éviter le recours aux héparines et de privilégier d'autres anticoagulants non-hépariniques. L'administration de corticostéroïdes et le recours aux échanges plasmatiques peuvent être envisagés. Toutefois, ces recommandations sont actuellement empiriques et devront être validées et davantage standardisées [16].

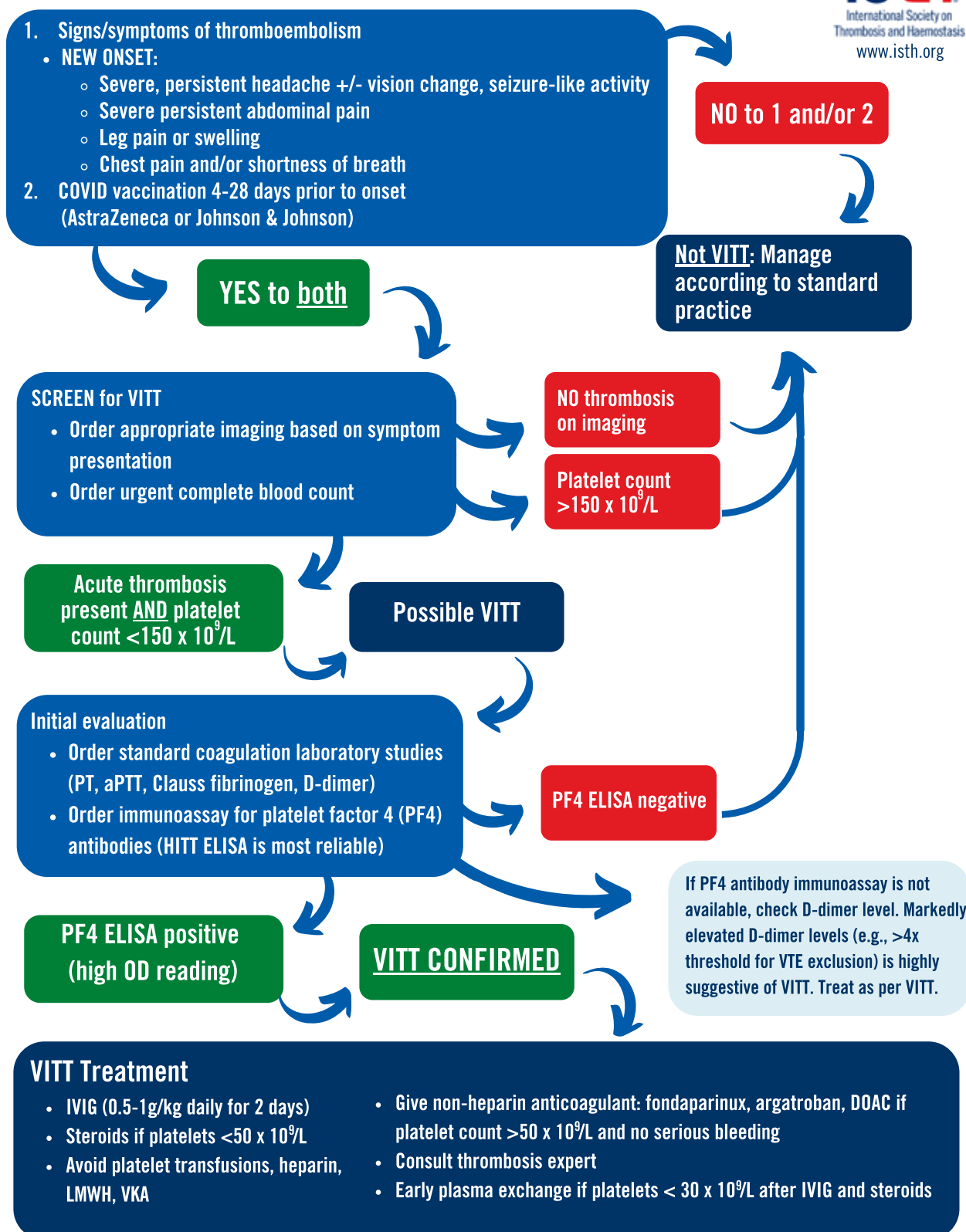
La prise en charge des thromboses veineuses cérébrales est souvent complexe. Ces dernières se compliquent fréquemment d'hémorragie, de telle sorte qu'une prise en charge dans des structures qui disposent d'un service de neurochirurgie est recommandée. La mortalité est élevée (>30 %). Une anticoagulation prudente tenant compte de la numération plaquettaire est recommandée. En cas d'hémorragie cérébrale majeure, un traitement neurochirurgical est nécessaire, associé à l'administration, dans ce contexte très particulier, de plaquettes. Une thrombectomie doit être tentée si l'état se détériore [16].

Pour les patients qui développent une thrombose, un traitement anticoagulant (sans héparines) doit être instauré pour une durée de minimum 3 mois, certainement jusqu'à normalisation des plaquettes et disparition des anticorps anti-héparine/PF4.

Plusieurs algorithmes aidant le diagnostic et la prise en charge du VITT ont été proposés dont le plus récent par l'ISTH (Figure 2) [17].

FIGURE 2.

Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Diagnostic Flow Chart (Updated 20 April, 2021)



DE NOMBREUSES INCONNUES

Même si d'énormes connaissances ont été accumulées en quelques semaines, de nombreuses interrogations persistent. Le VITT est une affection rare même si des estimations d'incidence discordantes ont été fournies : de 1/25.000 en Norvège à 1/100.000 en Allemagne et 1/250.000 au Royaume-Uni. Ces données doivent être interprétées avec prudence compte tenu des priorités vaccinales propres à chaque pays (personnes âgées, personnel de santé). Plus que l'incidence globale, c'est l'incidence par tranches d'âge et tenant compte du sexe qui devra être mieux déterminée et monitorée. Elle sera déterminante pour guider la stratégie de vaccination. En dehors de ces incertitudes, il est pertinent de rappeler que l'incidence des thromboses associées à la vaccination est sans commune mesure avec les thromboses tant artérielles que veineuses qui peuvent affecter jusqu'à 20 % des patients avec COVID-19 sévère [18].

Même si des pistes ont été proposées, les mécanismes physiopathologiques ne sont pas établis. Si des facteurs de susceptibilité sont très probables, ils ne sont actuellement pas connus (en dehors de l'âge et peut-être du sexe). En outre les modalités de diagnostic et de prise en charge à court et long terme devront être validées.

ASSURER LE SUCCÈS ET LA SÉCURITÉ DE LA VACCINATION

Les semaines écoulées ont démontré l'efficacité de la pharmacovigilance internationale et la très grande capacité de mettre en évidence, parmi des millions de sujets vaccinés, l'existence d'une

nouvelle entité clinique très rare. Même si l'ensemble des mécanismes impliqués n'est pas encore identifié, la découverte du rôle du PF4 et de l'auto-immunité dans la survenue de ces effets secondaires thrombotiques constitue une avancée majeure pour leur compréhension.

Ces thromboses sont exceptionnelles, leur diagnostic et prise en charge sont de mieux en mieux codifiés. Ces nouvelles connaissances devraient permettre de gérer la campagne de vaccination de façon plus efficace et sûre, afin de maintenir ou restaurer le climat de confiance indispensable à son succès.

Les dernières données disponibles soulignent en effet les bénéfices de la vaccination par le vaccin AZ contre le COVID-19 par rapport aux risques de thromboses, surtout chez les personnes au delà de 40 à 50 ans. La pharmacovigilance, les modèles mathématiques, les données statistiques actualisées doivent toutefois être régulièrement évalués pour adapter la stratégie de vaccination afin de garantir un rapport bénéfice/risque favorable [19].

Les modèles mathématiques ont toutefois leurs limites et il est peu probable qu'ils permettent à eux-seuls de rassurer les inquiétudes légitimes qui se font jour. Il est donc important que les médecins traitants disposent de toutes les informations utiles pour guider le patient à opérer le bon choix, c'est-à-dire, dans l'immense majorité des cas, celui de se faire vacciner.

Alors qu'un milliard de personnes ont été vaccinées mondialement, le défi reste énorme pour vacciner au plus vite la plus grande partie de l'humanité dans cette véritable course que se livrent le virus et les anticorps protecteurs que procurent les vaccins.

RÉFÉRENCES

1. Sharma O, Sultan AA, Ding H, Trigg CR. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. *Front Immunol.* 2020; 11:585354.
2. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021.
3. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von AC, Ay C *et al.* Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie.* 2021 In Press.
4. Schultz NH, Sorvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT *et al.* Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 In Press.
5. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M *et al.* Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021.
6. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 In Press.
7. Ferro JM, Correia M, Pontes C, Baptista MV, Pita F. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in Portugal: 1980-1998. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11(3):177-182.
8. Taquet M, Husain M, eddes JR, Luciano S, Harrison PJ. Cerebral venous thrombosis: a retrospective cohort study of 513,284 confirmed COVID-19 cases and a comparison with 489,871 people receiving a COVID-19 mRNA vaccine. 2021. Ref Type: Online Source

9. Cai Z, Greene MI, Zhu Z, Zhang H. Structural Features and PF4 Functions that Occur in Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) Complicated by COVID-19. *Antibodies* (Basel). 2020; 9(4).
10. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2006; 355(8):809-817.
11. Warkentin TE, Makris M, Jay RM, Kelton JG. A spontaneous prothrombotic disorder resembling heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*. 2008; 121(7):632-636.
12. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2017; 15(11):2099-2114.
13. Brodard J, Kremer Hovinga JA, Fontana P, Studt JD, Gruel Y, Greinacher A. COVID-19 patients often show high-titer non-platelet-activating anti-PF4/heparin IgG antibodies. *J Thromb Haemost*. 2021; 19(5):1294-1298.
14. Greinacher A, Selleng K, Wesche J, et al. Towards Understanding ChAdOx1 nCov-19 Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT). 2021. Friedrich-Loeffler-Institut, Institute of Diagnostic Virology. Research Square. Ref Type: Online Source
15. Goldman M, Hermans C. Thromboses atypiques après vaccination contre la Covid-19 : la piste de l'auto-immunité. *The Conversation*, editor. 2021. Ref Type: Online Source
16. Makris M, Pavord S, Lester W, Scully M, Hunt BJ. Vaccine-induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis (VITT). *RPTH*; Avril 2021 (in press).
17. https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/news/ISTH_VITT_Flow_Chart_Final.pdf. 2021. Ref Type: Online Source
18. Ortega-Paz L, Capodanno D, Montalescot G, Angiolillo DJ. Coronavirus Disease 2019-Associated Thrombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10(3):e019650.
19. https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation_en.pdf. 2021. Ref Type: Online Source

Conflit(s) d'intérêt

CH ne déclare aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

MG Michel Goldman préside le Conseil d'Administration de la Fondation AstraZeneca-Belgique, entité juridique indépendante de la firme pharmaceutique, dont le seul objet est de récompenser des chercheurs universitaires œuvrant dans tous les domaines de la médecine académique.

Clause de non-responsabilité

Les données de cet article reflètent les connaissances lors de la finalisation de la rédaction le 27 avril 2021. Le lecteur est invité à se tenir régulièrement informé compte tenu de l'évolution rapide des connaissances.

AFFILIATIONS

1. Service d'Hématologie Adulte, Département de Médecine Interne, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles
2. Institute for Interdisciplinary Innovation in healthcare, Université Libre de Bruxelles (ULB), B-1050 Bruxelles.

CORRESPONDANCE

PR. CÉDRIC HERMANS, MD, PHD, FRCP (LON, EDIN)
 Cliniques universitaires Saint-Luc
 Haemostasis and Thrombosis Unit / Division of Adult Hematology
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles, Belgium
 Université catholique de Louvain (UCLouvain)
 ORCID : C Hermans : orcid.org/0000-0001-5429-8437
 Twitter : @HermansCedric

Urgences: actualités

Delphine Douillet, Martin Hachez, Anne-Charlotte Dekeister, Maximilien Thoma, Charles Grégoire, Laure Levenbergh, Rosen Cren, Florence Dupriez, Bastian Rodrigues de Castro, Boris Germeau, Charlotte Steinier, Andrea Penaloza

Le service des urgences accueille chaque année plus de 75000 patients, chaque jour plusieurs d'entre eux sont hospitalisés. De part la transversalité de notre spécialité, le service des urgences est en permanente collaboration avec nos confrères des autres services. Le très large éventail de pathologies et de leur caractère aigu associés à la spécificité de leurs prises en charge, font du service des urgences un terrain propice à la recherche, à l'innovation et à la collaboration. Cet article vous en expose un échantillon dans cinq thématiques très différentes :

- La pandémie à SARS-CoV-2 a bouleversé notre gestion des flux et entraîné une augmentation des demandes de lits d'hospitalisation depuis les urgences. La règle HOME-CoV a été développée pour identifier un sous-groupe de patients à faible risque d'évolution défavorable pouvant être traités à domicile en toute sécurité.
- La prise en charge multidisciplinaire du patient traumatisé est un enjeu majeur de par l'atteinte multisystémique potentielle de la victime. La réalisation et implementation de protocoles de prises en charge préétablis ont démontrés une amélioration significative de la survie et du pronostic des patients. Cette démarche au sein de notre service a permis l'obtention récente d'une certification internationale en tant que Trauma Center Suprarégional.
- La gestion de la douleur est une thématique quotidienne dans un service d'urgence, elle peut également se poser dans les situations d'urgences de masse. La littérature récente s'est beaucoup intéressée à la place dans l'arsenal analgésique des urgences, d'une ancienne molécule quelque peu oubliée : le méthoxyflurane (Penthrox®).
- L'Echographie Clinique de Médecine d'Urgence (ECMU) diffère largement par ses objectifs de l'échographie structurelle du radiologue, écartant toute concurrence entre les 2 techniques. L'ECMU a démontrée sa fiabilité pour étayer un diagnostic différentiel, son intérêt pour guider une procédure invasive, le choix de l'examen complémentaire ou du traitement le plus approprié. Ceci passe par l'organisation d'un enseignement de qualité répondant aux critères internationaux.
- Les recherches récentes sur l'embolie pulmonaire (EP) visent essentiellement à diminuer le recours à l'imagerie. La prévalence d'EP parmi une population suspecte ayant largement diminuée, un grand nombre d'examens pourraient être évité. Le score 4PEPS intègre, en un score unique, plusieurs méthodes d'évaluation de la probabilité clinique (PC), proposant une démarche diagnostique à 4 niveaux de PC et une diminution substantielle du nombre de scanners.

Our Emergency department admits about 75000 patients on average per year, with many of them hospitalized. Emergency medicine is a true transversal specialty, enabling collaboration with colleagues from other departments. The wide range of pathologies, the acute disease phase, as well as the specificity of emergency treatments offers emergency physicians a clear opportunity to embark on research, innovation, and collaboration. The following five subjects illustrate these attractive features of emergency medicine.

- SARS-CoV-2 pandemic initiated a major increase in hospitalizations requirements, in addition to a change in patient flow management. The HOME-CoV rule has been developed to identify a subgroup of low-risk patients that can be treated securely as outpatients.
- The multidisciplinary care of severe trauma is a major challenge in emergency medicine. The potential lesions can indeed be of multiple origins. It is currently admitted that standardized protocols provide substantial benefit in patient care, with a significant impact on patient mortality. Implementation of such procedures in our emergency department has been instrumental for obtaining a supra-regional trauma center certification.
- Pain is a major reason for consultation in emergency departments. Indeed, pain is a true concern for individual patients, as much as for mass emergencies and disasters. Methoxyfluran (Penthrox®), which is an old and almost forgotten drug, has recently undergone new studies that have been published in literature.
- Clinical ultrasound (CUS) is carried out during the clinical examination, which substantially differs from the ultrasound performed in radiology departments. Evidence supports CUS use by emergency physicians at the patient's bedside either to guide a procedure, help establish a differential diagnosis, select the complementary examinations of choice, or to guide treatments. All these procedures require the building up of a validated curriculum meeting international recommendations.
- Recent studies focused on pulmonary embolism (PE) have explored methods designed to reduce the number of computer tomography (CT) scans required. Given that among patients suspected of exhibiting PE, the prevalence of PE has significantly decreased, most CT examinations could thus be avoided. The 4-level pulmonary embolism clinical probability score (4PEPS) score integrates into a unique score a different method of clinical probability (CP) assessment, proposing a diagnostic strategy based on four levels of CP, resulting in a substantial reduction in imaging testing for patients with suspected PE.

Scores pronostiques pour les patients ayant une infection à COVID-19 avérée ou suspectée dans les services d'urgence

Delphine Douillet^{1,2}, Martin Hachez³, Anne-Charlotte Dekeister³ pour le groupe d'étude HOME-CoV

Affiliations

1. Département de Médecine d'Urgence, CHU Angers, UNIV Angers ; Angers, France.
2. UMR MitoVasc CNRS 6015 - INSERM 1083, Faculté de sciences, UNIV Angers ; FCRIN, INNOVTE; Angers, France.
3. Service des urgences, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

La pandémie à SARS-CoV-2 a bouleversé notre système de santé entraînant une augmentation des demandes de lits d'hospitalisation et une pénurie de matériel médical dans le monde.

Identifier les patients à faible risque d'évolution défavorable pouvant être pris en charge en ambulatoire des patients à haut risque d'évolution défavorable nécessitant une surveillance en soins continus constitue un enjeu majeur.

De nombreux scores pronostiques ont été développés dans le cadre de cette infection virale : 4C mortality score, COVID-19 GRAM, qCOVID Severity Index (1-3) mais ne sont actuellement pas recommandés. Une récente revue systématique de la littérature, menée en collaboration avec le groupe « Cochrane sur les méthodes pronostiques à propos du COVID-19 », révèle que tous les modèles pronostiques actuels présentent un risque élevé de biais d'information et méthodologiques (4). Les auteurs recommandent des directives méthodologiques afin d'éviter l'utilisation de modèles prédictifs peu fiables et potentiellement nuisibles dans l'orientation de la décision clinique, en particulier, i) de construire des modèles de prédiction basés sur la littérature existante et sur un consensus d'experts plutôt que de sélectionner les items d'une manière purement basée sur les données, ii) de développer et de valider le modèle sur un ensemble de données représentatif de la population cible dans laquelle ce score s'appliquera (4).

De plus ces scores ont été développés dans l'objectif d'identifier les patients à hauts risques nécessitant des soins en réanimation, sur des bases de données de patients hospitalisés et comprennent des éléments biologiques et/ou d'imagerie ce qui en limite l'utilisation en 1^{ère} ligne. A ce jour, aucun modèle n'a été validé prospectivement.

Dans l'objectif de définir des critères fiables pour guider la décision de prise en charge en ambulatoire ou en hospitalisation des patients se présentant aux

urgences pour une infection à SARS-CoV-2 avérée ou suspectée, un consensus d'experts belgo-français a élaboré la règle HOME-CoV composée de 8 items cliniques (5).

Dans une étude prospective multicentrique de type avant/après (3000 patients), la règle HOME-CoV a été validée et a identifié un sous-groupe de patients à faible risque d'évolution défavorable pouvant être traités à domicile en toute sécurité. Durant la phase observationnelle, le médecin décidait librement de l'orientation du patient tandis que durant la phase interventionnelle cette décision était guidée par la règle HOME-CoV. Le critère de jugement principal était l'évolution défavorable de la maladie : recours à une ventilation assistée invasive ou décès endéans les 7 jours suivant l'inclusion.

La règle HOME-CoV était négative chez 41.3% dans patients. Le taux de faux négatifs était de 0,32 % (IC à 95 % : 0,13 à 0,84 %) et l'AUC était de 80,9 (IC à 95 % : 76,5 à 85,2). L'impact de l'application de la règle a été évalué après ajustement par score de propension : à 7 jours, 25/1274 (1,95%) patients ont évolué vers une COVID-19 sévère durant la période d'observation contre 12/1274 (0,95%) durant la période d'intervention (différence -1,00 % (IC 95 % : -1,86 à -0,15 %)). Durant la période d'observation, 858 (67,35%) patients ont été traités à domicile contre 871 (68,37%) patients durant la période d'intervention : 1,05 % (IC 95 % : -4,46 à 2,26 %). Cette étude a validé la fiabilité de l'utilisation de la règle HOME-CoV quant à la décision d'orientation du patient. Cette règle comprend 8 items cliniques simples à recueillir et à utiliser en Médecine d'Urgence, mais aussi en Médecine Générale et en Infectiologie.

Après une évaluation clinique rapide aux urgences, plus d'un tiers des patients suspects ou confirmés atteints de la COVID-19 ont une règle HOME-CoV négative et peuvent être traités à domicile en toute sécurité avec un risque très faible de complication.

Références

1. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, *et al.* Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. 2020;9.
2. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, *et al.* Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ*. 2020 Sep 9;m3339.
3. Haimovich A, Ravindra NG, Stoytchev S, Young HP, PerryWilson F, van Dijk D, *et al.* Development and validation of the quick COVID-19 severity index (qCSI): a prognostic tool for early clinical decompensation. *Annals of Emergency Medicine*. 2020 Jul;S0196064420305886.
4. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, *et al.* Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020 Apr 7;m1328.
5. Douillet D, Mahieu R, Boiveau V, Vandamme Y-M, Armand A, *et al.* Outpatient management or hospitalization of patients with proven or suspected SARS-CoV-2 infection: the HOME-CoV rule. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2020 Sep 4 [cited 2020 Sep 8]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11739-020-02483-0>.

Prise en charge du patient traumatisé sévère : procédure CODE Trauma interdisciplinaire

Maximilien Thoma

Affiliations

Service des urgences et service de chirurgie et transplantation abdominale, Cliniques universitaires Saint Luc

Les traumatismes représentent une cause majeure de mortalité, de morbidité et de perte fonctionnelle temporaire voire permanente résultant des lésions encourues (1). La prise en charge adéquate du patient traumatisé est d'emblée multidisciplinaire étant donné l'atteinte multisystémique potentielle. Il a été démontré qu'une prise en charge systématisée selon des protocoles préétablis améliorerait significativement la survie et le pronostic des victimes (2).

Un récent rapport du centre fédéral d'expertise (KCE) confirme ces données et propose d'organiser la prise en charge des patients traumatisés graves autour de centres experts appelés "Major Trauma Centers" (3). Au vu de l'absence à ce jour de reconnaissance officielle de ce type d'infrastructure en Belgique, les Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) se sont lancées dès 2017 dans l'organisation d'une filière de prise en charge des patients traumatisés dans le cadre du projet Trauma Center. Une certification internationale en tant que Trauma Center Suprarégional selon les critères de la société Allemande de traumatologie (*Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie*, DGU) a été obtenue dans ce

contexte. Cette filière comprend la prise en charge diagnostique et thérapeutique pré hospitalière, au service des urgences, en radiologie, au quartier opératoire, aux soins intensifs ainsi que dans les unités d'hospitalisation jusqu'à la réadaptation au long cours.

L'accueil du patient traumatisé au service des urgences, est organisé selon une procédure codifiée appelée "CODE Trauma". Dès l'annonce par l'équipe pré hospitalière de l'arrivée d'un patient répondant à des critères physiologiques, lésionnels ou de mécanisme lésionnel, le "CODE Trauma" est déclenché. Un appel unifié met en alerte sur leur téléphone de fonction une équipe médico-infirmière qui se rassemble et se prépare à l'accueil du patient dans le secteur de réanimation du service.

Le Trauma Team de base se compose de 3 médecins urgentistes, 3 infirmiers spécialisés SIAMU et 1 technologue en imagerie médicale. En cas d'instabilité physiologique ou de lésions cliniques plus sévères, le CODE Trauma est élargi et l'équipe est complétée par un chirurgien viscéral, un orthopédiste-traumatologue, un anesthésiste, un intensiviste et un radiologue. (Tableau 1) Le rôle de

chacun ainsi que sa position autour du patient sont prédéfinis. La prise en charge est coordonnée par un médecin urgentiste senior, le "Trauma Team Leader". Celui-ci veille à son bon déroulement, assure la communication dans l'équipe et prend les décisions critiques.

Le quartier opératoire est également mis en alerte en cas de CODE Trauma élargi. Une salle d'opération polyvalente est mise à disposition et un chariot d'instruments chirurgicaux spécifique pour une intervention urgente est toujours prêt à être utilisé.

Le Trauma Center des CUSL participe au registre international "Trauma register DGU", qui constitue la plus grande base de données de patients

traumatisés en Europe. Ceci a permis de positionner les CUSL par rapport à plus de 700 autres institutions participantes. Le 1^{er} audit externe, dans le cadre du registre a eu lieu en 2020 et montre des résultats de prise en charge aux CUSL comparables à ceux des autres grands centres européens tant sur le plan épidémiologique qu'en terme de qualité de soins.

L'organisation de la prise en charge du patient traumatisé selon un protocole préétabli et dans une logique de filière de soins multidisciplinaire permet d'assurer une haute qualité de prise en charge du patient et d'améliorer la fluidité des collaborations interdisciplinaire ainsi que la satisfaction des soignants

Tableau 1. CODE Trauma: Critères d'activation

Activation complète
Problème de voies aériennes supérieures ou intubation endotrachéale
Saturation < 92%
Tension artérielle systolique < 90mmHg
Glasgow Coma Score < 9
Traumatisme pénétrant de la région cervicale ou du tronc
Fracture de deux os longs proximaux (fémur / humérus)
Thorax instable
Pelvis instable
Amputation proximale par rapport aux chevilles / poignets
Lésion clinique de la moelle épinière
Traumatisme crânien ouvert ou pénétrant
Activation partielle
Chute de plus de 3 m
Accident de la circulation
- Choc frontal avec déformation majeure du véhicule
- Décélération brutale
- Passager décédé
Patient éjecté
Usager faible de la route renversé par un véhicule à 4 roues
Sur base de l'évaluation clinique du médecin préhospitalier

Références

1. Injuries and violence: the facts. World Health organization 2014
2. Navarro S, Montmany S, Rebasa P, Colilles C, Palliser A. Impact of ATLS Training on Preventable and Potentially Preventable Deaths. World J Surg. 2014 Sep;38(9):2273-8
3. Farfan-Portet M I, Dubois C, Mistiaen P, Cordon A, Stordeur S, Van Den Heede K. Towards an inclusive system for major trauma. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2017. KCE Reports 281. D/2017/10.273/04.

Charles Grégoire, Laure Levenbergh, Rosen Cren

Le méthoxyflurane (Penthrox®) (1) est un anesthésiant volatil du groupe des hydrocarbures fluorés. Il a été utilisé dans les années 1960 en anesthésie générale, mais fût rapidement abandonné suite à une néphrotoxicité grave aux doses anesthésiques. En 1980, il revint à des doses antalgiques, non néphrotoxiques, sous forme d'un dispositif d'auto-administration. Son utilisation a longtemps été limitée au préhospitalier en particulier en Océanie ; ce n'est que récemment qu'il est arrivé sur le marché européen pour le traitement des douleurs modérées à sévères d'origine traumatique. Il connaît depuis un succès grandissant en médecine d'urgence. Il se présente sous forme d'un flacon de liquide placé sur un inhalateur (Figure 1). Sa vapeur est inhalée par le patient. Il est très lipophile et son effet antalgique est rapide (temps médian de 4 minutes) et dure environ 30 minutes. L'effet sédatif est léger grâce à l'administration discontinuée gérée par le patient. Le risque d'exposition passive au médicament est faible grâce à une chambre expiratoire qui absorbe plus de 86 % du gaz expiré. Les effets secondaires les plus souvent rapportés sont mineurs : nausée, vertige et somnolence. À la dose maximale (6 ml/24 h, équivalent de deux flacons de méthoxyflurane) on arrive à une « Minimal Alveolar Concentration » de 0,59 par heure qui est bien en dessous des doses néphrotoxiques (2 MAC/heure). Son efficacité par rapport au placebo est démontrée (2), le débat actuel portant sur le gain potentiel par rapport au traitement standard en termes de coût efficacité. L'année 2020 nous a apporté en partie une réponse grâce à 4 études.

Figure 1. Inhalateur de méthoxyflurane de la firme Mundipharma (Penthrox®)



La première étude (inMEDIATE) (3) est une étude randomisée ouverte, multicentrique comparant l'efficacité antalgique du méthoxyflurane à celle d'un traitement antalgique standard (laissé à

l'appréciation du clinicien) pendant les 20 premières minutes post antalgie. Parmi les 305 patients admis aux urgences pour une douleur modérée à sévère d'origine traumatique, l'utilisation du méthoxyflurane a permis d'obtenir une antalgie plus rapide (3 *versus* 10 minutes), et plus efficace (diminution de l'EN de 2,47 vs 1,39, 95% CI 0,84-1,32) qu'un traitement « standard ». Cette conclusion doit être nuancée, car le méthoxyflurane permet une antalgie plus rapide, mais face à un traitement « standard », qui a été le plus souvent sous optimal ne suivant pas les recommandations internationales. Seuls 8,1 % des patients présentant une douleur sévère ont reçu des opioïdes intraveineux, 70 % n'ont reçu qu'un antalgique de palier 1.

La deuxième étude (RAMPED) (4) est une étude randomisée, ouverte, mono centrique, comparant la capacité du méthoxyflurane à celle du traitement standard à diminuer l'intensité de la douleur de plus de 50 % en 30 minutes. Parmi les 120 patients avec une douleur sévère traumatique ou non, aucun des deux groupes (Penthrox® vs contrôle) n'a pu rencontrer cet objectif principal. Toutefois, les auteurs concluent que l'utilisation du méthoxyflurane permet une meilleure antalgie à chaque temps de l'étude, car un plus grand nombre de patients dans le groupe Penthrox® a obtenu une diminution de 2 points ou plus sur l'EN (17 vs 5 % à 15 minutes et 25 vs 9 % à 30 minutes). Ici aussi le traitement « standard » du groupe contrôle était sous optimal (seuls 3 % des patients ont reçu de la morphine IV). D'autre part, les patients du groupe méthoxyflurane pouvaient recevoir d'autres antalgiques à la discrétion du soignant. Il en résulte que les patients des deux groupes ont reçu autant d'antalgiques de palier I (paracétamol 35 % vs 26,7 % (p 0,32), AINS 16,7 % vs 21,7 % (p 0,49)) que de palier III (oxycodone 11,7 % vs 16,7 % (p 0,43) et morphine IV 3,3 % vs 13,3 % (p 0,09)). C'est donc l'ajout de méthoxyflurane à un traitement « standard » sous optimal qui permet une meilleure antalgie.

La troisième étude (PenASAP) (5) est une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, placebo vs contrôle. Le traitement standard (laissé à la discrétion du soignant) était complété par du méthoxyflurane ou un placebo. L'objectif principal était de montrer la supériorité d'une antalgie multimodale pour obtenir le soulagement d'une douleur modérée à sévère d'origine traumatique. Parmi les 359 patients inclus, le temps médian

d'antalgie efficace était de 35 minutes (95% CI-28-62) pour le groupe méthoxyflurane contre « non atteint » (95 % CI 92 -non atteint) pour le groupe standard. Un plus grand nombre de patients ont été soulagés dans le groupe méthoxyflurane (65 % *versus* 40 %), son efficacité est d'autant plus marquée que la douleur est sévère. L'idée d'une approche multimodale de la douleur est intéressante, mais on peut regretter que le traitement standard varie en fonction du centre d'inclusion et soit le plus souvent sous optimal au regard des recommandations (30 % des patients n'ont reçu aucun antalgique et seulement 1 % des patients ont reçu de la morphine IV en post triage).

La quatrième étude (MEDITA) (6) est une étude randomisée ouverte, multicentrique, comparant le méthoxyflurane à un traitement standard clairement défini par un protocole strict en accord avec les recommandations. Parmi les 270 patients âgés de plus de 65 ans se présentant pour un traumatisme. Le méthoxyflurane a permis un début d'antalgie plus

rapide (9 minutes ; 95% CI : 7.8-10,2 min) comparé au traitement standard (15 min ; 95 % CI : 10.2 - 19.8 min). Par contre, l'intensité de la diminution de la douleur était identique dans les deux groupes.

À la lecture de ces études, on ne peut pas conclure que le méthoxyflurane permet une meilleure antalgie qu'un traitement standard optimal qui suit les recommandations.

Le méthoxyflurane a des propriétés intéressantes et une rapidité d'action supérieure à celle des traitements standards, mais au vu des résultats de ces premières études, et de son prix élevé, sa place dans l'arsenal antalgique reste à discuter. Nous proposons qu'il soit réservé à certaines situations particulières comme l'afflux important de victimes en médecine de catastrophe, les patients ayant présenté une intolérance ou une dépendance aux opiacés ou encore les patients chez qui une voie veineuse est difficile d'accès.

Références

1. Ikeda S. The Reincarnation of Methoxyflurane. *J Anesthesia History*. 2020; 6(2): 79-83.
2. Coffey F, Wright J, Hartshorn S, *et al*. STOP! a randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of methoxyflurane for the treatment of acute pain. *Emerg Med J*. 2014; 31:613-8 .
3. Borobia AM, Collado SG, Cardona, CC, Pueyo RC, Alonso CF, Torres IP, *et al*.; InMEDIATE Investigators Group. Inhaled Methoxyflurane Provides Greater Analgesia and Faster Onset of Action Versus Standard Analgesia in Patients With Trauma Pain: InMEDIATE: A Randomized Controlled Trial in Emergency Departments. *Ann Emerg Med*. 2020; 75(3): 315--328. .<https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.07.028>
4. Brichko L, Gaddam R, Roman C, *et al*. Rapid Administration of Methoxyflurane to Patients in the Emergency Department (RAMPED) Study: A Randomized Controlled Trial of Methoxyflurane Versus Standard Care [published online ahead of print, 2020 Sep 28]. *Acad Emerg Med*. 2020;10.1111/acem.14144. doi:10.1111/acem.14144.
5. Ricard-Hibon A, Lecoules N, Savary D, Jacquin L, Wiel E, Deschamps P, *et al*. Inhaled methoxyflurane for the management of trauma related pain in patients admitted to hospital emergency departments: a randomised, double-blind placebo-controlled trial (PenASAP study), *Eur J Emerg Med*. 2020; 27 (6): 414-421. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000686.
6. Serra S, Voza A, Ruggiano G, Fabbri A, Bonafede E, Sblendido A, *et al*.; MEDITA Study Group. Efficacy, Practicality, and Safety of Inhaled Methoxyflurane in Elderly Patients with Acute Trauma Pain: Subgroup Analysis of a Randomized, Controlled, Multicenter, Open-Label Trial (MEDITA). *J Pain Res*. 2020 ; 13 : 1777-1784. <https://doi.org/10.2147/JPR.S255532>

Florence Dupriez, MD, Bastian Rodrigues de Castro, MD

Affiliations

Service des Urgences, Cliniques universitaires Saint Luc, Bruxelles, Belgique

L'Echographie Clinique de Médecine d'Urgence (ECMU) est un outil essentiel pour la prise en charge du patient nécessitant des soins aigus. Son utilité est démontrée par plusieurs études attestant de sa fiabilité pour étayer un diagnostic différentiel, cibler l'examen complémentaire adapté, choisir le traitement le plus approprié, ou encore guider une procédure invasive (1). L'ECMU est bien différente des échographies du radiologue, du cardiologue ou de l'obstétricien qui sont elles, descriptives, structurelles, complètes, globales et précises. L'ECMU s'intègre à l'examen clinique réalisé au lit du malade et s'inscrit dans la démarche diagnostique clinique initiale, se distinguant ainsi des examens complémentaires. L'association des radiologues du Canada soulignait en 2019 que la complémentarité de l'ECMU et de l'échographie structurelle doit être bien comprise pour une utilisation rationnelle (2). Pour cette raison, les standards d'utilisation de l'ECMU doivent être solides et son enseignement axé sur plusieurs piliers. D'abord le développement de connaissances théoriques, ensuite le développement de connaissances pratiques, et enfin l'intégration dans l'examen clinique (3). En médecine d'urgence, les recommandations internationales pour la mise en place d'un cursus d'ECMU proposent deux niveaux de compétences (3). Un premier niveau, considéré essentiel pour la pratique clinique de chaque urgentiste. Ce niveau regroupe l'analyse visuelle des coupes cardiaques de base, la recherche d'un épanchement pleural ou péritonéal notamment dans le contexte du traumatisé sévère, la recherche d'un anévrisme de l'aorte abdominale, l'échographie pulmonaire clinique et

la recherche d'une thrombose veineuse proximale (3). Un deuxième niveau propose un panel de sujets d'expertise en échographie clinique (3). Jusqu'il y a peu en Belgique, le manque de médecins formés en ECMU rendait difficile son enseignement au lit du malade. Une étude prospective observationnelle de 2020 portant sur l'intégration clinique de l'ECMU par des opérateurs formés à son utilisation souligne toutefois l'importance de l'encadrement en pratique clinique (4). C'est notamment pour cette raison que les urgences des Cliniques universitaires Saint-Luc ont mis sur pied un cours d'ECMU répondant aux critères internationaux et que des médecins certifiés encadrent les candidats spécialistes à son utilisation.

Une étude rétrospective américaine publiée en 2020, portant sur l'analyse de 667 cas référés pour une réunion de morbi-mortalité, suggère que, dans 45% des cas, l'utilisation de l'ECMU a, ou aurait, prévenu ou diminué la morbi-mortalité, et ce principalement pour les patients présentant des plaintes cardio-pulmonaire ou des signes vitaux anormaux (5). Bien que des études prospectives de plus grande envergure restent nécessaires pour analyser le retentissement direct de l'ECMU sur la morbi-mortalité, cette donnée est corrélée à la perception des urgentistes certifiés à l'utilisation de l'ECMU, l'intégrant dans leur pratique clinique (6).

Au stéthoscope du 19^{ème}, s'ajoute actuellement celui du 21^{ème} siècle qui consolide l'examen clinique aux urgences moyennant une formation certifiée et un maintien des connaissances par une formation continue.

Références

1. Smallwood N, Dachs M. Point-of-care ultrasound (POCUS): unnecessary gadgetry or evidence-based medicine?. *Clin Med*. 2018;18(3):219-224.
2. Chawla T, Cresswell M, Dhillon S, Greer M, Hartery A, Keough V *et al*. Canadian Association of Radiologists Position Statement on Point-of-Care Ultrasound. *Can Assoc Radiol J*. 2019;70(3):219-225.
3. Atkinson P, Bowra J, Lambert M, Lamprecht H, Noble V, Jarman B. International Federation for Emergency Medicine Point of Care Ultrasound Curriculum. *CJEM*. 2015;17(2):161-170.
4. Haney R, Halperin M, Diamond E, Ratanski D, Shokoohi H, Huang C *et al*. Clinical Integration of Point-of-care Ultrasound by Emergency Medicine Residents: A Single-center Mixed-methods Study. *AEM Education and Training*. 2020;4(3):212-222.
5. Goldsmith A, Shokoohi H, Loesche M, Patel R, Kimberly H, Liteplo A. Point-of-care Ultrasound in Morbidity and Mortality Cases in Emergency Medicine: Who Benefits the Most?. *Western J Emerg Med*. 2020;21(6).
6. Bobbia X, Zieleskiewicz L, Pradeilles C, Hudson C, Muller L, Claret P *et al*. The clinical impact and prevalence of emergency point-of-care ultrasound: A prospective multicenter study. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2017;36(6):383-389.

Boris Germeau, Charlotte Steinier, Andrea Penalzoa

Affiliations

Service de Médecine d'Urgence, Cliniques universitaires Saint Luc, Bruxelles, Belgique.

L'embolie pulmonaire (EP) reste un défi diagnostique aux urgences. La mortalité importante et les signes et symptômes peu spécifiques de la pathologie rendent classiquement la réalisation d'examen complémentaires nécessaire. La stratégie diagnostique actuelle est basée sur une approche bayésienne dans laquelle l'évaluation de la probabilité clinique (PC) constitue la 1^{ère} étape (1). Cette évaluation peut se faire à l'aide d'un score (score de Wells, score révisé de Genève) ou par une méthode empirique (gestalt) en classant le patient en PC faible, modérée ou élevée. Elle joue un rôle clé dans l'interprétation des résultats d'examen complémentaires : dosage des D-Dimères et angioscanner thoracique.

Par ailleurs, au cours des dernières décennies la grande accessibilité à l'angioscanner, ainsi que les craintes médico-légales ont mené à une augmentation importante des examens réalisés. Ceci a entraîné une augmentation du nombre de diagnostics posés, au prix d'une diminution majeure de la prévalence d'examen positifs (environ 12% actuellement contre 30% dans les dernières décennies). Il convient surtout de noter que cette consommation de scanners, et augmentation des diagnostics posés, n'a pas eu d'impact sur la mortalité secondaire à l'EP.

L'objectif est donc, aujourd'hui, d'optimiser le recours à l'imagerie, en garantissant la sécurité pour nos patients. Pour ce faire, plusieurs stratégies ont été développées ces dernières années, par exemple : [1] l'adaptation du seuil de positivité des D-dimères à l'âge (âge x10) chez les patients de plus de 50 ans (ADJUST-PE) (2), [2] l'identification des patients à très faible PC ne justifiant aucun examen complémentaire par le score de PERC (3), [3] la simplification du score d'évaluation de la PC, combiné à des seuils de D-dimères adaptés selon les catégories de PC (YEARS) (4). Chacune de ces stratégies est basée sur une méthode différente d'évaluation de la probabilité clinique (PC), ce qui a priori en limite leur combinaison.

Récemment, le score 4-PEPS a été dérivé par une régression logistique dans l'objectif de proposer

un score unique combinant ces stratégies, et de permettre une optimisation de l'utilisation des données cliniques, du dosage des D-Dimères, et surtout de réduire le recours à l'imagerie en toute sécurité pour le patient (5). La régression et la validation interne ont été effectuées sur une cohorte de 11.066 patients suspects d'EP, suivies de deux validations externes rétrospectives réalisées sur des cohortes de 1.548 patients et 1.570 patients. Le score 4-PEPS comprend 13 variables et 4 niveaux de probabilités (tableau 1).

Tableau 1. Score 4-PEPS et son interprétation

Variables	Points
Âge <50 ans	-2
Âge 50-64 ans	-1
Pathologie respiratoire chronique	-1
FC <80/min	-1
Douleur thoracique et dyspnée	1
Sexe masculin	2
Œstrogène	2
Antécédents personnel de maladie thromboembolique	2
Malaise/ syncope	2
Immobilisation endéans 4 semaines	2
SpO2 <95%	3
Douleur mollet et/ou œdème unilatéral	3
EP est le diagnostic le plus probable	5

PC	Points	Exclusion de EP
Très faible	< 0	sans examen complémentaire
Faible	0 à 5	D-Dimères <1000µg/L
Intermédiaire	6 à 12	D-Dimères <500µg/L ou D-Dimères ajustés âge pour patients >50 ans
Forte	≥ 13	Angioscanner thoracique (sauf CI)

Comparé à la stratégie diagnostique actuelle, l'application de ce score dans les deux cohortes externes aurait permis une réduction de l'utilisation du scanner de 22% et 19% respectivement, avec des taux de faux négatifs de 0.65% et 0.85%. Parmi ces faux négatifs, aucun cas d'EP fatale ou d'EP hémodynamiquement instable.

Le score 4-PEPS a été comparé aux nouvelles stratégies récemment proposées, son application aurait permis une réduction du dosage de D-dimères de 21-23% et de 5-29% des examens d'imagerie.

La stratégie s'appuyant sur le score 4-PEPS semble réduire significativement le recours aux examens complémentaires, en maintenant la sécurité de la démarche diagnostique avec des taux de faux négatifs inférieurs aux 2% communément admis. Une validation prospective et interventionnelle est maintenant à réaliser afin de confirmer ces résultats.

L'implémentation de scores et de stratégies plus complexes peut trouver de l'aide dans des outils de support digitaux. Nul doute que les années à venir verront également arriver l'aide de l'intelligence artificielle pour guider notre démarche diagnostique.

Références

1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2019. doi/10.1093/eurheartj/ehz405
2. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy P-M, Verschuren F, Ghuisen A, *et al*. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*. 2014 Mar 19;311(11):1117–24.
3. Penalzoa A, Soulié C, Moumneh T, Delmez Q, Ghuisen A, El Kouri D, *et al*. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Haematol*. 2017 Dec;4(12):e615–21.
4. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, *et al*. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet*. 2017 15;390(10091):289–97.
5. Roy PM, Friou E, Germeau B, Douillet D, Kline J, Righini M, Le Gal G, Moumneh T, Penalzoa A. Derivation and validation of a 4-level clinical pretest probability score for suspected Pulmonary Embolism to safely decrease imaging testing: 4PEPS (4-level Pulmonary Embolism clinical Probability Score). *JAMA Cardiology* accepted December 2020. In press.

Plaidoyer pour l'enseignement de la nutrition clinique aux futurs médecins*

Jean-Paul Thissen¹, Anne Boucquiau², Nicolas Paquot³, Jean-Charles Preiser⁴

Advocacy for improvements in clinical nutrition training during the medical cursus

The knowledge of physicians in the field of nutrition mostly lags far behind the patients' expectations, without complying with official recommendations. However, poor-quality nutrition and diet represent the first cause of mortality worldwide. As a result of insufficient training and poor awareness, many physicians do not meet patients' expectations. Moreover, nutrition is often perceived as of low scientific value, thereby opening the area to numerous pseudo-scientific errancies. We advocate an overall improvement in nutrition training during the medical cursus, including transversal integration of nutritional insights into medical courses, in addition to the recognition of post-university training validated by academic authorities. A clarification of the roles and recognition of the competency framework are urgently required in order to further promote the professionalism of nutritional counselling.

KEY WORDS

Medical education, obesity, malnutrition, nutritionist, public health

Les connaissances des médecins en matière d'alimentation et de nutrition sont souvent en-deçà des attentes des patients et en décalage par rapport aux recommandations officielles. Pourtant, la mauvaise alimentation constitue la première cause de mortalité à l'échelle planétaire. Les attentes des patients sont importantes en matière de nutrition et le médecin y est mal préparé en raison d'une formation insuffisante. De plus, la nutrition est parfois perçue comme une matière peu scientifique, et la reconnaissance des compétences en nutrition est insuffisante, ouvrant le champ à des dérives pseudo-scientifiques. Nous plaçons pour une meilleure formation en nutrition dans le cursus des études médicales, notamment en intégrant les aspects nutritionnels de manière transversale au cours de la formation des futurs médecins, et pour la reconnaissance des cursus de formation post-universitaires validés par les autorités académiques. Une clarification des rôles et une reconnaissance des compétences sont urgentes afin de professionnaliser les conseils nutritionnels.

INTRODUCTION

La prise de conscience des enjeux d'une alimentation saine et équilibrée dans le grand public occasionne des interrogations posées aux médecins, lesquels sont souvent peu formés ou même peu sensibilisés à l'importance de la nutrition. Cet article a pour ambition de faire le point sur l'impact de la malnutrition (aspects quantitatifs par défaut/excès ou désordres qualitatifs) sur la santé publique, les attentes des patients, les connaissances médicales et l'offre actuelle en matière de conseils nutritionnels et alimentaires et de proposer des pistes d'amélioration.

* Cet article est publié conjointement en avril 2021 dans la Revue Médicale de Liège, Louvain Médical et la Revue Médicale de Bruxelles avec l'accord des Rédacteurs en Chefs

LA MAUVAISE ALIMENTATION CONSTITUE LA PREMIÈRE CAUSE DE MORTALITÉ À L'ÉCHELLE PLANÉTAIRE

Avec le tabac, la malnutrition au sens large est le principal facteur de risque des maladies non-transmissibles (1). Selon une enquête de 2017 réalisée dans 195 pays, publiée dans le Lancet en 2019, onze millions de décès sont attribuables chaque année à la malnutrition (2). En effet, les principales causes de morbi-mortalité à l'échelle planétaire sont en lien étroit avec l'alimentation. Parmi ces formes de malnutrition, l'obésité occupe une place de plus en plus importante (3).

La malnutrition est un facteur de risque modifiable. De nombreuses études interventionnelles (4) démontrent que l'adoption d'une alimentation saine prévient les événements cardiovasculaires, comme Lifestyle Heart Study (5), DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) Study (6), Predimed Study (7). Ainsi, une amélioration de la qualité de l'alimentation de 20 % est associée à une réduction de 8-17 % de la mortalité toutes causes confondues (8). Toutes ces études indiquent qu'une alimentation riche en fruits et légumes, en céréales complètes et pauvre en aliments ultra-transformés prévient efficacement les maladies cardiovasculaires et de nombreux cancers (9,10). Alors que toutes les recommandations officielles des sociétés relatives à diverses spécialités prônent l'alimentation comme un élément central dans un style de vie garant d'une bonne santé et comme la première ligne de traitement dans bon nombre d'affections (obésité, diabète, dyslipidémie, ...), force est de reconnaître que ces recommandations sont rarement traduites dans la pratique clinique des médecins. De même, les facteurs de risque de dénutrition et les critères diagnostiques de la dénutrition (11) sont peu connus, voire ignorés, alors que la présence d'une dénutrition diminue la tolérance et la réponse à de nombreux traitements, notamment en oncologie (chimio/radiothérapie, immunothérapie,...). En effet, les interventions nutritionnelles et leurs principes mêmes sont rarement intégrés dans la pratique médicale.

LES ATTENTES DES PATIENTS SONT IMPORTANTES EN MATIÈRE DE NUTRITION ET LE MÉDECIN Y EST MAL PRÉPARÉ

Le médecin est perçu par le patient comme un garant de sa bonne santé et, à ce titre, comme une source fiable d'informations en matière de nutrition et de diététique (12). Il est susceptible, en effet, d'influencer positivement les choix alimentaires (13). Ceci est d'autant plus vrai de nos jours où le patient est envahi par de nombreux messages sur l'alimentation, souvent contradictoires, dictés surtout par des impératifs financiers, et largement diffusés sur les réseaux sociaux et dans la presse «grand public», sous la pression de «pseudo-nutritionnistes». Les questions relatives à la nutrition sont probablement parmi les plus fréquentes de celles adressées au médecin, généraliste ou spécialiste.

Dans la pratique, le médecin est souvent mal à l'aise pour répondre aux attentes des patients en termes de nutrition (14). Alors que 70 % des cardiologues sont convaincus qu'ils peuvent jouer un rôle dans l'adoption d'une alimentation saine (15), 90 % d'entre eux reconnaissent qu'ils n'ont pas reçu une formation adéquate leur permettant de conseiller leurs patients (16). Seuls 14 % des assistants en médecine interne d'un centre américain se sentent à l'aise pour conseiller leurs patients dans le domaine de la nutrition (17). Les raisons en sont probablement multiples. Le manque de temps et de financement y contribue certainement, surtout dans un système de soins de santé qui donne la priorité à la médecine thérapeutique rémunérée à l'acte. Il n'est pas exclu que, dans certains cas, le médecin, en raison de son propre comportement, s'estime mal placé pour conseiller ses patients (18). En effet, l'adoption d'une hygiène de vie saine par le médecin est un excellent facteur prédictif des encouragements qu'il va prodiguer à son patient. Enfin, le manque de formation en nutrition clinique au cours du cursus universitaire des futurs médecins joue incontestablement un rôle. Les principaux intéressés le reconnaissent clairement.

Les futurs médecins sont en forte attente en matière de formation en nutrition (19,20). A l'entrée à l'université, 71 % considèrent la nutrition comme importante. Cette attente décroît au fur et à mesure de leur formation (manque de rentabilité, formation surtout axée sur le traitement plus que sur la prévention, manque d'intérêt des enseignants, ...) (21). A la sortie, moins de la moitié la juge encore pertinente (21,22). Ce chiffre tombe à 14 % une fois qu'ils sont dans la vie professionnelle active (17), sans doute parce qu'ils se sentent mal préparés pour une prise en charge nutritionnelle (23). Néanmoins, le besoin d'améliorer leurs connaissances en nutrition est illustré par le succès des formations complémentaires proposées, dont le contenu peut être très variable selon les organisateurs responsables. Une démarche est en cours pour obtenir une reconnaissance officielle de la compétence en nutrition destinée aux médecins qui ont réussi une formation reconnue par les autorités académiques.

LA FORMATION EN NUTRITION CLINIQUE DES FUTURS MÉDECINS EST DÉFICIENTE

En 1985 déjà, l'Académie des Sciences aux USA (National Academy of Sciences) recommandait, dans son rapport intitulé «Nutrition Education in US Medical Schools», un minimum de 25 heures de cours en nutrition durant le cursus, tandis que l'American Society of Clinical Nutrition prônait même un minimum de 44 heures ! Seules 27 % des facultés de médecine aux USA fournissent les 25 heures de formation en nutrition requises par la National Academy of Sciences (4,24). Le volume de formation est en moyenne de 19,6 heures, dont la majorité est délivrée dans les cours de sciences fondamentales (biochimie, physiologie, physiopathologie) (1^{ère} et deuxième années de formation préclinique), alors qu'il serait indispensable de former les étudiants à la nutrition également au cours de la formation

clinique (Master). Aux USA, seules 26 facultés de médecine sur 105 proposent un cours spécifique de nutrition aux futurs médecins (24).

Une enquête européenne, réalisée en 2017 dans 57 pays par l'European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), montre qu'une formation en nutrition est délivrée aux étudiants en médecine dans 73 % des universités, mais seulement obligatoire dans 55 % d'entre elles (25). Deux tiers des facultés de médecine reconnaissent, cependant, que le nombre d'heures données est trop faible. Ces chiffres confirment une enquête précédente (26). Une revue systématique de la littérature conclut que la nutrition n'est pas suffisamment intégrée dans la formation des médecins, quels que soient le pays et le stade de la formation médicale. Ce déficit de formation affecte les connaissances, les compétences et la confiance nécessaires à l'implémentation du soin nutritionnel dans la prise en charge du patient (27). Il existe, dès lors, un fossé entre la formation en nutrition fournie aux médecins et les connaissances et compétences nécessaires à des recommandations adaptées sur le plan nutritionnel. Ceci est particulièrement illustré dans la prise en charge de l'obésité (28).

De nombreux facteurs sont susceptibles d'expliquer le manque de formation en nutrition des médecins. Il faut reconnaître tout d'abord un manque d'intérêt et d'expertise en nutrition parmi les membres du corps académique, un manque d'enseignants en nutrition dans les facultés de médecine et un manque de collaboration des médecins avec les diététiciens dans les hôpitaux. Ceci a pour conséquence immédiate un enseignement de nutrition qui n'est pas perçu comme une priorité par la plupart des enseignants et un manque d'intégration de la nutrition dans la formation. Enfin, la pratique de la nutrition clinique est peu rémunératrice.

LA NUTRITION EST PARFOIS PERÇUE COMME UNE MATIÈRE PEU SCIENTIFIQUE

La nutrition éprouve, sans aucun doute, une certaine difficulté à se faire reconnaître comme une discipline scientifique à part entière. Son caractère, jugé moins rigoureux, pourrait résulter du fait que la majorité des recommandations est fondée sur le résultat d'études épidémiologiques observationnelles, et beaucoup plus rarement d'études interventionnelles qui constituent pourtant le «gold standard» de l'évaluation de la pratique médicale. Comme toutes les disciplines, la nutrition évolue par de constantes remises en question qui sont trop souvent perçues comme des contradictions par le grand public. D'autres disciplines cependant ont été l'objet de fracassantes remises en question (par exemple, bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque, antibiotiques pour l'ulcère gastroduodénal à *Helicobacter Pylori*, ...). Ensuite, la recherche en nutrition est globalement mal financée, même si de récentes découvertes (microbiote, chrono-nutrition,...) ont relancé l'intérêt des financements publics pour la recherche académique en nutrition fondamentale et, dans une moindre mesure,

clinique. En outre, les moyens financiers des industriels de la nutrition sont beaucoup plus faibles que ceux de l'industrie pharmaceutique et l'autorisation de mise sur le marché d'un produit alimentaire n'est pas soumise aux mêmes contraintes qu'un médicament. Il en résulte un manque d'investissement pour des études prospectives, contrôlées, randomisées dans le domaine de la nutrition. Enfin, comme manger est un acte commun à tous, chacun a une expérience à partager dans ce domaine et peut, dès lors, s'autoproclamer expert. Cependant, comme le déclarait Paul Vacca « Dans un monde où tout le monde se proclame expert, les véritables experts se reconnaîtront peut-être désormais aux choses qu'ils savent ne pas savoir » (Trends-Tendance avril 2020).

Il est pourtant capital que le médecin représente le premier conseiller du patient en matière de nutrition. En effet, si le médecin ne s'approprie pas ce domaine ou n'acquiert pas cette compétence, il laisse le champ libre à toutes les dérives et aux charlatans. Comme le mentionnait Jézabel Coupey-Soubeyran, « Lorsque la vulgarisation n'est pas ou plus le fait du chercheur, alors elle est abandonnée au professionnel lobbyiste, à des organes de pouvoir ou bien à l'expert autoproclamé ». Une étude récente a analysé les 100 ouvrages de nutrition destinés au grand public les plus vendus aux USA («top best sellers»). Sur 83 auteurs uniques, seuls 33 étaient titulaires d'un doctorat en sciences médicales (MD) ou biomédicales (PhD). Vingt-huit des auteurs étaient des cliniciens, trois étaient diététiciens et les autres avaient une formation très variable (coach, blogueurs, acteurs). Parmi les 20 auteurs qui revendiquaient une affiliation universitaire, celle-ci ne pouvait effectivement être vérifiée en ligne dans les répertoires des universités que pour sept d'entre eux (29).

COMMENT INTÉGRER LA FORMATION EN NUTRITION CLINIQUE DANS LE CURSUS MÉDICAL ?

Il faut reconnaître qu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus sur la méthode d'enseignement et le contenu de la formation à donner en nutrition clinique aux futurs médecins (30). Il nous semble que l'enseignement de la nutrition devrait être intégré verticalement dans le cursus, tant au niveau bachelier qu'au niveau master, parmi les cours existants pour éviter d'accroître la lourdeur du programme, déjà compacté avec la réforme des 6 ans. Ceci devrait permettre de conforter le rôle déterminant de la nutrition dans tous les aspects de la santé et de ne pas la considérer comme une discipline isolée. Pour atteindre cet objectif, plusieurs approches complémentaires sont possibles au fil du cursus universitaire des futurs médecins. Au niveau des baccalauréats, les notions de nutrition de base («basic nutrition») devraient être introduites dans les cours de sciences fondamentales (physiologie/biochimie, notamment). Au niveau des masters, le rôle de la nutrition devrait être mis en perspective dans la prévention («applied nutrition») et le traitement («clinical nutrition») des affections. Ceci peut s'envisager au travers des cours donnés par les enseignants de nutrition et des différentes spécialités. En effet, il s'agit d'un effort de

tous les enseignants et non seulement d'un enseignant spécifique de la nutrition. Ceci suppose donc que tous les enseignants soient convaincus du rôle transversal de la nutrition dans leur discipline. De cette façon, la nutrition peut être comprise comme un déterminant général de la santé plutôt que comme une discipline isolée. Les étudiants devraient être régulièrement en contact avec des médecins intégrant le soin nutritionnel dans leur pratique pour que celle-ci soit appliquée à la prise en charge de base du patient.

Parallèlement, un cours de nutrition spécifique, donné par un petit pool d'enseignants de la nutrition, devrait être inclus dans le programme de master. Ceci nécessite d'identifier un groupe d'enseignants volontaires pour assumer le rôle de mentor ou leader dans cette activité. De même, des cas cliniques de nutrition pourraient être présentés lors de cours cliniques afin de multiplier les mises en pratique de la nutrition clinique au lit du patient («learning by doing»). Une partie de cet enseignement pourrait se concevoir aussi en ligne, comme aux USA (31-34). En Europe, l'ESPEN a développé un programme similaire («Long Life Learning») qui peut être utilisé par les enseignants des facultés de médecine. Enfin, différentes universités aux USA ont développé en interne des programmes semblables.

Les objectifs et le contenu de la formation en nutrition clinique à prodiguer ont été définis par plusieurs sociétés scientifiques (35). En termes d'objectifs, le futur médecin devrait, selon l'ESPEN, connaître les principes scientifiques de base de la nutrition humaine, pouvoir reconnaître l'importance de la nutrition pour la promotion de la santé et la prévention comme le traitement des maladies, comprendre les problèmes liés à la nutrition aux niveaux de l'individu et de la population, fournir des conseils diététiques généraux à la population générale et aux patients et, enfin, identifier les patients à risque de malnutrition ou mal-nourris et savoir comment les traiter et quand les référer à un spécialiste en nutrition clinique (36). Selon ce document, la formation médicale devrait comporter l'enseignement des bases de la nutrition («basic nutrition») (aliments, nutriments, métabolisme, homéostasie énergétique, composition corporelle, ...), la nutrition appliquée à la santé publique («applied nutrition») (promotion de la santé et prévention des maladies par la nutrition), et la nutrition clinique («clinical nutrition»), qui recouvre les notions de besoins nutritionnels, évaluation nutritionnelle, diététique appliquée, nutrition artificielle, interactions médicamenteuses avec les aliments. En France, le Collège des Enseignants en Nutrition a publié un cours destiné à être enseigné dans les universités partenaires. Comme la nutrition est une science dynamique qui requiert une mise à jour régulière, des formations continues dans ce domaine devraient également être organisées.

Il est légitime de s'interroger sur le bien-fondé de former des médecins à la nutrition clinique alors que les diététiciens sont disponibles. Même si les diététiciens reçoivent une formation spécifique en nutrition et alimentation, qui justifie d'ailleurs que leur titre soit protégé, le rôle du médecin reste primordial. En effet, il est le mieux placé

pour identifier les problèmes nutritionnels et les intégrer dans l'histoire médicale globale du patient, pour savoir quand référer au diététicien et pour comprendre la prise en charge qui sera proposée en complément des éventuelles approches médicamenteuses. En outre, le médecin joue un rôle essentiel pour renforcer la bonne observance et l'*empowerment* du patient. Enfin, la complémentarité médecin/diététicien requiert un socle de connaissances et d'expertises communes. Le médecin ne doit pas tout savoir à propos de la nutrition, mais il doit savoir ce qu'il peut attendre des autres collègues paramédicaux, en l'occurrence des diététiciens.

QUE PEUT-ON ATTENDRE D'UNE MEILLEURE FORMATION EN NUTRITION DES MÉDECINS ?

Une meilleure formation en nutrition des médecins pourrait avoir des retombées positives à trois niveaux : individuel, sociétal et planétaire. A court terme, il est attendu que la prévention, l'identification précoce et le traitement des différentes formes de malnutrition (obésité, dénutrition, carences, ...), à l'origine de nombreuses maladies chroniques, soient améliorés, aboutissant à une meilleure santé globale des patients. A moyen terme, notre système de soins devrait être plus performant, avec une meilleure utilisation des ressources allouées à la santé, en favorisant la prévention, notamment nutritionnelle, des principales affections dont beaucoup entraînent des coûts élevés pour leur prise en charge par la société. Enfin, à plus long terme, le développement d'une alimentation saine et durable devrait aussi s'avérer bénéfique pour notre planète. En effet, la nécessité d'améliorer la qualité de l'apport alimentaire au niveau mondial pour une durabilité globale est inscrite dans les objectifs de développement de l'Organisation des Nations Unies (ONU) et de l'Accord de Paris («EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems») (37). Le médecin a donc un rôle à jouer dans cette transition vers une alimentation saine, non seulement pour la santé individuelle et collective, mais aussi pour la survie de la planète.

FORMATION POST-UNIVERSITAIRE

Dans plusieurs pays, en réponse aux demandes croissantes, des programmes de formation post-universitaire en nutrition clinique et/ou nutrition médicale accessible aux médecins, et parfois à d'autres professionnels de santé, ont vu le jour. En Fédération Wallonie-Bruxelles, les trois universités qui offrent une formation complète ont développé un Certificat interuniversitaire en Nutrition Clinique. Ce programme qui comprend 135 heures de cours magistral couvre tous les aspects de la nutrition humaine. L'enseignement est assuré par une large équipe d'experts reconnus du monde académique alliant pratique clinique et compétences théoriques et pédagogiques afin de garantir la qualité scientifique du programme. Le contenu, l'horaire et la pédagogie de cette formation ont été spécialement développés pour les médecins généralistes et spécialistes (reconnus ou en formation) engagés dans la vie socio-

professionnelle. La formation est interactive et est basée sur des méthodes pédagogiques participatives. Les étudiants échangent avec les intervenants et entre eux. La formation est un lieu de rencontres entre professionnels de disciplines différentes (médecine, agronomie, santé publique, diététique, etc.) qui, toutes, touchent à la nutrition. Quand bien même cette formation vient à point nommé pour répondre à un manque et combler les attentes de nos Consoeurs et Confrères, elle ne touche qu'un petit nombre d'entre eux. Dès lors, la mise sur pied de ce certificat ne doit pas nous dispenser de développer en amont une formation systématique en nutrition clinique pour tous les médecins.

CONCLUSION

Il est urgent d'assurer une meilleure formation en nutrition dans le cursus des études médicales, notamment en intégrant les aspects nutritionnels de manière transversale au cours de la formation des futurs médecins. Une clarification des rôles et une reconnaissance des compétences sont nécessaires en vue d'alerter le grand public et de le mettre en garde contre les récupérations et dérives pseudo-scientifiques. L'importance de cette thématique a été mise en exergue récemment par un avis circonstancié d'un Comité désigné par les deux Académies Royales de Médecine de Belgique (KAGB et ARMB) sur le rôle du diététicien, du médecin compétent en nutrition clinique et sur l'enseignement de la nutrition.

RÉFÉRENCES

1. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, *et al.* Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396:1223–49.
2. Afshin A, Sur PJ, Fay KA, Cornaby L, *et al.* Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019; 393:1958–72.
3. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, *et al.* Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017; 377:13–27.
4. Aspry KE, Van Horn L, Carson JAS, *et al.* American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; and Stroke Council. Medical nutrition education, training, and competencies to advance guideline-based diet counseling by physicians: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137:e821–41.
5. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, *et al.* Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA*. 1998; 280:2001–7.
6. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, *et al.* A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997; 336:1117–24.
7. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, *et al.* PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018; 378:e34.
8. Sotos-Prieto M, Bhupathiraju SN, Mattei J, *et al.* Association of changes in diet quality with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med*. 2017; 377:143–53.
9. Norat T, Scoccianti C, Boutron-Ruault MC, *et al.* European code against cancer 4th Edition: Diet and cancer. *Cancer Epidemiol*. 2015; 39 Suppl 1:S56–66.
10. Anderson AS, Key TJ, Norat T, *et al.* European Code against Cancer 4th Edition: Obesity, body fatness and cancer. *Cancer Epidemiol*. 2015; 39 Suppl 1:S34–45.
11. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, GLIM Core Leadership Committee, CLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019; 38:1–9.
12. Kushner RF. Barriers to providing nutrition counseling by physicians: a survey of primary care practitioners. *Prev Med*. 1995; 24:546–52.
13. Hiddink GJ, Hautvast JG, van Woerkum CM, *et al.* Consumers' expectations about nutrition guidance: the importance of primary care physicians. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65:1974S–79S.
14. Levine BS, Wigren MM, Chapman DS, *et al.* A national survey of attitudes and practices of primary-care physicians relating to nutrition: strategies for enhancing the use of clinical nutrition in medical practice. *Am J Clin Nutr*. 1993; 57:115–9.
15. Aggarwal M, Devries S, Freeman AM, *et al.* The deficit of nutrition education of physicians. *Am J Med*. 2018; 131:339–345.
16. Devries S, Agatston A, Aggarwal M, *et al.* A deficiency of nutrition education and practice in cardiology. *Am J Med*. 2017; 130:1298–305.
17. Vetter ML, Herring SJ, Sood M, *et al.* What do resident physicians know about nutrition? An evaluation of attitudes, self-perceived proficiency and knowledge. *J Am Coll Nutr*. 2008; 27:287–98.
18. Frank E, Wright EH, Serdula MK, *et al.* Personal and professional nutrition-related practices of US female physicians. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75:326–32.
19. Mihalynuk TV, Knopp RH, Scott CS, Coombs JB. Physician informational needs in providing nutritional guidance to patients. *Fam Med*. 2004; 36:722–6.
20. Jay M, Gillespie C, Ark T, *et al.* Do internists, pediatricians, and psychiatrists feel competent in obesity care?: using a needs assessment to drive curriculum design. *J Gen Intern Med*. 2008; 23:1066–70.
21. Weinsier RL, Boker JR, Morgan SL, *et al.* Cross-sectional study of nutrition knowledge and attitudes of medical students at three points in their medical training at 11 southeastern medical schools. *Am J Clin Nutr*. 1988; 48:1–6.
22. Spencer EH, Frank E, Elon LK, *et al.* Predictors of nutrition counseling behaviors and attitudes in US medical students. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84:655–662.
23. Frantz DJ, McClave SA, Hurt RT, *et al.* Cross-sectional study of U.S. interns' perceptions of clinical nutrition education. *J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40:529–35.
24. Adams KM, Kohlmeier M, Zeisel SH. Nutrition education in U.S. medical schools: latest update of a national survey. *Acad Med*. 2010; 85:1537–42.

25. Cuerda C, Schneider SM, Van Gossum A. Clinical nutrition education in medical schools: Results of an ESPEN survey. *Clin Nutr.* 2017; 36:915-6.
26. Chung M, van Buul VJ, Wilms E, *et al.* Nutrition education in European medical schools: results of an international survey. *Eur J Clin Nutr.* 2014; 68:844-6.
27. Crowley J, Ball L, Hiddink GJ. Nutrition in medical education: a systematic review. *Lancet Planetary Health.* 2019; 3:e379-89.
28. Butsch WS, Kushner RF, Alford S, Smolarz BG. Low priority of obesity education leads to lack of medical students' preparedness to effectively treat patients with obesity: results from the U.S. medical school obesity education curriculum benchmark study. *BMC Med Educ.* 2020; 20:23.
29. Marton RM, Wang X, Barabási A-L, Ioannidis JPA. Science, advocacy, and quackery in nutritional books: an analysis of conflicting advice and purported claims of nutritional best-sellers. *Palgrave Communications.* 2020; 6.
30. Dang TM, Maggio LA. Supporting the call to action: a review of nutrition educational interventions in the health professions literature and MedEdPORTAL. *Acad Med.* 2017; 92:403-16.
31. Adams KM, Kohlmeier M, Powell M, Zeisel SH. Nutrition in medicine: nutrition education for medical students and residents. *Nutr Clin Pract.* 2010; 25:471-80.
32. Hark LA. Lessons learned from nutrition curricular enhancements. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83:968S-70S.
33. Krebs NF, Primak LE. Comprehensive integration of nutrition into medical training. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83:945S-50S.
34. Lenders C, Gorman K, Milch H, *et al.* A novel nutrition medicine education model: the Boston University experience. *Adv Nutr.* 2013; 4:1-7.
35. Donini LM, Leonardi F, Rondanelli M, *et al.* The domains of human nutrition: the importance of nutrition education in academia and medical schools. *Front Nutr.* 2017; 4:2.
36. Cuerda C, Muscaritoli M, Donini LM, *et al.* Nutrition education in medical schools (NEMS). An ESPEN position paper. *Clin Nutr.* 2019; 38:969-74.
37. Willett W, Rockström J, Loken B, *et al.* Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet.* 2019; 393:447-92.

AFFILIATIONS

1. Unité d'Endocrinologie, Diabète et Nutrition, Faculté de Médecine, UCLouvain ; Service d'Endocrinologie et Nutrition, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, ORCID 0000-0001-9165-0364
2. Direction médicale de la Fondation contre le Cancer, Chaussée de Louvain, 479 - 1030 Bruxelles
3. Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, ULiège
4. Direction médicale, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB), ORCID 0000-0003-3163-0390

Responsables académiques du Certificat interuniversitaire en Nutrition clinique (CINC), un partenariat UCLouvain, ULiège, ULB.

CORRESPONDANCE

PR JEAN-PAUL THISSEN
 Cliniques Universitaires Saint-Luc
 Service d'Endocrinologie & Nutrition
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles
 jeanpaul.thissen@uclouvain.be

Prise en charge de la bactériurie asymptomatique : qui dépister et traiter ?

Colin Hannedou, Halil Yildiz, Jean Cyr Yombi

Management of asymptomatic bacteriuria: When to screen and when to treat?

Asymptomatic bacteriuria is defined as the presence of bacteria in the urine without any symptoms.

It is very common, especially in the elderly. Despite clear national and international clinical guidelines, asymptomatic bacteriuria is far too often associated with screening and treatment. This strategy proves to be costly and promotes bacterial resistance, while exposing patients to the numerous undesirable effects of antibiotics. Unless specific urinary tract symptoms are present, a urine culture is only required for pregnant women, recent kidney transplant recipients (< 1 month), and prior to any urological procedures that likely cause mucous bleeding. For elderly patients with or without cognitive impairment who haven't fallen or are confused, presenting with an otherwise asymptomatic bacteriuria, all infectious etiologies other than urinary causes must first be excluded before initiating any antibiotic therapy.

KEY WORDS

Asymptomatic bacteriuria, urinary tract infections

La bactériurie asymptomatique se définit comme la présence de bactérie dans les urines en l'absence de symptômes. Elle est très fréquente surtout chez les personnes âgées. En pratique courante, la bactériurie asymptomatique est encore trop souvent dépistée et traitée systématiquement au détriment des recommandations nationales et internationales bien établies. Cette attitude entraîne un surcout et expose le patient à des effets secondaires liés aux antibiotiques et au développement des résistances bactériennes. En dehors de plaintes urinaires spécifiques, une culture d'urine ne doit être réalisée que chez la femme enceinte, le greffé rénal récent (≤ 1 mois) et avant toute instrumentation des voies urinaires pouvant entraîner un saignement muqueux. Chez le patient âgé, avec présence ou non de troubles cognitifs, présentant une chute ou une confusion isolée qui présente une bactériurie, une étiologie infectieuse autre qu'urinaire doit être envisagée avant toute antibiothérapie.

What do we know about the topic?

Screening for bacteriuria is very common, yet it is not advised in many patients as long as symptoms are lacking. Most often, it is followed by an unjustified antibiotic prescription.

Que savons-nous à ce propos ?

La bactériurie asymptomatique est fréquente surtout chez la personne âgée. Chez la majorité des patients, un dépistage et traitement n'est pas indiqué. La prescription systématique d'antibiotique n'est pas recommandée et conduit à des effets secondaires et au développement de résistance.

What does this article bring up for us?

A short and practical indication as to when screening and treatment should be initiated in case of bacteriuria occurring in an asymptomatic patient is being provided.

Que nous apporte cet article ?

Cet article fait une synthèse claire des personnes asymptomatiques chez qui une bactériurie doit être recherchée et traitée.

INTRODUCTION

La Belgique est en 2018, le 7^{ème} consommateur d'antibiotiques en Europe dans la pratique ambulatoire (1). L'indication la plus fréquente d'antibiothérapie dans les maisons de repos, avec presque 50% des prescriptions, est l'infection urinaire. Et dans 55% des cas, il s'agit d'un traitement prophylactique (2).

La mise en évidence d'une bactérie lors d'une analyse d'urine entraîne souvent la prescription d'un traitement antibiotique. Limiter leur prescription aux patients avec bactériurie asymptomatique (BA) requérant réellement un traitement est une opportunité pour en diminuer la consommation.

On parle de bactériurie asymptomatique lorsqu'on cultive dans les urines une ou plusieurs espèces de bactéries avec un taux supérieur à 10⁵ CFU/mL, en l'absence de symptômes ou signes attribuables à une infection urinaire (dysurie, pollakiurie, urgences, douleur sus-pubienne ou des flancs). Cela avec ou sans la présence de pyurie (3).

De nombreuses sociétés scientifiques émettent des recommandations qui découragent le dépistage et le traitement de bactérie dans les urines chez les patients asymptomatiques (4-6). En effet, cette pratique engendre un surcout, l'émergence de résistance bactérienne et des risques liés à la prescription d'antibiotiques tel que des diarrhées à *Clostridium difficile* ou encore d'autres effets secondaires médicamenteux.

Historiquement, le dépistage et le traitement systématique de bactériurie peut s'expliquer par la crainte d'une insuffisance rénale chronique sur « pyélonéphrite chronique » imputée par le passé à des infections urinaires récidivantes. On sait depuis que la BA au long cours n'a pas de conséquence préjudiciable (7) et qu'il est illusoire d'espérer maintenir des urines stériles chez des patients à risque d'infection urinaire (8).

Par ailleurs, de nombreux patients sont porteurs transitoirement de bactéries dans leurs urines sans que cela ne porte à conséquences. Le portage urinaire de bactérie s'avère même être un facteur dans certains cas protecteur d'infection urinaire (9).

Jusqu'à 20% des femmes de plus de 80 ans ont une bactérie urinaire (7), 23 à 89% des patients réalisant des sondages intermittents et jusqu'à 100% de patient avec sonde urinaire à demeure (8).

DÉPISTAGE DE LA BACTÉRIURIE ASYMPTOMATIQUE

FEMME EN BONNE SANTÉ

En dehors de la grossesse, il n'est pas recommandé de dépister une bactériurie asymptomatique chez la femme.

Pour la femme enceinte, le traitement de la BA

diminue l'incidence de pyélonéphrite passant de 20 à 35% vers 1 à 4% (10). Le risque de prématurité et de bas poids à la naissance est une demie à deux-tiers de fois plus élevé chez les femmes avec BA (11). Dès lors, il est recommandé de dépister une bactériurie et de la traiter en conséquence. Un traitement aussi court que possible, idéalement, de 4 à 7 jours est recommandé. Il n'existe pas de recommandation vis-à-vis de la nécessité d'un contrôle du dépistage initialement négatif ou après traitement (3). Notons qu'une étude réalisée aux Pays-Bas estime qu'il est raisonnable de ne pas dépister la BA chez les femmes à faible risque de naissance prématurée ou d'infection urinaire compliquée (12).

PATIENT ÂGÉ

La présence de bactérie au niveau des urines est très souvent recherchée chez un patient âgé présentant un syndrome gériatrique tel qu'une chute ou un délirium. Pourtant il ne s'agit pas d'un symptôme urinaire en tant que tel et il n'existe pas de relation causale entre ces syndromes et une BA (3). Qu'il s'agisse d'un patient avec réduction de l'autonomie résidant en communauté, dans une maison de soins ou de repos ou d'un patient avec des troubles cognitifs, cette pratique est à proscrire.

Le traitement d'une bactériurie dans cette population ne réduit pas la mortalité et ne diminue pas le risque de sepsis subséquent (3). *A contrario*, il peut se compliquer de colite à *Clostridium difficile*, favoriser la résistance bactérienne et engendrer des effets secondaires médicamenteux.

Rappelons que en cas de sepsis (dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital, causée par une dysrégulation de l'hôte par rapport à l'infection) (13), sans point d'appel chez un patient gériatrique, la prise en charge classique reste la recherche d'un foyer autre qu'urinaire (surtout pulmonaire) et la mise en route d'une antibiothérapie à large spectre couvrant notamment les germes urinaires.

PATIENTS GREFFÉS

Chez le patient greffé rénal, précocement après la greffe, il existe possiblement une susceptibilité accrue aux complications dans le décours d'une infection urinaire. Le dépistage et traitement d'une BA est donc recommandé jusqu'à un mois après la greffe. Passé ce délai, il n'est plus conseillé car il ne prévient pas un éventuel rejet du greffon, altération de sa fonction ou encore une pyélonéphrite.

Pour les patients ayant bénéficié d'une greffe solide autre que rénale, il est bien établi qu'il n'y a pas lieu de dépister la BA (3).

LÉSIONS MÉDULLAIRES

Les patients avec une miction altérée par une lésion

médullaire présentent des symptômes différents par rapport à une infection urinaire classique. Il peut s'agir d'un malaise, de température isolée, d'une léthargie, d'une nouvelle incontinence ou de son aggravation, d'une majoration de la spasticité. Dans ce cas, la mise en évidence d'une bactérie dans les urines est à prendre en considération s'il n'existe pas d'autre foyer infectieux évident. Il est raisonnable de traiter le patient en conséquence (3).

En l'absence de symptômes, il est déconseillé de rechercher et de traiter une bactériurie qui in fine ne réussit à stériliser que transitoirement les urines et favorise l'apparition de résistance aux antibiotiques. Il est même possible que la présence d'une bactérie dans les urines soit un facteur protecteur d'infection urinaire chez ces patients (14).

PATIENTS AVEC SONDE URINAIRE

La formation d'un biofilm bactérien au niveau du matériel est inévitable. La mise en évidence d'une bactérie est fréquente dans cette population (3).

Qu'il s'agisse d'un patient porteur d'une sonde urinaire pour une courte (< 30 jours) ou une longue durée (à demeure), il est déconseillé d'obtenir une culture d'urine en l'absence de symptômes urinaires spécifiques. Les patients porteurs d'un cathéter sus-pubien sont inclus dans cette recommandation (3).

PATIENTS NEUTROPÉNIQUES

Les patients neutropéniques peuvent être divisés en deux catégories de risques (taux de neutrophiles < 100 cellules/mm³ et > 100 cellules/mm³). Il n'est pas clair si ses patients sont plus à risque d'infection urinaire. On peut raisonnablement considérer qu'il existe un faible risque si les neutrophiles restent supérieurs à 100 cellules/mm³, que la neutropénie dure moins de 7 jours et que le patient est cliniquement stable. Chez ces patients, il est raisonnable de considérer un risque infectieux faible et il n'existe pas d'évidence qui suggère une recherche de BA.

En ce qui concerne les patients à risque élevé, aucune recommandation ne peut être formulée car les preuves manquent (3).

PATIENT DIABÉTIQUE

Il n'est pas recommandé de dépister et de traiter la BA chez le patient diabétique (3).

LE PATIENT PÉDIATRIQUE

La BA est une entité peu commune chez les enfants, elle est de l'ordre de 1 à 3% chez les filles en bonne santé. Il est possible qu'une infection urinaire soit plus souvent précédée d'une BA dans cette population. Cependant, il n'y pas d'évidence qu'un traitement prévienne l'infection urinaire et que les

BA soient responsables de séquelles rénales. Dès lors, il n'est pas recommandé de dépister la BA chez les enfants (3).

LORS D'UNE CHIRURGIE

Chez le patient qui va bénéficier d'une chirurgie endo-urologique, il est bien établi qu'il faut dépister et traiter en conséquence la présence d'une bactérie au niveau des urines. Il existe un risque élevé de bactériémie (6,15%) en cas de BA et de traumatisme muqueux concomitant à la chirurgie (15). Un traitement par antibiothérapie-orientée à la sensibilité de la bactérie devra être administré 30 à 60 min avant le début de la procédure (3).

En cas de chirurgie élective non urologique ou de chirurgie urologique avec la mise en place d'une prothèse pénienne ou d'un sphincter artificiel il n'y a pas lieu de réaliser une culture d'urine. L'antibioprophylaxie peropératoire classique suffit.

TABLEAU 1. Principale indication et contre-indication au dépistage d'une bactériurie asymptomatique (BA)

Qui dépister	Qui ne pas dépister
Greffé rénal récent (< 1 mois)	Greffé (non rénal)
Femme enceinte	Diabétique
Bénéficiaire de chirurgie urologique avec risque de saignement muqueux	Neutropénique avec faible risque
	Asymptomatique avec sonde urinaire
	Enfant
	Lésion médullaire
	Patient âgé, confus ou non

TRAITEMENT

Le traitement de la BA devra être adapté à l'antibiogramme de la bactérie retrouvée lors de la culture urinaire.

La durée la plus courte possible sera favorisée :

- pour une chirurgie urologique, une dose unique 30 à 60 min avant le début de la procédure (3) ;
- chez la femme enceinte, un traitement par beta-lactamine, fosfomycine ou nitrofurantoïne pour 4 à 7 jours maximum (16) ;
- chez le greffé rénal récent, la durée exacte est incertaine, les experts recommandent 5 jours d'un traitement par amoxicilline, nitrofurantoïne ou ciprofloxacine (17).

SUIVI

Il n'existe pas de recommandation claire quant au suivi et à l'évaluation de la réponse au traitement d'une BA.

En ce qui concerne la femme enceinte, certains experts recommandent la réalisation d'une culture de contrôle à une semaine post-arrêt du traitement. S'il est positif, un nouveau traitement plus long ou avec un autre antibiotique est proposé (16).

RECOMMANDATION PRATIQUE

À l'exception des greffés rénaux récents (< 1 mois), des femmes enceintes et des patients bénéficiant d'une chirurgie endo-urologique et en l'absence de symptôme spécifique d'infection urinaire, il n'est pas recommandé de réaliser une culture urinaire à la recherche d'une bactérie.

RÉFÉRENCES

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA, annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2019. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2018>
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European long-term care facilities. April-May 2013. Stockholm: ECDC; 2014. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/point-prevalence-survey-healthcare-associated-infections-and-antimicrobial-use-2>
3. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. IDSA. 2019
4. Weiskopf J, Scott S. Asymptomatic bacteriuria, what are you treating? JAMA. Inter Med 175 : 344-5.
5. Kemper KJ, Avner ED. The case against screening urinalysis for asymptomatic bacteriuria in children. Am J Dis Child. 1992; 146: 343-346.
6. Juthani-Metha M. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infection in older adults. Clin Geriatr Med. 2007 ; 23(3): 585-594.
7. Bengtsson C, Bengtsson U, Björkelund C, Lincoln K, Sigurdsson JA. Bacteriuria in a population sample of women: 24-year follow-up study. Results from the prospective population-based study of women in Gothenburg, Sweden. Scand J Urol Nephrol. 1998 ; 32(4) : 284.
8. Nicolle LE, Mayhew WJ, Bryan L. Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly women. Am J Med. 1987 ; 83(1) : 27.
9. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? Clin Infect Dis. 2012 ; 55(6) : 771.
10. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, et al. Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis. 2005 ; 40 : 643-54.
11. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. Obstet Gynecol. 1989 ; 73(4) : 576.
12. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, De Miranda E, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2015 ; 15 : 1324-33.
13. Singer M, Deutschman C, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International JAMA. 2016 ; 23, 315(8) : 801-810.
14. Wullt B, Svanborg C. Deliberate Establishment of asymptomatic bacteriuria-a novel strategy to prevent recurrent UTI. Pathogens. 2016 ; 5(3) : 52.
15. Murphy DM, Stassen L, Carr ME, Gillespie WA, Cafferkey MT, Falkiner FR. Bacteraemia during prostatectomy and other transurethral operations: influence of timing of antibiotic administration. J Clin Pathol. 1984; 37 : 673-6.
16. https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-and-asymptomatic-bacteriuria-in-pregnancy?search=urinary-tract-infections-and-asymptomatic-bacteriuria-in-pregnancyAug&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
17. <https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-urinary-tract-infection-in-kidney-transplant-recipients>

AFFILIATIONS

Service de Médecine interne, pathologies infectieuses et tropicales, Cliniques universitaires Saint-Luc

CORRESPONDANCE

PR JEAN CYR YOMBI

Université catholique de Louvain

Cliniques universitaires Saint-Luc

Service de Médecine interne, pathologies infectieuses et tropicales

Avenue Hippocrate 10,

B-1200 Bruxelles

jean.yombi@uclouvain.be

Syndrome du ligament arqué médian (de Dunbar) : revue de la littérature sur une errance diagnostique des douleurs abdominales chroniques

Adam Abechri, Etienne Mael⁽¹⁾

Celiac axis compression (Dunbar) syndrome: literature review on a common misdiagnosis of patients with chronic abdominal pain

Median arcuate ligament syndrome (MALS), which is also known as Dunbar syndrome, is a rare congenital condition. This syndrome is due to celiac trunk (CT) compression by the median arcuate ligament of the diaphragm, which causes diffuse abdominal pain owing to organic ischemia and nerve compression. This anatomical variant affects 10 to 24% of the general population, whereas only a small proportion develop clinical symptoms. Due to lack of knowledge, this anatomical abnormality can lead to prejudicial diagnostic wandering of patients with chronic abdominal pain. This article offers a review of the literature on MALS: the paper discusses its anatomy and clinical features, while also detailing various useful diagnostic explorations. The report compares certain treatments and highlights relevant predictive factors for its management.

KEY WORDS

Median arcuate ligament syndrome, chronic abdominal pain, diagnosis, predictive factors, laparoscopy

Le syndrome du ligament arqué médian (SLAM), également appelé syndrome de Dunbar, est une pathologie congénitale rare. Elle consiste en une compression du tronc coeliaque (TC) par le ligament arqué médian du diaphragme, provoquant une douleur abdominale diffuse par ischémie organique ainsi qu'une compression nerveuse. Cette variante anatomique touche 10 à 24% de la population générale. Cependant, une faible proportion développe des symptômes. Par sa méconnaissance, cette anomalie anatomique peut constituer la cause d'une errance diagnostique dans le cadre de douleurs abdominales chroniques.

Cet article apporte une revue de la littérature sur le SLAM. Il évoque son anatomie, sa clinique, détaille les différentes explorations diagnostiques utiles. Il compare certains traitements et cite les facteurs prédictifs importants pour sa prise en charge.

INTRODUCTION

Le syndrome du ligament arqué médian (SLAM), également appelé syndrome de Dunbar, est une pathologie congénitale rare. Elle consiste en une compression du tronc coeliaque (TC) par le ligament arqué médian du diaphragme (LAM), provoquant une douleur abdominale diffuse par ischémie organique ainsi que compression nerveuse. Découvert en 1963 par Harjola, la première étude est publiée par Dunbar en 1965 (1). Malgré sa faible prévalence, cette pathologie peut être une cause de douleurs abdominales chroniques inexpliquées. Cet article explore l'anatomie régionale, la pathologie, la clinique, le diagnostic, les traitements et les facteurs prédictifs.

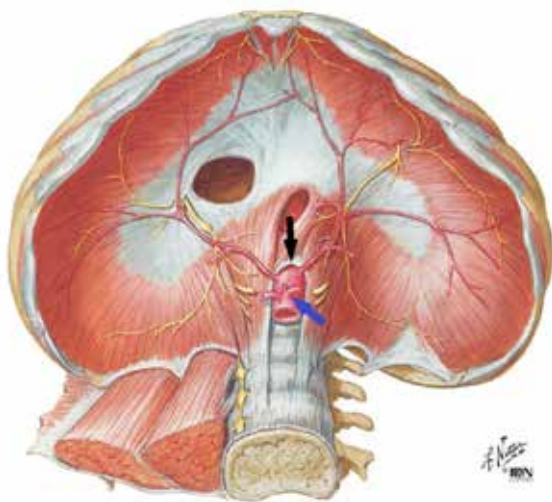
ANATOMIE

Le LAM est une structure anatomique appartenant au diaphragme (figure 1). Il sépare les deux piliers de ce dernier. Le LAM crée une arche avec les corps vertébraux adjacents ; le hiatus aortique. Dans ce dernier, passent l'aorte thoracique qui deviendra abdominale, la veine azygos et le canal thoracique.

Le TC est l'un des confluent les plus proximaux de l'aorte abdominale, situé en regard de T12. De cet endroit, partent différentes artères qui perfusent l'étage abdominal supérieur :

- l'artère gastrique gauche ;
- l'artère splénique ;
- l'artère hépatique commune.

FIGURE 1.



Dessin du diaphragme humain montrant le ligament arqué médian (flèche noire) et le tronc cœliaque (flèche bleue). Selon "Atlas d'anatomie humaine" par Franck. H Netter (2)

Sur le plan neurologique, le TC contient également des ganglions nerveux formant le plexus cœliaque. Ceux-ci sont des relais contenant trois types de fibres nerveuses. Des fibres sympathiques provenant des ganglions paravertébraux via les nerfs splanchniques thoraciques. Des fibres parasympathiques provenant du tronc vagal postérieur. Enfin, des fibres afférentes sensibles venant des différents viscères abdominaux, tels que l'estomac, le foie et le pancréas. Une communication avec les ganglions mésentériques permet la transmission d'informations nerveuses du rein, de l'intestin grêle et du côlon (2).

PATHOLOGIE

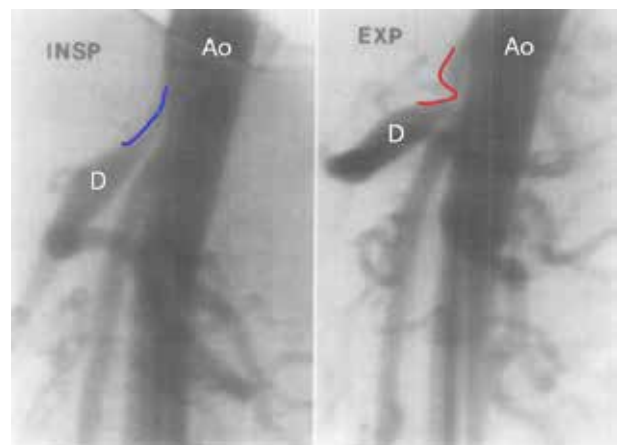
Le SLAM provoque une douleur abdominale diffuse. Deux causes possibles expliquent ce phénomène : d'une part la compression vasculaire avec ischémie organique et d'autre part la compression nerveuse avec l'apparition de douleurs neuropathiques.

Cette variante anatomique touche 10 à 24% de la population générale, préférentiellement le sexe féminin (4/1). L'âge moyen serait de 32 ans (3). Cependant, une faible proportion développe des douleurs abdominales. Le SLAM fut initialement décrit en 1963 par Harjola, et Dunbar sera le premier à effectuer une étude clinique en 1965 (1).

En 1971, Linder *et al* publièrent une étude d'autopsie sur la variabilité anatomique du LAM chez 75 spécimens. 33% d'entre eux présentaient un tronc cœliaque au même niveau, voire supérieur au LAM. Les auteurs arrivèrent à la conclusion suivante : la position anormalement caudale du LAM est plus probable que l'inverse. Le plexus cœliaque, composé de fibres nerveuse et d'un tissu fibreux, forme une armature imposante et peut, à lui seul, constituer un facteur de risque de compression. L'athérosclérose du tronc cœliaque peut être à l'origine du bruit auscultatoire en clinique. Les auteurs considèrent également le morphotype comme facteur de risque. En effet, les individus mésomorphes (patient avec une masse musculaire développée et une silhouette en "V") et endomorphes (patients aux formes rondes avec un bassin élargi et un métabolisme lent) sont plus susceptibles de détenir cette anomalie anatomique que les individus ectomorphes (grands minces au métabolisme rapide avec peu de masse grasse) (4).

La littérature évoque également un lien mécanique entre le degré de compression et le cycle respiratoire. En 1973, Reuter *et al* ont mis en évidence ce phénomène. Ils ont constaté que le TC et le LAM s'éloignent à l'inspiration profonde et se rapprochent à l'expiration, majorant la sténose (5) (figure 2).

FIGURE 2.



Vue par angiographie du TC lors des cycles respiratoires. La compression et l'angulation du TC sont majorées à l'expiration (trait rouge) par rapport à l'inspiration (trait bleu). Une dilatation post-sténotique (D) est également présente à l'expiration. (Ao: aorte, INSP: inspiration, EXP: expiration) Selon l'article de LM. Reilly et AD. Ammar : "Late results following operative repair for celiac artery compression syndrome" (18)

Le SLAM développe au long terme différentes complications liées à la compression vasculaire prolongée. Cette dernière peut notamment provoquer un remaniement tissulaire. D'un point de vue histologique, une compression chronique du LAM modifie la conformation de la paroi du tronc cœliaque. En effet, des études ont mis en évidence une désorganisation de la média et de l'adventice ainsi qu'une hyperplasie intimale avec une prolifération de muscle lisse et de fibres élastiques anormales. Tout ceci aggrave le degré d'occlusion d'un SLAM (6). Comme autre complication du SLAM, l'anévrisme post-sténotique a été décrit dans une cohorte rétrospective de 23 patients atteints de SLAM. 11 patients (48%) ont développé un anévrisme artériel, contre 0.1 à 2% dans la population générale. Parmi ces patients, 73% ont développé une maladie anévrismale au niveau pancréatico-duodénal (7).

Sur le plan neurologique, une compression des ganglions cœliaques peut provoquer une surstimulation des fibres nerveuses et développer des douleurs neuropathiques (8).

CLINIQUE

Le SLAM est symptomatique dans une faible proportion des patients atteints de ce conflit anatomique. Les douleurs abdominales incessantes sont à la fois provoquées par une ischémie viscérale ainsi que par une compression nerveuse. La forme clinique la plus fréquente se décrit par une triade symptomatique :

- douleur abdominale post-prandiale ;
- perte de poids ;
- bruit auscultatoire suite à la sténose artérielle (35% des patients symptomatiques).

D'autres symptômes peuvent apparaître tels que des nausées- vomissements, de la diarrhée, de la fatigue et une intolérance à l'effort physique. Les patients sont souvent des jeunes femmes de 30 à 50 ans qui ont subi de multiples explorations médicales pour leurs douleurs abdominales (8).

Malgré sa faible prévalence, une errance diagnostique peut apparaître dans le cadre de douleurs chroniques. L'intégration de cette pathologie dans un diagnostic d'exclusion est donc intéressante.

DIAGNOSTIC

Il existe différents examens diagnostiques permettant la mise en évidence de cette anomalie anatomique. Nous évoquons ici essentiellement la technique iconographique, l'angiographie ainsi que la tonométrie.

L'échographie duplex (DUS) est l'examen le plus performant en première ligne afin d'identifier la compression du tronc cœliaque. Ce type

d'échographie étudie la vitesse du flux dans les vaisseaux ainsi que leurs structures. Le terme "Duplex" se réfère à l'association du mode B, qui étudie la structure du vaisseau en question, au mode Doppler qui évalue sa vitesse du flux (9).

Cet examen de première ligne est notamment non invasif, non irradiant et peu onéreux. Il offre également des images dynamiques en temps réel. Par contre, il dépend de l'expérience de l'opérateur. Dans une étude rétrospective réalisée par Gruber et al, ont été mis en évidence la sensibilité et spécificité de cet examen. Parmi les patients avec des antécédents de SLAM, six d'entre eux présentaient un tableau clinique chronique et une confirmation par angiographie de SLAM. 100% de ces derniers présentaient une angulation du tronc cœliaque de plus de 50°, contre 40% des volontaires du groupe contrôle. Cet article met également en évidence la différence de vélocité systolique maximale (PSV) entre ces deux groupes. En effet, la sténose provoque une augmentation de débit distal transformant un flux laminaire en un flux turbulent (10). Ainsi, la PSV à l'expiration est plus élevée chez les patients atteints du SLAM (425 ± 130.1 cm/s) que le groupe contrôle (209.9 ± 80.1 cm/s). Les auteurs concluent leur étude en affirmant que la combinaison d'une déviation de plus de 50° (figure 3) du tronc cœliaque avec une PSV de plus de 350 cm/s confèrent une sensibilité de 83%, une spécificité de 100% et une valeur prédictive positive de 100%. Notons néanmoins des données basées sur un nombre faible de candidat (11).

FIGURE 3.

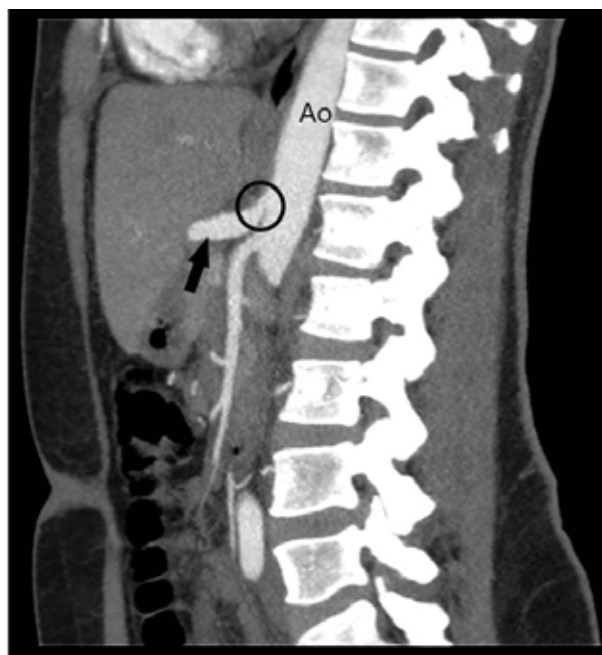


Image échographique d'une angulation artérielle du TC à 80° chez une patiente de 21 ans en expiration atteinte du SLAM. Selon l'article de H. Gruber et S. Peer : "Ultrasound of the median arcuate ligament syndrome: a new approach to diagnosis" (11)

L'angiographie par tomodensitométrie (CTA) est une alternative légèrement plus invasive. Elle permet notamment de localiser une occlusion artérielle et d'en faire un diagnostic différentiel. En effet, cet examen d'imagerie oriente le diagnostic par la mise

en évidence d'un rétrécissement du tronc cœliaque avec l'apparence d'un crochet ("hooking"). Par conséquent, ces caractéristiques permettent de distinguer le SLAM d'une athérosclérose. La forme tridimensionnelle (3D) permet d'apprécier le degré d'angulation du TC par rapport à l'aorte abdominale. La CTA est fortement recommandée par la Société Européenne de la Chirurgie Vasculaire (ESVS) dans le cadre d'une suspicion d'ischémie mésentérique chronique (1) (figure 4).

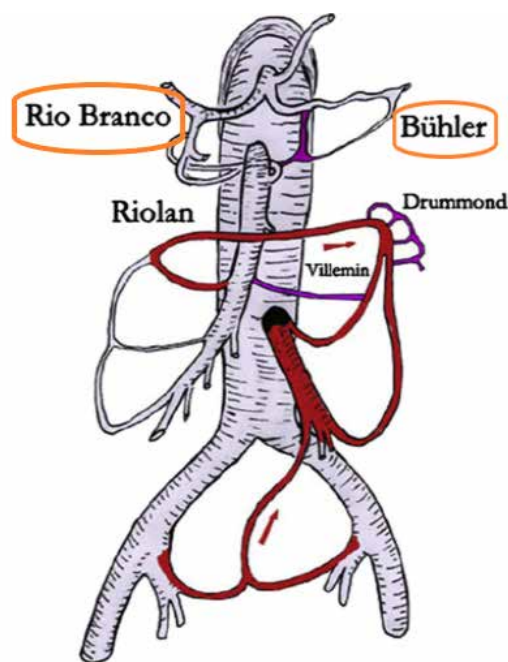
FIGURE 4.



Sténose du tronc cœliaque (cercle noir) et dilatation post-sténotique (flèche noire) par angio-tomodensitométrie (Ao : aorte). Selon l'article de A. Kuruvilla, G. Murtaza : "Median arcuate ligament syndrome: it is not always gastritis" (8)

La CTA permet également d'apprécier le système de collatéralisation en lien avec le tronc cœliaque. D'un point de vue anatomique, il existe une vicariance entre le TC et l'artère mésentérique supérieure notamment par le biais de l'arcade pancréatico-duodénale (Rio Branco) (figure 5). Il semblerait que la présence ou non de collatéralité dans le cadre de SLAM pourrait impacter la convalescence post-opératoire. En effet, van Petersen *et al* ont réalisé une analyse rétrospective de 129 patients atteints du SLAM, diagnostiqué cliniquement ou radiologiquement. Tous ont été traités chirurgicalement par une technique rétro-péritonéale ou laparoscopique. Parmi ces patients, certains possédaient des collatérales en préopératoire. Les auteurs décrivent une récupération clinique optimale de 81% chez les patients dépourvus de collatérales (grade 0) et 89% chez les patients avec peu de collatérales (grade 1). Par contre, ceux ayant développé plusieurs collatérales (grade 2), ont une récupération post-opératoire médiocre (52%).

FIGURE 5.



Système de collatérales en cas d'occlusion artérielle du TC. {19} (Rio Branco : arcade pancréatico-duodénale, arcade de Bühler : anastomose embryonnaire persistante dans 1-4% des individus (20)). Dessin selon European Journal of Vascular and Endovascular Surgery : "Management of the Diseases of Mesenteric Arteries and Veins"

Ainsi, cet article conclut que les patients présentant plusieurs collatérales ont une probabilité mitigée d'évoluer vers une récupération clinique optimale, après chirurgie. Ils suggèrent notamment de contre-indiquer l'opération chez ces patients. Cependant, ils considèrent que cette restriction mérite une confirmation par le biais d'études prospectives (12).

Notons que l'angiographie par résonance magnétique (angio-IRM) est également utilisée. Bien que non irradiant, cet examen requiert de longs délais d'attente.

La tonométrie gastrique à l'effort (GET) consiste en l'introduction d'une sonde nasopharyngée avec ballonnet intragastrique perméable aux gaz. La GET capte la pression partielle en dioxyde de carbone (P_{CO_2}) présente dans la lumière gastrique. Une augmentation de la P_{CO_2} indique une ischémie tissulaire, en l'occurrence gastrique. Elle est mise en relation avec la P_{CO_2} artérielle. Une inhibition d'acidité gastrique est nécessaire afin de ne pas biaiser le différentiel de pression. Cet examen pourrait être prometteur à visée diagnostique mais aussi dans le cadre du suivi post-opératoire du SLAM. Une étude prospective hollandaise, menée par Mensink *et al*, a démontré l'efficacité de la GET. 43 patients symptomatiques ont été retenus dans cette étude, après mise en évidence d'une sténose du TC à l'angiographie (*Digital Subtraction Angiography*). Parmi ceux-ci, 29 personnes détenaient une GET

positive préopératoire et ont été opérées. 24 ont été libérées de leurs symptômes, et ont récupéré une normalisation, voire une amélioration des valeurs de la GET postopératoire. Les 5 autres patients ont gardé leurs symptômes, et ainsi une ischémie gastrique confirmée par la GET post-chirurgicale. En conclusion, les auteurs ont cherché à démontrer qu'une compression significative du TC provoque une ischémie gastrique. Ils ont également mis en évidence l'efficacité de la tonométrie gastrique, comme outil diagnostique, ainsi que comme moyen de suivi de l'ischémie gastrique dans le cadre du SLAM. Ils déplorent, néanmoins, l'impact limité de cet examen en clinique (13).

TRAITEMENT

TRAITEMENT NON CHIRURGICAL

Une des causes de douleurs associées au SLAM est la douleur neuropathique par compression du plexus coeliaque, réseau nerveux détenant des fibres afférentes, sympathiques et parasympathiques. Le bloc du plexus coeliaque (CPB) consiste en une injection de lidocaïne à ce niveau. Il pourrait avoir une utilité d'un point de vue diagnostique, prédictif mais également antalgique préopératoire. Un article de *Sun et al*, paru dans une revue d'anesthésie, rapporte un cas de SLAM après investigation approfondie, chez qui un CPB a été effectué. La patiente était sous patch de fentanyl (25µg), une équivalence de dose morphinique de 100mg. Un abord postérieur trans-aortique percutané a été préféré pour la CPB avec un repérage fluoroscopique. Par la suite, la douleur aurait réduit de 90% et la dose de fentanyl et équivalence morphinique seraient passées respectivement à 12µg et 30mg (14).

Une autre analyse rétrospective de 5 patients ayant reçu un CPB préopératoire a mis en évidence une résolution des douleurs post-opératoires dans 80% des cas (4 patients) (15).

Ainsi, une réponse positive du CPB pourrait être un indicateur prédictif positif préopératoire pour une convalescence optimale. L'effet sympatholytique améliore le débit sanguin distal et pourrait expliquer ce changement clinique. Cependant, une étude à large spectre est nécessaire afin de confirmer cette possibilité.

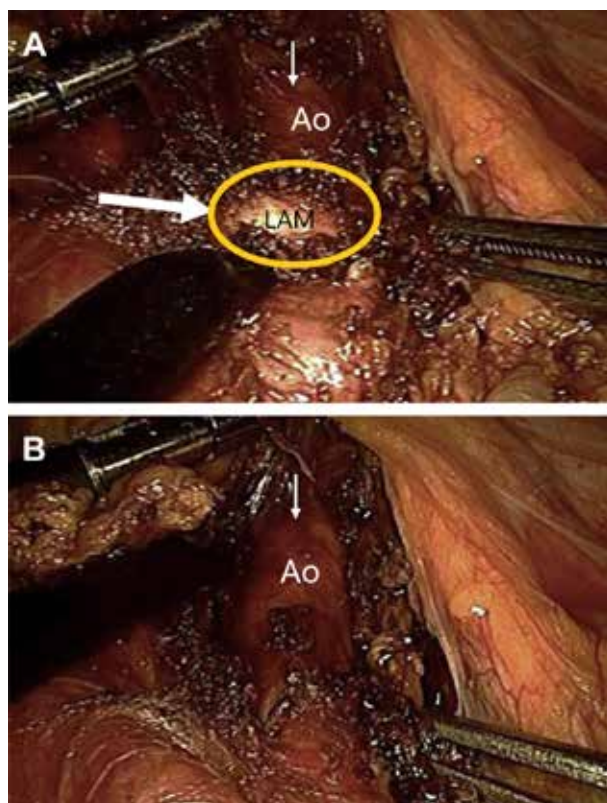
TRAITEMENT CHIRURGICAL

Pour la plupart des patients symptomatiques atteints de SLAM, une intervention chirurgicale est le traitement de choix. Elle consiste en une décompression du TC par section du LAM afin d'optimiser le flux sanguin. Il existe différents types de chirurgie, ayant chacun des avantages et des inconvénients :

- la chirurgie laparoscopique ;
- la chirurgie endovasculaire ;
- la chirurgie robotique ;
- la chirurgie par laparotomie de la ligne blanche, ou rétropéritonéale (non évoquée dans cet article).

La chirurgie laparoscopique, pratiquée quotidiennement, a pour avantage d'être à invasion minime. Cette opération consiste en une exposition de la cavité péritonéale au moyen de trocars par lesquels passent une caméra et des instruments chirurgicaux afin de sectionner le LAM et ainsi décompresser le TC (figure 6).

FIGURE 6.



Vue coelioscopique du LAM (grande flèche et cercle jaune) en regard de l'aorte abdominale (petite flèche) avant décompression (A) et après décompression (B) (Ao : Aorte, LAM : Ligament Arqué Médian). Selon P. Walker et BM Smithers : "Outcome predictors in median arcuate ligament syndrome" (17)

Elle permet au patient une meilleure récupération, une faible douleur post-opératoire, une durée d'hospitalisation raccourcie, une perte sanguine minime, une diminution du risque infectieux ainsi que de petites cicatrices. Pour le chirurgien, la coelioscopie permet une bonne exposition sur le site opératoire. Selon une revue de la littérature de *Romero et al* sur l'utilité de la laparoscopie pour un SLAM, seulement 4,2% de reconversion en laparotomie, 85,3% de résolution des symptômes et aucun décès rapporté. L'avantage de la laparoscopie

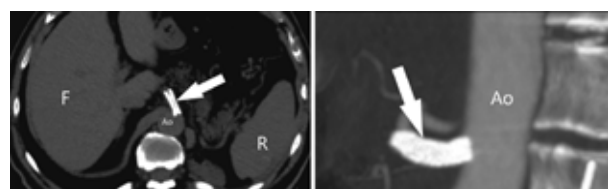
est la courte durée opératoire (136 minutes en moyenne) et d'hospitalisation (3.8 jours) (3).

Cependant, il existe également des inconvénients à cette voie d'abord :

- risque de léser l'aorte abdominale (mobilité limitée du chirurgien) ;
- risque de résection incomplète ;
- hémostase limitée en cas d'hémorragie.

La chirurgie endovasculaire est une intervention endoluminale servant à ôter un obstacle et lutter contre la sténose d'un vaisseau. Dans le cadre du SLAM, cette intervention pourrait avoir un impact sur la sténose du tronc cœliaque, notamment due à l'hyperplasie intimale. L'angioplastie percutanée, avec endoprothèse, a peu de chance d'aboutir à une résolution du syndrome de Dunbar. Par contre, elle pourrait constituer un traitement complémentaire en cas de resténose après chirurgie de décompression (3) (figure 7). Cependant, une anti-agrégation plaquettaire sera nécessaire, généralement double durant un mois puis simple ad vitam.

FIGURE 7.



Coupe transversale par tomodensitométrie d'une endoprothèse cœliaque (flèche blanche) par angioplastie après chirurgie de décompression. (F : Foie, R : Rate, Ao : Aorte). CopyRight de Edizioni Minerva Medica depuis Int Angiol, 2019; 38(6): 474–83 (3)

La chirurgie laparoscopique robotique est une chirurgie laparoscopique où le chirurgien opère à distance en commandant des bras articulés. Concernant le SLAM, une étude comparative de 16 patients entre la chirurgie laparoscopique classique (12 patients) et robotique (4 patients) a été réalisée par Do *et al.* (16). D'après cet article, la chirurgie robotique apporte une image 3D, une précision du geste chirurgical permettant un travail plus méticuleux avec les avantages de la chirurgie laparoscopique tels qu'un raccourcissement de la durée d'hospitalisation et une diminution de la morbidité périopératoire par rapport à la laparotomie. Au vu de la rareté de cette pathologie, peu de données sur la chirurgie robotique du SLAM sont disponibles.

FACTEURS PRÉDICTIFS DU TRAITEMENT

Certains patients demeurent symptomatiques en post-opératoire. Il est donc indispensable d'établir des facteurs prédictifs de chaque patient afin d'évaluer les indications opératoires.

Dans une étude rétrospective menée par Walker *et al.*, ont été mis en évidence différentes présentations cliniques ayant un impact prédictif sur la convalescence post-opératoire. En effet, sur une série de 43 patients opérés, la présence d'une douleur abdominale à l'effort en préopératoire a démontré un bon résultat clinique après chirurgie. Par contre, une faible amélioration clinique post-opératoire a été décrite dans le cadre de vomissements ou des douleurs abdominales spontanées préopératoires (17).

Selon Reilly *et al.* sur une série rétrospective de 44 patients, différentes corrélations cliniques ont été établies dans le cadre d'une récupération à long terme. Selon cette étude, certaines caractéristiques constituent des facteurs prédictifs favorables (FPF) et défavorables (FPD) au long terme (18).

FPF	FPD
Genre féminin	Antécédents psychiatriques ou d'abus d'alcool
Perte de poids > 9kg	Perte de poids < 9kg
Douleur post-prandiale	Douleurs atypiques avec rémission
Âge de 40 à 60 ans	Âge > 60 ans
Dilatation post-sténotique à l'angiographie ou présence de collatérales *	

* notons que cette donnée est en contradiction avec l'étude menée par van Petersen *et al.*, citée ci-dessus

CONCLUSION

Le syndrome du ligament arqué médian est une pathologie congénitale rare présente chez 10 à 24% de la population générale dont 1% devient symptomatique. Ainsi, face à des douleurs abdominales chroniques inexpliquées après multiples explorations, le SLAM doit intégrer un diagnostic d'exclusion. Bien que rare, sa méconnaissance peut mener à une errance diagnostique. La DUS et la CTA constituent les meilleurs examens pour sa mise en évidence tandis que la GET pourrait faire partie du suivi. L'intervention chirurgicale de décompression n'améliore pas toujours la clinique du patient. Par conséquent, il est important d'établir les facteurs prédictifs positifs afin d'anticiper une résolution totale ou partielle de la symptomatologie après chirurgie.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Le SLAM doit être évoqué face à des douleurs abdominales chroniques inexpliquées chez une femme de 30-40 ans souffrant d'une perte de poids, des nausées-vomissements et des douleurs majorées à l'effort. Le diagnostic se fait par la DUS et/ou la CTA. La présence de facteurs prédictifs positifs oriente vers un traitement chirurgical optimal.

CONFLIT D'INTERÊT

Les auteurs attestent n'avoir aucun conflit d'intérêt dans cet article

RÉFÉRENCES

1. Goodall R, Langridge B, Onida S *et al*: Median arcuate ligament syndrome. *J Vasc Surg*, 2020; 71(6): 2170–76
2. Netter, Franck H (2011). *Atlas of Human Anatomy*. Elsevier Masson, Philadelphie, 2011, 5e édition.
3. San Norberto EM, Romero A, Fidalgo-Domingos LA *et al*: Laparoscopic treatment of median arcuate ligament syndrome: A systematic review. *Int Angiol*, 2019; 38(6): 474–83.
4. Lindner HH, Kemprud E. A clinicoanatomical study of the arcuate ligament of the diaphragm. *Arch Surg* 1971;103: 600–5.
5. Reuter SR, Bernstein EF. The anatomic basis for respiratory variation in median arcuate ligament compression of the celiac artery. *Surgery* 1973;73:381–5.
6. Bech FR. Celiac artery compression syndromes. *Surg Clin North Am* 1997;77:409–24.
7. Nasr LA, Faraj WG, Al-Kutoubi A, Hamady M, Khalifeh M, Hallal A *et al*. Median arcuate ligament syndrome: a single-center experience with 23 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017;40:664–70.
8. A. Kuruvilla, G. Murtaza, A. Cheema, H.M.S. Arshad. Median arcuate ligament syndrome: it is not always gastritis. *J. Invest. Med. High Impact Case Rep.* 5 (3) (2017), 2324709617728750.
9. <https://stanfordhealthcare.org/medical-tests/u/ultrasound/procedures/duplex-ultrasound.html>
10. <https://radiopaedia.org/articles/peak-systolic-velocity-doppler-ultrasound>
11. Gruber H, Loizides A, Peer S, Gruber I. Ultrasound of the median arcuate ligament syndrome: a new approach to diagnosis. *Med Ultrason* 2012;14:5–9.
12. van Petersen AS, Kolkman JJ, Gerrits DG, van der Palen J, Zeebregts CJ, Geelgerken RH *et al*. Clinical significance of mesenteric arterial collateral circulation in patients with celiac artery compression syndrome. *J Vasc Surg* 2017;65: 1366–74.
13. Mensink PB, van Petersen AS, Kolkman JJ, Otte JA, Huisman AB, Geelkerken RH. Gastric exercise tonometry: the key investigation in patients with suspected celiac artery compression syndrome. *J Vasc Surg* 2006;44:277–81.
14. Zhuo Sun, David A. Fritz, S. Turner, David M. Hardy, Steffen E. Meiler *et al*. Celiac Plexus Block as a Predictor of Surgical Outcome for Sympathetically Mediated Abdominal Pain in a Case of Suspected Median Arcuate Ligament Syndrome : A Case Report. *Anesthesia & Analgesia Practice*. 2018;11(3):76–78.
15. Weber JM, Boules M, Fong K, Abraham B, Bena J, El-Hayek K, *et al*. Median arcuate ligament syndrome is not a vascular disease. *Ann Vasc Surg* 2016;30:22–7.
16. Do MV, Smith TA, Bazan HA, Sternbergh WC 3rd, Abbas AE, Richardson WS. Laparoscopic versus robot-assisted surgery for median arcuate ligament syndrome. *Surg Endosc* 2013;27:4060–6.
17. Ho KK, Walker P, Smithers BM, Foster W, Nathanson L, O'Rourke N, *et al*. Outcome predictors in median arcuate ligament syndrome. *J Vasc Surg* 2017;65:1745–52.
18. Reilly LM, Ammar AD, Stoney RJ, Ehrenfeld WK. Late results following operative repair for celiac artery compression syndrome. *J Vasc Surg* 1985;2:79–91.
19. [https://www.ejves.com/article/S1078-5884\(17\)30058-8/fulltext](https://www.ejves.com/article/S1078-5884(17)30058-8/fulltext)
20. <https://radiopaedia.org/articles/arc-of-buhler>

AFFILIATIONS

1. Cliniques du Sud Luxembourg – Vivalia, Chirurgie Générale, B-6700 Arlon etienne.mauel@vivalia.be

CORRESPONDANCE

DR. ADAM ABECHRI
Cliniques du Sud Luxembourg - Vivalia
Service de chirurgie générale
Rue des Déportés 137
B- 6700 Arlon
adam.abechri@hotmail.com

L'approche médico-psycho-sociale systémique de la violence

Olivier Kabangu, Emmanuel de Becker⁽¹⁾

A systemic psychosocial medical approach to violence

A difficulty for professionals in regular contact with psychic suffering often lies in the multiple repercussions of the situations encountered. Indeed, medico-psycho-social situations, which are usually worrying, exert a violent potential impact. Violence can be expressed in a noisy way or more insidiously, and on the societal level, as well. The systemic approach and its holistic declination provide relevant avenues of management. This contribution recalls the precise functions of this systemic approach, emphasizing the concepts of belonging and disengagement, while providing among other things a most original medium: the belonging program.

KEY WORDS

Violence, systemic, psychiatry, membership, mandate

Une difficulté pour les professionnels en contact avec la souffrance psychique réside régulièrement dans les multiples retentissements des situations rencontrées. En effet, les situations médico-psycho-sociales, habituellement préoccupantes, comportent un potentiel violent. La violence peut s'exprimer de manière bruyante ou plus insidieusement, et plus loin, sur le plan sociétal. L'approche systémique et son abord global donne des pistes de prise en charge pertinentes. Cette contribution rappelle les fondements de cette approche tout en mettant l'accent sur les concepts d'appartenance et de désappartenance, à travers entre autres un média original, « l'appartenançogramme ».

INTRODUCTION

Cette contribution propose d'aborder les situations de violence sous l'angle systémique d'une approche médico-psycho-sociale. La finalité vise à prendre en compte un maximum d'éléments qui pourraient entraîner la symptomatologie constatée par le clinicien, ceci afin de saisir le sens que celle-ci renferme. Sur un autre plan, il s'agit de prévenir les violences rencontrées par les soignants. Dans un premier temps, nous resituons la psychiatrie dans le champ scientifique afin de montrer d'une part la place particulière de cette spécialité et d'autre part le défi que les situations complexes d'auto ou d'hétéro-agressivité peuvent représenter. À la lumière de vignettes cliniques, nous développons ensuite la pensée systémique comme grille de lecture facilitant l'analyse des situations, leur compréhension ainsi que certaines pistes concrètes de réponse à apporter. L'accent est mis sur les concepts d'appartenance et de désappartenance, à travers entre autres un média original, « l'appartenançogramme ». Celui-ci permet l'examen des places de chaque protagoniste, ouvrant sur le champ de la prévention. Par ces réflexions, nous montrons de nouvelles alternatives afin d'anticiper et si possible de réduire les (trop) fréquentes violences inhérentes aux situations d'aide et de soins aux personnes, tant sur le plan médical que psychologique et sociale.

CONSIDÉRATIONS HISTORIQUES

Sans être exhaustifs, abordons quelques éléments aidant à la compréhension des situations cliniques en santé mentale. Rappelons combien l'ensemble des sciences est vaste et diversifié. De nombreux auteurs se sont penchés sur leur classification ; en l'occurrence, Auguste Conte distingue les sciences formelles (la logique), les sciences naturelles (les règles du monde vivant comme la médecine) et les sciences humaines et sociales. Chacun de ces groupes développe un pan fondamental, théorique, et un pan appliqué ou pratique, ces pans s'alimentant l'un l'autre de manière synergique. Cette classification nous rappelle que la logique est à la base de l'ensemble de la science, de notre compréhension du monde. Il est important de noter par ailleurs que la linguistique, et donc le fondement de notre entière communication, découle directement de notre logique personnelle, propre à chaque personne. Cela a pour conséquence d'une part que le regard est beaucoup plus fin et centré sur le domaine de spécialisation scientifique concerné et d'autre part qu'une sélection d'informations est réalisée entraînant obligatoirement une perte de données.

Issue du Petit Larousse, la psychiatrie se définit comme une : « spécialité médicale dont l'objet est l'étude et le traitement des maladies mentales, des troubles psychologiques ». On constate que la psychiatrie se distancie de la médecine somatique étant donné qu'elle se situe au croisement de la biologie, de la psychologie et de la sociologie. D'autres disciplines telles que l'anthropologie et la philosophie alimentent également la pensée psychiatrique.

Qu'en est-il des patients soignés par la psychiatrie ? Jusqu'au XVIII^e siècle il était fréquent que les personnes souffrant de troubles mentaux soient perçus comme des marginaux allant même jusqu'à être condamnés à des exécutions publiques. Avec la révolution française les malades mentaux, n'étant plus considérés comme des criminels, ont été recueillis en périphérie dans des structures appelées « asiles ». Ce changement radical a constitué l'un des terrains de la neuropsychiatrie.

Rappelons que cette discipline s'étaye sur de nombreux apports et courants théoriques dont l'importance a évolué au cours du temps. Un auteur comme Ellenberger a repris l'évolution de la psychiatrie à travers l'histoire de l'inconscient. Neuropsychiatre au début du XX^e siècle, Freud développa la psychanalyse proposant une théorie globale sur le fonctionnement psychique de l'individu. De nombreux disciples lui succédèrent enrichissant les premiers approfondissements. D'autres épistémologies virent le jour telles les approches cognitivo-comportementales et les théories systémiques et familiales. Ces différents apports nourrissent les bases de la neuropsychiatrie.

Avec le développement des sciences médicales, la psychopharmacologie et les neurosciences alimentent également les fondements théoriques de la neuropsychiatrie. En parallèle, la psychologie et les différents paradigmes psychothérapeutiques constituent d'autres bases de la spécialité. Soulignons que la psychiatrie est à différencier des psychothérapies, quelle que soit l'orientation choisie, dont elle s'alimente sans s'y résumer.

Cette brève évocation démontre combien la psychiatrie est profondément dépendante de son contexte social et historique. D'une certaine manière, la société produit des patients (tels les aliénés, les marginaux) et ces mêmes patients créent la psychiatrie et, avec elle, toute son infrastructure. En *feedback*, la psychiatrie peut potentiellement engendrer des patients ou, au contraire, libérer un citoyen d'une étiquette diagnostique. Prenons par exemple l'homosexualité qui était encore une pathologie psychiatrique jusqu'en 1990. Aujourd'hui, être homosexuel constitue un choix de vie et une orientation sexuelle sans connotation pathologique. En parallèle, la cinquième version du DSM (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) a démultiplié le nombre d'entités diagnostiques. À l'extrême, tout individu pourrait se retrouver dans une catégorie et dès lors devenir patient...

Une difficulté pour les professionnels en contact avec la souffrance psychique réside régulièrement dans l'impact social des situations rencontrées. En effet, les situations médico-psycho-sociales, habituellement préoccupantes, comportent un potentiel violent. La violence peut s'exprimer de manière bruyante (explosion clastique) ou plus insidieusement, et plus loin, sur le plan sociétal. La violence prend alors la forme de précarisation des patients « psychiatriques » (pertes d'emploi, par exemple), quand ce n'est pas la disqualification des professionnels de la santé mentale. Dans ces conditions, les classifications psychiatriques ne suffisent pas toujours à cerner, comprendre, prendre en charge ces situations. C'est dans ce contexte que la systémique et son abord global donne des éléments de solution.

L'ÉPISTÉMOLOGIE SYSTÉMIQUE

Née durant les années cinquante, la systémique s'étaye sur plusieurs disciplines scientifiques comme la biologie, l'anthropologie, la sociologie, l'éthologie (science du comportement animal), la physique, l'économie, les mathématiques, la cybernétique (science de la communication et de l'échange d'informations), la psychologie, la psychanalyse,... La thérapie familiale et de couple est l'exemple-type d'une intervention systémique quand bien même son champ d'application est bien plus large (prises en charge institutionnelles, supervisions d'équipe,...).

Dans cette approche, il est classique de partir de l'hypothèse que le « malade » n'est pas en soi touché par une affection particulière mais qu'il évolue dans un champ logique différent, entraînant une communication d'un autre type et une analyse du monde spécifique. L'enjeu principal est moins de savoir qui a tort ou raison, ou en d'autres termes, qui est le malade et qui est le soignant. Il consiste davantage à prendre un pas de recul pour appréhender la logique de la personne en souffrance afin d'opérer dans son univers personnel. Une autre lecture pourrait être : « Il n'y pas de raison que ma logique soit meilleure que la sienne ; si je la partage avec d'autres, lui fait de même... ».

Rappelons que les psychothérapies extraient d'une certaine manière le psychiatre de sa position médicale étant donné qu'elles ne cherchent pas prioritairement à supprimer le symptôme du patient mais visent essentiellement à lui donner un sens et à en découvrir la fonction. Dans l'épistémologie systémique l'ensemble est une donnée fondamentale permettant au psychiatre d'interpréter les situations, voire les traiter.

Un système est un ensemble composé d'éléments entre lesquels existent des relations alimentées par de multiples interactions. Comme il est davantage que la somme des parties, un système devient un élément. Dès lors chaque membre du système entretient une relation avec celui-ci. Dans certaines situations, cette relation est plus importante que la relation interpersonnelle. Les couples, les familles, une équipe de collègues, une institution constituent de facto des systèmes. En fonction de celui auquel on s'intéresse, l'intensité des relations interpersonnelles et d'appartenance varie. La survie de l'unité familiale prime parfois sur les relations, comme c'est souvent le cas entre des parents et leur adolescent.

Tout système cherche à atteindre l'équilibre à travers un processus d'homéostasie. L'équilibre et l'homéostasie ne sont pas équivalents. Si l'équilibre est un état de stabilité (dans lequel rien ne bouge), l'homéostasie est dynamique par le fait qu'elle comprend des éléments « agitateurs » (le partenaire qui s'énervé) ainsi que des « apaisants » (le partenaire qui se tait ou quitte la pièce). Les deux sont essentiels au système. En général, chacun des membres du système sera tantôt agitateur, tantôt apaisant, dans le but de préserver le système.

Un même adulte appartient à plusieurs systèmes. En effet, l'humain éprouve un besoin d'appartenir dont il hérite de ses ancêtres qui ont saisi l'importance de rester ensemble afin d'augmenter leurs chances de survie. La grande majorité de la population vit ce besoin « d'appartenir » ; même les plus solitaires diront : « je suis un solitaire ! », affirmation qui traduit le fait d'appartenir au groupe des solitaires ! Dès lors, le systémicien s'intéresse successivement aux différents systèmes d'appartenance des personnes rencontrées.

Une autre notion fondamentale de la thérapie systémique concerne le « patient désigné » (ou bouc-émissaire). Ainsi, lorsqu'un individu présente un symptôme, l'analyse systémique considère ce dernier comme un élément révélateur d'une perturbation du système et non de la personne le présentant. Le « malade » sera alors vu comme celui qui s'est désigné lui-même par différents comportements traduisant ce symptôme et qui a été désigné par le système. Ce phénomène survient lorsque l'équilibre du système est menacé par quelque changement que ce soit. Le symptôme participe à l'homéostasie, agissant comme si l'équilibre n'était pas menacé, que le temps était arrêté. Dès lors le « patient » présentera des symptômes afin de faire baisser la tension provenant d'une modification vécue comme menaçante pour l'équilibre familial. L'approche de la naissance d'un enfant, l'adolescence et les changements de relation qui en découlent, les tensions dans des équipes de travail constituent quelques illustrations classiques.

Le système tente ainsi de préserver son équilibre. Si ces symptômes persistent, il devient presque impossible au système d'évoluer sans recourir au(x) symptôme(s). Le patient désigné est alors contraint de répéter sans fin son comportement problématique. Prenons quelques exemples de symptômes fréquemment rencontrés :

- *une mère dépressive depuis de nombreuses années. La dépression oblige les enfants à rester à ses côtés. Parallèlement cet état les protège de la confrontation à la vie d'adultes et maintient le système en l'état ;*
- *une adolescente anorexique ne répondant à aucune prise en charge. Ici le trouble des conduites alimentaires augmente dès que des changements se profilent pour sa famille. Ce trouble protège la famille de toute modification potentiellement dangereuse pour le système.*

Il est important de prendre le temps d'appréhender ce qui se passe pour le système au-delà de la personne présentant le symptôme. Cette attitude thérapeutique permet parfois de désengager des processus massifs de désignation et de prendre en charge des éléments augmentant la tension dans un système en crise.

- *Agée de huit ans, Sandra se présente en consultation pédopsychiatrique envoyée par son médecin généraliste inquiet des crises de colère et d'épisodes hallucinatoires présents depuis plusieurs semaines. Après plusieurs entretiens avec ses parents, Sandra a ouvert sa peur d'une éventuelle séparation du couple parental. Sandra nous dira avoir remarqué que suite à ses crises ses parents se disputent moins. Les parents confirment l'analyse de leur fille reconnaissant qu'effectivement leurs disputes sont moins importantes depuis les symptômes de l'enfant. Ils se disent tous deux très inquiets pour l'état de leur fille. Une thérapie familiale est engagée, les parents entreprennent en parallèle une thérapie de*

couple. Progressivement les crises de Sandra se sont estompées.

Cette dernière vignette montre clairement plusieurs données :

- la désignation est à la fois l'affaire de tout le monde et l'affaire de personne. Les parents n'ont pas cherché l'émergence de symptômes par leur fille ; mais la diminution de la tension familiale a encouragé Sandra à maintenir ses crises. La perspective thérapeutique ne vise donc pas à trouver un coupable, mais au contraire de proposer au système d'innover des modalités afin de faire baisser la tension ;
- l'homéostasie du système passe régulièrement avant le bien-être de ceux qui le constituent ;
- dans le cas de Sandra, une médication aurait pu être proposée. Mais il est probable que nous aurions constaté une escalade dans les traitements, pouvant amener à une hospitalisation en pédopsychiatrie. Cette étape aurait probablement également été contre-productive pour le système, l'élément « apaisant » se situant en-dehors du système. Dans ce cas, une prise en charge contextuelle semble avoir été une piste intéressante à retenir.

APPLICATIONS SPÉCIFIQUES ET « L'APPARTENANÇOGRAMME »

Après ces quelques considérations sur la systémique évoquons deux difficultés régulières dans le champ des situations médico-psycho-sociales :

- les situations de manque de précision de mandat entraînant régulièrement une augmentation exponentielle de la violence et dont le repérage apporte des effets protecteurs importants ;
- le principe de « désappartenance », aisément repérable, et dont la prise en charge évite des conséquences dramatiques.

L'imprécision de mandat peut provenir des membres de la famille, mais également des soignants. Centrons-nous sur ce deuxième cas de figure. Une imprécision professionnelle peut entraîner une augmentation de la violence dans le système thérapeutique formé. L'évacuation de la tension engendrée se réalisera en produisant de nouveaux symptômes voire la réapparition d'une symptomatologie ancienne (automutilations, fugues, tentative de suicide, troubles externalisés du comportement,...).

Mais qu'est-ce qu'un mandat ? Il est défini comme ce qui est attendu par un membre du système thérapeutique de la part de chaque protagoniste concerné. Il traduit la relation qui relie une personne aux autres ainsi que la relation de celle-ci avec le système. Par système thérapeutique, on comprend le groupe créé autour d'une situation par à la fois les soignants et que les membres du système concerné. Il arrive que les mandats ne soient pas clairement

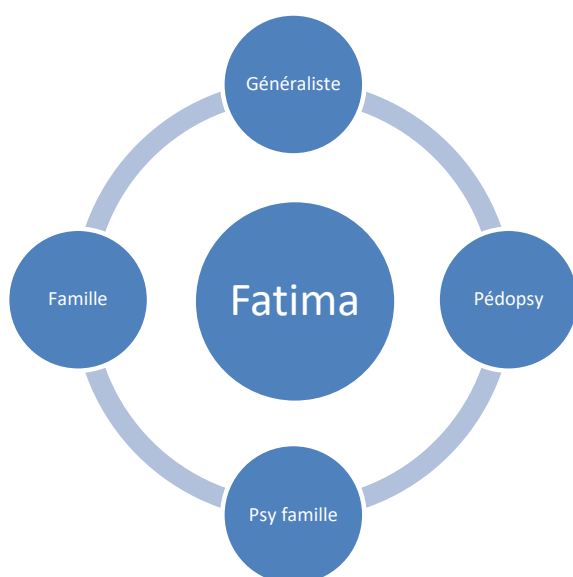
définis dans les situations médico-psycho-sociales, en soulignant que plus le nombre de partenaires est élevé plus la place de chacun et la relation reliant les différents membres du système peuvent être floues et indéterminées. Dans nos sociétés avec recomposition familiale nous sommes de plus en plus confrontés à un nombre importants de membres concernés par une problématique spécifique. En parallèle, prônant le travail en réseau, nous sommes amenés à intervenir avec un nombre croissant de soignants, toute discipline confondue. En conséquence, si l'on veut réunir l'ensemble des membres d'un système thérapeutique on peut facilement arriver à dix voire quinze individus ! Par ailleurs, la définition du mandat demande du temps et des contacts fréquents qui ne sont pas toujours possibles dans la réalité du travail de terrain. Un risque réel apparaît alors. Chacun va de son interprétation du comportement de l'autre, manière d'être qui aura pour effet d'isoler chaque protagoniste avec un sentiment d'appartenance de plus en plus faible. Les conséquences peuvent être dramatiques. Ne comprenant pas l'intervention d'un partenaire thérapeutique, un soignant le disqualifie auprès d'un autre partenaire mettant le patient dans une situation bien compliquée. Illustrons cet aspect par une vignette clinique.

Agée de seize ans Fatima est une étudiante qui se rend chez son généraliste étant donné qu'elle n'arrive pas à parler à sa famille de son comportement automutilatoire. Avec l'accord de la jeune, le médecin parvient à rencontrer la mère et à proposer un suivi pédopsychiatrique pour la jeune. La pédopsychiatre met en place, en parallèle, une prise en charge familiale assurée par une psychologue clinicienne. Une « enveloppe partenariale » est ainsi constituée autour de la jeune en question. Après une amélioration des symptômes, Fatima se présente à nouveau chez son généraliste avec une résurgence de l'automutilation, voire une aggravation de celle-ci (des points de suture ont été nécessaires). Après les soins somatiques, le médecin traitant comprend que la mère de Fatima fait difficilement confiance à la pédopsychiatre. Elle s'en est d'ailleurs confiée à sa fille. En effet, la mère se sent dévalorisée par la pédopsychiatre étant donné qu'elle ne peut jamais participer aux séances. Elle a l'impression d'être rejetée et disqualifiée dans son rôle de parent. En retour, elle met en cause les compétences de la spécialiste. Fatima se retrouve perdue dans ce système. Après une amélioration, elle se rend compte qu'une autre problématique est apparue. En analysant la situation d'un point de vue systémique, on aperçoit que Fatima appartient au système thérapeutique mais que toutes les personnes concernées par la jeune ne communiquent pas entre elles. Dès lors Fatima et sa pédopsychiatre créent un système propre excluant le parent, la mère ne se sentant point appartenir à celui-ci ou que le sous-groupe formé par la jeune et la pédopsychiatre ne fasse partie du système thérapeutique.

Cette nouvelle situation place Fatima en conflit de loyauté envers ces deux groupes d'appartenance. En poursuivant les rencontres individuelles avec sa pédopsychiatre elle fait vivre une violence à sa mère ; si elle met fin au suivi pédopsychiatrique, elle s'expose au risque d'être à nouveau en grande souffrance. Quelle a été l'option de Fatima ? Ici la jeune a choisi de ne pas faire de choix. La violence a augmenté à chaque entretien jusqu'à un point où la jeune a retourné cette violence contre elle à nouveau (augmentation de l'automutilation). Mais les significations ont également évolué. À la différence des premiers épisodes, les comportements auto-agressifs ne s'originent plus maintenant dans son mal-être initial. Les mutilations actuelles proviennent du système thérapeutique lui-même, porteur, sans le vouloir et sans le savoir, d'une violence qui a conduit Fatima à reproduire sa problématique. Ce mécanisme autorise l'évacuation de la violence qui était contenue. La pédopsychiatre l'a réalisé en rejetant la mère, cette dernière en disqualifiant la pédopsychiatre auprès de sa fille et du médecin traitant et Fatima elle-même en s'auto-agressant. Sans l'exploration du médecin traitant, l'adolescente aurait probablement continué à se mutiler, ce qui aurait augmenté, ipso facto, la disqualification de la part de la mère, et amplifiant ainsi la violence à l'intérieur du système thérapeutique

Le médecin généraliste a donc proposé à la patiente et à la mère de contacter lui-même la pédopsychiatre afin de repréciser les mandats en présence de la famille. Par ailleurs, la thérapeute familial a été informé du conflit de loyauté de Fatima. Après plusieurs rencontres, les mandats de chacun ont été précisés, la mère de Fatima disposant maintenant d'informations essentielles (vers qui s'adresser en cas d'incompréhension et sous quelle forme). En conséquence, la jeune a pu rapidement retrouver un certain bien-être, libérée du conflit de loyauté et entourée d'une enveloppe partenariale plus soutenante.

FIGURE 1. Nouveau système thérapeutique. Relation entre tous, Fatima étant au centre mais participant au système thérapeutique



De nombreux systémiciens, comme Henriquet et Meynckens, insistent sur le premier temps de clarification du système thérapeutique afin d'éviter les malentendus sources de multiples complications (perte d'alliance avec le patient, manque de collaboration entre professionnels, augmentation de la violence dans la situation, ...). Si des zones d'ombre persistent, il est essentiel de pouvoir les éclaircir afin de rendre le système thérapeutique effectif. Quelques questions de bases méritent d'être posées avec le patient désigné et sa famille ceci afin de vérifier que les objectifs, mandats, méthodologies thérapeutiques soient claires pour tout un chacun. Le questionnement permet de balayer précisément ce que chacun attend, pour qui, de la part de chaque intervenant... L'exploration des systèmes est tout aussi importante, clarifiant qui se trouve, à quelle place, mettant en lumière les incompréhensions des situations ; ceci afin de diminuer les risques liés à des malentendus ou à de mauvaises interprétations.

Généralement, lorsque ces deux horizons sont explorés, les différentes origines de malentendus (vecteurs importants de violence) apparaissent plus clairement. Il s'agit dès lors de communiquer entre les différents membres du système thérapeutique afin d'éclaircir les positions de chacun et de désamorcer des situations souvent évitables. Dans la suite de la notion « d'enveloppe partenariale », différents auteurs ont précisé que la pluridisciplinarité autorise une complémentarité des approches et des compétences, tout en préservant les responsabilités individuelles des professionnels et le libre choix des patients.

Il sera essentiel de préciser le ou les mandat(s) avec le patient ainsi qu'avec ses proches. L'idée est de créer un système thérapeutique dans lequel les relations sont clairement définies. Le patient sait ce qu'il est en droit d'attendre du soignant mais aussi ce qu'il ne doit pas attendre de lui. Ceci permet par ailleurs de rencontrer la logique de la famille et du patient afin qu'ils puissent se sentir respectés. Dès lors le soignant appréhendera davantage les besoins de son patient en souffrance ainsi que des modalités d'orientation thérapeutiques.

À la suite de ces considérations nous comprenons que l'appartenance est essentielle à la majorité d'entre nous. Elle soutient une reconnaissance de la part des pairs et entretient un sentiment de sécurité et de protection contre les menaces extérieures : « j'appartiens à ce groupe » (national, familial, équipe de sport, genre,...).

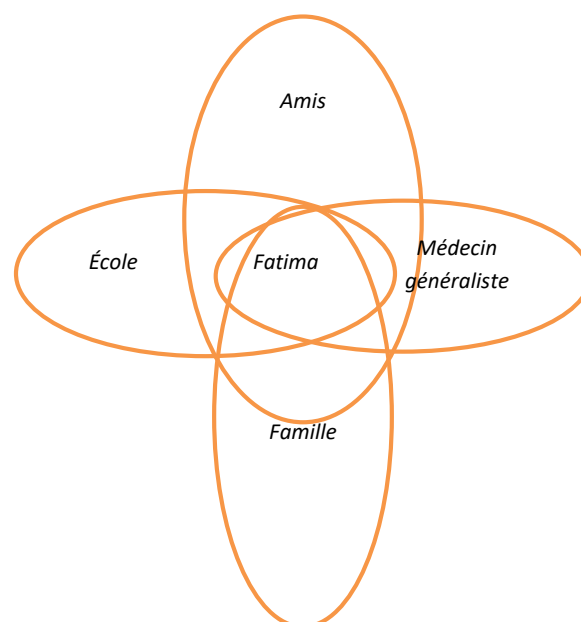
Neuburger a avancé le concept de désappartenance, expliquant qu'une perte d'appartenance peut avoir des conséquences allant jusqu'au suicide : « Je propose ce néologisme pour signifier qu'il s'agit rarement, dans le suicide, d'un rapport à soi-même, mais d'un rapport à des groupes investis.

Ainsi, du fait de ne plus être reconnu comme appartenant à un groupe, ou le risque de perdre son appartenance à un groupe. ». Neuburger prend un exemple pour illustrer les enjeux dans ces situations de désappartenance : Après avoir tenté de suicider par défenestration suite à une rupture, une femme explique ne pas comprendre les raisons de son acte car son mari ne lui manque pas fondamentalement. En thérapie, elle percevra que ce n'est pas la composante relationnelle qui la met en souffrance (Madame est soulagée de la rupture) mais la composante d'appartenance (Madame n'appartient plus au système couple). Ce concept d'appartenance nous semble pertinent à prendre en compte tant ces situations sont fréquentes, que ce soit dans les aspects de la vie privée, que dans les engagements professionnels. Les situations de licenciement brutal, ainsi que les retours au travail après un burn-out illustrent ces situations de souffrance en lien avec le travail.

Dans la logique de l'intervention systémique nous utilisons un média simple celui de « l'appartenançogramme ». Nous l'avons réalisé avec Fatima, jeune patiente évoquée dans l'une des vignettes clinique. La consigne, toute simple, est réalisable même avec les plus jeunes enfants : On demande à la personne de dessiner des cercles d'une taille proportionnelle à l'importance que la personne accorde à ses différentes inscriptions d'appartenance. Il est possible d'ajouter une consigne de temporalité en proposant à la personne de dessiner un « appartenançogramme » représentant différentes étapes de sa vie. Ce média apporte plusieurs effets :

- le patient visualise qu'il appartient à plusieurs groupes mais aussi que les membres de ceux-ci représentent des appuis potentiellement mobilisables si nécessaire ;
- le soignant identifie les différents individus qui entourent le patient et les cercles d'appartenance, leur complexité, leur densité, voire leur éventuelle pauvreté. Idéalement, il est intéressant que le patient appartienne à plusieurs systèmes afin de réduire l'impact en cas de « désappartenance » ;
- le soignant identifie la disparition de certains cercles, anticipant l'apparition de difficultés en cas de « désappartenance ».

FIGURE 2. « Appartenançogramme » de Fatima



CONCLUSION

La psychiatrie est confrontée à la violence des situations médico-psycho-sociales, quand elle ne la génère pas. Cette violence touche la plupart des individus en contact avec ces situations. La prise en compte de la place particulière de la psychiatrie dans le domaine des sciences rend plus aisée la compréhension du challenge que représentent les situations médico-psycho-sociales pour l'ensemble des soignants. En effet, situations médico-psycho-sociales et psychiatrie sont intimement intriquées engendrant potentiellement beaucoup de violence.

Si des mesures de répression ne peuvent pas toujours être évitées, nous prôtons une compréhension, une appréhension des significations et fonctions des comportements de chaque membre du système thérapeutique. Nous veillons en effet à éviter que la violence inhérente à de nombreuses situations rencontrées ne s'exprime par des passages à l'acte auto- ou hétéro-agressifs.

La théorie systémique, se voulant globale et proche du fonctionnement des individus et des systèmes, représente un axe thérapeutique intéressant. Compréhensible et applicable à nombre de situations médico-psycho-sociales, elle offre des possibilités de prévention, d'aide et de soin aisément utilisables par de nombreux soignants.

RÉFÉRENCES

1. Pickering M. *Le positivisme philosophique : Auguste Comte*. Revue interdisciplinaire d'études juridiques. 2011, Vol. 67, 2.
2. Le Petit Larousse illustré. Hachette, 2019.
3. Neuburger R. *Relations et appartenance*. Thérapie familiale. 2003, Vol. 24, 2
4. Henriquet-Duhamel M-C, Meynckens-Fourez M. *Dans le dédale des thérapies familiales*. Erès, 2005.
5. Le Divenah A, David S, Bertrand D, Châtel T, Viillard M-L. *Réunion de concertation pluridisciplinaire : comment décider d'une chimiothérapie à visée palliative ?* Santé Publique. 2013, Vol. 25, 2.
6. Neuburger R. *Le mythe familial*. 1995. pp 183-192
7. Delion P. *Etre porté pour grandir*, temps d'arrêt Fédération Wallonie-Bruxelles, 2019.
8. Lebrun JP *Un immonde sans limite*, ERES, 2020.
9. de Becker E., Vanderheyden J.-E. *Comment comprendre et accompagner le burn-out de l'enfant et de l'adolescent?* (à paraître dans collectif 2020-21).

AFFILIATIONS

1. Cliniques universitaires Saint-Luc, Psychiatrie infanto-juvénile, Université catholique de Louvain, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

PR EMMANUEL DE BECKER
Cliniques universitaires Saint-Luc
Psychiatrie infanto-juvénile
Avenue Hippocrate, 10,
B 1200 Bruxelles
emmanuel.debecker@uclouvain.be



DR. GABRIELLE
CREMER
CONSULTING

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL TRANSLATION

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

MEDICAL WRITING

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

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE
POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

INFO@CREMERCONSULTING.COM

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

 **CREMERCONSULTINGSARL**

Coagulopathie et COVID-19 : physiopathologie et prise en charge

Professeur Cédric Hermans
Service d'Hématologie Cliniques universitaires Saint-Luc

COVID-19 : une maladie thrombotique

Les thromboses tant artérielles (AVC, infarctus du Myocarde) que veineuses (TVP, EP) représentent un enjeu majeur de santé publique. Ce dernier est largement amplifié par la pandémie COVID-19. Au-delà d'une maladie infectieuse affectant surtout le tractus respiratoire, il est aujourd'hui clairement établi que le COVID-19 est une maladie thrombotique complexe.

Si les thromboses veineuses et les embolies pulmonaires représentent des complications redoutées parmi les patients hospitalisés, les TVPs et EPs sont particulièrement fréquentes chez les patients avec COVID-19 sévère. Ces derniers sont par ailleurs à risque de développer des micro-thromboses touchant quasi tous les lits vasculaires artériels.

D-Dimères élevés et microthrombi pulmonaires : stigmates et complications du COVID-19 sévère

Très tôt lors de la pandémie, il a été mis en évidence que les patients hospitalisés pour COVID-19 présentaient une élévation importante des D-Dimères. Cette élévation a un impact pronostic important et est corrélée à l'issue défavorable des patients. Même si des anomalies biologiques compatibles avec un processus de coagulation intravasculaire disséminé ont été décrites (consommation de fibrinogène et des plaquettes, allongement du TCA et du temps de prothrombine), elles sont rarement observées en routine.

De nombreux patients COVID-19, sévèrement atteints, développent des micro-thromboses pulmonaires. Elles ont été identifiées lors des premières autopsies chez des patients décédés de COVID-19. L'acronyme de PIC ou « Pulmonary

Intravascular Coagulopathy » a été consacré pour définir cette entité. Elle n'est pas sans conséquence puisqu'elle ajoute au déficit ventilatoire, conséquence de l'inflammation intra-alvéolaire, un déficit de perfusion lié à l'occlusion des micro-vaisseaux pulmonaires.

COVID-19 sévère : une pléthore de mécanismes thrombogènes

Les mécanismes impliqués dans la formation des thromboses, macro ou micro-vasculaires, liées au COVID-19 sont multiples. Nombreux de ces mécanismes sont la conséquence de l'agression et de la perte d'intégrité de cellules endothéliales que vient directement prendre d'assaut le SARS-CoV-2 après fixation au récepteur ECII.

1. L'activation de la coagulation sanguine. Ceci est la conséquence de la libération du facteur tissulaire par les cellules endothéliales endommagées et les monocytes (conséquence de la tempête cytokinique), d'une majoration des facteurs de la coagulation, dont le FVIII et le facteur von Willebrand, suite aux lésions endothéliales, et aussi d'une activation de la phase de contact de la coagulation par les NETS (*Neutrophil Extracellular Traps*) et les polyphosphates libérés par les plaquettes sanguines
2. L'activation des plaquettes sanguines que le SARS-CoV-2 pénètre et active.
3. Les lésions de la barrière endothéliale qui physiologiquement exerce des propriétés antithrombotiques importantes. Colonisées par le virus et agressées par les cytokines, les cellules endothéliales relarguent du facteur von Willebrand (dont les concentrations sont très élevées) et perdent leurs propriétés antithrombotiques.

4. S'y ajoute une réduction de la fibrinolyse, physiologiquement protectrice, par divers mécanismes
5. Le complément est également activé
6. Y contribue aussi la présence d'anticorps anti-phospholipides, fréquemment détectés, mais dont l'implication dans la coagulopathie du COVID-19 n'est toutefois pas établie

COVID-19 : thromboses tous azimuts

La conséquence de ces multiples anomalies est la survenue de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires. Ces dernières doivent être distinguées des microthrombi pulmonaires décrits ci-dessus. Les thromboses artérielles ne sont pas inhabituelles et peuvent affecter tous les lits vasculaires artériels (AVC, ischémie cardiaque...).

La confirmation diagnostique des thromboses parmi les patients COVID-19 peut se révéler difficile, surtout chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs et difficiles à mobiliser. Le seuil de suspicion clinique doit être bas.

Coagulopathie et COVID-19 : le rôle majeur préventif et curatif des héparines

Dans ce contexte, le traitement antithrombotique fait partie de l'armement thérapeutique du COVID-19 à dose préventive, préventive majorée ou thérapeutique en fonction du contexte. La posologie est débattue compte tenu des risques hémorragiques non négligeables dans ce contexte.

Il semble toutefois qu'une prévention par une HBPM à dose au moins préventive est indispensable chez tous les patients hospitalisés.

Ceux qui semblent en bénéficier le plus sont les patients qui sont hospitalisés et modérément malades (pas encore aux soins intensifs). Il n'est pas exclu que pour ces derniers, le traitement antithrombotique puisse éviter ou freiner l'emballement inflammatoire et la dégradation respiratoire.

Une prévention antithrombotique post-hospitalisation systématique n'est pas indiquée. Elle est cependant justifiée chez les patients cumulant les facteurs de risque de maladie thrombo-embolique veineuse.

Messages à emporter

Le COVID-19 est clairement associé à une activation de la coagulation par des mécanismes multiples se soldant par des complications thrombotiques micro- et macro-vasculaires tant veineuses qu'artérielles. Les microthrombi intrapulmonaires semblent jouer un rôle majeur dans la dégradation de l'état clinique de nombreux patients.

Les héparines occupent une place de choix dans la prise en charge, en privilégiant les doses prophylactiques ou prophylactiques majorées chez la plupart des patients. Les doses thérapeutiques d'HBPM ne doivent en effet être administrées qu'aux patients présentant des complications thrombotiques démontrées ou très probables cliniquement.

Maladie thromboembolique veineuse et traitement anticoagulant prolongé

Professeur Philippe Hainaut
Service Médecine Interne et Maladies Infectieuses
Cliniques universitaires Saint-Luc

Pourquoi un traitement anticoagulant prolongé ?

À l'arrêt du traitement anticoagulant prescrit pendant 3 à 6 mois pour une maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire), les récurrences sont fréquentes, avoisinant 10 % à 1 an et 30 % à 5 ans. Cette fréquence est plus élevée si l'événement thrombotique est survenu sans facteur favorisant identifié (idiopathique) ou en présence d'un facteur de risque persistant. Les rechutes sont les plus fréquentes au cours de la première année suivant l'arrêt de l'anticoagulation; leur occurrence décroît ensuite tout en demeurant largement supérieure qu'au sein d'une population sans antécédent thromboembolique.

Le plus souvent, la récurrence emprunte la même expression clinique que l'événement initial. Dès lors, la survenue d'une embolie pulmonaire lors de l'épisode initial impliquera en cas de récurrence des conséquences plus lourdes sur le plan de la morbi-mortalité (décès, hypertension artérielle pulmonaire chronique).

Ces éléments illustrent le caractère chronique de la maladie thromboembolique veineuse, plutôt qu'un simple événement isolé, dénué de conséquence à plus long terme.

Evaluer le risque de récurrence des patients pour identifier les bénéficiaires d'un traitement anticoagulant prolongé

On peut schématiquement distinguer trois groupes de patients :

- L'accident thromboembolique est survenu en relation avec un facteur de risque majeur

(chirurgie majeure ou traumatisme lourd, immobilisation prolongée dans le cadre d'une affection médicale aiguë); le risque de récurrence à l'arrêt du traitement est faible, de l'ordre de 3 %/an. On peut également assimiler à ce groupe des événements liés à un traitement oestrogénique ou à la grossesse. Il n'y a ***pas d'intérêt de prolonger l'anticoagulation au-delà de 3 à 6 mois.***

- Les patients ayant présenté au moins deux épisodes thromboemboliques sans facteur de risque identifié, ou ceux souffrant d'un cancer actif ou en cours de traitement ou encore les patients porteurs d'une thrombophilie sévère, telle qu'un syndrome anti-phospholipides. Le risque de récurrences est très élevé (> 8 % par an) ; la recommandation d'une ***anticoagulation prolongée est justifiée.***
- Le troisième groupe est à risque intermédiaire, de l'ordre de 3 à 8 %/an de récurrences en cas d'arrêt de l'anticoagulation. Il est constitué des patients qui ont présenté un accident thromboembolique en relation avec un facteur de risque transitoire peu important (vol long courrier, chirurgie ou traumatisme mineur), un facteur de risque permanent tel qu'une maladie auto-inflammatoire ou encore en l'absence de tout facteur de risque identifié. Dans ce groupe, il faut ***discuter individuellement l'intérêt d'une anticoagulation prolongée.*** D'autres éléments peuvent aider à la décision : le sexe masculin augmente le risque de récurrence, les préférences du patient et sa compliance au traitement anticoagulant, le risque hémorragique, la sévérité de l'accident initial (embolie pulmonaire).



Revivre le WEBINAIRE du Louvain Médical du 25 mars 2021

Les modalités pratiques du traitement anticoagulant prolongé

Il importe de préciser que l'anticoagulation prolongée implique de la poursuivre au long cours avec une réévaluation périodique (annuelle) du rapport bénéfices/risques. Etendre simplement la durée de traitement de quelques mois est peu utile puisqu'il ne permettra que de différer la récurrence sans en réduire durablement l'incidence.

Les anticoagulants oraux directs ont simplifié la gestion de l'anticoagulation grâce à l'absence de monitoring et contribuent ainsi à une meilleure acceptation d'un traitement prolongé. De plus, leur profil d'efficacité et de sécurité s'avère excellent dans cette situation. Pratiquement, les 4 anticoagulants oraux directs à disposition (apixaban, dabigatran, edoxaban et rivaroxaban) peuvent être utilisés dans cette indication; ils offrent une efficacité supérieure à 98 % avec un risque d'hémorragie grave inférieure à 1 % sur base annuelle.

Pour l'apixaban et le rivaroxaban, on a démontré la parfaite efficacité et sécurité d'une dose réduite ; on peut ainsi utiliser dans cette indication de prévention

secondaire au long cours, la dose de 2,5 mg 2x/jour d'apixaban ou de 10 mg 1x/jour de rivaroxaban. Pour les 2 autres molécules, aucune étude avec une dose réduite dans le traitement prolongé n'a été réalisée.

Rappelons aussi que l'aspirine offre une protection très limitée, évaluée à seulement 30 % de l'efficacité d'un anticoagulant oral direct et est donc loin de constituer un « maître-achat ».

A retenir

1. La maladie thromboembolique veineuse est une maladie chronique avec un risque non négligeable de récurrences à l'arrêt du traitement anticoagulant.
2. La connaissance du profil du patient permet d'identifier ceux qui bénéficieront d'une anticoagulation prolongée.
3. Les anticoagulants oraux directs par leur simplicité d'utilisation, leur grande efficacité et sécurité dans cette indication, constituent le traitement de choix lorsqu'un traitement anticoagulant prolongé est indiqué.



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 bring up for us?

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

- **Coordonnées des auteurs**

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

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

- **Cas cliniques**

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

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

LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

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

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

Exemple :

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

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

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

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

DROITS D'AUTEUR

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

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

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

PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

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

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

CONFLITS D'INTÉRÊTS

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

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

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

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

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 bring up for us? (Que nous apporte cet article ?)

GUIDELINES FOR AUTHORS

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

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

REFERENCES

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

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

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

Example :

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

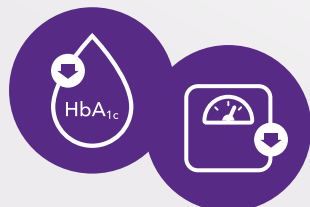
Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

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

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

	Catégorie de remboursement	Prix public	Intervention patient (s'il répond aux critères de remboursement)
4 x TRULICITY 1,5 mg / 0,5 ml	Af	102,49 €	0 €
4 x TRULICITY 0,75 mg / 0,5 ml	Af	102,49 €	0 €

Réalise beaucoup avec peu d'effort



Efficacité puissante¹



Prévention CV primaire et secondaire²



Choisi par 84% des patients naifs d'injection vs. stylo semaglutide³



CV = cardiovasculaire

DIABÈTE DE TYPE 2

INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Trulicity 0,75 mg solution injectable en stylo prérempli Trulicity 1,5 mg solution injectable en stylo prérempli Trulicity 3 mg solution injectable en stylo prérempli Trulicity 4,5 mg solution injectable en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Trulicity 0,75 mg solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli contient 0,75 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution. Trulicity 1,5 mg solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli contient 1,5 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution. Trulicity 3 mg solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli contient 3 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution. Trulicity 4,5 mg solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli contient 4,5 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution. *produit sur cellules CHO par la technique d'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable. Solution limpide, incolore. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Diabète de type 2 Trulicity est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications, en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie. *En monothérapie* La dose recommandée est de 0,75 mg une fois par semaine. *En association* La dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine. Pour les populations potentiellement vulnérables, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale. Pour renforcer le contrôle glycémique, la dose de 1,5 mg peut être augmentée si nécessaire, après 4 semaines au moins, à 3 mg une fois par semaine ; la dose de 3 mg peut être augmentée si nécessaire, après 4 semaines au moins, à 4,5 mg une fois par semaine. La dose maximale est de 4,5 mg une fois par semaine. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou pioglitazone, la dose de metformine et/ou de pioglitazone peut être conservée. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), la dose de metformine et/ou de l'SGLT2 peut être conservée. Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'utilisation de Trulicity ne nécessite pas d'autosurveillance glycémique. Une auto-surveillance glycémique est nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline, notamment lors de l'instauration du traitement par Trulicity et de la réduction des doses d'insuline. L'adoption d'une approche par étapes de la réduction des doses d'insuline est recommandée. *Doses oubliées* En cas d'oubli, la dose doit être administrée le plus rapidement possible si le délai avant la date de la prochaine dose est d'au moins 3 jours (72 heures). Si la dose suivante est prévue dans moins de 3 jours (72 heures), la dose oubliée ne doit pas être administrée et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans tous les cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma d'administration hebdomadaire habituel. *Populations particulières* Patients âgés Aucun ajustement de la dose n'est requis en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2). *Insuffisance rénale* Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (DfG < 90 à ≥ 15 mL/min/1,73 m²). L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (< 15 mL/min/1,73 m²) étant très limitée, Trulicity ne peut pas être recommandé chez ces patients (voir rubriques 5.1 et 5.2). *Insuffisance hépatique* Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. *Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité du dulaglutide chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. *Mode d'administration* Trulicity doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire. La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas. Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, dans la mesure où la dernière dose a été administrée au moins 3 jours (72 heures) avant. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Au cours des essais cliniques de phases 2 et 3 réalisés pour l'enregistrement initial du dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémiants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques ont été de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées. En général, ces effets ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire. Les résultats de l'étude d'événements cardiovasculaires à long terme dans les essais cliniques randomisés sous dulaglutide et suivis sur une durée médiane de 5,4 ans ont été cohérents avec ces données. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir de l'évaluation pendant toute la durée des études cliniques de phase 2 et de phase 3, de l'étude d'événements cardiovasculaires à long terme et des cas rapportés après commercialisation. Les effets indésirables sont listés dans le Tableau 1 selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000 ; très rare : ≥ 1/10 000 ; très rare : < 1/10 000 et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Les fréquences des effets ont été calculées sur la base de leur incidence dans les études d'enregistrement de phases 2 et de phase 3. Tableau 1. Fréquence des effets indésirables du dulaglutide **Affections du système immunitaire** Peu fréquent Hypersensibilité Rare Réaction anaphylactique **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très fréquent Hypoglycémie* (en cas d'association avec de l'insuline, du glibenclamide, de la metformine* ou de la metformine plus glibenclamide) Peu fréquent Déshydratation **Affections gastro-intestinales** Très fréquent Nausée, diarrhée, vomissement*, douleur abdominale* Fréquent Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, éructation Rare Pancréatite aiguë Indéterminée Occlusion intestinale non mécanique **Affections hépatobiliaires** Peu fréquent Lithiase biliaire, cholestyrite **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Rare Angio-œdème* **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquent Fatigue Peu fréquent Réactions au site d'injection **Investigations** Fréquent Tachycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 1^{er} degré Peu fréquent Réactions au site d'injection* Rapportées après commercialisation. * Hypoglycémie symptomatique documentée avec une glycémie ≤ 3,9 mmol/L. Dose de 1,5 mg de dulaglutide uniquement. Avec le dulaglutide 0,75 mg, la fréquence des effets indésirables correspond à celle du groupe de fréquence immédiatement inférieur. Description de certains effets indésirables **Hypoglycémie** Lorsque les doses de dulaglutide de 0,75 mg et de 1,5 mg ont été utilisées en monothérapie ou en association avec de la metformine seule ou de la metformine et de la pioglitazone, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été de 5,9 % à 10,9 %, et les taux étaient de 0,14 à 0,62 événement/patient/an et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté. Les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisés en association avec un sulfamide hypoglycémiant et de la metformine ont été de 39,0 % et de 40,3 %, et les taux ont été de 1,67 et 1,67 événement/patient/an. Les incidences des épisodes d'hypoglycémie sévère ont été de 0 et de 0,7 % et les taux de 0,00 et de 0,01 événement/patient/an respectivement, pour chaque dose. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide utilisé à la dose de 1,5 mg avec un sulfamide hypoglycémiant seul a été de 11,3 % ; le taux a été de 0,90 événement/patient/an, et il n'y a pas eu d'épisodes d'hypoglycémie sévère. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le

dulaglutide à la dose de 1,5 mg utilisé en association avec de l'insuline glargine a été de 35,3 % et le taux a été de 3,38 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 0,7 % et le taux a été de 0,01 événement/patient/an. Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisés en association avec de l'insuline prandiale, et les taux ont été de 35,66 et 31,06 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,4 et de 3,4 % et les taux de 0,05 et de 0,06 événement/patient/an. Dans une étude de phase 3 d'une durée de 52 semaines, lorsque le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg était utilisé en association à la metformine, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été respectivement de 3,1 %, 2,4 % et 3,1 %, et les taux ont été de 0,07, 0,05 et 0,07 événements/patient/an. Un épisode d'hypoglycémie sévère a été rapporté avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg et 4,5 mg. **Réactions indésirables gastro-intestinales** Les événements indésirables gastro-intestinaux rapportés cumulés sur une durée de 104 semaines avec une dose de dulaglutide de 0,75 mg et 1,5 mg incluaient respectivement : nausées (12,9 % et 21,2 %), diarrhées (10,7 % et 13,7 %) et vomissements (6,9 % et 11,5 %). Ces événements ont été généralement d'intensité légère à modérée et principalement observés au cours des 2 premières semaines de traitement ; ils ont rapidement diminué au cours des 4 semaines suivantes, période après laquelle le taux est resté relativement stable. Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, les événements indésirables gastro-intestinaux rapportés cumulés sur une durée de 52 semaines, incluaient respectivement : nausées (14,2 %, 16,1 % et 17,3 %), diarrhées (7,7 %, 12,0 % et 11,6 %) et vomissements (6,4 %, 9,1 % et 10,1 %). Lors des études de pharmacologie clinique réalisées chez des patients ayant un diabète de type 2 pendant une durée maximale de 6 semaines, la majorité des événements indésirables gastro-intestinaux ont été observés au cours des 2 à 3 premiers jours après la dose initiale et ont diminué avec les doses suivantes. **Pancréatite aiguë** L'incidence des pancréatites aiguës dans les études d'enregistrement de phases 2 et 3 a été de 0,07 % pour le dulaglutide versus 0,14 % pour le placebo et 0,19 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond. **Enzymes pancréatiques** Le dulaglutide est associé à des augmentations moyennes des enzymes pancréatiques par rapport à la valeur à l'inclusion (lipase et/ou amylase pancréatique) de 11 à 21 % (voir rubrique 4.4). En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë. **Augmentation de la fréquence cardiaque** De légères augmentations de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (bpm) en moyenne et une incidence de 1,3 % et de 1,4 % de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, l'incidence de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, était respectivement de 2,6 %, 1,9 % et 2,6 %. Des augmentations moyennes de la fréquence cardiaque de 1 à 4 bpm ont été observées. **Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/elongement de l'intervalle PR** De légères augmentations de l'intervalle PR de 2 à 3 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion et une incidence de 1,5 % et de 2,4 % des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, l'incidence des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré a été respectivement de 1,2 %, 3,8 % et 1,7 %. Des augmentations de l'intervalle PR de 3 à 5 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion ont été observées. **Immuno-génécité** Lors des études d'enregistrement, le traitement par dulaglutide a été associé à une incidence de 1,6 % d'apparition d'anticorps antimitigène dulaglutide, ce qui indique que les modifications structurales des portions GLP1 et IGf4 modifiées de la molécule dulaglutide, ainsi que la forte homologie avec le GLP1 et l'IGf4 natifs, minimisent le risque de réponse immunitaire contre le dulaglutide. Les patients développant des anticorps antimitigène dulaglutide présentent généralement des titres faibles ; et bien que le nombre de patients développant des anticorps antimitigène dulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase 3 ne montre pas d'impact avéré des anticorps antimitigène dulaglutide sur les changements de l'HbA1c. Aucun des patients ayant présenté une hypersensibilité systémique n'a développé d'anticorps antimitigène dulaglutide. **Hypersensibilité** Lors des études d'enregistrement de phases 2 et 3, des événements d'hypersensibilité systémique (par ex., urticaire, œdème) ont été signalés chez 0,5 % des patients traités par dulaglutide. De rares cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés avec l'utilisation du dulaglutide commercialisé. **Réactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été signalées chez 1,9 % des patients traités par dulaglutide. Des réactions indésirables au site d'injection à médiation immunitaire potentielle (par ex., éruption cutanée, érythème) ont été signalées chez 0,7 % des patients ; elles ont été généralement d'intensité légère. **Arrêt du traitement** suite à un événement indésirable Lors des études de 26 semaines, la fréquence des arrêts de traitement suite à des événements indésirables a été de 2,6 % (0,75 mg) et de 6,1 % (1,5 mg) pour le dulaglutide versus 3,7 % pour le placebo. Pendant toute la durée de l'étude (104 semaines maximum), la fréquence des arrêts de traitement suite à des événements indésirables a été de 5,1 % (0,75 mg) et de 8,4 % (1,5 mg) pour le dulaglutide. Les réactions indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement pour le dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg étaient respectivement les nausées (1,0 % ; 1,9 %), les diarrhées (0,5 % ; 0,6 %) et les vomissements (0,4 % ; 0,6 %) ; et ont été généralement rapportées au cours des 4 à 6 premières semaines. Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, la fréquence des arrêts de traitement suite à des événements indésirables a été de 6,0 % (1,5 mg), 7,0 % (3 mg) et 8,5 % (4,5 mg) sur une durée de 52 semaines. Les réactions indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement pour le dulaglutide 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg étaient respectivement les nausées (1,3 % ; 1,3 %), les diarrhées (0,2 % ; 1,0 %), 1,0 % et les vomissements (0,0 % ; 0,8 % ; 1,3 %). **Dulaglutide aux doses de 3 mg et 4,5 mg** Le profil de sécurité observé chez les patients traités par dulaglutide aux doses hebdomadaires de 3 mg et 4,5 mg est cohérent avec celui décrit ci-dessus pour le dulaglutide aux doses hebdomadaires de 0,75 mg et 1,5 mg. **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, B-1000 Bruxelles Madsu, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adverse.drug.reactions@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 Monvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail : crpu@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.eat.lu. Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas. **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/956/001 EU/1/14/956/002 EU/1/14/956/003 EU/1/14/956/006 EU/1/14/956/007 EU/1/14/956/008 EU/1/14/956/011 EU/1/14/956/012 EU/1/14/956/013 EU/1/14/956/014 EU/1/14/956/015 EU/1/14/956/016 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 novembre 2014 Date du dernier renouvellement : 23 août 2019 **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 18 novembre 2020. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

1. SPC Trulicity®, www.fagg-afmps.be. Trulicity® n'est pas indiquée pour la perte de poids. Le changement de poids était un critère secondaire dans les études cliniques. 2. SPC Trulicity®, www.fagg-afmps.be. Gerstein HC et al, Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. Trulicity® était supérieur au placebo dans l'étude REWIND chez des patients avec un diabète de type 2 de ≥50 ans avec une MCV déjà établie ou ≥ 60 ans avec ≥2 facteurs de risque CV, en plus du traitement standard. 3. Dans l'étude head-to-head PREFER, 84% des patients naifs d'injection avec un diabète de type 2 préféraient le stylo Trulicity® au stylo semaglutide. Matza LS et al, Diabetes Obes Metab. 2020 Mar;22(3):355-364. L'étude a été menée aux États-Unis uniquement et a utilisé le stylo semaglutide à double dose approuvé par les États-Unis, qui peut délivrer une dose de 0,25 mg ou 0,5 mg. Les patients de l'étude ont été formés pour sélectionner la dose initiale de 0,25 mg. En Belgique la semaglutide est disponible dans trois stylos différents avec des niveaux de dose uniques: 0,25 mg, 0,5 mg et 1,0 mg.

Ce matériel est destiné aux personnes légalement autorisées à prescrire ou à délivrer des médicaments.

PP-DG-BE-0167 – FÉV 2021 - E.R.: ELB, rue du Marquis 1/4B, 1000 Bruxelles.

Lilly

Tresiba® 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli. **Tresiba® 100 unités/ml**, solution injectable en cartouche. **Composition** : Tresiba 200 unités/ml : Un stylo prérempli contient 600 unités d'insuline dégludec dans une solution de 3 ml. 1 ml de solution contient 200 unités d'insuline dégludec (ADN). Tresiba 100 unités/ml : Une cartouche contient 300 unités d'insuline dégludec dans une solution de 3 ml. 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec (ADN). **Forme pharmaceutique** : Solution neutre, incolore et limpide. Tresiba 200 unités/ml : Solution injectable en stylo prérempli (FlexTouch®). Tresiba 100 unités/ml : Solution injectable en cartouche (Penfill®). **Indication** : Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de l'âge de 1 an. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : Ce médicament est une insuline basale pour administration sous-cutanée une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour. La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline dégludec, est exprimée en unités. Une (1) unité d'insuline dégludec correspond à 1 unité internationale d'insuline glargine (100 unités/ml) ou à 1 unité d'insuline déterm. Chez les patients diabétiques de type 2, ce médicament peut être administré seul ou en association avec des antidiabétiques oraux, des agonistes des récepteurs du GLP-1 ou une insuline en bolus. Chez les patients diabétiques de type 1, Tresiba doit être associé à une insuline d'action courte/rapide afin de couvrir les besoins en insuline lors des repas. La dose de Tresiba doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique par l'ajustement de la dose d'insuline en fonction de la glycémie à jeun. Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante. Tresiba 100 unités/ml et Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli : Tresiba est disponible en deux concentrations. Dans les deux cas, la dose nécessaire est sélectionnée en unités. Cependant, les paliers de dose sont différents pour les deux concentrations de ce médicament.

Avec Tresiba 100 unités/ml, il est possible d'administrer une dose de 1 à 80 unités par injection, par paliers de 1 unité. Avec Tresiba 200 unités/ml, il est possible d'administrer une dose de 2 à 160 unités par injection, par paliers de 2 unités. Le volume injecté est alors diminué de moitié comparé au volume injecté avec les insulines basales concentrées à 100 unités/ml. Le compteur de dose affiche le nombre d'unités indépendamment de la concentration et aucune conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de la concentration administrée à un patient. Flexibilité de l'heure d'administration de la dose : Occasionnellement, lorsque l'administration de la dose n'est pas possible au même moment de la journée, Tresiba permet une flexibilité de l'heure d'administration de l'insuline. Un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté. Il n'y a pas d'expérience clinique concernant la flexibilité de l'heure d'administration de la dose avec Tresiba chez les enfants et les adolescents. Il est conseillé aux patients qui oublient une injection de la faire dès qu'ils s'en rendent compte, puis de reprendre leur schéma posologique habituel en une fois par jour. Initiation : *Patients diabétiques de type 2* : La dose initiale journalière recommandée est de 10 unités, suivie par des ajustements de dose individuels. *Patients diabétiques de type 1* : Tresiba doit être utilisé une fois par jour avec l'insuline administrée au moment du repas et nécessite ensuite des ajustements de dose individuels. En remplacement d'autres insulines : Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. Il pourra être nécessaire d'ajuster les doses et les horaires d'administration des insulines d'action courte ou d'action rapide ou des autres traitements antidiabétiques concomitants. *Patients diabétiques de type 2* : Chez les patients diabétiques de type 2, et précédemment traités par insuline basale administrée une fois par jour, basale-bolus, prémélangée ou sous insuline qu'ils mélangent eux-mêmes, le passage de l'insuline basale à Tresiba peut se faire dose par dose sur la base de la dose précédente d'insuline basale quotidienne, suivi par des ajustements de dose individuels. Une réduction de la dose de 20% basée sur la dose précédente d'insuline basale, suivie par des ajustements de dose individuels, devra être envisagée en cas : de passage d'une insuline basale administrée deux fois par jour à Tresiba, de passage de l'insuline glargine (300 unités/ml) à Tresiba. *Patients diabétiques de type 1* : Chez les patients diabétiques de type 1, une réduction de la dose de 20% basée sur la dose précédente d'insuline basale quotidienne ou de la composante basale d'un traitement par perfusion sous-cutanée continue d'insuline doit être considérée, suivi par des ajustements de dose individuels en fonction de la réponse glycémique. Utilisation de Tresiba en association avec des agonistes des récepteurs du GLP-1 chez les patients diabétiques de type 2 : Lors de l'ajout de Tresiba à des agonistes des récepteurs du GLP-1, la dose initiale journalière recommandée est de 10 unités, suivie par des ajustements de dose individuels. Lors de l'ajout d'agonistes des récepteurs du GLP-1 à Tresiba, il est recommandé de diminuer la dose de Tresiba de 20% afin de minimiser le risque d'hypoglycémie. Par la suite, la posologie doit être ajustée individuellement. *Populations particulières* : *Patients âgés* (> 65 ans) : Tresiba peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle. *Troubles rénaux ou hépatiques* : Tresiba peut être utilisé chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle. *Population pédiatrique* : Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de ce médicament chez les enfants âgés de moins de 1 an. Ce médicament peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 1 an. Lors du passage de l'insuline basale à Tresiba, une diminution de la dose de l'insuline basale et bolus devra être envisagée de façon individuelle afin de diminuer le risque d'hypoglycémie. *Mode d'administration* : Voie sous-cutanée uniquement. Tresiba ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère. Ce médicament ne doit pas être administré par voie intramusculaire car l'absorption pourrait en être modifiée. Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les pompes à perfusion d'insuline. Tresiba ne doit pas être prélevé de la cartouche du stylo prérempli dans une seringue. Tresiba est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, le haut du bras ou la paroi abdominale. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée. Les patients doivent être informés qu'ils

doivent toujours utiliser une aiguille neuve. La réutilisation des aiguilles du stylo à insuline augmente le risque d'obstruction des aiguilles pouvant conduire à un sous ou à un surdosage. En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice. **Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli** : Tresiba se présente sous forme de stylo prérempli (FlexTouch) conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine® ou NovoTwist®. Le stylo prérempli de 200 unités/ml permet d'injecter de 2 à 160 unités par paliers de 2 unités. **Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en cartouche** : Tresiba est présenté dans une cartouche (Penfill) conçue pour être utilisée avec des systèmes d'administration de l'insuline Novo Nordisk et des aiguilles NovoFine ou NovoTwist. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. **Liste des effets indésirables** : Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont issus des données des essais cliniques. **Très fréquent** : hypoglycémie. **Frequent** : réactions au site d'injection. **Peu fréquent** : lipodystrophie, œdèmes périphériques. **Rare** : hypersensibilité, urticaire. **Fréquence indéterminée** : amyloïdose cutanée (provenant de données après commercialisation). **Description de certains effets indésirables** : **Affections du système immunitaire** : Des réactions allergiques peuvent survenir avec

Conditionnement	Prix public	Intervention patient (A)
FlexTouch® U200 3 x 3 ml	62,99€	0€
Penfill® U100 5 x 3 ml	53,60€	0€

les préparations d'insuline. Des réactions allergiques de type immédiat, soit à l'insuline elle-même soit aux excipients, peuvent potentiellement menacer le pronostic vital. Une hypersensibilité (se manifestant par un gonflement de la langue et des lèvres, une diarrhée, des nausées, de la fatigue et un prurit) et de l'urticaire ont rarement été rapportées avec Tresiba. **Hypoglycémie** : L'hypoglycémie peut survenir lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froidure cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipodystrophie) et l'amyloïdose cutanée peuvent survenir au niveau du site d'injection et retarder l'absorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou éviter ces réactions. **Réactions au site d'injection** : Des réactions au site d'injection (notamment hématome au site d'injection, douleur, hémorragie, érythème, nodules, gonflement, décoloration, prurit, chaleur et masse au site d'injection) se sont produites chez des patients traités avec Tresiba. Ces réactions sont habituellement légères et transitoires et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement. **Population pédiatrique** : Tresiba a été administré à des enfants et des adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans pour étudier les propriétés pharmacocinétiques. La sécurité et l'efficacité ont été démontrées lors d'un essai à long terme chez des enfants âgés de 1 an jusqu'à moins de 18 ans. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables dans la population pédiatrique ne montrent pas de différence avec l'expérience acquise dans la population diabétique générale. **Autres populations particulières** : D'après les résultats des études cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques ne montrent aucune différence avec une plus grande expérience acquise dans la population diabétique générale. **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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de

Lorsque vos patients diabétiques ont besoin d'une insuline basale

TRESIBA®

insulin degludec [rDNA origin] injection

Tresiba® une fois par jour¹ :

- Diminution efficace de l'HbA_{1c}^{2,3}
- Réduction significative de 53% sur les hypos nocturnes vs insuline glargine U100⁴
- Flexibilité d'un jour à l'autre pour le moment d'injection^{1*}

santé : www.afmps.be. **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : EU/1/12/807/013 (200 unités/ml, 3 FlexTouch), EU/1/12/807/007 (100 unités/ml, 5 Penfill). **Date de mise à jour du texte** : 09/2020.

Tresiba®, FlexTouch®, NovoFine® et NovoTwist® sont des marques déposées appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark

1. RCP Tresiba® Sep 2020. **2.** Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(1):33-44. **3.** Wysham C, Bhargava A et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):45-56. **SWITCH 1 and SWITCH 2 are double-blind, randomized, crossover non-inferiority trials to evaluate hypo rates of insulin degludec vs insulin glargine U100 (n=501 and 721 respectively).** **4.** Marso SP, McGuire DK et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:723-732. **DEVOTE is a head-to-head, phase 3b, multicenter, international, randomised, double-blind, event-driven, cardiovascular outcomes trial (CVOT) to evaluate the CV safety of Tresiba® vs glargine U100 as well as risk of severe hypoglycaemia in 7637 patients with type 2 diabetes at high risk of CV events.**

* Occasionnellement, lorsque l'administration de la dose n'est pas possible au même moment de la journée, un minimum de 8 heures entre chaque injection doit toujours être respecté.