

**AVRIL 2022**

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



**Louvain  
médical**

**Syndrome antiphospholipide et anticoagulation**

**VEXAS**

**Pathologies urologiques et COVID-19**

**Ama Contacts  
Pédagogie médicale**

NOUVEAU

# RYBELSUS®

semaglutide tablets

Dosages	Prix public	Intervention patient (Af)
Rybelsus® 3 mg X 30 comprimés	99,63 €	0 €
Rybelsus® 7 mg X 30 comprimés	99,63 €	0 €
Rybelsus® 14 mg X 30 comprimés	99,63 €	0 €

## La puissance d'un GLP-1 RA dans un comprimé par jour !<sup>1</sup>

Remboursé dès le 1<sup>er</sup> décembre 2021

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir ci-dessous pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

**Rybelsus® 3 mg comprimés. Rybelsus® 7 mg comprimés. Rybelsus® 14 mg comprimés. Composition :** Chaque comprimé contient 3 mg, 7 mg ou 14 mg de semaglutide (analogue du glucagon-like peptide-1 humain (GLP-1) produit dans des cellules Saccharomyces cerevisiae par la technique de l'ADN recombinant). **Excipient à effet notoire :** Chaque comprimé, quel que soit le dosage du semaglutide, contient 23 mg de sodium. **Forme pharmaceutique :** Comprimé. Comprimé ovale, blanc à jaune pâle (7,5 mm x 13,5 mm), gravé « 3 » (Rybelsus 3 mg), « 7 » (Rybelsus 7 mg) ou « 14 » (Rybelsus 14 mg) sur une face et « novo » sur l'autre face. **Indications :** Rybelsus 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 afin d'améliorer le contrôle glycémique : • 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 du RCP. **Posologie et mode d'administration :** **Posologie :** La dose initiale de semaglutide est de 3 mg une fois par jour pendant un mois. Après un mois de traitement, la dose devra être augmentée à une dose d'entretien de 7 mg une fois par jour. Après au moins un mois à une dose de 7 mg une fois par jour, la dose peut être augmentée à une dose d'entretien de 14 mg une fois par jour pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose quotidienne unique maximum recommandée de semaglutide est de 14 mg. La prise de deux comprimés à 7 mg pour obtenir l'effet d'une dose de 14 mg n'a pas été étudiée, par conséquent, elle n'est pas recommandée. Pour plus d'informations sur le passage entre la forme orale et la forme sous-cutanée (s.c.) du semaglutide, voir rubrique 5.2 du RCP. Lorsque le semaglutide est utilisé en association à la metformine et/ou à un inhibiteur du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ou à la thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou SGLT2 ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsque le semaglutide est utilisé en association à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline pourra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Il n'est pas nécessaire de réaliser une auto-surveillance glycémique pour ajuster la dose du semaglutide. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant et de l'insuline, particulièrement au moment de l'initiation par le semaglutide et de la réduction de la dose d'insuline. Il est recommandé que cette diminution d'insuline soit réalisée de manière progressive. **Oubli de dose :** Si une dose est oubliée, elle ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être prise le lendemain. **Populations particulières :** **Sujets âgés :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée. **Insuffisance rénale :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'expérience relative à l'utilisation du semaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le semaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. **Insuffisance hépatique :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du semaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le semaglutide. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Rybelsus chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Rybelsus est un comprimé par administration par voie orale une fois par jour. – Ce médicament doit être pris à jeun, à n'importe quel moment de la journée. – Il doit être avalé entier avec une gorgée d'eau (jusqu'à un demi-verre d'eau équivalent à 120 ml). Les comprimés ne doivent pas être divisés, écrasés ni mâchés, car l'impact sur l'absorption du semaglutide est inconnu. – Les patients doivent attendre au moins 30 minutes avant de manger, de boire ou de prendre d'autres médicaments. Si le délai est inférieur à 30 minutes, l'absorption de semaglutide est diminuée. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** **Résumé du profil de sécurité :** Lors de 10 essais de phase 3a, 5 707 patients ont été exposés au semaglutide seul ou en association à d'autres hypoglycémiant. La durée du traitement allait de 26 à 78 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). **Liste des effets indésirables :** La liste répertorie les effets indésirables rapportés lors de tous les essais de phase 3a chez les patients diabétiques de type 2. La fréquence des effets indésirables repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. **Très fréquent :** Hypoglycémie en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], nausées, diarrhées. **Fréquent :** Hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres antidiabétiques oraux [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], diminution de l'appétit, complications de la rétinopathie diabétique [comprennent : photo-coagulation rétinienne, traitement par des agents intravitréens, hémorragie vitreuse et cécité diabétique (peu fréquent)]. La fréquence est basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires conduit sur le semaglutide s.c., mais on ne peut exclure que le risque de complications de la rétinopathie diabétique identifié s'applique également à Rybelsus], vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-oesophagien, flatulence, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée. **Peu fréquent :** Augmentation de la fréquence cardiaque, éructation, lithiase biliaire, perte de poids. **Rare :** Réaction anaphylactique, pancréatite aiguë. **Description de certains effets indésirables :** **Hypoglycémie :** Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le semaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (< 0,1 % des patients ; < 0,001 événement/patient-année) ou à l'insuline (1,1 % des patients ; 0,013 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des patients ; 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du semaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiant. **Réactions indésirables gastro-intestinales :** Des nausées sont survenues chez 15 % des patients, des diarrhées chez 10 % et des vomissements chez 7 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec du semaglutide. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez 4 % des sujets. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Des cas de pancréatites aiguës confirmées par adjudication ont été rapportés dans les essais cliniques de phase 3a pour le semaglutide (< 0,1 %) et le comparateur (0,2 %). Dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,1 % pour le semaglutide et de 0,2 % pour le placebo. **Complications liées à la rétinopathie diabétique :** Un essai clinique sur 2 ans du semaglutide s.c. a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications de la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication, sont survenus chez plus de patients traités avec semaglutide s.c. (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence entre les traitements est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications de la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires avec le semaglutide s.c. Lors d'essais cliniques avec Rybelsus d'une durée allant jusqu'à 18 mois et portant sur 6 352 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par semaglutide (4,2 %) et par les comparateurs (3,8 %). **Immunogénicité :** Compte tenu des propriétés immunogènes potentielles des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par le semaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de sujets testés positifs aux anticorps anti-semaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (0,5 %) et aucun sujet ne présentait d'anticorps neutralisants anti-semaglutide ni d'anticorps anti-semaglutide avec un effet neutralisant sur le GLP-1 endogène à la fin de l'essai. **Augmentation de la fréquence cardiaque :** Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 0 à 4 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 69 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités avec Rybelsus. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous). **Mode de délivrance :** Prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :** Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Danemark. **Numéros d'AMM :** Rybelsus 3 mg : EU/1/20/1430/002 (30 comprimés), Rybelsus 7 mg : EU/1/20/1430/005 (30 comprimés), Rybelsus 14 mg : EU/1/20/1430/008 (30 comprimés). **Date de mise à jour du texte :** 11/2020.

Rybelsus® est une marque déposée appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark

**Système national de déclaration des effets indésirables Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be.  
**Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - pharmacovigilance@ms.etat.lu.

changing  
diabètes®

GLP-1 RA : Glucagon-like peptide receptor agonist. 1. SPC Rybelsus® 11/2020, Novo Nordisk.  
Pour plus d'informations contactez Novo Nordisk à l'adresse suivante : info.nobelux@novonordisk.com

BE21RYB00038 - NOV 2021



## Pour les patients diabétiques de type 2 adultes, dès la bithérapie avec la metformine<sup>1</sup>

## COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

F. SMETS

► Doyenne de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. 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. HARVENGT †

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

## RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

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

Comité de lecture :

► M. BUYSSCHAERT	M. GRAF	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. HOUSSIAU	C. REYNAERT
CH. DAUMERIE	J. JAMART	CH. SCAVÉE
E. DE BECKER	A. KARTHEUSER	E. SOKAL
S. DE MAEGHT	P. LALOIX	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. HOUSSIAU	A. PASQUET
O.S. DESCAMPS	C. MINGUET	J.M. MALOTEAUX
C. HERMANS	J. MORELLE	F. SMETS

## ÉDITION

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

Président du Conseil  
d'Administration

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 maccs : 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](http://www.louvainmedical.be)

Un accès personnalisé est offert aux étudiants de master ainsi  
qu'aux assistants de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> 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](mailto:jean.pierre.felix@skynet.be)

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

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

## COUVERTURE

Sergy Nivens - stock.adobe.com

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

[www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be)

# SOMMAIRE

AVRIL 2022

## HÉMATOLOGIE

### Anticoagulation dans le syndrome antiphospholipide

Catherine Lambert ..... 200

### VEXAS : une nouvelle entité au carrefour de la rhumatologie et de l'hématologie

Séverine Wautier, Hélène Houssiau, Nicole Straetmans ..... 207

## PÉDIATRIE

### Comparaison d'un test antigénique rapide versus Polymerase Chain Reaction pour la détection du virus respiratoire syncytial, du virus influenza A/B et l'adénovirus chez l'enfant

Claire Sommelette, Marc Bourgeois, David Tuerlinckx ..... 212

## CAS CLINIQUE

### Pathologies urologiques induites par l'infection COVID-19, une revue de la littérature à partir d'une observation de Lapeyronie

Nathan Wirtzfeld, Gwenola Mambour, Bertrand Tombal, Annabelle Stainier, Roland Vaesen, Frédéric Leduc ..... 217

### Guillain-Barré et Myosite sévère induits par le virus de l'hépatite E – Case Report et Revue de littérature

Ewelina Uscilowska, Marie De Vos, Catherine Thiran, Ilisei Dragos ..... 222

### Diagnostic anténatal du syndrome de Miller-Dieker, dépistage échographique et diagnostic différentiel

Marta Merola Martinez, Anne Guillaume ..... 229

## AMA CONTACTS 121

### Pédagogie médicale au sein de la Faculté de Médecine de l'UCLouvain

236

**BIPRESSIL®**  
bisoprolol fumarate / perindopril arginine

**TRIPLIXAM®**  
perindopril arginine / indapamide / amlodipine

**COVERSYL®**  
perindopril arginine

**COVERAM®**  
perindopril arginine / amlodipine

**COVERSYL PLUS**  
perindopril arginine / indapamide

**Preterax®**  
perindopril arginine / indapamide

**LIPERTANCE®**  
atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine



XX

xx

*Louvain Med 2022 mai; 141 : xx*

xxx

XX

xx

*Louvain Med 2022 mai; 141 : xx*

xxx

XX

xx

*Louvain Med 2022 mai; 141 : xx*

xxx

XX

xx

*Louvain Med 2022 mai; 141 : xx*

xxx

XX

xx

*Louvain Med 2022 mai; 141 : xx*

xxx

XX

xx

*Louvain Med 2022 mai; 141 : xx*

xxx



# Anticoagulation dans le syndrome antiphospholipide

Catherine Lambert

## Anticoagulation in antiphospholipid syndrome

Antiphospholipid syndrome is a severe thrombotic disorder with a high risk of recurrence. For many years, the standard treatment for thrombotic complications of antiphospholipid syndrome has been anticoagulation with anti-vitamin K drugs. Over the past decade, direct oral anticoagulants have emerged as the anticoagulant treatment of choice for venous thromboembolic disease in the general population. The purpose of this article has been to review the modalities and objectives of anticoagulant therapy in antiphospholipid syndrome and to discuss the potential place of direct oral anticoagulants in this indication.

### Key messages

Treatment of antiphospholipid syndrome is based on long-term anticoagulation in the majority of cases. Vitamin K antagonists remain the standard treatment, although many questions remain open, such as optimal anticoagulation regimen, place of direct oral anticoagulants, and antiplatelet agents, as well.

### KEY WORDS

Antiphospholipid syndrome, anticoagulation, guidelines

Le syndrome antiphospholipide est une pathologie thrombotique sévère à risque élevé de récurrences. Depuis de nombreuses années, le traitement standard des complications thrombotiques du syndrome antiphospholipide repose sur une anticoagulation par les anti-vitamine K. Au cours de la dernière décennie, les anticoagulants oraux directs se sont imposés comme le traitement anticoagulant de choix de la maladie thrombo-embolique veineuse dans la population générale. Cet article a pour but de revoir les modalités et les objectifs du traitement anticoagulant dans le syndrome antiphospholipide et de discuter la place potentielle des anticoagulants oraux directs dans cette indication.

### Messages clés

Le traitement du syndrome antiphospholipide repose sur une anticoagulation au long cours dans la majorité des cas. Les AVK restent le traitement standard, même si de nombreuses questions persistent notamment concernant le schéma anticoagulant optimal, la place des anticoagulants oraux directs et des antiagrégants plaquettaires.

Le syndrome antiphospholipide (SAPL) est une pathologie thrombophilique sévère auto-immune acquise qui se définit par la survenue d'événements thrombotiques veineux, artériels, micro-vasculaires et/ou de complications obstétricales en présence d'anticorps antiphospholipides (APL) (anticoagulant du lupus, anticardiolipines et anti- $\beta_2$  glycoprotéine I). Les critères cliniques et biologiques du SAPL sont repris dans la tableau 1. Il est important de souligner que le diagnostic repose sur la présence d'anticorps antiphospholipides détectés à deux reprises et au moins à 12 semaines d'intervalle.

**TABLEAU 1**

Critères diagnostic du SAPL (2006 )
<b>Critères cliniques*</b>
Thrombose vasculaire : un ou plusieurs épisodes de thrombose artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux, à n'importe quel site/organe
Complications obstétricales
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une ou plusieurs morts in utero inexpliquées (&gt; 10 semaines)</li> <li>• Un ou plusieurs accouchements prématurés (avant 34 semaines) liés à une éclampsie ou une pré-éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire</li> <li>• Au moins 3 fausses couches consécutives inexpliquées (avant 10 semaines), les causes chromosomiques parentales ou les anomalies anatomiques ou endocrinologiques maternelles ayant été exclues</li> </ul>
<b>Critères biologiques (mesurés à 2 occasions, au moins à 12 semaines d'intervalle) *</b>
Présence d'anticoagulant du lupus circulant
Anticorps anticardiolipines sérique, isotype IgG ou IgM (titre modéré à élevé), mesuré par ELISA
Anticorps anti-b2 glycoprotéine I, isotype IgG ou IgM, mesuré par ELISA

\* Au moins un critère clinique et un critère biologique pour établir le diagnostic de SAPL

Tableau adapté de Rodziewicz M, *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 2020

Sans faire partie de la liste des critères diagnostiques, d'autres manifestations peuvent être présentes dans le SAPL comme un livedo, une thrombopénie, une anémie hémolytique, une valvulopathie mitrale (Libman-Sacks), des troubles cognitifs, une néphropathie et des ulcères cutanés. La complication ultime du SAPL est le syndrome antiphospholipides catastrophique qui se manifeste par des thrombi multiples au niveau des petits vaisseaux. Cette entité est grevée d'une mortalité élevée (environ 37 %) et requiert des traitements spécifiques. La prévalence du SAPL est de 50/100.000 avec une incidence de 2.1/100.000 et une prédominance féminine (ratio femme/homme 5:1). La prévalence du SAPL augmente en cas de maladie auto-immunitaire : 30 à 40 % des patients ayant un lupus érythémateux disséminé (SLE) ont des anticorps antiphospholipides et 10 à 20% d'entre eux souffrent d'un SAPL (1).

La physiopathologie des événements thrombotiques dans le SAPL repose sur un mécanisme de double *hit* associant une prédisposition génétique dépendante ou non du système HLA et un stimulus (infection, inflammation, chirurgie, médicament...). Elle implique différents acteurs de l'hémostase ce qui explique probablement pourquoi les traitements antithrombotiques classiques peuvent ne pas suffire. Le déclenchement du SAPL débute par la fixation de la  $\beta$ 2glycoprotéine I aux phospholipides de l'endothélium, aux plaquettes et aux monocytes, chargés négativement. Ceci entraîne un changement de conformation de la  $\beta$ 2glycoprotéine I et expose les épitopes cryptiques Arg39-Arg43 auquel les anticorps antiphospholipides vont se fixer. En découle une activation des neutrophiles et la formation de NETs (neutrophiles extra-cellular traps), l'activation du facteur tissulaire, une résistance à la protéine C activée et une hypofibrinolyse

aboutissant à la formation de caillots et l'activation des plaquettes (2).

La présentation des événements thrombotiques dans le SAPL est particulière. Elle combine des événements thrombotiques artériels et veineux, chez des patients souvent jeunes, sans facteur prédisposant évident, de localisations parfois inhabituelles ou multiples et récurrents malgré le traitement anticoagulant. Le taux de récurrence thrombotique est élevé (10 à 65 %) et influencé par les caractéristiques cliniques (thrombose artérielle) et biologiques (simple, double ou triple positif) (3).

Le diagnostic biologique peut s'avérer compliqué notamment pour détecter l'anticoagulant du lupus avec un risque de faux positif lié à des interférences avec le traitement anticoagulant et son caractère parfois transitoire en phase aiguë d'un événement thrombotique. Il est indispensable d'effectuer 2 prélèvements à 12 semaines d'intervalle et de prélever en même temps les 3 anticorps antiphospholipides. À l'inverse, la présence d'un anticoagulant lupus interfère avec les tests phospholipides dépendant ce qui peut compliquer le monitoring des INR chez les patients sous anti-vitamine K (AVK) (3).

L'anticoagulation constitue la pierre angulaire thérapeutique du SAPL avec comme traitement standard les AVK au long cours. Ces derniers réduisent la récurrence de thrombose veineuse de 80 à 90 % (4). Les AVK au long cours présentent toutefois de nombreux challenges : le monitoring régulier des INR, une fenêtre thérapeutique étroite, l'interférence de l'anticoagulant lupus sur les INR phospholipides-dépendants, un risque hémorragique accru, des interactions médicamenteuses et alimentaires multiples, une possible résistance aux AVK, des difficultés d'adhérence pouvant causer des récurrences thrombotiques. Le débat persiste quant à la valeur cible optimale de l'INR et l'ajout éventuel de l'aspirine aux AVK.



Au cours de la dernière décennie, les anticoagulants oraux directs (DOAC) se sont imposés comme le traitement de choix dans la maladie thrombo-embolique veineuse. Leurs avantages sont multiples : administration orale, délai d'action et demi-vie courts, réversibilité rapide, effet thérapeutique prévisible, peu ou pas d'interaction médicamenteuse ou alimentaire, utilisation facile, disponibilité d'agent neutralisant, éducation des patients simple. Leur inconvénient principal est l'élimination rénale.

Le traitement anticoagulant dans le SAPL est complexe avec des recommandations parfois contradictoires proposées par les différentes sociétés scientifiques, liées aux limitations voire aux faiblesses des études évaluant le traitement anticoagulant dans cette indication. De plus, il s'agit d'une maladie rare qui implique une population hétérogène avec un risque thrombotique variable touchant dans 30 à 40 % des cas tant le système artériel que veineux. De nombreuses questions subsistent quant au traitement anticoagulant optimal dans le SAPL. Même si les AVK au long cours constituent le traitement standard, l'INR cible reste débattu. La durée optimale de l'anticoagulation en cas d'événement thrombo-embolique veineux circonstancié associé à des anticorps antiphospholipides est discutée. Quelle est la place des DOACs, lequel privilégier et à quelle dose ? Quelle est la place des antiagrégants plaquettaires ? Quelle approche proposer en cas de thrombose réfractaire ou récidivante ? Quid de la prévention primaire en cas d'anticorps antiphospholipides ?

## INTENSITÉ D'ANTICOAGULATION AVEC LES AVK

Il n'y a actuellement pas de consensus sur la valeur cible de l'INR (2-3 ou >3) dans le SAPL. Deux études rétrospectives et deux RCT n'ont pas montré de différence en termes de récurrence thrombotique entre un traitement par AVK à dose standard (INR 2-3) versus à haute intensité (INR >3) (5). La Société Européenne de Rhumatologie (EULAR) recommande un INR entre 2 et 3 (6). Toutefois, malgré une anticoagulation efficace avec un INR cible entre 2 et 3, 10 % des patients avec SAPL et 30 % des triple positifs ont fait une récurrence thrombotique dans une étude de suivi de 5 ans (7). Enfin, rappelons qu'augmenter l'INR cible expose à un risque de saignement accru.

## TRAITEMENT DES THROMBOSES ARTÉRIELLES DANS SAPL

EULAR recommande le recours aux AVK avec INR cible de 2-3, associé ou non à de l'aspirine ou un INR cible >3 (6). Les recommandations varient selon les guidelines qui s'accordent toutefois sur l'importance d'une thérapie individualisée qui tient compte du phénotype thrombotique et met en balance le risque cardiovasculaire et le risque d'hémorragie notamment intracrânienne. En l'absence de risque cardiovasculaire ajouté, la *British Society of Haematology* (BSH) recommande le recours

à un AVK en visant un INR entre 2 et 3 (3). Un contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire est bien sûr indispensable. Certains auteurs recommandent le recours aux antiagrégants plaquettaires en cas de contre-indication à l'anticoagulation (risque hémorragique accru) (4). Il est important de souligner le manque d'études prospectives validant le traitement des thromboses artérielles dans le SAPL. Enfin, il convient de rappeler que les DOACs sont pas enregistrés dans le traitement des thromboses artérielles (sauf le Rivaroxaban à faible dose en prévention secondaire des événements cardiovasculaires).

## TRAITEMENT DES ÉVÉNEMENTS THROMBO-EMBOLIQUES VEINEUX DANS SAPL

Les DOACs se sont imposés comme le traitement de choix dans la maladie thrombo-embolique veineuse dans la population générale. Leur utilisation a été validée par des larges essais randomisés multicentriques (RCT) avec comme bras comparateur la Warfarine (INR cible entre 2 et 3). A noter que les patients avec des anticorps antiphospholipides n'avaient pas été spécifiquement inclus ou exclus de ces études. Par ailleurs, le diagnostic de SAPL est établi dans une proportion de patients traités par DOAC après un premier événement thrombo-embolique. Lors du diagnostic du SAPL se posera la question du maintien du DOAC ou du relais par un AVK.

La place des DOACs dans la prise en charge du SAPL reste à ce jour débattue et limitée compte tenu des résultats défavorables et des nombreuses faiblesses scientifiques des études dont nous disposons. Les principales données sont décrites ci-dessous.

### 1. ANALYSES POST-HOC DES RCT AYANT VALIDÉ LES DOACS DANS LA POPULATION GÉNÉRALE

Pour le dabigatran : des analyses poolées des SAPL ont été faites à partir des données de RE-COVER/RE-COVER II et RE-MEDDY (n=70 soit 2,2% de SAPL). L'efficacité et la sécurité étaient similaires entre le groupe Dabigatran et Warfarine chez les patients avec au moins un anticorps antiphospholipide et une maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) (8). Pour l'apixaban, aucune sous-analyse effectuée pour les SAPL dans AMPLIFY. Pour l'edoxaban, seulement 1 cas de SAPL a été rapporté dans ENGAGE-AF (9). Enfin, pour le rivaroxaban, aucune distinction spécifique des SAPL n'a été faite au sein de la population thrombophile (5%) dans EINSTEIN-DVT (9).

### 2. ÉTUDES DE CAS RAPPORTÉS

Environ 200 cas de remplacement des AVK par des DOACs ont été rapportés dans des SAPL. Malgré les limitations scientifiques de ces publications, il ressort que les récurrences sous DOAC surviennent essentiellement en cas de SAPL triple positifs et chez des patients ayant souffert de thromboses artérielles ou micro-vasculaires (9).

### 3. ÉTUDES RANDOMISÉES CONTRÔLÉES (N=4) ÉVALUANT LES DOACS DANS LE SAPL

- L'étude RAPS a comparé le Rivaroxaban 20mg/j versus la Warfarine avec un INR cible 2,5 (2-3) chez 116 patients avec MTEV, sans thrombose artérielle et dont 28% étaient triple positifs. Cette étude avait comme critère d'évaluation primaire la modification sur les tests de génération de thrombine. Elle n'offre toutefois pas la puissance statistique pour les mesurer les résultats cliniques et le suivi était limité à 7 mois. Aucune de récurrence thrombotique ou hémorragie n'était à signaler au sein des 2 groupes mais on notait une meilleure qualité de vie dans le groupe Rivaroxaban (10).
- TRAPS est une étude de non-infériorité comparant le Rivaroxaban 20mg/j (ou 15 mg/j en cas d'insuffisance rénale) versus la Warfarine avec un INR cible 2,5 (2-3). Cette étude a été interrompue prématurément, suite à la survenue de 7 (12%) thromboses artérielles dans le bras Rivaroxaban (4 accidents vasculaires cérébraux (AVC), 3 infarctus du myocarde) versus 0 dans le bras Warfarine. Il n'y a pas eu de différence significative en terme d'événement hémorragique et de thromboses veineuses. A noter que l'étude a inclus 120 patients triple positifs avec antécédents thrombotiques et que le bras Rivaroxaban comprenait 19% de participants avec des antécédents thrombotiques artériels (dont 57% récurrents) (11).
- Ordi-Ross a publié en 2019 les résultats d'une étude de non-infériorité comparant le Rivaroxaban 20mg/j (ou 15 mg/j en cas d'insuffisance rénale) versus la Warfarine avec un INR cible 2.5 ou >3.0 (en cas de thromboses récurrentes). Cette étude a suivi pendant 3 ans 190 patients avec SAPL dont 60% de triple positifs. Une récurrence thrombotique a été rapportée dans 11.6% dans le bras Rivaroxaban (avec 9 AVC) et 6.3% pour les la Warfarine (0 AVC). Les auteurs retiennent comme facteurs de risque de récurrences les antécédents de thrombose artérielle, une atteinte des petits vaisseaux, une valvulopathie et un livedo racemosa (12).
- Astro-APS est une étude de phase 2, de non-infériorité évaluant l'efficacité de l'Apixaban versus la Warfarine en prévention secondaire des événements thrombotiques en cas de SAPL. Le protocole a été modifié 2 fois, suite aux résultats de TRAPS (dose d'Apixaban majorée à 5 mg 2x/j et exclusion des patients ayant des antécédents thrombotiques artériels) et 48 patients ont été enrôlés. Les résultats publiés en mars 2022 rapportent la survenue d'un AVC chez 6/23 des patients dans le bras Apixaban versus 0 dans le bras Warfarine (13).

### 4. LES MÉTA-ANALYSES

- La méta-analyse publiée en 2018 par Dufrost *et al.*, a montré une récurrence annuelle thrombose de

11,7% chez 447 patients avec SAPL sous DOACs ciblant le Facteur Xa (n=303) et le Facteur IIa (n=144). Le risque de thrombose sous DOACs était multiplié par 4 dans le groupe des triple positifs et des thromboses artérielles. Les facteurs de récurrence sous anti-Xa étaient les suivants : triple positif, nombre élevé de critères SAPL, thrombose sous AVK, sexe masculin, antécédent de thrombose artérielle ou des petits vaisseaux, traitement prolongé par HBPM. Les facteurs de récurrence thrombotiques sous anti-IIa étaient le nombre élevé de critères SAPL et les antécédents de thrombose sous AVK. Il s'agissait de récurrences thrombotiques artérielles dans 42% des cas (58% avec antécédent de MTEV et 50% triple positifs) (14).

- La méta-analyse de Sanchez-Redondo confirme une récurrence annuelle thrombose 11% chez 728 SAPL sous DOACs dont 48% triple positif (15).
- Enfin l'étude rétrospective publiée par Sato *et al.* s'est intéressée aux patients SAPL chez qui un AVK a été remplacé par un DOAC anti-Xa (Edoxaban=12 – Rivaroxaban=5 et Apixaban=1). Elle a montré une période sans événements plus courte sous DOAC (16).

Malgré leurs limitations, les études TRAPS et Ordi-Ros ont conduit l'Agence Européenne du médicament à modifier la notice des DOACs : « *Ils ne sont pas recommandés en prévention secondaire des thromboses artérielles ou veineuses chez les patients avec SAPL, surtout les triple positifs* ». Les études incluant les triple positifs et les thromboses artérielles ont en effet montré un risque accru de thromboses sous DOACs avec un risque multiplié par 4 dans ce groupe dans une méta-analyse (14). Par contre, les résultats de RAPS suggèrent que les DOACs pourraient être une bonne alternative aux AVK pour les patients avec un antécédent de MTEV nécessitant une anticoagulation d'intensité standard. De plus, aucune des études incluant des non-triple positifs n'a rapporté d'excès de récurrence thrombotique veineuse avec les DOACs (9,17).

Sur base de l'ensemble des résultats ci-dessus, les sociétés scientifiques ont émis des recommandations parfois discordantes. Elles sont résumées dans la Figure 1 et détaillées ci-dessous (9) :

- **ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis) 2020** : les DOACs ne sont pas une option pour le SAPL mais la poursuite d'un DOAC est possible chez un patient stable, à faible risque de récurrence et après accord éclairé.
- **EULAR 2019** : les AVK sont le premier choix de traitement (INR 2-3 pour une première MTEV ou >3 pour les récurrences de MTEV ou les thromboses artérielles). Les DOACs peuvent être une option en cas de thrombose veineuse simple ou double positif dans certaines circonstances :

- le patient est stable sous DOAC ;
- l'équilibre de l'INR est difficile (temps dans le *range* <60%) ;

FIGURE 1. Résumé des guidelines sur le traitement anticoagulant dans le SAPL

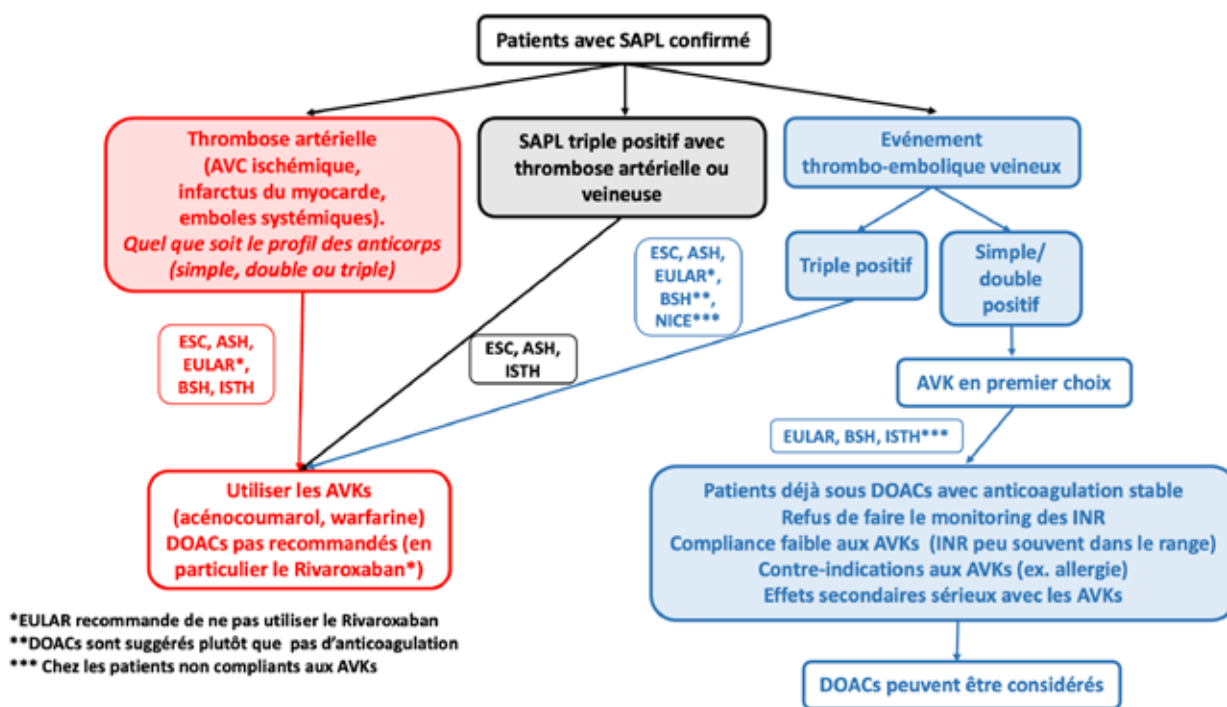


Figure adaptée de Pastori D, Front Cardiovasc Med. 2021

- il existe une contre-indication (allergie) ou un effet secondaire sévère sous AVK ;
- le patient refuse le contrôle des INR.

Par contre EULAR émet une contre-indication aux DOACs (pas de Rivaroxaban) pour les thromboses artérielles et les triples positifs. Le remplacement des AVK vers un DOAC uniquement pour éviter monitoring n'est pas non plus accepté.

- **ESC (European Society of Cardiology) et ASH (American Society of Hematology)**: déconseillent les DOACs dans le SAPL.
- **BSH** : les DOACs ne sont, de façon générale, pas une option pour les SAPL. Ceci est formel pour les thromboses artérielles. Pour la MTEV, la **BSH** recommande le switch d'un DOAC vers un AVK si le patient était traité par DOAC au moment du diagnostic du SAPL. Cependant, la poursuite d'un DOAC est acceptable si le patient refuse de passer à un AVK (surtout pour les non-triple positif).
- Les recommandations émises lors du congrès International du SAPL en 2020 étaient les suivantes: les DOACs sont évités en cas de thrombose artérielle, de valvulopathie ou de maladie petits vaisseaux et de thrombose récurrente sous AVK. Après 1<sup>er</sup> épisode de thrombose veineuse chez un patient avec SAPL simple ou double positif, il est recommandé de discuter avec le patient de l'informer des risques et des bénéfices de la poursuite du DOAC. En cas de 1<sup>er</sup> épisode chez un patient triple positif, les experts

soutiennent le remplacement du DOAC par un AVK. En cas de refus du patient, un suivi rapproché et une IRM cérébrale (pour exclure un AVC passé inaperçu) sont de mise. En cas de récurrence d'événements thrombotiques veineux sous AVK, plusieurs options sont possibles : augmenter le *range* de l'INR, relais du traitement anticoagulant par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou le fondaparinux, ajout d'un antiagrégant plaquettaire. Pour les thromboses artérielles, il est recommandé d'avoir recours à un AVK d'intensité standard ou élevée, en association éventuelle avec l'aspirine et de contrôler les facteurs de risque cardio-vasculaires (1).

## PRÉVENTION ANTITHROMBOTIQUE PRIMAIRE CHEZ LES PATIENTS AVEC SAPL

Il n'y a pas de preuve d'un bénéfice d'une anticoagulation en prévention primaire du SAPL<sup>3</sup>. En ce qui concerne l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire, les RCT se limitent à l'étude APLASA qui n'a pas démontré de bénéfice. L'échantillon était toutefois de petite taille. Une méta-analyse a par contre montré une réduction du risque de thrombose sous aspirine avec un impact variable selon les sous-groupes (18).

Le bénéfice de l'aspirine doit cependant être balancé par rapport au risque hémorragique notamment digestif. EULAR propose une stratification du risque thrombotique et discussion au cas par cas pour instaurer

de l'aspirine en tenant compte des éléments suivants : le profil des APL (double ou triple positivité, titre élevé APL), la présence d'un lupus érythémateux disséminé, les facteurs de risque cardio-vasculaires classiques et des antécédents obstétricaux (en prévention des événements thrombotiques en dehors de la grossesse) (6).

## PRÉVENTION DES COMPLICATIONS OBSTÉTRICALES DANS SAPL

Chez les patientes ayant des complications obstétricales associées au SAPL, une prophylaxie antithrombotique mixte (aspirine faible dose + HBPM) est recommandée pendant les grossesses suivantes. Il convient de rappeler les HBPM constituent le traitement anticoagulant de choix pendant la grossesse, que les DOAC sont contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement et les AVK sont tératogènes entre les semaines 6 et 12 (19). En dehors de la grossesse, en cas de SAPL et antécédents obstétricaux uniquement, EULAR recommande l'aspirine en fonction du profil des anticorps antiphospholipides et éventuellement un traitement anticoagulant en présence de facteurs de risque surajoutés (6).

## MESSAGES ET CONCLUSIONS

Le SAPL est une pathologie rare et hétérogène qui rend complexe la validation du régime anticoagulant optimal. L'objectif du traitement est de prévenir la récurrence des événements thrombotiques artériels et veineux. Le traitement standard des complications thrombotiques du SAPL repose actuellement sur les AVK. De nombreuses recommandations scientifiques reposent toutefois sur l'avis d'experts et la place des DOACs doit encore être validée par des études prospectives pour déterminer quel groupe pourrait bénéficier des atouts de cette classe d'anticoagulants. Il est également crucial d'identifier les patients à haut risque de récurrence candidats à un traitement anticoagulant renforcé.

Dans l'état actuel des connaissances, le règle reste donc bien de privilégier les AVK dans le traitement du SAPL, certainement chez les patients triples positifs et/ou avec des manifestations thromboemboliques artérielles et/ou une endocardite de Liebman-Sacks. Par contre, on pourrait, au cas par cas, envisager un DOAC chez les patients simple ou double positifs n'ayant souffert que d'un seul épisode de thrombose veineuse, en particulier si la surveillance d'un traitement par AVK risque d'être sous-optimale.

## RÉFÉRENCES

1. Cohen H, *et al.* 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. *Lupus*. 2020;29(12):1571-1593.
2. Sayar Z, *et al.* Thrombotic antiphospholipid syndrome: A practical guide to diagnosis and management. *Thromb Res*. 2021;198:213-221.
3. Arachchilage D, Laffan M. What is the appropriate anticoagulation strategy for thrombotic antiphospholipid syndrome? *Br J Haematol*. 2020;189(2):216-227.
4. Ruiz-Irastorza G *et al.* A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2007;57(8):1487-1495.
5. Finazzi G, *et al.* A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost*. 2005;3(5):848-853.
6. Tektonidou M, *et al.* EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-1304.
7. Pengo V, *et al.* Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):237-242.
8. Goldhaber S, *et al.* Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. *Vasc Med (United Kingdom)*. 2016;21(6):506-514.
9. Pastori D, *et al.* Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Comparison of the International Guidelines. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8-715878
10. Cohen H *et al.* Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(9):e426-e436.
11. Pengo V, *et al.* Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132(13):1365-1371.
12. Ordi-Ros J *et al.* Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome. *Ann Intern Med*. 2019;171(10):685-694
13. Woller S, *et al.* Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Adv*. 2022;6(6):1661-1670.
14. Dufrost V. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(10):1011-1021.
15. Sanchez-Redondo J, *et al.* Recurrent Thrombosis With Direct Oral Anticoagulants in Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Clin Ther*. 2019;41(9):1839-1862.
16. Sato T *et al.* Factor Xa inhibitors for preventing recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome: a longitudinal cohort study. *Lupus*. 2019;28(13):1577-1582.
17. Dufrost V, *et al.* Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Autoimmun Rev*. 2021;20(1):1-26.
18. Arnaud L, *et al.* Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev*. 2015;14(3):192-200.
19. Zuily S, *et al.* Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2126-2137.

## CORRESPONDANCE

PR. CATHERINE LAMBERT, MD, PHD

Cliniques universitaires Saint-Luc

Hemostasis and Thrombosis Unit/Division of Adult Hematology  
UCLouvain

ORCID:0000-0003-2222-0357

Catherine.lambert@saintluc.uclouvain.be

One time on the  
lips, is forever on the  
~~hips~~... heart



**SCAN ME  
TO DISCOVER THE STUDY**

# VEXAS : une nouvelle entité au carrefour de la rhumatologie et de l'hématologie

Séverine Wautier\*, Hélène Houssiau\*, Nicole Straetmans (1)

VEXAS syndrome: a new entity at the crossroads of rheumatology and hematology

VEXAS (Vacuoles, Enzyme E1, X-linked, Autoinflammatory, Somatic) syndrome has been recently described as a late-onset inflammatory disease caused by a somatic mutation in UBA1 in myeloid cells. It mostly affects men over 40 years of age with inflammatory symptoms (recurrent fever, dermatitis), rheumatologic disorders (arthritis, chondritis), or hematologic abnormalities for several years. The presence of vacuoles in bone marrow myeloid cells is a characteristic (yet non-specific) sign of the disease. VEXAS syndrome may be associated with hematologic diseases, such as myelodysplasia and multiple myeloma, as well as an increased risk of thromboembolic event. The mortality is about 25-35% at 5 years. The disease is usually steroid-resistant. Studies with JAK2 inhibitors have shown promising results and are currently ongoing. Allogeneic stem cell transplantation is currently the only curative option for young, otherwise healthy patients.

## KEY WORDS

VEXAS, vacuoles, UBA1 mutation, inflammatory, hematological features

Le syndrome VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic) récemment décrit est une pathologie inflammatoire secondaire à une mutation somatique du gène UBA1 au niveau des cellules myéloïdes. Les patients sont généralement des hommes âgés de plus de 40 ans lors du diagnostic qui présentent des atteintes récurrentes inflammatoires et /ou rhumatologiques (fièvre, vasculite, arthrite, chondrite), ainsi que des anomalies hématologiques telles que la présence de vacuoles au niveau des cellules médullaires, signe caractéristique (bien que non spécifique) de la pathologie. Le VEXAS est associé à diverses maladies hématologiques comme la myélodysplasie et le myélome multiple. Il augmente également le risque d'évènements thrombo-emboliques. La mortalité liée à l'affection est importante (entre 25 et 35% à 5 ans). Au niveau thérapeutique, la maladie est souvent cortico-résistante. Les anticorps monoclonaux anti-IL6 et les inhibiteurs de JAK2 semblent prometteurs, et des études évaluant leur efficacité sont actuellement en cours. La seule option curative est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, réservée aux patients jeunes sans comorbidités.

## What is already known about the topic?

VEXAS syndrome is a rare inflammatory disease caused by a somatic mutation in UBA1 and associated with hematologic abnormalities.

## Que savons-nous à ce propos ?

Le syndrome VEXAS est une pathologie inflammatoire rare causée par une mutation somatique du gène UBA1 et associée à des anomalies hématologiques.

## What does this article bring up for us?

This article provides a literature review on this recently described disease, with clinical description, diagnosis, and treatment options.

## Que nous apporte cet article ?

Cet article apporte une revue récente de la littérature à propos de cette pathologie récemment décrite : éléments cliniques, critères diagnostiques et options thérapeutiques.

Le syndrome VEXAS (Vacuoles, Enzyme E1, X-linked, Autoinflammatory, Somatic) est une pathologie inflammatoire de l'adulte causée par la mutation somatique du gène UBA1 dans les cellules hématopoïétiques. Les patients présentent des symptômes inflammatoires, rhumatologiques et hématologiques. Actuellement, en l'absence de traitement efficace, la morbidité est importante et la mortalité précoce. Combinant une clinique inflammatoire et hématologique, le VEXAS se présente comme le prototype d'une nouvelle classe de maladie « hémato-inflammatoire ».

## HISTORIQUE

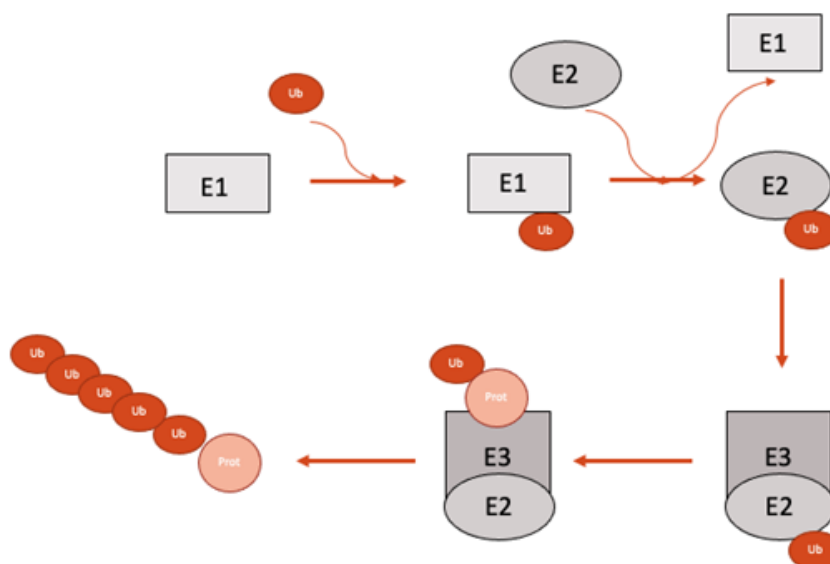
Le syndrome VEXAS a été décrit pour la première fois en décembre 2020 par Beck et son équipe (1). Les auteurs ont utilisé une approche inédite basée sur l'analyse génotypique de patients dans le but de mettre en évidence une maladie phénotypique. Dans le cas présent, le génome de plus de 2500 patients présentant des symptômes inflammatoires systémiques sans diagnostic précis. (fièvres récurrentes, vasculites et éruptions cutanées diverses) a été analysé, ce qui a permis de mettre en évidence chez 25 de ces patients une mutation récurrente au niveau du gène UBA1. Les patients concernés étaient des hommes âgés de plus de 40 ans. Cette mutation n'était pas connue des bases de données génomiques. Elle est retrouvée au niveau des cellules hématopoïétiques, exclusivement au niveau

des cellules myéloïdes. Aucun cas familial n'a été décrit. La mise en évidence d'une inflammation systémique précoce associée à une mortalité importante dans un modèle expérimental *in vivo* de zébra-fish permet de confirmer l'hypothèse des auteurs d'un lien de cause à effet entre la mutation UBA1 et la clinique inflammatoire présentée par ces patients.

## PHYSIOPATHOLOGIE

Le gène UBA1 code pour l'enzyme E1, première enzyme à initier le cycle d'ubiquitination des protéines au niveau intracellulaire. Pour rappel, les cellules eucaryotes dégradent les protéines selon un système d'ubiquitine-protéasome, dans lequel des chaînes d'ubiquitine sont conjuguées aux protéines afin qu'elles soient dirigées et ensuite dégradées dans le protéasome (Figure 1). L'ubiquitination est un processus complexe, faisant schématiquement intervenir 3 familles d'enzymes dont l'enzyme E1-*activating* qui permet l'initiation du cycle en activant l'ubiquitine. Les enzymes E2-*conjugating* et E3-*ligase* permettent leur conjugaison et leur liaison aux protéines, respectivement. Contrairement aux enzymes E2 et E3 qui possèdent plusieurs dizaines d'isoformes, il n'existe que 2 isoformes d'UBA1 : une isoforme nucléaire dont la transcription est initiée à la première méthionine (Met), et une isoforme cytoplasmique initiée à la 41<sup>ème</sup> méthionine. Une fois les protéines totalement

**FIGURE 1. Ubiquitination des protéines**



Les cellules eucaryotes dégradent les protéines selon un système d'ubiquitine-protéasome, dans lequel des chaînes d'ubiquitines sont conjuguées aux protéines via l'intervention des enzymes E1-*activating*, E2-*conjugating* et E3-*ligase*. Elles sont ensuite dirigées vers le protéasome pour être dégradées.



ubiquitinisées, elles sont dirigées vers le protéasome où elles sont finalement détruites.

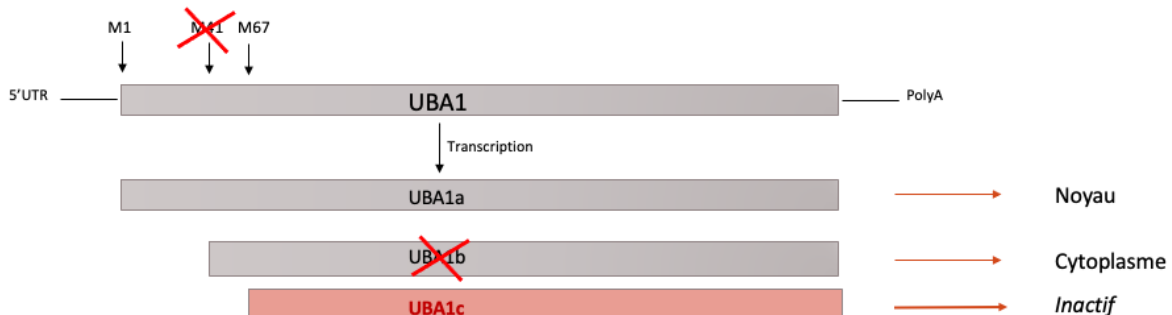
Les premières mutations découvertes, et les plus fréquentes selon les données actuelles, implique une mutation somatique de la méthionine en position 41 du gène UBA1, entraînant la perte de la protéine cytoplasmique active (UBA1c) transcrite à partir de la méthionine en position 67 (Figure 2). Dans ce type de mutation, la méthionine 41 est alors remplacée par une valine (p.Met41Val : c.121A→G), une thréonine (p.Met41Thr : c.122T→C) ou une leucine (p.Met41Leu : c.121A→C). Depuis la description du syndrome VEXAS, d'autres variants plus rares commencent à être décrits. Ces isoformes inactives s'accumulent au niveau du cytoplasme, entraînant un stress cellulaire responsable de l'apoptose de la cellule et de la libération de cytokines inflammatoires dans le milieu extracellulaire. L'hypothèse qui prévaut actuellement est que le microenvironnement des cellules myéloïdes mutées devient inflammatoire et favorise la survenue de mutations pouvant entraîner des maladies clonales médullaires.

À noter que le gène UBA1 se trouve sur le chromosome X, expliquant la polarisation masculine de la pathologie. Cependant, des cas féminins de VEXAS commencent à être décrits selon l'inactivation aléatoire d'un de leur chromosome X, avec cependant une clinique généralement moins marquée.

## DIAGNOSTIC

Le diagnostic est génétique. Il consiste à mettre en évidence la mutation du gène UBA1 par méthode Sanger ou par NGS (*next generation sequencing*). La méthode Sanger nécessite un mosaïcisme cellulaire d'au moins 15% chez les patients VEXAS pour permettre une détection de la mutation, mais elle reste la méthode de premier choix pour des raisons de rapidité et de coût. En cas de forte suspicion clinique malgré un test de Sanger négatif, un examen par NGS doit être réalisé, sa sensibilité étant de l'ordre du pourcent. Des études ultérieures devront cependant discriminer la relevance clinique des quelques pourcents de mosaïcisme retrouvés chez certains patients.

FIGURE 2. Mutation du gène UBA1



La première mutation découverte implique une mutation somatique du codon 41 d'UBA1 (p.Met41), entraînant la perte de la protéine cytoplasmique active (UBA1b) transcrite à partir de la méthionine en position 41, en la remplaçant par une forme cytoplasmique inactive (UBA1c).

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les patients sont pour la plupart des hommes de plus de 40-50 ans, souffrant de manifestations cliniques inflammatoires depuis plusieurs années. On peut retrouver des fièvres récurrentes, des atteintes pulmonaires (pneumopathie interstitielle), articulaires (arthrite, chondrite nasale et auriculaire) ou encore cutanées (dermatose neutrophilique, vasculite) (2-3). Pour rappel, des femmes peuvent présenter des formes atténuées de la pathologie.

## MANIFESTATIONS HÉMATOLOGIQUES (4)

Étant donné que la mutation du gène UBA1 se retrouve au niveau des cellules myéloïdes, cela entraîne des implications non seulement au niveau de l'hémogramme et du médullogramme, mais également au niveau de la propension à développer des maladies hématologiques malignes.

Au niveau de l'hémogramme et du frottis sanguin, une macrocytose est retrouvée chez tous les patients atteints de VEXAS. Celle-ci peut être associée à la présence de précurseurs granulocytaires immatures circulants, de neutrophiles et monocytes vacuolés, et également de neutrophiles hypogranulaires ou hyposegmentaires.

L'aspect caractéristique est retrouvé au niveau du médullogramme, où l'on observe la présence de vacuoles au niveau des précurseurs hématopoïétiques myéloïdes chez tous les patients. Ces vacuoles ne sont pas spécifiques du VEXAS et peuvent également être retrouvées dans la carence en cuivre, l'excès de zinc, la consommation chronique d'alcool et les pathologies myéloïdes ou lymphoïdes au sens large. À noter qu'il faut également exclure des artéfacts apparus lors de l'étalement de la moelle. Ces vacuoles doivent cependant attirer l'attention du biologiste si elle touche des précurseurs très jeunes tels que des érythroblastes et des promyélocytes, si elle est associée à une hypercellularité et à un contexte clinique suggestif d'une dérégulation au niveau du système inflammatoire.

En raison de la présence de ce microenvironnement inflammatoire au niveau médullaire et d'une possible expansion clonale primaire due à la prolifération et/ou à l'avantage de survie des cellules mutées, il n'est pas surprenant de découvrir au fil des études que ces patients sont plus à risque de développer des pathologies hématologiques clonales. On retrouve ainsi de la myélodysplasie chez 25 à 55% des patients selon les études (1, 5-6), de la dyscrasie plasmocytaire (myélome multiple et MGUS) chez 12,5% (4) et des lymphocytoses monoclonales B chez 12,5% (4).

Un risque thrombo-embolique majoré a également été décrit avec le VEXAS, principalement veineux, mais des cas de thromboses artérielles existent également (7). Ce risque s'explique par une activation de la cascade de la coagulation par les cytokines inflammatoires, la présence d'une inflammation au niveau des vaisseaux sanguins dans le contexte de vasculite, ainsi qu'à un rôle probable de l'anticoagulant du lupus qui peut être retrouvé chez près de 44% des patients atteints de VEXAS. Ces thromboses peuvent survenir sans autre facteur de risque associé, parfois de façon répétée chez certains patients, voire même parfois en présence d'une anticoagulation bien conduite.

Ces chiffres sont à prendre avec précaution en raison du faible nombre de patients rapportés par les études à l'heure actuelle, mais les données ultérieures permettront d'affiner ces pourcentages. Il est cependant essentiel pour tous patients ayant un diagnostic de VEXAS d'avoir un suivi hématologique rapproché.

## PRONOSTIC ET TRAITEMENT

Bien que la description génétique du VEXAS permette à ces patients d'avoir un diagnostic précis, leur survie reste faible avec un taux de mortalité entre 25 à 35% à 5 ans (6-8), qui cependant s'affine au fur et à mesure des nouvelles données. Ainsi, une étude impliquant 73 patients présentée au récent congrès américain de rhumatologie a permis de mettre en évidence la présence du variant valine et la transfusion-dépendance des patients comme facteurs prédictifs de mortalité. Les syndromes VEXAS associés à un variant valine ont une mortalité de 50%, beaucoup plus importante que les variants leucine (18%) et thréonine (22%) (8). La médiane de survie d'un VEXAS à variant valine est de 9 ans après le début des symptômes (8).

Dans un avenir proche, le génotype permettra de déterminer les futurs choix de traitement qui restent actuellement limités. La cortico-résistance est fréquente, et les symptômes sont mal contrôlés

malgré de nombreuses lignes d'immunosuppresseurs. Plusieurs pistes thérapeutiques sont actuellement étudiées dont les anticorps monoclonaux anti-IL6 et les inhibiteurs de JAK (janus kinase)-2 (dont le Ruxolitinib pour lequel une étude est actuellement en cours) qui semblent les plus prometteurs. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est la seule option curative actuellement (9), mais limitée devant l'âge et la fragilité de ces patients pouvant avoir des comorbidités associées. Elle reste réservée aux patients jeunes, sans comorbidité, et probablement recommandée en cas de variant valine et/ou de dépendance aux transfusions.

## CONCLUSIONS

Le VEXAS est un syndrome associant une clinique inflammatoire et des anomalies hématologiques chez des hommes (et plus rarement des femmes) de plus de 40-50 ans. Le diagnostic est génétique, basé sur la mise en évidence par méthode Sanger ou NGS d'une mutation du gène UBA1 dans les cellules hématopoïétiques. La morbi-mortalité est élevée, avec une cortico-résistance fréquente. Les traitements les plus prometteurs sont les anticorps monoclonaux anti-IL6 et les inhibiteurs des JAK2, actuellement à l'étude. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques doit être discutée chez les patients jeunes, porteurs d'un variant valine et/ou dépendants des transfusions.

Depuis la découverte de ce syndrome, plus de 350 cas ont été décrits dans la littérature (7-8), souvent de manière rétrospective. De nombreux nouveaux cas de VEXAS sont régulièrement décrits permettant d'améliorer notre compréhension de cette pathologie « hémato-inflammatoire » afin de proposer une prise charge optimale de ces patients.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Il est important d'évoquer le syndrome VEXAS en présence d'une clinique inflammatoire systémique associée à des anomalies hématologiques (myélodysplasie, dyscrasie plasmocytaire, lymphocytose monoclonale B)
- Le diagnostic est génétique, basé sur la mise en évidence d'une mutation UBA1 dans les cellules hématopoïétiques par méthode Sanger ou NGS.
- Les traitements les plus prometteurs sont les anticorps monoclonaux anti-IL6 et les inhibiteurs des JAK2. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste actuellement la seule option curative pour les patients jeunes sans comorbidité.

## RÉFÉRENCES

1. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, *et al.* Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Auto-inflammatory Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2628-2638.
2. Lytle A, Bagg A. VEXAS: a vivid new syndrome associated with vacuoles in various hematopoietic cells. *Blood.* 2021;137(26):3690.
3. Grayson P, Patel B, Young N. VEXAS syndrome. *Blood.* 2021;137(26):3591-3594.
4. Obiorah IE, Patel BA, Groarke EM, *et al.* Benign and malignant hematologic manifestations in patients with VEXAS syndrome due to somatics mutations in UBA1. *Blood advances.* 2021;5(16):3202-3215.
5. Poulter JA, Collins JC, Cargo C, *et al.* Novel somatic mutations in UBA1 as a cause of VEXAS syndrome. *Blood.* 2021;137(26):3676-3681.
6. Bourbon E, Heiblig M, Gerfaud Valentin M, *et al.* Therapeutic options in VEXAS syndrome: insights from a retrospective series. *Blood.* 2021;137(26):3682-3684.
7. Thet Mon O, *et al.* Thrombosis in VEXAS Syndrome. *J Thromb-Thrombol.* 2021; 24;1-6.
8. Ferrada M, Savic S, *et al.* Genotype and Transfusion Dependence Predicts Mortality in VEXAS Syndrome, a Newly Described Disease With Overlap Inflammatory and Hematologic Features. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(suppl 10).
9. Diarra A, Duployez N, Fournier E, *et al.* Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with VEXAS syndrome: a two center experience. *Blood Adv.* 2021. Published online. DOI : 10.1182/bloodadvances.2021004749.

---

## AFFILIATIONS

1. Service d'hématologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

\*Les auteurs ont participé de manière équivalente à l'écriture de l'article.

## CORRESPONDANCE

DR. NICOLE STRAETMANS  
Cliniques Universitaires Saint Luc  
Service d'hématologie  
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles  
Nicole.straetmans@uclouvain.be



Jusqu'à **2cp**  
au petit-déjeuner<sup>1</sup>

# UNI DIAMICRON® 60mg

## La force de l'expérience

## pour les diabétiques de type 2

HbA1c<sup>2</sup>

8.0%

7.5%

<7%

1. RCP. 2. Adapté de American Diabetes Association. Diabetes Care 2018 ; 41 (Suppl1) : S55-S64.

**DENOMINATION DU MEDICAMENT :** UNI DIAMICRON 60 mg, comprimés à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient à effet notoire : lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé allongé blanc, 15 mm de long et 7 mm de large, sécable gravé sur les deux faces ; « DIA 60 ». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : la dose quotidienne de UNI DIAMICRON 60 mg peut varier de 1/2 à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l(es) écraser ni l(es) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). Dose initiale : La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour, (1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de UNI DIAMICRON 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de UNI DIAMICRON 30 mg. La séabilité de UNI DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. Relais de DIAMICRON 80 mg comprimés par UNI DIAMICRON 60 mg comprimés à libération modifiée: Un comprimé de DIAMICRON 80 mg est comparable à 30 mg de la formulation à libération modifiée (soit 1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. Relais d'un autre anti-diabétique oral par UNI DIAMICRON 60 mg : UNI DIAMICRON 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30 mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfonyleure à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par UNI DIAMICRON 60 mg, c'est à dire de commencer à la posologie de 30 mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. Association aux autres antidiabétiques : UNI DIAMICRON 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec UNI DIAMICRON 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. Populations particulières : Sujets âgés : UNI DIAMICRON 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. Insuffisance rénale : Chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. Patients à risque d'hypoglycémie : - états de dénutrition ou de malnutrition, - pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), - sevrage d'une cortico-thérapie prolongée et/ou à forte dose, - pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse). Il est recommandé de débiter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS :** Ce médicament est contre-indiqué en cas : - d'hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP, aux autres sulfonyleures, aux sulfamidés, - de diabète de type 1, - de pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique, - d'insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline, - de traitement par le miconazole (voir rubrique 4.5 du RCP), - d'allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP), **MISES EN GARDE\*** : Des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfonyleures, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique sévère. Une hospitalisation et un resucrage peuvent s'avérer nécessaire pendant plusieurs jours. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer de l'exercice physique régulier et de contrôler régulièrement sa glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient s'alimente régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez les patients déficients en G6PD. Excipients : contiennent du lactose. **INTERACTIONS\*** : Risque d'hypoglycémie - contre-indiqué : miconazole; déconseillé : phénylbutazone, alcool; précaution d'emploi : autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs-H2, IMAO, sulfamidés, clarithromycine et AINS. Risque d'hyperglycémie - déconseillé : danazol; précaution d'emploi : chlorpromazine à fortes doses, glucocorticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline, préparations à base de Millepertuis (Hypericum perforatum). Risque de dysglycémie : précautions d'emploi : fluoroquinolones. Majoration de l'effet anticoagulant (par ex. warfarine) une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. **GROSSESSE\*** : il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. **ALLAITEMENT\*** : contre-indiqué. **FERTILITE\*** : EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES\* : De possibles symptômes d'hypoglycémie sont à prendre en compte, spécialement en début de traitement. **EFFETS INDESIRABLES\*** : Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés : L'effet indésirable le plus fréquent avec le gliclazide est l'hypoglycémie. Comme pour les autres sulfamidés hypoglycémiant, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénergiques peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaques. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamidés hypoglycémiant montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. Autres effets indésirables : Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés ; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés : • Eruptions cutanéo-muqueuses : rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (tels que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique et maladies auto-immunes bulleuses), et exceptionnellement, syndrome DRESS (éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques). • Troubles hématologiques : ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, granulocytopenie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. • Troubles hépato-biliaires : élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un icctère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. • Troubles visuels : des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. • Effets de classe : Comme pour les autres sulfamidés hypoglycémiant, les effets indésirables suivants ont été observés : érythrocytopenie, agranulocytose, anémie hémolytique, pancytopenie, vasculite allergique, hyponatrémie, augmentation du taux des enzymes hépatiques, insuffisance hépatique (cholestase et icctère) voire hépatite qui ont régressé à l'arrêt du traitement ; seuls quelques cas ont conduit à une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital. **DÉCLARATION DES EFFETS INDESIRABLES SUSPECTES\*** : la déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte postale 97 - B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversesdrugreactions@fagg-afmps.be. **SURDOSAGE\*** : les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate avec injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et surveillance étroite du patient. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES\*** UNI DIAMICRON 60 mg est une sulfonyleure qui diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémo vasculaires indépendantes. **PRÉSENTATIONS\*** : boîtes de 30, 90 ou 100 comprimés d'UNI DIAMICRON 60 mg en plaquette thermoformée. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** BE354137. **MODE DE DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE :** 02/2020 \*Pour une information complète se référer au RCP. **BF DI NA 02 20.** **DATE D'APPROBATION DU RCP ABRÉGÉ :** 01/01/2022.



# Comparaison d'un test antigénique rapide versus Polymerase Chain Reaction pour la détection du virus respiratoire syncytial, du virus influenza A/B et l'adénovirus chez l'enfant

Claire Sommelette<sup>1</sup>, Marc Bourgeois<sup>2</sup>, David Tuerlinckx<sup>3</sup>

Comparison of a rapid antigen test versus polymerase chain reaction for detecting respiratory syncytial virus, influenza A/B virus, and adenovirus in children

Viruses are a common cause of respiratory infections in children. This study sought to compare the performance of a rapid antigen test versus the polymerase chain reaction (PCR) method for detecting three viruses (respiratory syncytial virus [RSV], adenovirus [ADV], and influenza A/B [INF A/B]). We herein report the results of a prospective study conducted as part of the Sciensano (Institute of Public Health in Belgium) acute respiratory infection (ARI) surveillance. Between October 2018 and April 2019, 140 nasopharyngeal cell samples were collected from 135 children hospitalized for ARI at the University Hospital Dinant Godinne (Belgium). The rapid antigen test came back positive for 71/140 (50.7%) samples, while PCR came back positive for at least one virus for 123/140 (87.8%) samples. We determined the sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of the rapid test compared to the RT-qPCR (PCR), which is used as the gold standard. The results for the rapid antigen test were as follows: Se 80.3%, Sp 100%, PPV 100%, and NPV 85% for RSV; Se 6.25%, Sp 99%, PPV 66.7%, and NPV 78.1% for ADV; Se 87.5%, Sp 98.4%, PPV 87.5%, and NPV 98.4% for INF.

## KEY WORDS

Respiratory syncytial virus, adenovirus, influenza, PCR, rapid antigen test

Les virus sont une des causes fréquentes d'infection respiratoire chez les enfants. Cette étude a pour but de comparer la performance d'un test antigénique rapide par rapport à la méthode de Polymerase Chain Reaction (PCR) pour la détection de 3 virus (le virus respiratoire syncytial [RSV], l'adénovirus [ADV] et l'influenza A/B [INF A/B]). Nous rapportons les résultats d'une étude prospective réalisée dans le cadre de la surveillance des infections respiratoires aiguës (IRA) de Sciensano (Institut de Santé Publique en Belgique). Entre octobre 2018 et avril 2019, 140 échantillons de cellules naso-pharyngées prélevés chez 135 enfants hospitalisés pour IRA au CHU Dinant -Godinne (Belgique). Le test antigénique rapide est revenu positif pour 71/140 (50.7%) échantillons tandis que la PCR est revenue positive pour au moins un virus pour 123/140 (87.8%) échantillons. Nous avons déterminé la sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) du test rapide par rapport à la RT-qPCR (PCR) utilisée comme gold standard. Les résultats pour le test antigénique rapide pour le RSV sont respectivement de Se 80.3% ; Sp 100%, VPP 100% et VPN 85% ; pour le ADV : Se 6.25%, Sp 99%, VPP 66.7% et VPN 78.1% et pour INF: Se 87.5%, Sp 98.4%, VPP 87.5% et VPN 98.4%.

## Que savons-nous à ce propos ?

La PCR est plus performante dans la détection des virus mais les tests rapides sont plus rapides, moins coûteux et encore largement utilisés.

## Que nous apporte cet article ?

Cet article établit une comparaison du test antigénique rapide versus la PCR et permet de se poser la question de l'intérêt de réaliser des PCR par rapport au test antigénique dans la pratique.

## What is already known about the topic?

PCR is more efficient in detecting viruses, but rapid tests are faster, less expensive, and still widely used.

## What does this article bring up for us?

This study compared rapid antigen testing versus PCR and looked at the value of performing PCR versus antigen testing in practice.

## INTRODUCTION

Le RSV, l'ADV ainsi que l'INF font partie des virus les plus souvent rencontrés dans les infections respiratoires chez l'enfant. Ils sont à l'origine d'une large présentation clinique avec principalement une atteinte des voies respiratoires supérieures (VRS) et inférieures (VRI) (1). Les infections des VRI sont la cause la plus fréquente de mortalité chez les enfants (2) et elles représentent jusqu'à 50% des infections chez les enfants hospitalisés (3). Les tests rapides sont peu coûteux mais pas toujours sensibles ou spécifiques. Les nouvelles techniques moléculaires sont maintenant largement utilisées pour la mise en évidence des virus (4). La RT-qPCR multiplex (PCR) est une méthode qui permet de mettre en évidence plusieurs virus en peu de temps sur un échantillon prélevé dans les VRS (5). Le recours à des méthodes de détection des virus chez les enfants hospitalisés pour l'IRA permet d'en améliorer la prise en charge en terme de bilan et prescription antibiotique et donne des informations importantes pour le suivi épidémiologique. (6)

## MÉTHODES

Nous avons réalisé une étude prospective dans le cadre de la surveillance des IRA en Belgique (Sciensano). D'octobre 2018 à avril 2019 chaque enfant hospitalisé au CHU Dinant Godinne UCL Namur pour l'IRA a bénéficié d'une aspiration naso-pharyngée ou d'un frottis naso-pharyngé afin de récolter des cellules. Chaque échantillon de cellules a été soumis à 2 tests antigéniques rapides sur l'analyseur BD Veritor System (Becton Dickinson, Franklin Lakes, Etats-Unis) pour la détection rapide du RSV et de l'INFA+B et à un 3<sup>ème</sup> test rapide Adeno Respi K-Set (Coris BioConcept, Gembloux, Belgique) afin de mettre en évidence 3 virus, RSV, ADV et l'INF. Ce sont des dosages immunologiques chromatographiques rapides conçus pour la détection qualitative et directe de la protéine de fusion du RSV, des nucléoprotéines de l'INF A et B et des hexons de la capsid de ADV s, respectivement, à partir d'échantillons naso-pharyngés prélevés par lavage,

aspiration et écouvillonnage. Il s'agit de petites "cassettes", lisibles après 10 minutes pour RSV et l'INF A et B, et 15 minutes pour l'ADV.

Chaque échantillon a été envoyé à Sciensano pour la détection des virus: l'INF de types A et B (et sous-type / lignée subséquente), RSV (types A et B séparément), métapneumovirus humains (hMPV), parainfluenzavirus (PIV) types 1, 2, 3 et 4 séparément, les coronavirus humains (hCoV-OC43, hCoV-NL63 et hCoV-229E séparément), les ADV, les rhinovirus humains (HRV) et les entérovirus (EV), les entérovirus spécifiques D68, les parechovirus (hPeV) et les bocavirus (hBoV).

Les acides nucléiques viraux ont été extraits à l'aide de NucliSENS EasyMag de BioMerieux (Marcy l'Etoile, France). Les virus respiratoires ont été détectés par la PCR en temps réel précédée d'une étape de transcription inverse appelée RT-qPCR internes multiplex, que nous avons appelé "PCR" par simplification.

## RÉSULTATS

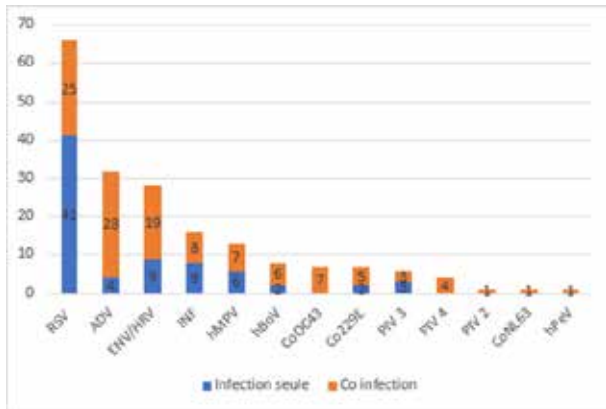
Cent quarante échantillons prélevés sur 135 enfants ont été récoltés et analysés. L'âge des patients varie entre 10 jours et 14 ans avec un âge moyen de 17 mois. Sur les 135 enfants inclus dans l'étude, 82/135 (60.75%) sont de sexe masculin et 53/135 (39.25%) sont de sexe féminin. Le test antigénique rapide est revenu positif pour 71/140 (50.7%) échantillons dont: RSV 53/71 (74,6%), l'INF A/B 16/71 (22,5%) dont 2 faux positifs et ADV 3/71 (4,2%) dont un faux positif. Les 3 faux positifs ont été définis par la PCR négative. Un seul échantillon est revenu positif pour deux virus (l'INF et l'ADV) au test rapide.

Le test PCR est revenu positif pour au moins un virus pour 123/140 (87.8%) échantillons. Un total de 259 virus a été détecté par PCR. Les principaux virus retrouvés étant : RSV 66/123 (53,6%), ADV 32/123 (26%), EV/HRV 28/123 (22,8%), l'INF A/B 16/123 (13%). Le reste des résultats se trouvent dans le **tableau 1**.

**TABLEAU 1. Comparaison du nombre de virus détecté via les 2 méthodes**

	PCR	Test rapide
Nombre de virus détectable	11 ou 17 sous type	3 ou 4
Nombre de test	140	140
Nbr(%) test +	123 (88)	71 (50.7)
Nbr (%) ≥ 2 virus	49 (39.9)	1 (1.4)
Nbre de virus détectés	259	72
<b>Nbr (%) de virus spécifique détecté par rapport au nbre de tests positifs</b>		
RSV	66 (53.6)	53 (74.6)
ADV	32 (26)	3 (4.2)
ENV/HRV	28 (22.8)	-
INF A/B	16 (13)	16 (22.5)
hMPV	13 (10.5)	-
HBoV	8 (6.5)	-
CoOC43	7 (5.7)	-
Co229E	7 (5.7)	-
PIV 3	6 (4.9)	-
PIV 4	4	-
PIV-2	1	-
CoNL63	1	-
HPeV	1	-

**FIGURE 1. Nombre d'infections et de co-infections.**



En ce qui concerne le INF, pour la PCR 14 tests sont positifs pour INF A H3N2 et 2 résultats positifs pour INF A H1N1. Les 2 faux négatifs via la méthode antigénique concerne une PCR positive pour la souche H3N2. Un total de 49/123 (39%) échantillons analysés par PCR mis en évidence une co-infection avec 2 virus ou plus. Le nombre de co-infection est de : 25 pour le RSV, 28 pour l'ADV, 19 pour l'EV/HRV, 7 pour le hMPV, 8 pour l'INF A/B, 6 pour le hBoV, 7 pour le CoOC43, 5 pour le Co229E, 3 pour le PIV-3, 4 pour le PIV-4, 1 pour le PIV-2, 1 pour le CoNL63, 1 pour le hPeV. Les co-infections les plus fréquemment rencontrées sont : RSV et ADV avec 9 cas, ADV et EV/HRV avec 8 cas, RSV et EV/HRV avec 6 cas et ADV et FLU A avec 5 cas (Figure 1).

La sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative ont été déterminées pour le test antigénique rapide avec comme gold standard la méthode PCR. Les valeurs sont respectivement pour le RSV 80,3% ; 100%, 100% et 85% ; pour l'ADV 6,25%, 99%, 66,7% et 78,1% et pour INF: 87,5%, 98,4%, 87,5% et 98,4%. Au total 52/140 (37%) échantillons négatifs au test rapide sont revenus positifs par PCR pour l'un des virus de la multiplex. Seul trois échantillons positifs au test rapide (2 INF et 1 ADV) sont revenus négatifs en PCR. Si l'on ne considère que les 3 virus contenus dans le test rapide, la PCR a permis de détecter 27 échantillons positifs pour l'un de ses 3 virus alors que le test antigénique était négatif. Donc au total 98 échantillons sont revenus positif pour un de 3 virus par PCR contre 71 via le test rapide.

## DISCUSSION

Cette étude a pour but de comparer deux méthodes de détection des virus (test rapide et PCR) dans les échantillons provenant des VRS chez des enfants hospitalisés pour IRA. Son intérêt premier est de vérifier la performance des tests rapides, mais également de se poser la question de l'apport de la PCR pour la détection de plusieurs virus. L'identification d'un ou de plusieurs virus respiratoires chez les enfants hospitalisés pour IRA permet d'adapter la prise en charge, de limiter l'usage des antibiotiques, de suivre et contrôler la transmission (6). Depuis plusieurs dizaines d'années, les tests rapides sont largement utilisés dans la prise en charge des enfants hospitalisés pour IRA. (5). Cependant avec l'arrivée des nouvelles méthodes

diagnostiques telles que la PCR, plusieurs études ont démontré sa supériorité par rapport au test rapide pour la détection des virus (7). L'équipe de *Infectious Diseases Society of America* a publié en 2020 un article qui prouve la supériorité de la PCR dans la mise en évidence des virus mais précise que celle-ci doit être utilisée dans des situations précises où la positivité ou la négativité du test permettra de prendre une décision thérapeutique et de prise en charge pour le patient (8). Dans notre étude la PCR a permis de détecter au moins un virus dans 37% d'échantillons en plus que le test rapide et 20% de patients supplémentaires par rapport aux 3 virus détectés au test rapide. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature, comme par exemple l'équipe de Ivaska *et al.* Dans cette étude de 2013, l'équipe compare un système de détection via la méthode antigénique rapide pour plusieurs virus chez des enfants et les résultats mettent en évidence que via la méthode antigénique les tests positifs sont de 44% comparés à 66% de tests positifs via la PCR. (9). En 2020, l'équipe de Lin *et al.*, a mis en évidence que via la PCR on retrouve un nombre de test positif de 75% comparé à 48% de tests positifs via les méthodes conventionnelles (tests rapides et cultures) dans une population d'enfants. (1) Sur base de la PCR, les virus les plus fréquemment retrouvés dans notre population d'enfants hospitalisés pour syndrome respiratoire aigu sont le RSV, l'adénovirus, le métapneumovirus, les virus influenza et les rhino/entérovirus.

En ce qui concerne la recherche du RSV, la sensibilité et la spécificité du test antigénique rapide sont respectivement de 80,3% et 100%. Nous retrouvons des résultats similaires dans la population pédiatrique comme par exemple cette équipe néerlandaise qui met évidence dans un population pédiatrique d'enfants hospitalisés une sensibilité entre 75 et 80% et une spécificité entre 97,5 et 100%. (10). Ce que l'on attend d'un test c'est sa sensibilité, afin de pouvoir établir le bon diagnostic et donc éviter les faux négatif. Le RSV est le virus respiratoire le plus souvent rencontré chez le nourrisson et l'enfant partout dans le monde. Il représente près de 60% des infections respiratoires chez l'enfant. Aux USA, il représente environ 125 000 hospitalisations et 250 morts par an (11). Les tests rapides pour le RSV sont largement répandus, sont pratiques, nécessitent peu de matériel, sont moins coûteux mais aussi moins sensibles que la PCR. (12). La PCR, si elle n'est pas utilisée à grande échelle, pourrait trouver sa place dans des situations particulières où le diagnostic apportera des bénéfices pour le patient et/ou la société (suivi épidémiologique) (13).

Pour le virus Influenza A et B, la sensibilité et la spécificité du test antigénique rapide ont été respectivement de 87,5 % et 98,4%. Les résultats sont comparables pour les deux méthodes. Deux tests via le test rapide étaient positifs mais négatifs via la PCR, ce qui a été considéré comme un faux positif. Tous les résultats positifs en méthode antigénique sont revenus pour l'INF A. Ce test antigénique rapide offre une bonne sensibilité et une bonne spécificité. Il faut rester prudent quant à l'interprétation des résultats. Les résultats obtenus dans notre étude semblent meilleurs

que ces retrouvés dans la littérature. Les données dans la littérature mettent en évidence que la moyenne de sensibilité et de spécificité des tests rapides pour l'INF A est de 59.1% et 98.3% et de 73.3% et 97.3% pour INF B tous âges confondus. (14). L'étude néerlandaise a également réalisé une étude sur la performance d'un test antigénique rapide pour INF A et B dans une population d'enfants hospitalisés, ils mettent en évidence pour INF A une sensibilité et une spécificité de 66.7% et 96.6% et pour INF B une sensibilité et une spécificité de 40% et 89.7%. (10). Globalement les données retrouvées mettent en évidence des résultats moins performants mais qui peuvent rester intéressants pour la pratique pédiatrique.

En ce qui concerne l'adénovirus la sensibilité et la spécificité du test antigénique rapide sont respectivement de 6.25% et 99%. Nous observons une très grande discordance entre le test rapide et la PCR, le test rapide se montrant peu sensible. L'adénovirus est un virus qui est fréquemment rencontré dans les infections respiratoires chez les enfants, responsable de 5 à 10% des infections VRI et son mode de présentation est assez variable (15). Les résultats mis en évidence dans ce travail doivent être interprétés avec prudence. Ces résultats ne sont pas comparables à ceux de la littérature, ceux-ci mettent en évidence une meilleure sensibilité des tests rapides mais s'accordent sur le fait que la PCR détecte davantage de cas. (15,16). Un premier facteur qui peut expliquer les résultats est la petite taille de la cohorte ce qui n'est peut-être pas représentatif de la réalité. De plus, certains résultats positifs via PCR pourraient également être considérés comme liés à un portage. Rien ne nous permet ici de confirmer que tous les résultats positifs de la PCR sont des vrais positifs car la méthode a été utilisée comme gold standard. La PCR reste très sensible et peut mettre en évidence des virus chez des patients porteurs asymptomatiques.

Certaines questions persistent concernant l'utilité de la PCR dans la pratique et son interprétation. Son impact sur la diminution de l'usage des antibiotiques, ainsi que la diminution de la réalisation d'autres examens complémentaires dans la pratique en pédiatrie, reste discutée. L'étude de Wishaupt *et al.* a montré que le fait de communiquer rapidement (12 à 36 heures) les résultats

de la PCR au clinicien ne permettait pas de réduire la prescription des antibiotiques, ni le taux d'admission à l'hôpital ni la durée d'hospitalisation (17). Mais d'autres mettent en évidence que cela permet de réduire l'usage des antibiotiques et le recours à la radiographie (18). Il reste également des questions non résolues comme l'interprétation des co-infections, le portage asymptomatique et le rôle pathogène de certains virus détectés. Une étude a mis en évidence que les enfants hospitalisés pour bronchiolite avaient un risque 2.7 fois plus élevé de développer une forme grave s'ils étaient atteints d'une co-infection. La co-infection la plus souvent retrouvée dans les bronchiolites est l'association du RSV et du rhinovirus. (19). Il est donc important de pouvoir continuer à se poser des questions quant à l'utilisation de la PCR et ainsi de pouvoir établir des situations où son usage trouvera une utilité dans la prise en charge en pédiatrie.

## CONCLUSION

En conclusion, chez des enfants hospitalisés pour IRA, la PCR se montre plus performante pour la détection des virus les plus fréquemment incriminés par rapport au test rapide. L'usage de PCR multiplex pose néanmoins questions sur le rôle pathogène de certains virus, sur les co infections et sur la durée du portage. L'influence des résultats sur la prise en charge des patients pédiatriques hospitalisés pour IRA reste à préciser dans des études randomisées.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Les tests rapides semblent trouver leur place dans la pratique pédiatrique principalement pour le RSV et l'influenza. La PCR est une méthode plus fiable mais davantage coûteuse. En pratique, la PCR voit son utilité dans les situations où la mise en évidence du virus aura un impact sur la prise en charge du patient, elle est donc réservée uniquement à des situations spécifiques et au suivi épidémiologique.



## RÉFÉRENCES

1. Lin CY, Hwang D, Chiu NC, Weng LC, Liu HF, Mu JJ, *et al.* Increased Detection of Viruses in Children with Respiratory Tract Infection Using PCR. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan;17(2):564.
2. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, *et al.* Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010 May 1;375(9725):1545-55.
3. Al-Romaihi HE, Smatti MK, Al-Khatib HA, Coyle PV, Ganesan N, Nadeem S, *et al.* Molecular epidemiology of influenza, RSV, and other respiratory infections among children in Qatar: A six years report (2012-2017). *Int J Infect Dis*. 2020;95:133-141.
4. Schuster JE, Williams JV. Emerging Respiratory Viruses in Children. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(1):65-74.
5. Zhang N, Wang L, Deng X, Liang R, Su M, He C, *et al.* Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. *J Med Virol*. 2020;92(4):408-417.
6. Subramony A, Zachariah P, Kronen A, Whittier S, Saiman L. Impact of Multiplex Polymerase Chain Reaction Testing for Respiratory Pathogens on Healthcare Resource Utilization for Pediatric Inpatients. *J Pediatr*. 2016;173:196-201.e2.
7. Mahony JB, Petrich A, Smieja M. Molecular diagnosis of respiratory virus infections. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2011 Sep-Dec;48(5-6):217-49.
8. Hanson KE, Azar MM, Banerjee R, Chou A, Colgrove RC, Ginocchio CC, *et al.* Molecular Testing for Acute Respiratory Tract Infections: Clinical and Diagnostic Recommendations From the IDSA's Diagnostics Committee. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 17;71(10):2744-2751.
9. Ivaska L, Niemelä J, Heikkinen T, Vuorinen T, Peltola V. Identification of respiratory viruses with a novel point-of-care multi-analyte antigen detection test in children with acute respiratory tract infection. *J Clin Virol*. 2013 Jun;57(2):136-40.
10. Bruning AH, van Dijk K, van Eijk HW, Koen G, van Woensel JB, Kruisinga FH, *et al.* Evaluation of a rapid antigen detection point-of-care test for respiratory syncytial virus and influenza in a pediatric hospitalized population in the Netherlands. *Diagn Microbiol Infect Dis*. Dec 2014;80(4):292-293.
11. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis [published correction appears in *Pediatr Rev*. 2015 Feb;36(2):85]. *Pediatr Rev*. 2014;35(12):519-530.
12. A Hogan C, Caya C, Papenburg J. Rapid and simple molecular tests for the detection of respiratory syncytial virus: a review. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018 Jul;18(7):617-629.
13. Moesker FM, van Kampen JJA, Aron G, Schutten M, van de Vijver DAMC, Koopmans MPG, *et al.* Diagnostic performance of influenza viruses and RSV rapid antigen detection tests in children in tertiary care. *J Clin Virol*. 2016;79:12-17.
14. Gao F, Loring C, Laviolette M, Bolton D, Daly ER, Bean C. Detection of 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus infection in different age groups by using rapid influenza diagnostic tests. *Influenza Other Respir Viruses*. May 2012;6(3):e30-34.
15. Romero-Gómez MP, López López R, González Montes R, Ots Ruiz C, Hierro Cuesta S, Martín Crespo MA, *et al.* Immunochromatographic test for detection of adenovirus from respiratory samples: is it a real solution for pediatric emergency department? *J Virol Methods*. 2014 Jan;195:236-9.
16. Fujimoto T, Okafuji T, Okafuji T, Ito M, Nukuzuma S, Chikahira M, Nishio O. Evaluation of a bedside immunochromatographic test for detection of adenovirus in respiratory samples, by comparison to virus isolation, PCR, and real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2004 Dec;42(12):5489-92.
17. Wishaupt JO, Russcher A, Smeets LC, Versteegh FG, Hartwig NG. Clinical impact of RT-PCR for pediatric acute respiratory infections: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 2011; 128(5): e1113-20.
18. Subramony A, Zachariah P, Kronen A, Whittier S, Saiman L. Impact of Multiplex Polymerase Chain Reaction Testing for Respiratory Pathogens on Healthcare Resource Utilization for Pediatric Inpatients. *J Pediatr*. 2016 Jun;173:196-201.e2.
19. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A, *et al.* The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Mar;27(3):213-7.

## AFFILIATIONS

1. Université Catholique de Louvain, Département de Pédiatrie, B-1200 Bruxelles
2. Département des maladies infectieuses, CHU UCL Namur, site Godinne, B-5530 Yvoir
3. Service de Pédiatrie, CHU UCL Namur, Dinant, B-5530 Yvoir

## CORRESPONDANCE

DR CLAIRE SOMMELETTE  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Pédiatrie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

# Pathologies urologiques induites par l'infection COVID-19, une revue de la littérature à partir d'une observation de Lapeyronie

Nathan Wirtzfeld\*, Gwenola Mambour\*\*, Bertrand Tombal\*\*\*, Annabelle Stainier\*, Roland Vaesen\*, Frédéric Leduc\*

COVID-19-induced urological pathologies, a review of the literature based on an observation of Peyronie's disease

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an emerging infectious disease caused by the SARS-CoV-2. This coronavirus proves able to invade endothelial cells, thereby causing systemic inflammation and a blood hypercoagulable state. This systematic review of the literature reports on the various urological disorders observed in the course of COVID-19, starting from a case of Peyronie's disease. Only one case of post-COVID-19 Peyronie's disease has been described in the literature so far. Peyronie's disease should be considered as a possible sequela of COVID-19, and healthcare professionals should inquire about a possible COVID-19 history in patients with Peyronie's disease.

## KEY WORDS

COVID-19, SARS-CoV-2, urology, erectile dysfunction, Peyronie's disease

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie infectieuse émergente causée par le coronavirus SARS-CoV-2, qui démontre une capacité d'envahir les cellules endothéliales provoquant une inflammation systémique et un état d'hypercoagulabilité sanguine. Cette revue systématique de la littérature rapporte les différentes atteintes urologiques observées dans le décours d'une infection au COVID-19, en partant d'un cas de maladie de Lapeyronie. Un seul cas de maladie de Lapeyronie post-COVID-19 est à ce jour décrit dans la littérature. La maladie de Lapeyronie doit être considérée comme une séquelle possible de l'infection au COVID-19 et les professionnels de la santé doivent se renseigner sur les antécédents d'infection au COVID-19 chez les patients présentant une maladie de Lapeyronie.

## What is already known about the topic?

SARS-CoV-2 is responsible for COVID-19, an emerging infectious disease that can have repercussions on several organs in humans. The urological system can also be affected by COVID-19.

## Que savons-nous à ce propos ?

Le coronavirus SARS-CoV-2 est une maladie infectieuse émergente pouvant générer des répercussions au niveau de plusieurs organes chez l'homme. Le système urologique peut également être affecté par l'infection au COVID-19.

## What does this article bring up for us?

This article is a systematic review of the literature, which reports on the various urological disorders observed in the course of COVID-19, starting from a case of post-COVID-19 Peyronie's disease, the only one that has been described in the literature so far.

## Que nous apporte cet article ?

Cette article est une revue systématique de la littérature qui rapporte les différentes atteintes urologiques observées dans le décours d'une infection au COVID-19, en partant d'un cas de maladie de Lapeyronie post-Covid-19 dont un seul cas est à ce jour décrit dans la littérature

## INTRODUCTION

La maladie à coronavirus 2019, causée par le nouveau coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), est devenue une pandémie mondiale, soulevant des problèmes de santé publique généralisés. Cette maladie infectieuse responsable d'une inflammation systémique peut occasionner de nombreuses séquelles. Nous résumons dans cet article les conséquences possibles rapportées de l'infection par le SARS-CoV-2 sur le système uro-génital et présentons le deuxième cas décrit dans la littérature de maladie de Lapeyronie après une infection au COVID-19.

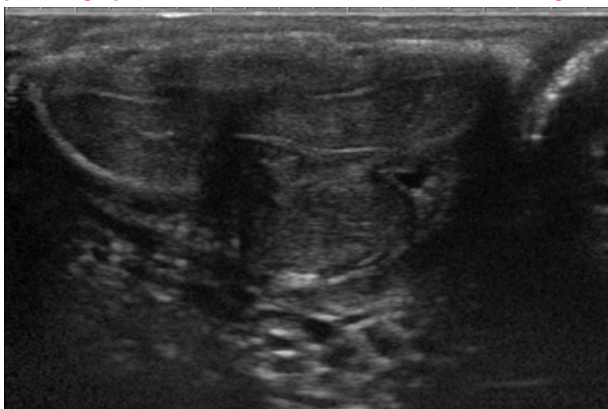
## CAS CLINIQUE

Un homme de 65 ans se présente en consultation à la suite de l'apparition dans les semaines qui ont suivi la guérison d'une infection au COVID-19, d'une induration des corps caverneux et d'une diminution de la qualité de l'érection. Le patient a constaté une déviation de la verge lors de l'érection mais ne présente aucune douleur que ce soit à l'état flacide ou en érection. L'induration et la courbure de la verge sont apparus trois semaines après la guérison de son infection au COVID-19 et se sont aggravés progressivement pour devenir stables après trois mois.

Le patient déclare que ses symptômes de COVID-19 ont duré environ quatre jours et comprenaient de la fièvre, des myalgies dorsales, de la diarrhée et de la toux. Le patient n'a présenté ni essoufflement ni agnosie. Le diagnostic d'infection a été confirmé par RT-PCR. Le patient a bénéficié d'un traitement ambulatoire par antalgiques de palier 1 et anti-inflammatoires. Il n'a pas été hospitalisé ni placé sous oxygénothérapie.

En consultation le diagnostic de maladie de Lapeyronie est confirmé cliniquement par la palpation d'une plaque dorsale médiane de 1cm et échographiquement par la présence de calcifications de l'albuginée (Figure 1). Il a nié tout antécédent de traumatisme génital. Parmi ses antécédents pertinents on retrouve de la fibrillation auriculaire, de l'hypertension artérielle et une hypercholestérolémie. Son traitement chronique comprend du bisoprolol et un sartan.

**FIGURE 1. Confirmation du diagnostic de maladie de Lapeyronie par échographie avec visualisation de calcifications de l'albuginée**



## DISCUSSION

La maladie à coronavirus 2019 est une infection causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) qui peut affecter plusieurs organes de façon directe et, plus important encore, par l'induction d'un état pro-inflammatoire sévère, appelé tempête cytokinique. Une invasion endothéliale directe par le SARS-CoV-2 diminue l'activité antithrombotique de l'épithélium normal et est responsable de l'état prothrombotique chez de nombreux patients (1). On sait aujourd'hui que le SARS-CoV-2 utilise le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) pour l'entrée dans les cellules et le récepteur de la protéase sérine 2 transmembranaire (TMPRSS2) pour l'amorçage de sa spike protéine (2). Les cellules endothéliales possèdent les deux récepteurs, et des dommages endothéliaux sont retrouvés chez deux tiers à trois quarts des patients COVID-19, quelle que soit la gravité des symptômes (3,4). Les données mises en évidence dans la littérature démontrent que les patients atteints de COVID-19 peuvent présenter une atteinte des voies urinaires et du système génital. Parmi celles-ci, un cas seulement de maladie de Lapeyronie après COVID-19 a été décrit à ce jour.

### ATTEINTES TESTICULAIRES

Les récepteurs ACE2 sont densément exprimés au niveau testiculaire permettant au SARS-CoV-2 de pénétrer la barrière hémato-testiculaire et de se répandre dans le tissu testiculaire des patients infectés (4). Les lésions résultantes se caractérisent par un œdème interstitiel, une congestion, une exsudation de globules rouges dans le testicule et l'épididyme ainsi que des microthromboses dans le système vasculaire testiculaire similaires à celles décrites dans le tissu pulmonaire. Certaines études suggèrent que les lésions testiculaires peuvent être la conséquence directe de la présence du SARS-CoV-2 dans le tissu testiculaire et d'autres suggèrent plutôt qu'il s'agit de la conséquence d'une maladie de la coagulation entraînant des micro thrombus et des lésions hypoxiques. Les effets métaboliques toxiques d'une maladie prolongée et la tempête cytokinique qui caractérise le COVID-19 sévère peuvent également expliquer ces lésions (5). Après avoir pénétré le tissu testiculaire, le virus peut potentiellement provoquer une épididymite, une orchite ou une orchididymite (6-8). Un cas d'infarctus testiculaire sur artérite oblitérante sévère avec présence de SARS-CoV-2 dans l'endothélium artériel est décrit dans la littérature (9).

### ATTEINTES DE LA FERTILITÉ MASCULINE

Plusieurs études ont montré que le système reproducteur masculin peut être vulnérable à l'infection COVID-19. Nous avons déjà décrit ci-dessus les lésions histopathologiques retrouvées au niveau épидидymo-testiculaire chez les patients infectés. Un amincissement des tubules séminifères avec une augmentation du nombre de cellules apoptotiques dans ceux-ci a également été observé (10,11). Cette réponse immunitaire dans les

testicules et l'épididyme des patients COVID-19 provoque un dysfonctionnement de la spermatogénèse avec une diminution significative du nombre de spermatozoïdes et de leur mobilité ainsi qu'une augmentation des leucocytes dans le sperme (10-13). Une baisse significative du niveau de testostérone chez les patients après le diagnostic de COVID-19 peut également participer à cette diminution de fertilité chez l'homme (13). L'infection par le SARS-CoV-2, bien que le virus ne soit pas détecté dans le sperme, peut avoir un impact immédiat sur la qualité du sperme. Il reste à évaluer si ces impacts sur le système reproducteur masculin sont réversibles ou non (10-12). Ces considérations doivent également être prises en compte comme facteur de détérioration supplémentaire des paramètres du sperme lors de l'évaluation de l'infertilité chez les hommes infertiles qui ont été infectés par le COVID-19 (13).

#### ATTEINTES VÉSICALES

Trois cas de cystite hémorragique et un cas de rétention urinaire aiguë dans le contexte d'une infection COVID-19 ont été décrits dans la littérature (14).

#### ATTEINTES PROSTATIQUES

L'ACE2 et le TMPRSS2 sont fortement exprimés dans les cellules épithéliales sécrétoires de la prostate. Un seul cas d'atteinte prostatique dans le cadre d'une infection COVID-19 est actuellement rapporté dans la littérature. Il s'agit d'un patient avec une hyperplasie bénigne de la prostate qui a développé un infarctus prostatique dans le contexte d'une infection COVID-19. La présence du virus au sein de la prostate favorise l'état thrombogène dans l'organe, progressant vers l'ischémie puis l'infarctus. D'autres facteurs dans le contexte du COVID-19 peuvent expliquer le développement de l'infarctus prostatique, tels que le choc distributif, l'utilisation de médicaments sédatifs continus et le flutter auriculaire transitoire. Cependant, même s'il est courant de voir des patients en soins intensifs avec un choc hémodynamique sévère et des arythmies auriculaires, on ne retrouve généralement pas un infarctus prostatique aussi grave que celui décrit dans la littérature (15).

#### ATTEINTES PÉNIENNES ET DE LA FONCTION ÉRECTILE

Les complications thromboemboliques liées au SARS-CoV-2 à savoir la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire, l'accident vasculaire cérébral ischémique et le syndrome coronarien aigu ont largement été rapportées dans la littérature. L'état pro-inflammatoire et d'hypercoagulabilité peuvent également entraîner des complications thrombotiques au niveau pénien.

La thrombose de Mondor est une thrombose veineuse superficielle rare, spontanément résolutive, de la veine dorsale du pénis dont le diagnostic est clinique et confirmé par échographie doppler. Un cas de thrombose de Mondor, chez un jeune homme COVID-19, est décrit dans la littérature (16).

Deux cas de priapisme à bas débit chez des patients COVID-19 et sans aucune autre cause identifiée ont été décrits dans la littérature. Un des deux patients s'est rapidement détérioré en raison d'une infection grave au COVID-19 et a développé un priapisme dans les derniers jours de sa vie.

Ces cas peuvent étayer les preuves croissantes de coagulopathie et d'événements thrombotiques associés à une infection grave au COVID-19 (17,18).

Un dysfonctionnement généralisé des cellules endothéliales dû à une infection au COVID-19 peut générer entre autres une dysfonction érectile. Il a été démontré la présence des particules virales à proximité des cellules endothéliales vasculaires péniennes des patients qui se sont rétablis longtemps après l'infection initiale (19,20). Par ailleurs la dysfonction érectile étant un marqueur clinique prédicteur de maladies cardiovasculaires, une prévalence plus importante d'infection et de complication à COVID-19 est observée chez les sujets présentant une dysfonction érectile (19). Parmi les causes de dysfonction érectile, on retrouve la maladie de Lapeyronie (MP) qui correspond à une courbure anormale du pénis. La physiopathologie de la MP est encore incomplètement comprise. Un seul cas de maladie de Lapeyronie après une infection au COVID-19 résolue a été décrite dans la littérature (21). Bien que la physiopathologie de la maladie de Lapeyronie soit encore incertaine, elle semble impliquer des lésions endothéliales ou épithéliales, une inflammation et une mauvaise cicatrisation. Par conséquent, il est possible que des dommages endothéliaux étendus observés dans les infections au COVID-19 puissent conduire à la maladie de Lapeyronie et/ou à une dysfonction érectile chez les individus sensibles (21,22).

## CONCLUSION

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie infectieuse émergente causée par un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2), qui démontre la capacité d'envahir les cellules endothéliales et de provoquer une inflammation systémique et un état d'hypercoagulabilité sanguine. Les données mises en évidence dans cette revue systématique démontrent que les patients COVID-19 peuvent présenter une atteinte des voies urinaires et du système génital. Ce cas suggère par ailleurs que la maladie de Lapeyronie devrait être considérée comme une séquelle possible de l'infection au COVID-19 et les soignants devraient se renseigner sur les antécédents d'infection au COVID-19 chez les patients présentant la maladie de Lapeyronie.

## RÉFÉRENCES

1. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassel BW, Dentali F, Montecucco F, Massberg S, Levi M, Abbate A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021 May;21(5):319-329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9. PMID: 33824483; PMCID: PMC8023349.
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280. e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627.
3. Guney C, Akar F. Epithelial and Endothelial Expressions of ACE2: SARS-CoV-2 Entry Routes. *J Pharm Pharm Sci*. 2021;24:84-93. doi: 10.18433/jpps31455. PMID: 33626315.
4. Achua JK, Chu KY, Ibrahim E, Khodamoradi K, Delma KS, Iakymenko OA, et al. Histopathology and Ultrastructural Findings of Fatal COVID-19 Infections on Testis. *World J Mens Health*. 2021 Jan;39(1):65-74. doi: 10.5534/wjmh.200170. PMID: 33151050; PMCID: PMC7752514.
5. Iakymenko OA, Ramasamy R, Kryvenko ON. Testicular Changes Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Arch Pathol Lab Med*. 2021 Jul 1;145(7):781a-781. doi: 10.5858/arpa.2021-0014-LE. PMID: 33788919.
6. Chen L, Huang X, Yi Z, Deng Q, Jiang N, Feng C, et al. Ultrasound Imaging Findings of Acute Testicular Infection in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Single-Center-Based Study in Wuhan, China. *J Ultrasound Med*. 2021 Sep;40(9):1787-1794. doi: 10.1002/jum.15558. PMID: 33174632.
7. Gagliardi L, Bertacca C, Centenari C, Merusi I, Parolo E, Ragazzo V, et al. Orchiepididymitis in a Boy With COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Aug;39(8):e200-e202. doi: 10.1097/INF.0000000000002769. PMID: 32467452.
8. La Marca A, Busani S, Donno V, Guaraldi G, Ligabue G, Girardis M. Testicular pain as an unusual presentation of COVID-19: a brief review of SARS-CoV-2 and the testis. *Reprod Biomed Online*. 2020 Nov;41(5):903-906. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.07.017. PMID: 32826162; PMCID: PMC7377719.
9. Parrón D, Gartzia A, Iturregui AM, Imaz I, Manini C, García-Olaverri J, et al. SARS-CoV-2-Associated Obliterative Arteritis Causing Massive Testicular Infarction. *Clin Pract*. 2021 May 6;11(2):246-249. doi: 10.3390/clinpract11020037. PMID: 34066311; PMCID: PMC8161438.
10. Li H, Xiao X, Zhang J, Zafar MI, Wu C, Long Y, et al. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EclinicalMedicine*. 2020 Nov;28:100604. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100604. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33134901; PMCID: PMC7584442.
11. Hallak J, Teixeira TA, Bernardes FS, Carneiro F, Duarte SAS, Pariz JR, et al. SARS-CoV-2 and its relationship with the genitourinary tract: Implications for male reproductive health in the context of COVID-19 pandemic. *Andrology*. 2021 Jan;9(1):73-79. doi: 10.1111/andr.12896. PMID: 32869939.
12. Best JC, Kuchakulla M, Khodamoradi K, Lima TFN, Frech FS, Achua J, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 in Human Semen and Effect on Total Sperm Number: A Prospective Observational Study. *World J Mens Health*. 2021 Jul;39(3):489-495. doi: 10.5534/wjmh.200192. PMID: 33663031; PMCID: PMC8255403.
13. Koç E, Keseroğlu BB. Does COVID-19 Worsen the Semen Parameters? Early Results of a Tertiary Healthcare Center. *Urol Int*. 2021;105(9-10):743-748. doi: 10.1159/000517276. PMID: 34265771; PMCID: PMC8339034.
14. Luciani LG, Gallo F, Malossini G. Re: Jan-Niclas Mumm, Andreas Osterman, Michael Ruzicka, et al. Urinary Frequency as a Possible Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis? *Eur Urol*. In press. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.05.013>: Severe Involvement of the Urinary Tract During COVID-19 Infection. *Eur Urol*. 2020 Sep;78(3):e129-e130. doi: 10.1016/j.eururo.2020.06.006. PMID: 32591102; PMCID: PMC7290186.
15. Duarte SAC, Pereira JG, Iscaife A, Leite KRM, Antunes AA. Is prostate infarction and acute urinary retention a possible complication of severe COVID-19 infection? *Pathology*. 2020 Dec;52(7):818-821. doi: 10.1016/j.pathol.2020.09.001. PMID: 33070961; PMCID: PMC7522651.
16. Lessiani G, Bocatonda A, D'Ardes D, Cocco G, Di Marco G, Schiavone C. Mondor's Disease in SARS-CoV-2 Infection: A Case of Superficial Vein Thrombosis in the Era of COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020 Sep 1;7(10):001803. doi: 10.12890/2020\_001803. PMID: 33083359; PMCID: PMC7546552.

17. Lamamri M, Chebbi A, Mamane J, Abbad S, Munuzzolini M, Sarfati F, *et al.* Priapism in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Am J Emerg Med.* 2021 Jan;39:251.e5-251.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2020.06.027. PMID: 32732087; PMCID: PMC7301054.
18. Lam G, McCarthy R, Haider R. A Peculiar Case of Priapism: The Hypercoagulable State in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020 Jul 14;7(8):001779. doi: 10.12890/2020\_001779. PMID: 32789142; PMCID: PMC7417049.
19. Sansone A, Mollaioli D, Ciocca G, Colonnello E, Limoncin E, Balercia G, *et al.* "Mask up to keep it up": Preliminary evidence of the association between erectile dysfunction and COVID-19. *Andrology.* 2021 Jul;9(4):1053-1059. doi: 10.1111/andr.13003. PMID: 33742540; PMCID: PMC8250520.
20. Kresch E, Achua J, Saltzman R, Khodamoradi K, Arora H, Ibrahim E, *et al.* COVID-19 Endothelial Dysfunction Can Cause Erectile Dysfunction: Histopathological, Immunohistochemical, and Ultrastructural Study of the Human Penis. *World J Mens Health.* 2021 Jul;39(3):466-469. doi: 10.5534/wjmh.210055. PMID: 33988001; PMCID: PMC8255400.
21. Rainer Q, Molina M, Ibrahim E, Saltzman R, Masterson T, Ramasamy R. Peyronie's disease in a patient after COVID-19 infection: A case report. *Andrologia.* 2021 Dec;53(11):e14219. doi: 10.1111/and.14219. PMID: 34397121; PMCID: PMC8420294.
22. Campbell J, Alzubaidi R. Understanding the cellular basis and pathophysiology of Peyronie's disease to optimize treatment for erectile dysfunction. *Transl Androl Urol.* 2017 Feb;6(1):46-59. doi: 10.21037/tau.2016.11.01. PMID: 28217450; PMCID: PMC5313310.

---

## AFFILIATIONS

\* Service d'urologie, VIVALIA

\*\* Service de chirurgie, VIVALIA

\*\*\* Service d'urologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc

## CORRESPONDANCE

DR NATHAN WIRTZFELD  
 Vivalia-Hopital de Libramont  
 Service d'urologie  
 Avenue de Houffalize 35  
 B-6800 Libramont-Chevigny  
 Belgique  
 Email: nathan.wirtzfeld@vivalia.be

# Diagnostic anténatal du syndrome de Miller-Dieker, dépistage échographique et diagnostic différentiel

Marta Merola Martinez<sup>1</sup>, Anne Guillaume<sup>2</sup>, Jean-Paul Hermand<sup>3</sup>, Maia Delaine<sup>4</sup>, Didier Van Wymersch<sup>5</sup>

Antenatal diagnosis of Miller-Dieker syndrome, ultrasound screening and differential diagnosis

We herein describe the antenatal diagnosis of Miller-Dieker syndrome. Ultrasound is the primary means of screening for Miller-Dieker syndrome. However, early presentations of the disease vary widely. With this case report, we want to emphasize facial dysmorphism, and namely retrognathism, as an important feature that can raise suspicion of the diagnosis, especially when associated with ventriculomegaly and intrauterine growth restriction.

## KEY WORDS

Miller-Dieker syndrome, ultrasound, antenatal diagnosis

**Nous décrivons le diagnostic anténatal du syndrome de Miller-Dieker. L'échographie est le principal moyen de dépistage du syndrome de Miller-Dieker. Néanmoins, les premières présentations de la maladie peuvent être très différentes. A travers ce case report, nous voulons mettre l'accent sur la dysmorphie faciale de type retrognathisme, comme élément important pouvant faire suspecter le diagnostic, en particulier lorsqu'elle est associée à une ventriculomégalie et un retard de croissance intra-utérin.**

## What is already known about the topic?

The antenatal diagnosis of Miller-Dieker syndrome is an ultrasound challenge for sonographers. This condition, which is associated with a poor prognosis, can be diagnosed antenatally using ultrasound, magnetic resonance imaging, and genetic analysis of amniotic fluid for deletion at locus 13 of chromosome 17.

## Que savons-nous à ce propos ?

Le diagnostic anténatal du syndrome de Miller-Dieker est un challenge échographique pour les échographistes. Il s'agit d'un syndrome dont le pronostic est réservé et dont le diagnostic peut être réalisé en anténatal à l'aide de l'échographie, la résonance magnétique nucléaire et l'analyse génétique du liquide amniotique, recherchant la délétion sur le locus 13 du chromosome 17.

## What does this article bring up for us?

There are several ultrasound features that raise the suspicion of a Miller-Dieker syndrome and initiate the differential diagnosis process. We focused on facial dysmorphism as a gateway to diagnosis and presented the differential diagnosis with Di George syndrome in a clear and concise manner using a table and ultrasound images obtained during the management of the clinical case described.

## Que nous apporte cet article ?

Plusieurs caractéristiques échographiques permettent de suspecter le diagnostic de syndrome de Miller-Dieker et d'entamer la démarche du diagnostic différentiel. Nous mettons l'accent sur la dysmorphie faciale comme porte d'entrée pour le diagnostic et nous présentons de façon claire et concise le diagnostic différentiel avec le syndrome de Di George à l'aide d'un tableau et d'images échographiques obtenues lors de la prise en charge du cas clinique décrit.

## CAS CLINIQUE

Nous présentons le cas d'une patiente de 26 ans primigeste nullipare référée dans notre institution à 26 semaines d'aménorrhées pour échographie référée suite à la mise en évidence à l'échographie de dépistage des malformations fœtales suivantes : retard de formation de la vallée sylvienne, artère ombilicale unique, croissance des os longs au 10ème percentile, septum pellucidum mal visualisé. Le doppler des artères utérines est pathologique bilatéralement avec présence de notch dans un contexte de tabagisme actif.

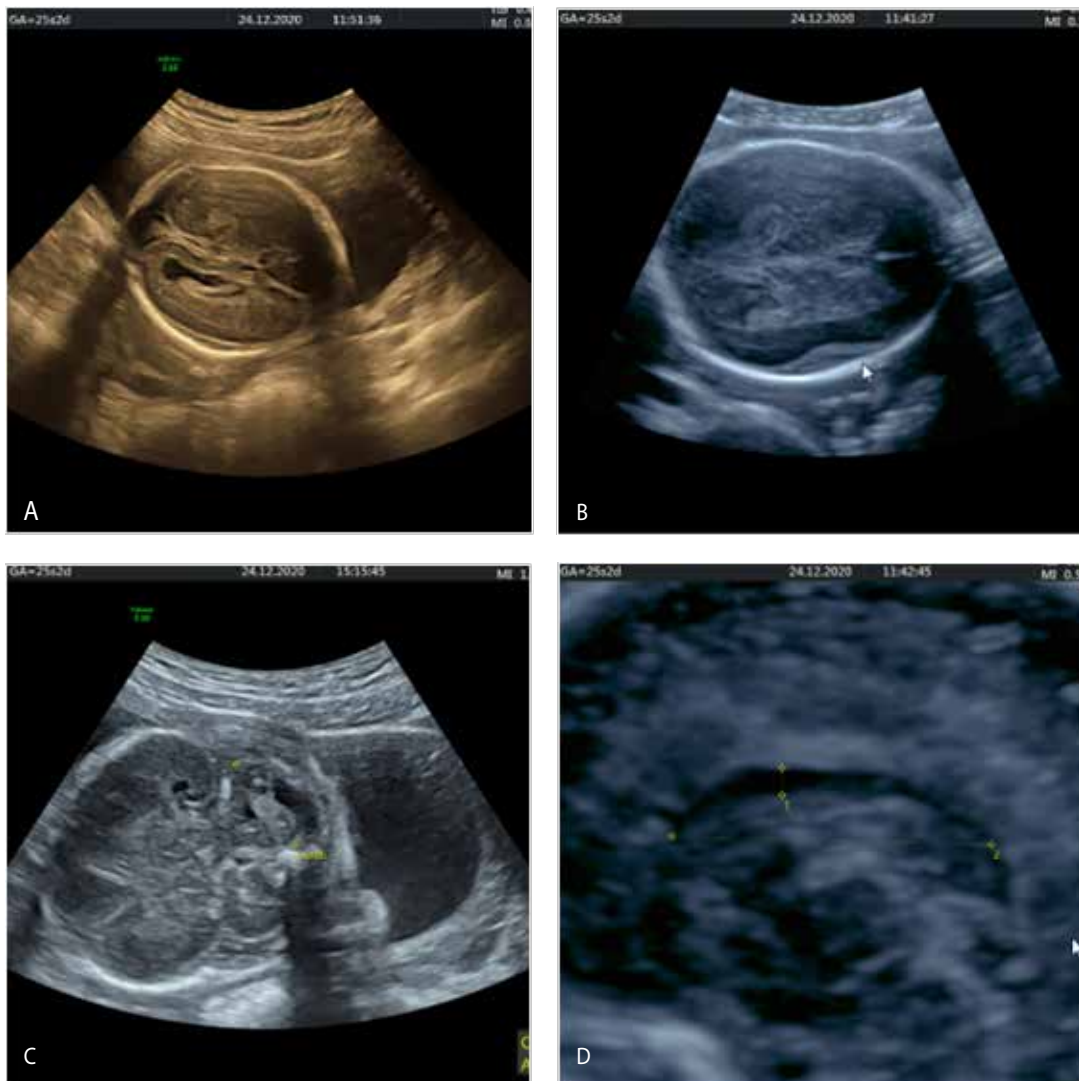
La patiente ne présente pas d'antécédents médicaux ou chirurgicaux particuliers ni d'antécédents familiaux de malformations congénitales, de retard mental ou de

désordre génétique. Les parents sont en bonne santé et ne sont pas consanguins. La patiente n'a pas de maladies infectieuses objectivées pendant la grossesse.

Le test de dépistage prénatal non invasif (NIPT) avec la technique « whole-genome » n'a pas mis en évidence d'aneuploïdies des chromosomes 21, 18 et 13, et le sexe est féminin.

Nous avons effectué une échographie morphologique de référence avec mise en évidence des malformations suivantes au niveau cérébral : retard de gyration (Figure 1a, figure 1b), augmentation des espaces péri-cérébraux, hypoplasie cérébelleuse (Figure 1c) et corps calleux hypoplasique (Figure 1d).

FIGURE 1.



1a. et 1b. Coupe transversale échographique du crâne fœtale. Vallée sylvienne lisse. (Echographe : VolusonE10)  
1c. Coupe transversale échographique du crâne fœtale. Mesure du cervelet qui apparaît hypoplasique pour l'âge gestationnel. Diamètre transversal cervelet 23,5 mm// <Percentile 1 selon courbe de référence (14) (Echographie : Voluson E10)  
1d. Coupe sagittale échographique du crâne fœtale. Corps calleux hypoplasique et fin. Longueur corps calleux 25,1mm//<Percentile 1, épaisseur corps calleux 2,1mm//<P1 selon courbe de référence (15) (Echographe : VolusonE10)

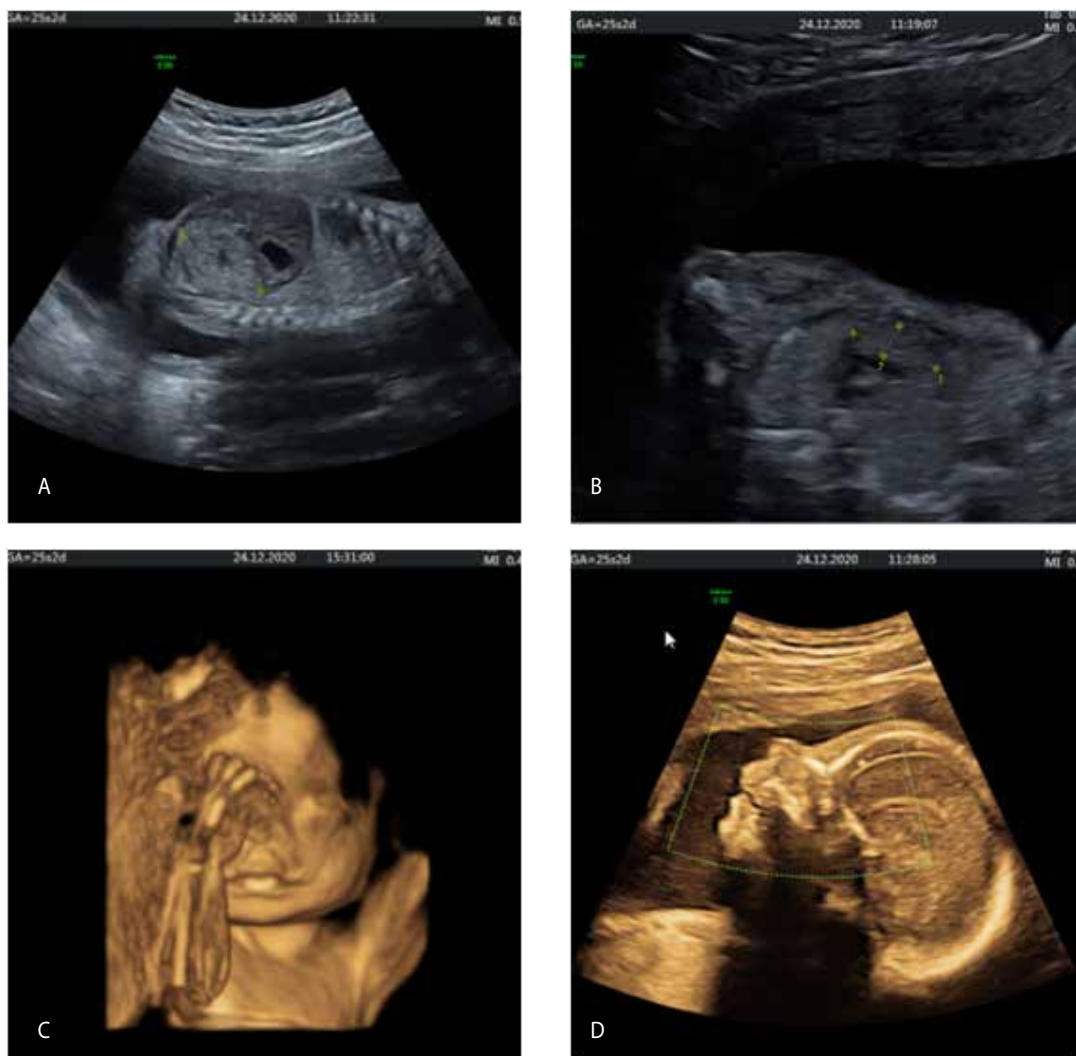


Par ailleurs, une absence de différenciation cortico-médullaire rénale (Figure 2a), une hypoplasie thymique (Figure 2b), une artère ombilicale unique, un retard de croissance intra-utérin et un polyhydramnios ont été mis en évidence au niveau de la morphologie extra-cérébrale. Le faciès présente un philtrum bombant et un arc de

cupidon peu marqué (Figure 2c et 2d), un retrognathisme avec une lame palatine non visualisée pouvant faire suspecter une fente palatine.

Devant la présence des signes échographiques décrits, la première hypothèse diagnostique évoquée est un syndrome de Di George (délétion 22q11.2).

**FIGURE 2.**

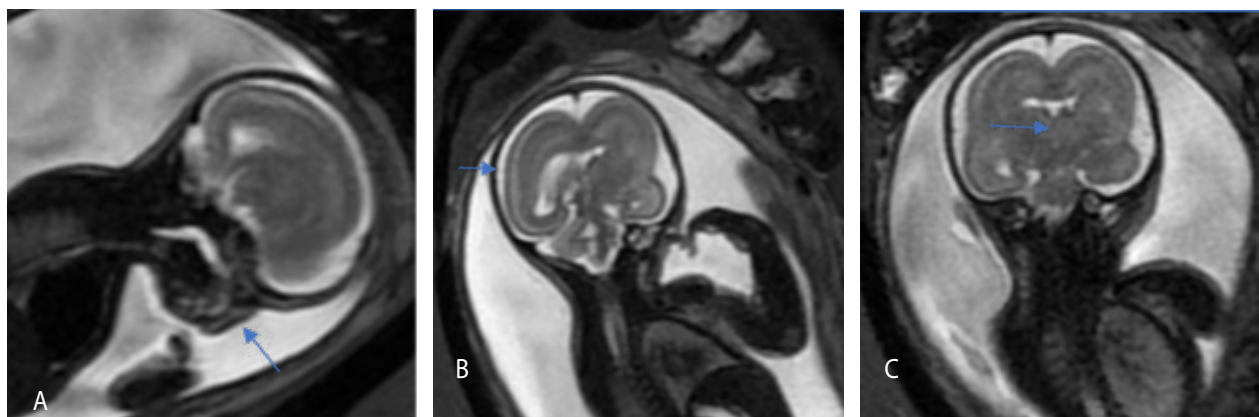


- 2a. Coupe longitudinale échographique passant par l'abdomen et le thorax foétale. Absence de différenciation cortico médullaire rénale. Longueur du rein 30mm //Percentile 95 selon courbe de référence (16) (Echographe : VolusonE10)  
 2b. Coupe transversale échographique thoracique foétale. Hypoplasie thymus 1,5cm//Percentile 5 selon courbe de référence (17) (Echographe : VolusonE10)  
 2c. Coupe en mode 3D l'échographie foétale passant par visage: philtrum semble bombant. (Echographe : VolusonE10)  
 2d. Coupe sagittale face à l'échographie foétale. Profil visage foetal, visualisation d'un philtrum bombant et un arc de cupidon peu marqué. (Echographe : VolusonE10)

Une résonance magnétique nucléaire (RMN) cérébrale fœtale a été réalisée afin de définir avec précision les malformations cérébrales (Figure 3a, 3b et 3c). Malgré un examen artefacté par une claustrophobie maternelle, un polyhydramnios et des mouvements fœtaux, la RMN a confirmé les signes échographiques avec mise en évidence

d'une microcéphalie harmonieuse en sus et sous tentoriel et un cortex fin avec hétérotopie en bande suggérant un arrêt précoce de la migration neuronale. Le corps calleux n'a pas pu être correctement visualisé. L'examen par RMN montre une agyrie qui évoque une lissencéphalie de type 1 et n'est donc pas en faveur d'un syndrome de Di Georges.

**FIGURE 3.**



3a. *Philtrum bombant. Coupe sagittale en résonance magnétique nucléaire fœtale, image T2*  
 3b. *Coupe axiale en résonance magnétique nucléaire fœtale, image T2. Hétérotopie en bande.*  
 3c. *Coupe axiale en résonance magnétique nucléaire fœtale, image T2. Hétérotopie en bande.*

Nous avons réalisé une amniocentèse afin de rechercher une cause génétique par FISH (Fluorescence in situ hybridization) et CGH Array (Array comparative genomic hybridization). La recherche des microremaniements par FISH ne révèle pas de microdélétion 22q11.2, permettant d'exclure un syndrome de Di George.

Cependant, la CGH array a mis en évidence une microdélétion de 3,8Mb à l'extrémité télomérique du chromosome 17 (locus 17p13.2-13.3). La microdélétion détectée est un syndrome des gènes contigus, emportant la région minimale critique d'un microremaniement récurrent bien décrit dans la littérature et dans les bases de données de variants pathogènes nous permettant de conclure à un diagnostic de syndrome de Miller-Dieker.

Le diagnostic anténatal a été discuté lors d'une réunion pluridisciplinaire associant obstétriciens, neuropédiatres, rééducateurs fonctionnels, radiologues et généticiens. Le couple a pu rencontrer en consultation les neuropédiatres et les généticiens afin de les aider au mieux pour comprendre le pronostic de l'affection. En raison du pronostic sévère causé par l'absence de gyration et l'association à d'autres malformations caractéristiques du syndrome de Miller-Dieker, le couple a fait une demande d'interruption médicale de grossesse. Celle-ci a été acceptée et réalisée à 30 semaines et 2 jours d'aménorrhée. Un foeticide a été réalisé et la patiente a donné naissance à un enfant mort-né de sexe féminin pesant 1030g.

L'autopsie fœtale a mis en évidence une dysmorphie faciale importante avec une séquence de Pierre Robin (microrétrognathisme, glossoptose, fente palatine

postérieure), une artère ombilicale unique et sur le plan neuropathique l'encéphale est caractérisé par une agyrie, un défaut d'operculation de la vallée sylvienne, un corps calleux mince et partiellement laminé. Histologiquement il existe une inversion du rapport substance grise/substance blanche avec une organisation du cortex en 4 couches en faveur d'une lissencéphalie de type 1.

## DISCUSSION

Le développement cortical a lieu en trois étapes superposées : la prolifération cellulaire, la migration neuronale et l'organisation corticale. La migration neuronale se fait entre 6 et 15 semaines d'aménorrhée.

La lissencéphalie est une malformation du développement cortical liée à une anomalie de la migration neuronale vers le cortex, résultant en l'absence de sillons et de gyri. La diminution du nombre de gyri se nomme la pachygyrie. La forme la plus sévère est une absence complète de gyration et de sillons (agyrie) en association avec un cortex anormalement épais et mal organisé formé de 4 couches à la place des 6 couches corticales normales (1).

Il existe deux types de lissencéphalie. Celle de type 1 est caractérisée par une agyrie complète. Elle peut être isolée ou associée à des dysmorphies faciales (comportant le syndrome de Miller-Dieker ou le syndrome de Normal-Roberts). La lissencéphalie de type 2, appelée également "cobblestone" est caractérisée par une désorganisation corticale avec une surface bosselée et granuleuse ainsi qu'un effacement des gyri (par exemple dans le syndrome

de Walker Warburg). La lissencéphalie isolée, se distingue du syndrome de Miller-Dieker par l'absence de toute dysmorphie faciale et elle n'est pas associée à une délétion 17p (2).

La lissencéphalie peut être diagnostiquée en échographie anténatale à partir de 24 à 26 semaines d'aménorrhée. Le développement normal du cortex cérébral et son aspect échographique est important à connaître pour pouvoir visualiser un retard et une absence de développement des sillons. Les structures à analyser sont la scissure pariéto-occipitale, calcarine et sylvienne. L'élément typique à mettre en évidence est l'absence de la scissure sylvienne donnant un aspect anormalement « lisse » au cortex cérébral. Cela peut être diagnostiqué à partir de 24 semaines d'aménorrhée. Un diagnostic de retard de développement cortical avant 20 semaines d'aménorrhée ne peut pas être confirmé car la scissure sylvienne peut encore apparaître lisse avant ce terme et les autres scissures ne sont pas encore développées (3).

D'autres anomalies cérébrales peuvent être associées à une lissencéphalie. C'est le cas de l'agénésie ou la dysplasie du corps calleux et la ventriculomégalie. Par ailleurs, comme décrit par Fong *et al.*, la ventriculomégalie peut être le premier signe visible d'une anomalie de développement cortical et est détectable avant l'anomalie de gyration (3). En cas de suspicion de lissencéphalie, la résonance magnétique nucléaire se révèle être très importante dans le diagnostic précis de l'atteinte cérébrale et également dans la mise au point d'anomalies extra-cérébrales associées (4).

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire permet, entre autres, de réaliser le diagnostic différentiel avec le syndrome de Di George, dans lequel les anomalies cérébrales attendues sont une polymicrogyrie, une dysplasie corticale et une hypoplasie cérébelleuse (5).

Le syndrome de Miller-Dieker associe une lissencéphalie sévère à un cortex épaissi. D'autres anomalies cérébrales peuvent être retrouvées, notamment une hypoplasie du corps calleux et/ou du vermis. Des caractéristiques dysmorphiques ainsi que d'autres malformations (cardiaque notamment) peuvent être présentes chez les patients porteurs de ce syndrome. Au niveau de la dysmorphie faciale, les éléments les plus caractéristiques sont un front proéminent, un petit nez, une lèvre supérieure proéminente, des oreilles basses implantées et une petite mâchoire. Les autres malformations majeures fréquemment associées sont une microcéphalie, un retard de croissance intra-utérin, un polyhydramnios, des malformations cardiaques congénitales (dont la tétralogie de Fallot, le défaut de septum ventriculaire ou la sténose valvulaire pulmonaire), des malformations gastro-intestinales comme un omphalocèle, des anomalies génito-urinaires, des dysplasies kystiques rénales et des fentes palatines (6).

Le polyhydramnios est probablement lié à l'atteinte sévère du système nerveux central engendrant une difficulté de déglutition chez le fœtus (7).

Chih-Ping Chen *et al.*, ont rapporté dans une revue de littérature, les malformations échographiques les plus fréquentes retrouvées dans 29 diagnostics anténataux de syndrome de Miller-Dieker : un polyhydramnios dans 66% des cas, un retard de croissance intra utérin dans 62% des cas, une ventriculomégalie dans 59% des cas, une agénésie ou dysgénésie du corps calleux dans 41% des cas, une malformation cardiaque congénitale dans 14% des cas, et enfin, un omphalocèle et des anomalies rénales dans 7% des cas (8). C'est l'association avec des malformations congénitales cardiaques de type conotruncale qui pose le diagnostic différentiel de syndrome de Di George.

La mise en évidence à l'échographie fœtale prénatale d'une agyrie associée à un retard de croissance et un polyhydramnios nécessite une mise au point génétique. Une délétion du locus 13.3 sur le chromosome 17 (gène LIS1) peut être mise en évidence par FISH, posant le diagnostic du syndrome de Miller-Dieker (9).

Approximativement 80% des syndromes de Miller-Dieker sont liés à une microdélétion de novo. Pour les 20% restants, l'origine de la délétion provient d'un réarrangement chromosomique parental équilibré (10). Il est donc nécessaire de réaliser une analyse génétique parentale (caryotype et FISH 17p13.3) et de rechercher des réarrangements chromosomiques afin de préciser le conseil génétique avec proposition de diagnostic préimplantatoire dans l'éventualité d'une future grossesse (11).

Le test de dépistage prénatal non invasif (NIPT) est utilisé pour le dépistage fœtal des trisomies les plus fréquentes (21, 13 et 18). Il a été démontré que le NIPT avec séquençage « whole-genoma » peut également détecter des délétions et duplications chromosomiques. Néanmoins, le test est confronté à certaines limites : la détection d'anomalies chromosomiques dont la signification clinique est inconnue, un nombre élevé de faux positifs et la difficulté de détecter des anomalies de petite taille (moins de 5Mb). Les délétions et duplications présentes dans la majorité des syndromes (comme le syndrome de Miller-Dieker) font moins de 5Mb. L'utilisation du NIPT pour le dépistage de syndromes causés par des microdélétions/microduplications peut avoir un effet bénéfique pour la prise en charge de grossesses à risque. Étant donné que la majorité des délétions chromosomiques pathogènes surviennent de novo, l'utilisation du NIPT est également utile dans la population générale non à risque (12).

La sévérité et le pronostic sont déterminés par le degré de lissencéphalie c'est-à-dire le degré de développement des sillons. En cas d'agyrie, le pronostic est réservé, d'où l'importance du diagnostic anténatal pour pouvoir orienter la prise en charge obstétricale. L'étude De Rijk (13) a montré qu'en moyenne, l'âge de décès des enfants atteints par le syndrome de Miller-Dieker est de 3,5 ans, le plus souvent dû à une infection ou une épilepsie.

Le développement incomplet du cerveau provoque un retard de développement majeur, une déficience intellectuelle, une hypotonie, des crises épileptiques fréquentes et des manifestations neurologiques variables mais souvent sévères, comme des troubles

alimentaires importants. Les crises épileptiques liées à une encéphalopathie épileptogène surviennent chez 90% des enfants avant l'âge de 6 mois. La mort de ces enfants a lieu tôt dans l'enfance, le plus souvent avant l'âge de deux ans (3). La cause la plus fréquente est le mauvais contrôle des voies respiratoires, causant une pneumonie d'inhalation (9).

Afin d'être en mesure de poser un diagnostic échographique prénatal, il est essentiel d'être familiarisé avec l'apparence normale du cortex cérébrale aux différents stades de la maturation fœtale. Compte tenu de l'espérance de vie réduite des nouveau-nés atteints (moins de deux ans dans la majorité des cas), le diagnostic prénatal rend possible une discussion éclairée « parents-médecins », afin d'opter pour une prise en charge obstétricale adéquate et adaptée aux souhaits du couple.

## CONCLUSION

Nous avons présenté un cas de syndrome de Miller-Dieker diagnostiqué en anténatal avec comme premier signe la mise en évidence échographique d'une agyrie et d'un retard de croissance intra-utérin et d'une dysmorphie faciale avec retrognathisme et possible séquence de Pierre Robin.

La résonance magnétique nucléaire a permis de préciser l'anomalie cérébrale et le diagnostic définitif a été posé par l'analyse génétique. Le principal diagnostic différentiel a été posé avec le syndrome de Di George, car la présence d'une hypoplasie cérébelleuse avec ventriculomégalie associée à un retard de croissance intra-utérin, polyhydramnios, dysmorphie faciale et hypoplasie thymique sont des signes caractéristiques de la délétion 22q11.

En illustrant ce cas nous voudrions accentuer l'importance de l'échographie de dépistage qui est le moyen diagnostic le plus accessible et utile pour suspecter le diagnostic durant le 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> mois de grossesse : certaines scissures cérébrales sont donc importantes à visualiser comme la scissure pariéto-occipitale et calcarine qui sont facilement évaluables en coupe transversale du cerveau.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

La mise en évidence d'une dysmorphie faciale de type séquence de Pierre Robin à l'échographie associée à un retard de croissance intra-utérin et une ventriculomégalie nécessite un suivi échographique foetale et une résonance magnétique nucléaire pour préciser l'atteinte cérébrale et rechercher une lissencéphalie. Le type de lissencéphalie mis en évidence permet d'affiner la recherche génétique, en concertation avec les généticiens, pour permettre d'atteindre un diagnostic.

## RÉFÉRENCES

1. McGahan JP, Grix A, Gerscovich EO. Prenatal diagnosis of lissencephaly : Miller-Dieker syndrome. Clin Ultrasound. 1994 ; 22 :560-563.
2. Batanian JR. *et al.* Rapid diagnosis of Miller-Dieker syndrome and isolated lissencephaly sequence by the polymerase chain reaction. Human Genetics. 1990; 85:555-559.
3. Fong KW, Ghai S, Toi A, Blaser S, Winsor EJ, Chitayat D. Prenatal ultrasound findings of lissencephaly associated with Miller-Dieker syndrome and comparison with pre-and postnatal magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004 ; 24 :716-723.
4. Ghai S, Fong KW, Toi A, Chitayat D, Pantazi S, Blaser S. Prenatal US and MR Imaging Findings of Lissencephaly: Review of Fetal Cerebral Sulcal Development. RadioGraphics. 2006 26:2, 389-405.
5. Bohm LA, Zhou TC, Mingo TJ, Dugan SL, Patterson RJ, Sidman JD, Roby BB. Neuroradiographic findings in 22q11.2 deletion syndrome. Am J Med Genet A. 2017 Aug; 173(8):2158-2165.
6. Chen CP, Liu YP, Lin SP, Chen M, Tsai FJ, Chen YT, *et al.* Ventriculomegaly, intrauterine growth restriction, and congenital heart defects as salient prenatal sonographic findings of Miller-Dieker lissencephaly syndrome associated with monosomy 17p in a fetus. Taiwan J Obstet Gynecol. March 2010 Mar;49(1):81-6.
7. McGahan JP, Grix A, Gerscovich EO. Prenatal diagnosis of Lissencephaly : Miller-Dieker syndrome. J Clin Ultrasound. 1994; 22:560-563.
8. Chen CP, Chang TY, Guo WY, Wu PC, Wang LK, Chern SR, *et al.* Chromosome 17p13.3 deletion syndrome: a CGH characterization, prenatal findings and diagnosis, and literature review. Gene. 2013; 532:152-159.
9. Lenzini E, D'Ottavio G, Città A, Gambel Benussi D, Petix V, Pecile V. Prenatal diagnosis of Miller-Dieker syndrome by ultrasound and molecular cytogenetic analysis. Clin Genet. 2007; 72:487-489.
10. Stratton RF, Dobyns WB, Airhart SD, Ledbetter DH. New chromosomal syndrome: Miller-Dieker syndrome and monosomy 17p13. Hum Genet. 1984;67(2):193-200.
11. William B Dobyns, Soma Das. PFAH1B1-Associated Lissencephaly/Subcortical Band Heterotopia. Gene Reviews. 2014.
12. Neofytou MC, Tsangaras K, Kypri E, Loizides C, Ioannides M, Achilleos A, *et al.* Targeted capture enrichment assay for non-invasive prenatal testing of large and small size sub-chromosomal deletions and duplications. PLoS One. 2017 Feb 3;12(2):e0171319.
13. De Rijk-van Andel JF, Arts WF, Hofman A, Staal A, Niermeijer MF. Epidemiology of lissencephaly type I. Neuroepidemiology. 1991;10(4):200-4.
14. Chavez MR, Ananth CV, Smulian JC, Lashley S, Kontopoulos EV, Vintzileos AM. Fetal transcerebellar diameter nomogram in singleton gestations with special emphasis in the third trimester: a comparison with previously published nomograms. Am J Obstet Gynecol. 2003 Oct;189(4):1021-5.
15. Harreld JH, Bhore R, Chason DP, Twickler DM. Corpus callosum length by gestational age as evaluated by fetal MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2011;32(3):490-494.
16. Van Vuuren SH, Damen-Elias HA, Stigter RH, van der Doef R, Goldschmeding R, de Jong TP, *et al.* Size and volume charts of fetal kidney, renal pelvis and adrenal gland. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 Dec;40(6):659-64.
17. Cho JY, Min JY, Lee YH, McCrindle B, Hornberger LK, Yoo SJ. Diameter of normal fetal thymus on ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 Jun ;29(6) :634-8.

## Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt

## AFFILIATIONS

- 1 Département d'obstétrique, Centre Hospitalier Luxembourg (CHL), Luxembourg
- 2 Médecin chef de service de gynécologie-obstétrique, Centre Hospitalier Luxembourg
- 3 Médecin gynécologue et coordinateur de la médecine périnatale, service de gynécologie-obstétrique, Centre hospitalier Luxembourg
- 4 Médecin spécialiste service de gynécologie-obstétrique, Centre hospitalier Luxembourg
- 5 Médecin directeur du pôle femme, mère, enfant, Centre hospitalier Luxembourg

## CORRESPONDANCE

DR. MARTA MEROLA MARTINEZ  
Centre Hospitalier du Luxembourg  
Service de Gynécologie-Obstétrique  
Email : marta.merola@gmail.com

**NOUVEAU**  
ADD ON

## DANS LA LUTTE CONTRE UN LDL-C ÉLEVÉ, AJOUTEZ POUR RÉDUIRE



Malgré le traitement par les thérapies hypolipémiantes disponibles, jusqu'à 80 % des patients n'atteignent pas l'objectif de LDL-C recommandé par les directives de l'ESC/EAS de 2019.<sup>1-3</sup>

**NILEMDO®** et **NUSTENDI®** sont de nouvelles options orales qui peuvent être ajoutées aux traitements hypolipémiants oraux existants pour obtenir les réductions supplémentaires du LDL-C dont les patients non-contrôlés à (très) haut risque CV ont besoin. <sup>\*4,5</sup>

**NILEMDO®** apporte aux patients une réduction **supplémentaire du LDL-C de 17-28 %**.<sup>\*\*6-9</sup>

**NUSTENDI®** apporte aux patients une réduction **supplémentaire du LDL-C de 38 %**.<sup>†10</sup>

De plus, dans les études cliniques, **NILEMDO®** et **NUSTENDI®** ont généralement été bien tolérés.<sup>4,5</sup>

Quand vous et vos patients luttez pour reprendre le contrôle du LDL-C, ajoutez **NILEMDO®** ou **NUSTENDI®** en une prise orale journalière.

**NILEMDO®** ▼  
(acide bempédoïque)

**NUSTENDI®** ▼  
(acide bempédoïque et ézétimibe)

**Add on to take back control**



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire

\* L'utilisation concomitante avec la simvastatine >40 mg par jour est contre-indiquée. Lorsque NILEMDO®/NUSTENDI® est administré conjointement avec la simvastatine, la dose quotidienne de simvastatine doit être limitée à 20 mg (ou à 40 mg par jour pour les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint leurs objectifs de traitement avec des doses plus faibles et lorsque les bénéfices sont censés être supérieurs aux risques potentiels).<sup>4,5</sup>

\*\*vs placebo en plus des statines à des doses maximales tolérées, avec ou sans autres traitements hypolipémiants oraux. Une réduction du LDL-C de 17 % a été observée en plus des statines de haute intensité.<sup>6</sup> Une réduction du LDL-C allant jusqu'à 28 % a été observée chez les patients qui ne prenaient pas de statine ou des statines de très faible intensité.<sup>7,9</sup>

†vs placebo en plus des statines maximales tolérées.<sup>10</sup>

**RÉFÉRENCES** : 1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2020 ; 41(1) : 111-188. 2. Fox KM et al. Clin Res Cardiol. 2018 ; 107 : 380-388. 3. Kotseva K et al. Eur J Prev Cardio. 2019 ; 26(8) : 824-835. 4. NILEMDO®. Summary of Product Characteristics. 5. NUSTENDI®. Summary of Product Characteristics. 6. Goldberg AC et al. JAMA. 2019 ; 322(18) : 1780-1788 (Supplementary Material). 7. Laufs U et al. J Am Heart Assoc. 2019 ; 8 : e011662. 8. Ray KK et al. N Engl J Med. 2019 ; 380 : 1022-1032. 9. Ballantyne CM et al. Atherosclerosis. 2018 ; 277 : 195-203. 10. Ballantyne CM et al. Eur J Prev Cardio. 2020 ; 27(6) : 593-603. EAS : European Atherosclerosis Society ; ESC : European Society of Cardiology ; LDL-C : cholestérol à lipoprotéines de basse densité



# Guillain-Barré et Myosite sévère induits par le virus de l'hépatite E – Case Report et Revue de littérature

Ewelina Uscilowska (a), Marie De Vos (b), Catherine Thiran (c), Ilisei Dragos (d)

Guillain-Barré and severe myositis induced by hepatitis E virus: case report and literature review

Hepatitis E virus (HEV), which is spread all over the world, is nowadays among the most common causes of viral hepatitis, mainly affecting developing countries. Nevertheless, over the last 10 years, there has been a resurgence of viral hepatitis cases in developed countries. In most cases, HEV infection has been rather benign, but it can at times be complicated by extra-hepatic manifestations, neurological ones being the most common. Based on a clinical case report, we have describe the atypical evolution of HEV infection, which was complicated by Guillain Barré syndrome and myositis.

## KEY WORDS

Hepatitis E infection, Guillain Barré syndrome, myositis

Le virus de l'hépatite E (VHE) dont la distribution est mondiale, apparaît aujourd'hui comme la cause la plus fréquente d'hépatite virale touchant principalement les pays en voie de développement. Néanmoins depuis une dizaine d'années, on dénombre une recrudescence de cas d'hépatites virales dans les pays développés. L'infection par le VHE est dans la majorité de cas bénigne, mais peut dans un certain nombre de cas, se compliquer de manifestations extra-hépatiques dont les plus fréquentes sont les manifestations neurologiques. A travers une vignette clinique, nous décrivons le cas de l'évolution atypique d'une infection au VHE, compliquée d'un syndrome de Guillain Barré et d'une myosite.

## What is already known about the topic?

Hepatitis E virus is the most common virus responsible for acute or chronic viral infection of the liver worldwide. Although it is most prevalent in East and South Asia, the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) has noted a resurgence of hepatitis E virus infections in Europe over the past decade, with genotype 3 (HEV-3) appearing to be the most prevalent. In Western countries, it is most often an asymptomatic infection transmitted by ingestion of raw animal meat. In most cases, the evolution is benign and no specific treatment is required.

## Que savons-nous à ce propos ?

Le virus de l'hépatite E est le virus le plus fréquemment responsable d'infection virale aiguë ou chronique du foie à travers le monde. Bien que sa prépondérance reste la plus fréquente en Asie orientale et Asie du sud, le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) note, depuis une dizaine d'années une recrudescence de cas d'infection par le virus de l'hépatite E au sein de l'Europe dont le génotype 3 (HEV-3) semble le plus prépondérant. Dans les pays occidentaux, il s'agit le plus souvent d'infection asymptomatique transmise par ingestion de viande animale crue. Dans la majorité de cas, l'évolution étant bénigne, aucun traitement spécifique n'est requis.

## What does this article bring up for us?

This article provides an overview of the hepatitis E virus infection through a clinical case, with a brief description of its geographical distribution, the different modes of transmission, and the extra-hepatic manifestations that may be encountered in daily medical practice.

## Que nous apporte cet article ?

Cet article permet d'acquérir une vue d'ensemble de l'infection par le virus de l'hépatite E via un cas clinique, avec un descriptif succinct de sa distribution géographique, les différents modes de transmission, et les manifestations extra-hépatiques qui peuvent se rencontrer en pratique médicale quotidienne.



## INTRODUCTION

Le virus de l'hépatite E (VHE) est la cause d'hépatite virale la plus fréquente dans le monde, touchant principalement des pays endémiques à faible niveau d'hygiène. L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime chaque année un taux de 20 millions de nouveaux cas d'infections, responsables de plus de 50 000 décès à travers le monde (1). En Europe depuis une dizaine d'années, nous observons une augmentation de cas rapportés d'hépatites virales. En effet, selon une étude publiée par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC), 5 617 nouveaux cas étaient confirmés en 2015 comparativement à seulement 514 en 2005, donc une multiplication par 10 en seulement 10 ans (Des chiffres plus récents apparaissant encore dans l'ECDC) (2).

Le VHE est un virus à ARN simple brin, non-enveloppé appartenant à la famille des Hepeviridae, découvert pour la première fois en 1983 (3). Quatre génotypes peuvent infecter l'homme. Les génotypes 1 et 2 infectent uniquement l'homme, tandis que les génotypes 3 et 4 étant des zoonoses, peuvent infecter l'homme et d'autres mammifères. Dans les pays en voie de développement aux faibles mesures d'hygiène et ressources limitées la transmission féco-orale de l'hépatite prédomine largement avec le génotype 1 et 2. Cependant, l'infection par le VHE dont la distribution est mondiale et, dont on a longtemps cru la prévalence uniquement dans les pays endémiques (Afrique, Asie, Amérique centrale) peut également être responsable d'infection aiguë et/ou chronique dans les pays industrialisés. En effet, depuis plusieurs dizaines d'années, nous observons une recrudescence de cas rapportés d'infection au VHE dans nos pays industrialisés par ingestion de viande animale crue ou insuffisamment cuite (viandes de porcs, sangliers et cerfs) (2). En effet, il s'agit du génotype 3 de l'hépatite E dont la distribution est mondiale, le plus souvent impliqué dans les hépatites de nos pays occidentaux. Le VHE de génotype 4 touche essentiellement les régions d'Asie du Sud-Est, mais des contaminations de viandes porcines ont également été recensées en Europe (4). L'infection humaine par le VHE est dans la majorité de cas asymptomatique. Néanmoins, une infection aiguë par le VHE peut être associée à une atteinte hépatique bénigne dont l'évolution est dans la majorité de cas spontanément résolutive. Des évolutions chroniques avec une virémie persistante (>3 mois) peuvent rarement mener à une cirrhose hépatique secondaire, principalement décrite chez le patient immunodéprimé (5). L'infection par le VHE peut également être associée à des manifestations extra-hépatiques incluant des manifestations neurologiques, des atteintes rénales, des perturbations hématologiques, ou des atteintes auto-immunes.

Nous rapportons le cas d'un patient ayant présenté une hépatite virale E compliquée dans son évolution par un syndrome de Guillain-Barré et une myosite. Au vu de l'évolution péjorative de ces complications extra-hépatiques, un traitement par Immunoglobuline et Ribavirine est débuté, avec par la suite une excellente réponse clinique et biologique.

## VIGNETTE CLINIQUE

Patient de 76 ans, admis dans notre service de médecine interne via les Urgences, où il s'est présenté pour ictère, troubles digestifs, et urines foncées malodorantes.

Le patient décrit une perte d'appétit avec dégoût alimentaire, associée à des nausées et plusieurs épisodes de vomissements depuis deux semaines. Il rapporte également plusieurs épisodes subfébriles avec depuis deux jours, une faiblesse bilatérale des membres inférieurs et dans une moindre mesure des membres supérieurs, associée à des douleurs musculaires crampiformes diffuses. Dans ses antécédents on note un triple pontage coronarien en 2003 (sous antiagrégant), une hypertension artérielle essentielle de stade 1 traitée (béta-bloquant et IEC), un diabète de type 2 non insulino-résistant sous anti-diabétiques oraux (biguanide, sulfamidés et gliptine), une hypercholestérolémie avec un score à très haut risque traitée (statines et ezetimibe) et une insuffisance rénale chronique au stade G3a. Le patient ne présente pas d'antécédents personnels ni familiaux de myopathies et d'hépatopathies chroniques. Pas de modification du traitement chronique récemment. Quant aux assuetudes, nous notons une consommation éthylique occasionnelle (1 à 2 verres de vin/semaine), sans notion de tabagisme actif. La source d'infection par le VHE n'est pas clairement identifiée, notons néanmoins comme facteur de risque d'hépatite virale une consommation occasionnelle de viande crue (bœuf).

À son arrivée dans notre service, les paramètres hémodynamiques sont sans aucune particularité. À l'examen clinique nous notons un ictère cutanéomuqueux et une déshydratation avec un pli cutané paresseux. Le reste de l'examen dont l'examen neurologique n'est pas pathologique à l'admission. Les examens complémentaires par biologie mettent en évidence des tests hépatiques perturbés avec alanine aminotransférase à 1 084 U/L (<45 U/L), aspartate aminotransférase à 1 680 U/L (<40 U/L), bilirubine totale à 14,46 mg/dL (0.20-1.20 mg/dL), bilirubine indirecte à 12,6 mg/dL (0.1-1.0 mg/dL), gamma-glutamyltranspeptidase à 353 U/L (8-61 U/L), phosphatases alcalines à 421 U/L (40-130 U/L), lipases à 261 U/L (13-60 U/L), créatinine kinase 210 U/L (39-308 U/L), créatinine à 2,4 mg/dL (<1.2 mg/dL), INR 1.1 (0.8-1.2), TCA à 36,8 (20-29.0 sec.). Devant les perturbations biologiques, une échographie abdominale est réalisée et ne permet pas de mettre en évidence d'obstacle des voies biliaires ni de lésion hépatique focale hormis une stéato-fibrose au sens large. Devant ces modifications biologiques et ce tableau clinique, plusieurs hypothèses diagnostiques sont alors envisagées, dont l'hépatite alcoolique aiguë, les hépatites auto-immunes (anticorps anti-noyaux, anti-muscle lisse et anti-LKM1 négatifs), la cirrhose biliaire primitive (anticorps anti-mitochondrie de type M2 négatifs), et les hépatites virales de type A, B et C (Ac IgM Hépatite A négatifs, Ac anti-hépatite C négatifs, Ag Hbs et Age négatifs pour l'hépatite B). Néanmoins, très rapidement l'étude sérologique permet de confirmer une autre cause d'hépatite virale, via la séroconversion IgM positive en faveur d'une hépatite E, confirmée par la suite par la PCR HEV-RNA positive. Dès son

admission, le patient est mis sous perfusion intraveineuse en vue d'une réhydratation, avec arrêt et éviction de tout traitement hépatotoxique (arrêt des hypolipémiants et des anti-diabétiques oraux). Cependant au onzième jour d'hospitalisation, l'évolution clinique est marquée par une difficulté nouvelle à la marche avec majoration de la faiblesse musculaire localisée aux membres inférieurs et, réapparition de douleurs et crampes musculaires localisées principalement aux mollets. À l'examen neurologique, nous mettons en évidence une parésie proximale bilatérale principalement des membres inférieurs rapidement évolutive avec diminution puis abolition des réflexes ostéo-tendineux des membres inférieurs dans les 24 heures.

Parallèlement, nous mettons en évidence à la biologie une rhabdomyolyse avec élévation aiguë des CPK à 3 014 U/L (CPK à 210 U/L à l'admission), associée à une accutisation de la fonction rénale avec créatinine à 1,5 mg/dL (créatinine habituelle à 1,2 mg/dL). Dans ce contexte, après discussion avec nos confrères neurologues et gastro-entérologues, une ponction lombaire est rapidement réalisée mettant en évidence une protéinorachie à 0,53 g/L (valeurs normales à 0,1-0,45 g/L), une cytologie négative et une culture restant stérile. Une EMG est également réalisée et plaide en faveur d'une poly-radiculoneuropathie subaiguë démyélinisante des quatre membres (Figures 1,2) En complément, le patient a bénéficié d'une IRM des membres inférieurs mettant en évidence une trophicité musculaire satisfaisante en absence d'atrophie et d'involution graisseuse (Figures 3,4). Néanmoins, mise en évidence d'un hypersignal diffus bilatéralement des muscles adducteurs faisant évoquer une myosite au sens large.

Au vu de ces examens complémentaires nous confirmons le diagnostic d'une hépatite virale E associée à un syndrome de Guillain-Barré et d'une myosite. Vue l'évolution péjorative et rapidement défavorable des complications extra-hépatiques, un traitement par bi-thérapie est débuté en combinant les Immunoglobulines (Privigen 0,4 g/kg pendant 5 jours) en association au traitement antiviral par Ribavirine (200 mg 2x/J).

Par la suite, le patient présente une évolution favorable avec amélioration clinique et biologique. Nous constatons après traitement bien conduit, une négativation des CPK, endéans les sept jours après traitement (J7) et normalisation des enzymes hépatiques après six semaines (Figure 5). Nous mettons en évidence une récupération plus lente mais progressive, des fonctions motrices. Le traitement par Ribavirine a été arrêté après un mois et demi de traitement, suite à la négativation de la PCR HEV.

## DISCUSSION

La majorité des cas décrits d'infection (>95%) par le VHE chez l'homme immunocompétent restent asymptomatiques. Le virus peut cependant provoquer des lésions hépatiques réversibles, responsables d'une hépatite aiguë généralement auto-limitante. De plus, l'infection aiguë et/ou chronique par le VHE peut être responsable de plusieurs manifestations extra-hépatiques (6). En effet, l'atteinte neurologique dont la fréquence varie de 5 à 22 % selon les études et la zone géographique, semble être la plus fréquente avec différentes manifestations cliniques (Syndrome de Guillain-Barré, Syndrome de Personage-Turner, paralysie de Bell, myalgie, myosites, etc.) (7-9). D'autres organes et systèmes peuvent être atteints dont le système hématologique (thrombocytopenie, anémie hémolytique, etc.), les reins (glomérulonéphrite membrano-proliférative, cryoglobulinémie, néphropathie à dépôt d'IgA, etc), ou des atteintes auto-immunes (myocardite, myosite, thyroïdite, etc.) (10).

Le syndrome de Guillain-Barré dans le décours d'une infection récente au VHE est une des manifestations neurologiques la plus fréquemment décrite dans la littérature scientifique. Il s'agit typiquement d'hommes (57.7 %) d'âge moyen (47 ans), qui dans le décours d'une infection aiguë par le VHE développent un syndrome de Guillain-Barré dans un délai de 12 jours (11). De plus, plusieurs études cas témoins démontrent que de 5 à 11 % des patients atteints du syndrome de Guillain-Barré ont une sérologie IgM VHE et/ou PCR-ARN positive pour le virus de l'hépatite E (12). Le premier cas du syndrome de Guillain-Barré associé à une infection par le VHE a été décrit en 2000 par Sood A. *et al.* et depuis, plusieurs nouveaux cas reports ont été rédigés sur le sujet (13). Le(s) mécanisme(s) physiopathologique(s) par lesquels le virus de l'hépatite E provoque les lésions et manifestations extra-hépatiques décrites ci-dessous ne sont pas à ce jour bien connus. Il pourrait s'agir de lésions directes dues à la réplication virale au sein du système nerveux et d'autre de lésions indirectes, par atteinte immunitaire des systèmes extra-hépatiques impliqués. Un argument en faveur d'une atteinte directe du SNC par le VHE est l'isolement de l'ARN-HEV dans le LCR chez certains patients atteints d'un Syndrome de Guillain-Barré associé à une hépatite E. L'autre hypothèse est une atteinte des différents systèmes par réaction croisée via le mimétisme moléculaire, déjà confirmée pour le syndrome de Guillain-Barré associé au *Campylobacter* Jejuni. La mise en évidence d'anticorps anti-gangliosides sériques spécifiquement dirigés contre la myéline et les axones lors d'un syndrome de Guillain-Barré associé à une infection par le VHE peut-être un argument en faveur de cette atteinte indirecte (14). Dans le cas de notre patient, nous n'avons malheureusement pas réalisé de dosage d'anticorps anti-gangliosides.

FIGURE 1 - EMG (1)

Vitesses de conceptions motrices :

Nerf et site	Latence	Amp.	Segment	Différence de latences	Distance	Vitesse	T°C	VC corrigée
--------------	---------	------	---------	------------------------	----------	---------	-----	-------------

**Peroneal.D**

Ankle	10.3 ms	1.8 mV	Extensor digitorum brevis-Ankle	10.3 ms	mm	m/s	24.8	m/s
Fibula (head)	15.9 ms	1.4 mV	Ankle-Fibula (head)	5.6 ms	265 mm	47.3 m/s	24.8	64.8 m/s
Popliteal fossa	17.3 ms	1.4 mV	Fibula (head)-Popliteal fossa	1.4 ms	70 mm	50.0 m/s	24.8	67.5 m/s

**Tibial.D**

Ankle	4.4 ms	6.7 mV	Abductor hallucis-Ankle	4.4 ms	mm	m/s	24.8	m/s
Popliteal fossa	14.8 ms	0.7 mV	Ankle-Popliteal fossa	10.4 ms	365 mm	35.0 m/s	24.8	52.5 m/s

**Peroneal.G**

Ankle	9.2 ms	2.6 mV	Extensor digitorum brevis-Ankle	9.2 ms	mm	m/s	24.8	m/s
Fibula (head)	15.7 ms	1.8 mV	Ankle-Fibula (head)	6.5 ms	250 mm	38.4 m/s	24.8	55.9 m/s
Popliteal fossa	18.1 ms	1.4 mV	Fibula (head)-Popliteal fossa	2.4 ms	90 mm	37.5 m/s	24.8	55.0 m/s

**Tibial.G**

Ankle	5.7 ms	10.5 mV	Abductor hallucis-Ankle	5.7 ms	mm	m/s	24.8	m/s
Popliteal fossa	15.4 ms	7.9 mV	Ankle-Popliteal fossa	9.7 ms	365 mm	37.6 m/s	24.8	55.1 m/s

**Median.D**

Poignet	5.3 ms	7.2 mV	Poignet-Coude	4.6 ms	205 mm	44.5 m/s	24.7	62.2 m/s
Coude	9.9 ms	6.3 mV		ms	mm	m/s		m/s

**Ulnar.D**

Wrist	4.3 ms	3.5 mV	Abductor digiti minimi (manus)-Wrist	4.3 ms	mm	m/s	24.7	m/s
Below elbow	7.7 ms	2.3 mV	Wrist-Below elbow	3.4 ms	165 mm	48.5 m/s	24.5	66.6 m/s
Above elbow	10.5 ms	3.0 mV	Below elbow-Above elbow	2.8 ms	85 mm	30.3 m/s	24.7	48.0 m/s

*Atteinte neurogène subaiguë franche dans le jambier antérieur droit, légère et déficitaire dans le vaste externe droit*

FIGURE 2 - EMG (2)

Vitesses de conceptions sensitives :

Nerf et site	Latce	Amp.	Segment	Différence de latences	Distance	Vitesse	T°C	VC corrigée
--------------	-------	------	---------	------------------------	----------	---------	-----	-------------

**Median.D**

Wrist	4.5 ms	1.5 µV	Digit II (index finger)-Wrist	4.5 ms	205 mm	45.7 m/s	24.7	63.4 m/s
-------	--------	--------	-------------------------------	--------	--------	----------	------	----------

**Ulnar.D**

Wrist	2.7 ms	1.6 µV	Digit V (little finger)-Wrist	2.7 ms	165 mm	61.1 m/s	24.7	78.8 m/s
Elbow	9.4 ms	0.8 µV	Wrist-Elbow	6.7 ms	240 mm	35.9 m/s	24.7	53.6 m/s

F-Wave Studies :

Nerve	M-Latency	F-Latency
Tibial.D	4.5	67.3
Tibial.G	3.9	65.8
Median.D	5.8	34.2
Ulnar.D	4.5	35.1

H-waves :

Nerve	Latency	Amplitude (max)
-------	---------	-----------------

**Tibial.D**

M-wave:	4.6 ms	7.8 mV
H-wave:	40.0 ms	mV

**Tibial.G**

M-wave:	4.1 ms	4.2 mV
H-wave:	42.4 ms	0.1 mV

EMG à l'aiguille :

Muscle	Insertion	Activités Spontanées			Potentiels d'unités motrices				
		Fibs	+Wave	Fasc	Duration	Amplitude	Poly	Config	Recruitment
Tibialis anterior.D	Normal	3+	None	None	Normal	Normal	Few	Normal	Normal
Vastus lateralis.D	Normal	1+	None	None	Normal	Normal	Many	Normal	Normal

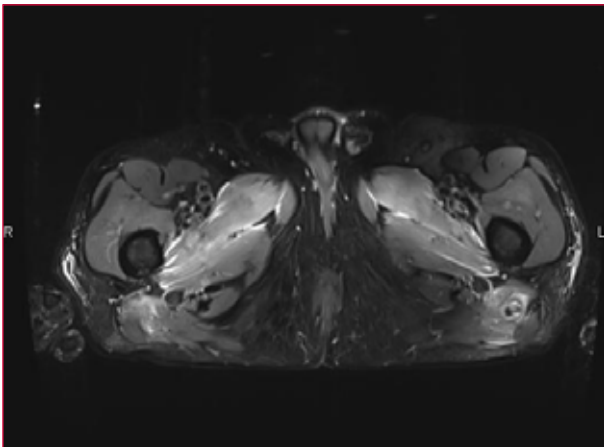
Muscle	Activités musculaires max Volontaires			Commentaires
	Amplitude	Pattern	Effort	
Tibialis anterior.D	Normal	Full	Max.	neu subaigu franc
Vastus lateralis.D	Normal	Reduced	Max.	neu subaigu légèrement déficitaire

Atteinte neurogène subaiguë franche dans le jambier antérieur droit, légère et déficitaire dans le vaste externe droit

**FIGURE 3 - IRM (1). Hypersignal diffus bilatéral des muscles adducteurs**

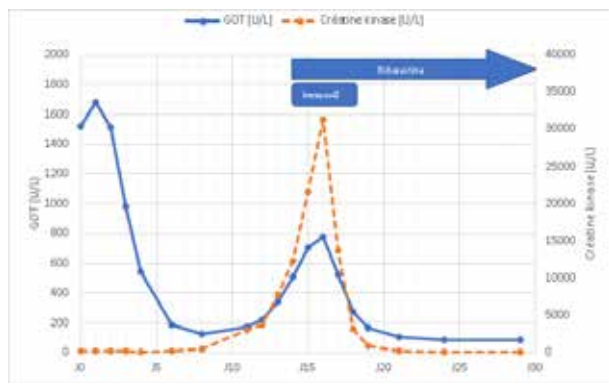


**FIGURE 4 - IRM (2). Hypersignal diffus bilatéral des muscles adducteurs.**



*Lame de liquide le long du fascia superficiel du biceps fémoral et petite plage de distorsion architecturale du grand fessier. Myosite au sens large des adducteurs*

**FIGURE 5 - Résultat des paramètres biochimiques.**



*Evolution biologique au cours du temps des transaminases et CPK sous traitement*

À l'inverse du syndrome de Guillain-Barré, seulement deux cas reports décrivent une myosite compliquée d'une rhabdomyolyse, associée à l'infection par le VHE dont les mécanismes physiopathologiques restent encore à ce jour non élucidés (15,16). Ainsi, devant une rhabdomyolyse et une myopathie d'installation aiguë, les causes toxiques doivent être écartées en première intention. Pour mémoire, dans le cas de notre patient les traitements hépatotoxiques ont été arrêté dès son admission. Dans les causes de myopathies acquises non auto-immunes à exclure, nous retenons les causes médicamenteuses (statines, fibrates, corticoïdes...), toxiques (drogues, alcool), infectieuses (virales, bactériennes, parasitaires) ou secondaire à des endocrinopathies, maladies granulomateuses ou paraneoplasiques.

Dans la majorité des cas, l'infection par le VHE est asymptomatique. En cas d'hépatite aiguë symptomatique, celle-ci est typiquement bénigne et auto-limitante, avec résolution spontanément favorable, et ne demande aucun traitement spécifique. Notre patient a bénéficié d'emblée d'une bithérapie par Immunoglobulines IV et Ribavirine en raison de l'association de deux complications extra-hépatiques, potentiellement sévères responsables d'une dégradation rapide de son état général. En effet, selon certaines études le traitement antiviral par Ribavirine, permettrait de diminuer la charge virale et favoriserait la récupération neurologique et musculaire (15,17). Les données scientifiques sont encore peu disponibles sur le bénéfice et l'efficacité du traitement par monothérapie antivirale versus bithérapie (Ribavirine et Immunothérapie). Plusieurs études sont à ce jour en cours, et devraient nous apporter plus de précision dans les années à venir (14).

L'évolution d'une hépatite E aiguë est dans la majorité de cas bénigne et de résolution spontanée. Une immunodépression ou une maladie hépatique sous-jacente parfois méconnue, pourrait expliquer l'évolution sévère ou mortelle de certains patients. Le cas de notre patient nous incite à le présenter au vu de son évolution atypique, compliquée de deux manifestations extra-hépatiques subaiguës, potentiellement mortelles ayant nécessité une prise en charge particulière et un traitement spécifique chez un patient non immunodéprimé.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

L'infection par le VHE peut se compliquer de manifestations extra-hépatiques dont les plus fréquentes sont les manifestations neurologiques. Vu l'évolution potentiellement sévère de l'infection et l'existence des traitements spécifiques, le diagnostic d'une infection par le VHE ne doit pas être retardé. En conclusion, une vigilance particulière est requise chez tout patient présentant des symptômes neurologiques, en présence d'une touche hépatique parfois modérée et la recherche d'une infection virale concomitante par le VHE ne doit pas être différée.

## RÉFÉRENCES

1. World Health Organization. Hepatitis E Fact sheet (updated July 2016). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en>
2. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-e-eueea-2005-2015>
3. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, *et al.* Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology*. 1983;20:23-31.
4. Hakze-van der Honing RW, Van Coillie E, Antonis AF, Van der Poel WH. Premier isolement du génotype 4 du virus de l'hépatite E en Europe grâce à la surveillance porcine aux Pays-Bas et en Belgique. *PLoS One*. 2011;6:e22673.
5. Kamar N, Izopet J, Dalton HR. Chronic hepatitis E virus infection and treatment. *J Clin Exper Hepat*. 2013;3(2):134-40.
6. Fousekis FS, Mitselos IV, Christodoulou DK. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus : An overview. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(1):16-23.
7. Ripellino P, Pasi E, Melli G, Staedler C, Fraga M, Moradpour D, *et al.* Neurologic complications of acute hepatitis E virus infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(1)e643.
8. Kamar N, Bendall RP, Peron JM, Cintas P, Prudhomme L, Mansuy JM, *et al.* Hepatitis E virus and neurologic disorders. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(2):173-179.
9. Mclean BN, Gulliver J, Dalton HR. Hepatitis E virus and neurological disorders. *Pract Neurol*. 2017;17:282-288.
10. Woolson KL, Forbes A, Vine L, Beynon L, McElhinney L, Panayi V, *et al.* Manifestations extra-hépatiques de l'hépatite E autochtone. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:1282-1291.
11. Xiaogin Z, Liang Y, Qiaomai X, Silan G, Lingling T. Guillain-Barre syndrome caused by hepatitis E infection: case report and literature review. *BMC Infect Dis*. 2018;18:50.
12. Stevens O, Claeys KG, Poesen K, Saegeman V, Van Damme P. Diagnostic challenges and clinical characteristics of hepatitis E virus-associated Guillain-Barré syndrome. *JAMA Neurol*. 2017;1:26-33.
13. Sood A, Midha V, Sood N. Guillain-Barre syndrome with acute hepatitis E. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3667-3668.
14. Hang L, Ying M. Hepatitis E virus associated Guillain Barre syndrome: Revision of the literature. *Brain Behav*. 2020;10(1):e01496.
15. Del Bello A, Arné-Bes MC, Lavayssière L, Kamar N. Hepatitis E virus induced severe myositis. *J Hepatol*. 2012;57(5):1152-1153.
16. Mengel AM, Stenzel W, Meisel A, Büning C. Hepatitis E-induced severe myositis. *Muscle Nerve*. 2016;53:317-320.
17. Dalton HR, Kamar N, Van Eijk JJ, Mclean BN, Cintas P, Bendall RP, *et al.* Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat Rev Neurol*. 2016;12 (2): 77-85.

---

## AFFILIATIONS

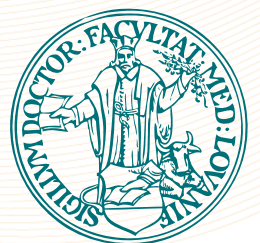
- (a) Unité de Médecine Interne Générale, Centre Hospitalier Nivelles, Groupe Jolimont
- (b) Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier Jolimont-Nivelles-Tubize-Lobbes, Groupe Jolimont
- (c) Service de Neurologie, Tubize-Nivelles, Groupe Jolimont
- (d) Service de Médecine Interne Générale, Tubize-Nivelles, Groupe Jolimont

## CORRESPONDANCE

DR. EWELINA USCILOWSKA  
Centre Hospitalier Nivelles, Groupe Jolimont  
Unité de Médecine Interne Générale  
Rue Samiette 1, B-1400 Nivelles



Pédagogie médicale au sein  
de la Faculté de Médecine  
de l'UCLouvain



## AMA CONTACTS 121 - AVRIL 2022

### Editorial

Jean-François Deneff ..... 237

### In Memoriam - Professeur Jean-François Deneff

Françoise Smets, Dominique Pestiaux ..... 239

### Place centrale d'une évaluation de qualité des étudiants

Georges Bordage ..... 240

### Clinical reasoning education : helping medical students think like physicians

Olle ten Cate ..... 242

### Le concept d'alignement pédagogique

Dominique Maillard ..... 244

### Les réformes des études de médecine en Bachelier et en Master : des défis continus

Stéphan Clement de Cleyt, Sandrine Ntamashimikiro ..... 246

### Réforme de stages : implications et mesures suite à la réforme en 6 ans

Daniel Léonard, Marc van den Eynde, Marie-Claire van Nes, Françoise Smets ..... 248

### La formation par la simulation en formation initiale

Dominique Vanpee ..... 250

### Comment intégrer les nouvelles technologies numériques dans les enseignements ?

Léticia Warnier, Pascal Vangrunderbeeck, Benoit Raucent ... 251

### Responsabilité sociale en santé (RSS) et formation professionnelle des soignants

Ségolène de Rouffignac, Dominique Pestiaux ..... 253

### Parcours historique de la formation médicale : le retour d'Hippocrate ?

Jean-Claude Debongnie ..... 255

### Conclusions et perspectives

Françoise Smets ..... 258

## EDITORIAL

### Pédagogie médicale au sein de la Faculté de Médecine de l'UCLouvain

« Les NTIC permettront de passer progressivement d'un espace limité à un espace de communication hors du temps et du lieu entre tous les acteurs du monde de la santé, y compris les patients. Mais elles ne remplaceront pas l'apprentissage au lit du malade et la relation médecin patient qui restent le cœur de la profession médicale »

*Jean-François Deneff.* Les nouvelles technologies de l'information et de la communication (NTIC) dans la formation médicale, au service de l'acquisition et du développement des compétences professionnelles. *Pédagogie Médicale. Volume 2/ Numéro 1 ; février 2001. 42-50.*

« Sans doute les TIC peuvent-elles compléter et enrichir la formation initiale et progressivement remplacer les formes traditionnelles d'enseignement dans la formation continue. Cependant la formation médicale a des spécificités, le rôle du patient y est fondamental, l'expérience personnelle du contact, de la relation médecin - malade représente une part importante de l'apprentissage. Peut-elle être, en partie du moins, remplacée par des outils de simulation de patients? De même, la relation avec le professionnel, l'apprentissage de sa manière de raisonner et de construire son savoir joue un rôle fondamental dans l'apprentissage du raisonnement clinique »

*Jean-François Deneff.* Evaluer les nouvelles technologies, oui, certes, mais comment ? *Pédagogie Médicale. Volume 4/Numéro 4. ; novembre 2003.197-198.*

#### AMA CONTACTS

Bulletin des médecins anciens  
de l'Université catholique de Louvain

#### \*BUREAU 2021

Martin Buysschaert, Dominique Pestiaux, Jean-Claude Debongnie, Carl Vanwelde, Chantal Daumerie, René Fiasse, Daniel Vanthuyne, Yves Pirson, Maurice Einhorn

#### EDITEUR RESPONSABLE

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

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs.  
Nous appliquons la nouvelle orthographe, grâce au logiciel Recto-Verso développé par les linguistes informaticiens du Centre de traitement automatique du langage de l'UCLouvain (CENTAL).

#### COUVERTURE

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



Voici un peu plus d'un siècle, la fondation américaine Carnegie demandait à un non médecin, Alexander Flexner, une étude sur la qualité de la formation des médecins aux USA. Ce rapport historique proposa la structure de la formation médicale telle qu'on la connaît aujourd'hui encore dans la majorité des facultés de médecine (*Medical Schools*) américaines et du monde entier : un cursus en deux parties, une première centrée sur la formation scientifique et la connaissance de l'homme normal, une seconde centrée sur la pathologie et la formation clinique.

Au cours des décennies, l'importance de l'aspect scientifique dans la formation et la pratique médicale n'a fait que se renforcer. Elle est aujourd'hui représentée par le concept d'« *Evidence Based Medicine* » (EBM) ou médecine basée sur les preuves.

Les programmes de formation ont petit à petit évolué tant dans leur forme que dans leurs contenus. Citons par exemple, l'introduction de la pathologie dès le premier cycle ; l'importance grandissante des stages cliniques et la partie croissante consacrée à la « santé et la société ».

En Belgique, et plus particulièrement à l'UCLouvain, des réformes importantes de la structure ont été réalisées :

- Spécificité de la formation en médecine générale
- Réforme Bologne
- Introduction progressive des technologies numériques
- Réduction du programme de 7 à 6 ans
- Réforme des stages
- Amélioration des méthodes pédagogiques :
  - Approche par objectifs, puis par compétences
  - Mise à disposition de nombreux cours (podcasts)

L'objectif de ce numéro spécial sur la pédagogie médicale est de décrire brièvement ces changements en se focalisant sur les aspects pédagogiques. Nous montrerons combien, comment et pourquoi ils ont changé au cours de ces deux dernières décennies.

Nous avons fait appel à trois collègues, experts en pédagogie médicale, en leur demandant de partager leur réflexion sur certains thèmes centraux des réformes entreprises : Georges Bordage (Chicago), Olle ten Cate (Leyden) et Dominique Maillard (Paris). Puis nous vous présenterons les vécus de quelques collègues qui se sont fortement impliqués dans des réformes significatives. Comme nous le verrons, le programme actuel n'est pas parfait, et doit encore évoluer, surtout dans l'adaptation et la coordination des contenus des cours à la réduction de la durée des études et à un programme d'enseignement réduit à 6 ans.

Sur le plan pédagogique, G. Bordage nous rappelle la place centrale de l'évaluation, que ce soit la mesure de l'acquis des compétences par les étudiants (examens, stages, travaux personnels, ...) ou l'évaluation de la qualité des enseignements par les étudiants et par les pairs. Il est bon de se rappeler ici que de nombreux étudiants ont comme premier objectif de « réussir l'examen ».

Olle ten Cate met en lumière un point central de la formation : le raisonnement clinique. C'est n'est pas mémoriser, restituer (à l'examen), expliquer, décrire une multitude de concepts théoriques ou plus ou moins pratiques qui font le cœur du cursus de médecine : c'est savoir exécuter un raisonnement partant des dires et signes observés chez le malade pour aboutir à une hypothèse puis à un diagnostic permettant la mise en œuvre d'une prise en charge et d'un traitement. L'auteur insiste sur le besoin de construire le programme de formation (y compris préclinique), en l'orientant vers la construction de raisonnements de plus en plus complexes.

Dominique Maillard, dans sa brève intervention, rappelle l'importance de la cohérence entre les compétences attendues à la fin d'un programme, les objectifs pédagogiques, les méthodes d'enseignement et les méthodes d'évaluation des étudiants. C'est ce que l'on appelle l'alignement. Ce n'est pas neuf mais cela permet de réduire le nombre de remarques entendues : « faut pas étudier cela, .... Il ne pose pas de questions à l'examen... »

Les autres contributions décrivent les réformes mises en place dans notre faculté et leur impact sur la formation des futurs médecins. L'importance de la responsabilité sociale en santé à prendre en considération dans la formation des soignants est également abordée car il s'agit d'un courant important dans les soins de santé aujourd'hui. L'histoire de la pédagogie est abordée par Jean-Claude Debongnie ce qui permet de resituer les grandes évolutions de celle-ci au fil de l'histoire.

Françoise Smets aborde enfin les conclusions et perspectives en pédagogie médicale. Il s'agit d'un enjeu majeur pour le futur des systèmes de santé soumis à des évolutions sociétales rapides qui justifient des adaptations permanentes à l'évolution des connaissances et des besoins des patients.

Nul doute que ce numéro spécial constitue une synthèse pertinente et nécessaire qui permet de mesurer le chemin parcouru et l'enthousiasme de ceux qui y ont consacré beaucoup de temps.

Cet éditorial est l'occasion de les remercier pour leur contribution à ce numéro spécial.

*Jean-François Deneff,  
Professeur émérite,  
prorecteur honoraire pour les affaires médicales  
Faculté de médecine et médecine dentaire - UCLouvain*

# In Memoriam

## Professeur Jean-François Denef

### 1951-2022



*Françoise Smets et Dominique Pestiaux*

Jean-François Denef est décédé ce vendredi 8 avril 2022.

Le Professeur Denef a été la cheville ouvrière de ce numéro spécial de Louvain Medical et AMA-Contacts. Il en a proposé les différentes contributions et a suggéré le contenu des articles. Il a souhaité rédiger l'éditorial qu'il n'a pu terminer, épuisé par la maladie.

Professeur ordinaire émérite d'histologie de la Faculté de médecine de l'UCLouvain, sa contribution à la pédagogie médicale, chez nous et ailleurs dans le monde, a été importante, utile, pertinente et de grande qualité. Il a été Protecteur aux sciences médicales et membre du conseil rectoral, et a présidé le Conseil de l'Enseignement et de la Formation de l'université lors de sa création. Il a été un pilier incontournable de toutes les réformes importantes du programme de médecine, jusque tout récemment, tout particulièrement lors du processus de Bologne. Il fut dans ce contexte un pionnier dans les notions de « pédagogie centrée sur l'étudiant » et de « gérer sa formation » et insistait sur l'importance des cinq C dans la formation de l'étudiant : connaissance, critique, communication, citoyenneté et créativité, comme le soulignait le Recteur honoraire Marcel Crochet lors de l'éméritat du Professeur Denef. Ses compétences lui ont valu d'être sollicité dans de nombreux

milieux académiques et scientifiques, où son investissement et sa motivation ont été sans faille. Il a ainsi été un membre très actif de la Conférence Internationale des Doyens et Facultés de Médecine d'Expression Française (CIDMEF) dont il était encore président honoraire du Comité Exécutif ; un membre fondateur de la Société internationale francophone d'éducation médicale (SIFEM) dont il a assuré la présidence et le secrétariat général. Ces dernières années, il a souhaité recentrer ses activités et apporter son expertise au Réseau international francophone pour la responsabilité sociale en santé (RIFRESS). Les valeurs véhiculées par ce réseau correspondaient à ses croyances et ses priorités. L'équité, l'accessibilité et la qualité des soins en réponse aux besoins prioritaires et changeants des patients étaient au cœur de ses préoccupations. Au sein de ce réseau, il a apporté une contribution décisive et éclairante sur plusieurs dossiers et notamment sur la préparation du congrès de Bruxelles qui aura lieu en septembre 2022.

Nous perdons un maître et un excellent compagnon de route, engagé, généreux, disponible et toujours à l'écoute. Nous le gardons en mémoire comme un modèle de solidarité et d'amitié.

# Place centrale d'une évaluation de qualité des étudiants

Georges Bordage

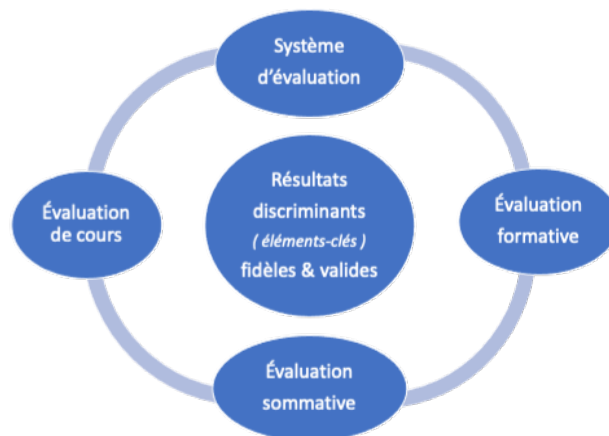
L'évaluation des étudiants est utile à plusieurs acteurs à la fois. D'abord et avant tout, elle doit être utile aux étudiants eux-mêmes afin de les informer sur leur niveau de maîtrise de la matière, surtout concernant leurs capacités à appliquer leurs connaissances et leurs habiletés cliniques pour résoudre des problèmes de santé. C'est l'**évaluation formative**. Ce type d'évaluation est aussi utile aux enseignants puisqu'elle les informe autant sur le niveau de maîtrise de la matière par les étudiants que sur les lacunes et les fausses conceptions qu'ils peuvent avoir, pouvant ainsi mener à des ajustements de contenu ou de méthodes d'enseignement. C'est l'**évaluation de cours et de programme**. L'évaluation des étudiants est aussi utile aux enseignants et directeurs de programme afin de décider de la promotion des étudiants. C'est l'**évaluation sommative**, sans doute le type d'évaluation le plus souvent évoqué lorsque l'on parle d'évaluation des étudiants. Enfin, l'évaluation des étudiants est utile aux instances responsables de la certification des étudiants à pratiquer la médecine de façon autonome, c'est-à-dire les facultés de médecine, les programmes de résidence et les organismes professionnels et gouvernementaux.

L'évaluation des étudiants est visiblement multifactorielle et, en conséquence, elle sera optimisée, non pas par une simple accumulation d'épreuves isolées, mais par un **système d'évaluation** où les différents acteurs et fonctions de l'évaluation feront œuvre commune afin d'aller au-delà d'une *évaluation des apprentissages* pour accéder à une *évaluation pour l'amélioration des apprentissages*, aidant ainsi les étudiants à intégrer progressivement leurs connaissances et leurs savoirs faire tout au long de leurs études. (1)

Chaque type d'évaluation a ses exigences psychométriques. Selon la théorie classique des tests, chaque question d'une épreuve doit servir à différencier entre les étudiants qui maîtrisent le mieux la matière de ceux qui la maîtrisent moins bien, voire ceux qui risquent d'être dangereux pour les malades; le pouvoir discriminatif d'une question est calculé à l'aide de l'**indice de discrimination**. (2) Sur le plan pratique, cette exigence fondamentale peut être satisfaite en ayant comme objet d'évaluation les difficultés ou défis particuliers de compréhension ou d'application des connaissances propres à chaque sujet ou situation clinique (3). Par exemple, en science fondamentale concernant une question sur l'équilibre acide-base, le scénario et la question porteront uniquement sur les concepts les plus susceptibles de porter à confusion pour les étudiants plutôt que sur l'ensemble des concepts concernés. En science clinique, à propos d'un malade post-opératoire devenu confus et agité, l'évaluation portera non pas sur toute la cascade de décisions à prendre mais uniquement sur les défis particuliers que les étudiants auront dans une situation pareille (*Où font-ils fausse route?*),

comme par exemple, « *omettre une septicémie dans le diagnostic différentiel, ne pas avertir le résident de garde et prescrire un sédatif...* » (3,4). Ainsi, en ciblant les défis et difficultés de compréhension et d'application, surnommés **éléments-clés**, on obtient une différenciation maximale entre les différents niveaux de maîtrise de la matière, donnant ainsi des scores fidèles et valides qui pourront être utilisés pour prendre des décisions éclairées et justes. Enfin, lors de la promotion des étudiants en fin de programme facultaire ou de résidence, et compte tenu de leur responsabilité envers la société, il deviendra davantage impératif de cibler des défis susceptibles de nuire à la qualité de vie des malades (morbidité) ou même d'atteinte à leur survie (mortalité) en évaluant notamment des événements indésirables évitables (5).

Pour que l'évaluation soit pleinement utile, les étudiants doivent avoir au point de départ une compréhension opérationnelle de ce qui est attendu d'eux. Ces attentes sont formulées soit sous forme d'**objectifs**, de **tâches** ou de **compétences** professionnelles. Par exemple, l'examen du Conseil Médical du Canada contient, pour chaque rôle du médecin, des objectifs propres aux étudiants en fin d'études médicales; par exemple, dans le rôle d'expert médical pour l'hématurie : « *énumérer et interpréter les constatations cliniques cruciales et les examens essentiels (analyse d'urine, de laboratoire et d'imagerie) [...] en faisant particulièrement attention à l'origine anatomique et aux causes glomérulaires et extraglomérulaires; établir un plan efficace de prise en charge initiale, y compris [...] une orientation vers des examens spécialisés, au besoin (biopsie, cystoscopie), etc...* » (6). Quant aux tâches professionnelles, elles peuvent être formulées sous forme d'activités professionnelles déléguables (APDs) (7) dont voici quelques exemples pour des externes en stage de chirurgie : « *exécuter des procédures mineures; reconnaître si le malade requiert des soins urgents ou émergents, etc...* » (8, 9).



Les programmes de formation en médecine sont composés d'éléments divers (étudiants, enseignants, méthodes et ressources pédagogiques, contexte institutionnelle socio-politico-culturel...) dont « l'évaluation des étudiants joue un rôle prépondérant afin de mesurer et de juger jusqu'à quel point les étudiants maîtrisent les rôles et compétences attendues d'eux par la société et la profession médicale » (10).

En somme, l'utilité et la qualité de l'évaluation des étudiants dépendront d'une part de la mise en place d'épreuves répondant aux critères les plus rigoureux de discrimination, fidélité et validité et d'autre part d'un système d'évaluation capable d'aider les étudiants à performer au maximum de leurs habilités, permettant ainsi de livrer à la société des médecins compétents de la plus haute qualité.

**Conflit d'intérêt :** L'auteur est un des concepteurs de l'approche par éléments-clés; il a indiqué et référé ses sources.

## Références

1. Schuwirth, WT, van der Vleuten, CPM. Programmatic assessment: From assessment of learning to assessment for learning. *Med Teach*. 2011; 33:478-85.
2. Laveault, D, Grégoire, J. (2014) Introduction aux théories des tests en psychologie et en sciences de l'éducation. 3e éd. Louvain-La-Neuve: De Boeck.
3. Bordage, G, Page, G. The key-features approach to assess clinical decisions: validity evidence to date. *Adv in Health Sc Educ*. 2018; 23:1005-36.
4. Park, YS, Sachdeva, AK, Liscum, L, Alseidi, A, Gesbeck, M, Gabler Blair, PG, Salcedo, E, Sullivan, ME, Bordage, G. The American College of Surgeons Entering Resident Readiness Assessment (ACS ERRA): Validity Evidence from a Three-Year National Study. *Ann Surg*. Sous presse.
5. Bordage, G, Meguerditchian, AN, Tamblyn, R. Avoidable Adverse Events: A Content Analysis of a National Qualifying Examination. *Acad Med*. 2013; 88:1493-98.
6. Conseil Médical du Canada, Aperçu des objectifs. 2021. Disponible à: <https://mcc.ca/fr/objectifs/> ; <https://mcc.ca/fr/objectifs/expert/>
7. ten Cate, O. A primer on entrustable professional activities. *Fond Educ Med*. 2017; 20(3):95-102.
8. Curran, VR, Deacon, D, Schulz, H, Stringer, K, Stone, CN, Duggan, N, Coombs-Thorne, H. Evaluation of the characteristics of a workplace assessment form to assess entrustable professional activities (EPAs) in an undergraduate surgery core clerkship. *J Surg Educ*. 2018; 75(5):1211-22
9. Meyer, EG, Taylor, DR, Uijtdehaage, S, Durning, S. EQual Rubric Evaluation of the Association of American Medical Colleges' Core Entrustable Professional Activities for Entering Residency. *Acad Med*. 2020; 95:1755-62.
10. Bordage, G, Harris, I. Making a difference in curriculum reform and decision-making processes. *Med Educ*. 2011; 45:87-94.

---

## Affiliations

College of Medicine, University of Illinois at Chicago  
4021 Sumac Ct, Naperville, IL 60564, USA  
[bordage@uic.edu](mailto:bordage@uic.edu)

# Clinical reasoning education: helping medical students think like physicians

Olle ten Cate, PhD

Clinical reasoning is a fundamental activity of daily medical practice and reflects the mental processes of physicians during patient encounters, from which conclusions are drawn about the nature and possible causes of patients' complaints or abnormal conditions, about likely diagnoses, and about actions to be undertaken. Clinical reasoning is a complex skill that requires the acquisition of a judicious mix of medical knowledge and clinical experience.

Based on the dual-process theory of human cognition, clinical reasoning involves the use of two types of mental processes: rapid, spontaneous pattern recognition (called System-1 thinking) and deliberate, analytical reasoning (System-2 thinking) (1,2). Pattern recognition relies on the availability of "illness scripts" or similar past clinical experiences stored in the physician's long-term memory, against which patients' signs and symptoms are recognized, compared, and evaluated. If there is no rapid recognition, a more detailed, analytical process is activated to unravel the patient's problem. Illness scripts are general mental representations of illnesses, including details of typical signs and symptoms, causes, expected ancillary findings, natural course of the illness, prognosis, and management options (3). They are stored in physicians' long-term memory as discrete units, with unique labels, alongside with other specific instances of prior patients' experiences that encapsulate the features of a particular illness. Illness scripts and instances can be quickly retrieved from memory during a new clinical encounter to trigger comparisons among illnesses and prompt relevant diagnostic hypotheses (6), ideas for investigation, and management options. Efficient patient care requires physicians to have a rapid understanding of a patient's problems and make timely decisions about the need to order diagnostic tests or referral to other specialists, and initiate treatment. As physicians become more experienced, they rely more on rapid, time-efficient pattern recognition processes and only revert to more deliberate, time-consuming analytical processes for ill-defined problems or verification purposes.

How can a medical curriculum be constructed to support the acquisition of clinical reasoning skills from an early stage? Clinical teachers must focus both on diagnosing patients' medical problems and students' learning problems (4). Based on research on clinical reasoning, Bowen & ten Cate proposed a set of six recommendations to foster the development of clinical reasoning among medical students as prerequisites for applied clinical reasoning with patients in authentic clinical settings (5): (a) learning to build a clinical vocabulary through translation of patients' stories into medical terminology; the language of medicine is needed to capture complex concepts into single words or phrases that allow for efficient information exchange, (b) training to synthesize patients'

presenting concerns into problem representations, i.e. "the problem we are trying to solve", focusing on the core aspects of the chief complaint—onset (rapid versus gradual), site (generalized versus localized), severity (mild versus severe), chronology (discrete versus continuous, progressive), and the context in which these occur, to reformulate the patient's story into a concise, abstracted problem statement, using semantic qualifiers (6) ("This is an *acute, large* joint, *mono* arthritis that makes me think of a gout, possibly a septic arthritis"), (c) gradually but actively building an illness script mental repository, i.e. organized knowledge about the diagnostic hypotheses associated with multiple problem representations, (d) employing contrastive learning, that is, explicitly searching for similarities and differences between problems (7), (e) using these distinguishing features to employ hypothesis-driven inquiry in further history taking (H), physical examination (P), and testing strategies rather than a rote, exhaustive H&P; hypothesis driven inquiry supports active prioritization of diagnostic hypotheses anchored on information gathered, and (f) acquiring a habit of diagnostic verification before closing the reasoning process.

Education to prepare pre-clinical students for clinical encounters cannot utilize much actual patient experiences to build the capacity for System-1 thinking.

*Case-Based Clinical Reasoning* (CBCR) education (8) helps pre-clinical students to become acquainted with clinical thinking before being actively involved in patient care. Not all the above recommendations can be incorporated in CBCR, but many can. This education is based on longitudinal, small-group work using written patient cases, starting with simple cases that become progressively more complex with time. The cases are designed to shift the medical students' mental processes from organ-system thinking to patient-problem thinking, starting with the patient's chief complaint and related signs and symptoms. Each session begins with an initial presentation of a patient's problem and prompts the group to ask questions to explore the patient's condition, to propose broad causal explanations, and to suggest focused history questions and physical examination. Before moving on to next steps of inquiry, new patient information is presented, such as more history information, or physical examination findings, in order to move the group into further forward thinking. Two-dimensional tables are drawn on a board, with hypotheses on one axis and H&P and test findings on the other axis, to prompt the group to weigh all hypotheses against all findings (supportive, exclusionary, or non-discriminating) and refine their differential diagnosis, followed by the presentation of new clinical information. During each two-hour session, students can develop a first images of the illness as a script. This rudimentary script will be refined every time the student encounters somewhat

similar patient cases that may remind them about this CBCR case. With all CBCR cases, students have the opportunity to develop their analytical reasoning skills and build a repertoire of rudimentary illness scripts, continuously supplemented with more patient instances to foster rapid pattern recognition (9,10).

Learning and optimizing clinical reasoning is a process that extends from medical school through residency and throughout one's professional life as a physician. While

experience with patients is essential in this process, training can start during the pre-clinical phase of medical education, by using written cases that can stimulate junior medical students to start thinking as physicians and prepare them for clinical reasoning at the bedside.

### Acknowledgements

The author thanks Dr. Georges Bordage and Dr. Judith Bowen for their comments with an earlier version.

## Références

1. Pelaccia T, Tardif J, Tribey E, Charlin B. An analysis of clinical reasoning through a recent and comprehensive approach: The dual-process theory. *Med Educ Online*. 2011;16(1):1-9. doi:10.3402/meo.v16i0.5890
2. Eva KW. What every teacher needs to know about clinical reasoning. *Med Educ*. 2004;39(1):98-106. doi:10.1111/j.1365-2929.2004.01972.x
3. Custers EJFM. Thirty years of illness scripts: Theoretical origins and practical applications. *Med Teach*. 2015;37(5):457-462. doi:10.3109/0142159X.2014.956052
4. Bowen JL. Educational strategies to promote clinical diagnostic reasoning. *N Engl J Med*. 2006;355(21):2217-2225. doi:10.1056/NEJMr054782
5. Bowen JL, ten Cate O. Prerequisites for Learning Clinical Reasoning. In: ten Cate O, Custers EJFM, Durning SJ, eds. *Principles and Practice of Case-Based Clinical Reasoning Education*. 1st ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2018:47-63. doi:10.1007/978-3-319-64828-6\_4
6. Bordage G, Connell K, Chang R, Gecht M, Sinacore J. Assessing the semantic content of clinical case presentations: studies of reliability and concurrent validity. *Acad Med*. 1997;72(10):S37-S39.
7. Bordage G. Elaborated knowledge: A key to successful diagnostic thinking. *Acad Med*. 1994;69(11):883-885.
8. ten Cate O, Custers EJFM, Durning SJ, eds. *Principles and Practice of Case-Based Clinical Reasoning Education: A Method for Preclinical Students (Open Access)*. Vol 15. Cham, Switzerland: Springer; 2018. <https://www.springer.com/gp/book/9783319648279>.
9. Keemink Y, Custers EJFM, van Dijk S, ten Cate O. Illness script development in pre-clinical education through case-based clinical reasoning training. *Int J Med Educ*. 2018;9:35-41. doi:10.5116/ijme.5a5b.24a9
10. Ark TK, Brooks LR, Eva KW. Giving learners the best of both worlds: Do clinical teachers need to guard against teaching pattern recognition to novices? *Acad Med*. 2006;81(4):405-409. doi:10.1097/00001888-200604000-00017

---

## Affiliations

University Medical Center Utrecht, the Netherlands  
P.O. Box # 85500, 3508 GA Utrecht,  
The Netherlands,  
Email: t.j.tencate@umcutrecht.nl.

# Le concept d'alignement pédagogique

Dominique MAILLARD

## Que savons-nous au sujet de l'alignement pédagogique ?

Il s'agit d'un concept-clef en pédagogie universitaire.

Ce concept a été introduit pour la première fois par Biggs (1) pour favoriser la réussite des étudiants.

Pour l'enseignant, il s'agit d'aligner, c'est-à-dire de mettre en cohérence :

1. Le choix **d'objectifs d'apprentissage**, ou compétences, d'une formation/d'un enseignement, à acquérir par les étudiants,
2. Lors **d'activités pédagogiques** mises en œuvre par l'enseignant pour leur permettre d'y parvenir,
3. Et dont les acquisitions des étudiants sont validées par des **stratégies d'évaluation adaptées aux objectifs et activités**.

C'est la triple concordance d'un enseignement.

## Pourquoi respecter l'alignement pédagogique ?

Pour l'étudiant, l'alignement pédagogique nécessite la formulation d'objectifs clairs et la réalisation d'une variété d'activités adaptées aux différents apprentissages visés ainsi que des évaluations en adéquation avec ses apprentissages. Cette cohérence lui fait comprendre le sens de ce qu'il apprend et renforce donc sa motivation. La diversité des activités augmente son apprentissage en profondeur.

Pour l'enseignant, l'alignement pédagogique l'amène à produire des situations d'enseignement plus interactives et des évaluations anticipées et objectivées.

## Comment mettre en œuvre l'alignement pédagogique ?

### 1. Définir des objectifs pédagogiques visés dans le cours

Rédigés selon les domaines et niveaux d'apprentissage (2), les objectifs décrivent ce que les étudiants pourront avoir appris/acquis/maîtrisé à la fin de l'enseignement/de la formation.

Trois niveaux sont décrits : 1/ la rétention : après la formation, l'étudiant devrait pouvoir énumérer, répéter, définir ... ; 2/ la compréhension : l'étudiant devrait être capable de différencier, catégoriser, choisir, présenter, résoudre ... ; 3/ la réflexion : l'étudiant devrait pouvoir analyser, comparer, critiquer, argumenter, questionner, tester... Pour mémoire, la formulation d'un objectif est rédigée en énonçant le sujet sur lequel porte l'apprentissage, un verbe d'action (ce que l'étudiant devrait savoir dire, faire après formation), un contenu d'apprentissage et le délai nécessaire. Le niveau de l'étudiant doit être précisé avec son niveau de performance.

L'enseignant devra organiser les contenus du cours ou de la formation en fonction des objectifs en choisissant, les thèmes abordés, ce qui doit être vu prioritairement et les sujets à aborder en profondeur.



### 2. Choisir les méthodes d'enseignement pour permettre aux étudiants d'atteindre les apprentissages visés

En fonction des apprentissages visés, certaines méthodes s'avèrent plus adaptées que d'autres selon les domaines et les niveaux (3).

**Pour le domaine cognitif (ou savoir ou connaissance)**, où l'enseignant vise la mémorisation, la compréhension ou la réflexion, les méthodes adaptées peuvent être le cours magistral (CM), les Travaux Pratiques (TP) ou les Travaux Dirigés (TD), l'enseignement en petit groupe.

**Pour le domaine socio-affectif (ou savoir-être)**, et selon ce que vise l'enseignant - la réception, la valorisation ou l'adoption - il pourra choisir des CM, ou TD avec discussion, questionnement, recherche bibliographique, travail individuel ou en groupe avec présentation.

**Pour le domaine psychomoteur (ou savoir-faire)**, et selon ce que l'enseignant vise - la perception, la reproduction ou le perfectionnement - les méthodes adaptées peuvent être la démonstration, des exposés avec vidéo, des séances de questions/réponses, des TD/TP avec travail individuel et en groupe.

### 3. Choisir les méthodes d'évaluation adaptées pour observer le développement des apprentissages visés

**Dans le domaine cognitif**, et selon le niveau visé (mémorisation, compréhension ou réflexion) l'enseignant pourra utiliser : des QCM, Vrai/Faux, Réponses à compléter, réponses brèves, questions rédactionnelles, travail long et personnel, oral, projet individuel/de groupe.

**Pour le domaine socio-affectif**, l'enseignant pourra utiliser en plus des méthodes précédentes, les mises en situation (avec échelle de réalisation et graduation du geste observé).

**Dans le domaine psychomoteur**, l'enseignant pourra utiliser les mises en situation avec check list de comportements à observer et l'évaluation orale.

### En conclusion

Ce concept peut paraître élémentaire. Mais un défaut d'alignement peut être à l'origine de difficultés rencontrées par l'enseignant comme des étudiants inactifs/bruyants en cours ou de mauvais résultats lors de l'évaluation.

C'est lors de la préparation du cours que l'enseignant va s'appuyer sur ce concept. L'enseignant donne alors du sens à son enseignement, motive les étudiants et instaure les bases du développement de leurs apprentissages.

### Références

1. Biggs, J. (1996). Enhancing teaching through constructive alignment. *Higher education*, 32,3 pp347-364.
2. Bloom, B. S. Engelhart, M.D., Furst, E.J., Hill, W.H., Krathwohl, D.R. (1956). *Taxonomy of educational objectives. Handbook I : Cognitive Domain*, New York : McKay.
3. Rege-Colet, N. et Berthiaume, D. (2013). Comment choisir des méthodes d'évaluation adaptées ? dans Berthiaume D. et Rege-Colet N. (Eds). *La pédagogie de l'enseignement supérieur : repères théoriques et pratiques. Tome 1 : Enseigner au supérieur.*

---

### Affiliations

Université Sorbonne Paris Cité (Faculté de Médecine Paris Diderot)  
Maitre de Conférence des Universités (en retraite)



# Les réformes des études de médecine en Bachelier et en Master : des défis continus.

*Stéphan Clement de Clety<sup>1</sup>, Sandrine Ntamashimikiro<sup>1,2</sup>*

L'introduction, en 2017, de l'examen d'entrée en médecine a permis, dès la certitude de sa solidité sur le plan juridique, de réaliser une réforme du programme de Bachelier (BAC), la première depuis celle, plus importante, liée au passage des études de médecine de 7 à 6 ans, survenu en 2012. L'examen d'entrée testant les connaissances des étudiant.es notamment en physique, chimie et biologie, le poids de ces matières pouvait en effet être réduit au cours de la première année, ouvrant ainsi la porte à d'autres modifications et adaptations du programme d'enseignement. Celles-ci se sont basées sur l'évaluation des enseignements de BAC entre 2012 et 2017. Une nouvelle évaluation du Master est en cours, quatre ans après que les premiers médecins formés en 6 ans aient été diplômés. Les délais peuvent paraître longs mais sont nécessaires pour avoir une vision complète et critique.

## La réforme du Bachelier

La Commission d'enseignement de l'École de Médecine (CEMD) a entamé la seconde réforme du Bachelier avec plusieurs objectifs.

Le premier d'entre eux concernait la modification du contenu et du volume horaire des trois matières testées lors de l'examen d'entrée. Le premier quadrimestre des études, jusqu'alors très scientifique et basé sur seulement 4 matières, a été repensé. Les crédits accordés aux cours de physique et chimie ont été diminués ; les heures ont été étalées au cours de l'année ; les contenus du 2<sup>ème</sup> quadrimestre ont été modifiés pour mieux s'adapter à la formation, quelque peu différente, des étudiant.es en médecine, en médecine dentaire et en sciences biomédicales. Les cours de biologie et de biochimie ont aussi été revus : l'un d'entre eux a glissé d'une année ; leur volume horaire global a été légèrement réduit mais leur poids en termes de crédits a été majoré.

Le deuxième objectif était lié au souhait d'optimiser l'intégration de données cliniques dès la première année. Un cours d'introduction à l'approche médicale et à la littérature scientifique a ainsi été créé ; le cours de psychologie médicale a été avancé d'un an, celui d'histologie générale d'un quadrimestre. La première année des études a ainsi été diversifiée, donnant une meilleure vision de la médecine à des jeunes de 18-19 ans.

Le troisième objectif visait à améliorer la qualité de l'enseignement. La concertation entre enseignants de matières très proches s'est renforcée. Les systèmes enseignés ont été un peu mieux regroupés. Le cours de pharmacologie, auparavant commun avec les étudiant.es en dentisterie, a été individualisé.

Le quatrième objectif était d'introduire un stage clinique en 3<sup>ème</sup> année de BAC. Le passage des études de 7 à 6 ans ayant réduit tant les périodes de cours que celles de stages et ayant amené des cours cliniques en BAC-3, un stage clinique plus précoce avait tout son sens. Le choix s'est porté sur un stage en médecine générale car celui-ci permet aux étudiant.es d'être confronté.es à des problèmes de santé variés. Il permet également à l'École de Médecine de valoriser cette spécialité.

Le cinquième objectif concernait la charge de travail des étudiant.es. Le volume horaire en médecine est en effet supérieur à celui observé dans d'autres formations. La réforme a permis de réduire ce volume de 10% environ et de mieux équilibrer les quadrimestres et années. Cette réduction est cependant encore imparfaite et devra se poursuivre ces prochaines années, un peu comme l'ont fait d'autres écoles de médecine qui se sont lancées après la nôtre dans une réforme.

Le programme de Bachelier doit permettre aux étudiantes d'acquérir des connaissances scientifiques fondamentales qui les aideront à comprendre les bases moléculaires, morphologiques et fonctionnelles des maladies. Il doit aussi leur permettre d'enrichir leurs compétences humaines et relationnelles avant d'être en contact avec des patients.

## La réforme du Master

La modification de la durée des études de médecine a aussi entraîné des changements en Master. Malgré une diminution de la durée des cours, des cours d'allergologie, d'algologie, de gériatrie, de soins palliatifs et de médecine factuelle ont pu être créés par la CEMD. Ceux d'hématologie et d'oncologie ont été individualisés. Ces créations répondent à l'évolution de la médecine. La durée des stages a malheureusement été réduite, principalement celle des stages au choix, stages au cours desquels les étudiant.es fixent leur orientation professionnelle future.



Une réforme du master s'imposait dès lors. Ses objectifs principaux sont : l'adaptation de l'enseignement à la formation d'un médecin universitaire de base ; la suppression de redondances inutiles ; l'organisation potentielle de cours en plus petits groupes ; une approche pédagogique différente basée notamment sur la simulation, le patient virtuel, l'intelligence artificielle et la participation plus proactive de l'étudiant.e à sa formation ; une augmentation de la durée des stages et leur introduction à différents moments du cursus ; une augmentation des évaluations par des méthodes autres que les questions à choix multiples.

Les défis sont importants en raison du nombre actuel d'étudiant.es qui empêchent une approche telle le compagnonnage, en raison des contraintes et obligations des enseignant.es qui sont aussi des clinicien.nes, en raison du financement des études et des soins de santé.

La première étape de cette réforme consiste à faire un état des lieux (matières enseignées, nombre d'enseignant.es, originalité des cours, questions d'examen, ...) et à rencontrer les enseignant.es. Des comparaisons avec ce qui se fait dans d'autres universités et pays suivront. La lecture du rapport de l'Agence pour l'évaluation de la qualité de l'Enseignement supérieur, attendu dans le courant 2022, amènera aussi d'autres pistes et peut-être obligations. Ces démarches précéderont la réforme proprement dite qui devra actualiser les objectifs d'apprentissage des futurs médecins.

Ces médecins devront toujours être capables de maîtriser leurs démarches diagnostiques, définir des attitudes thérapeutiques, reconnaître et prendre en charge des situations d'urgence, établir une relation adéquate avec leurs patient.es et respecter des règles légales, déontologiques et éthiques.

## Conclusions

L'adaptation des études de médecine à l'évolution de la médecine a été et reste compliquée en raison de facteurs extérieurs à l'université tels l'imposition de la réduction de leur durée, les différents changements des systèmes de sélection voulus par le politique, les flous persistants concernant l'offre médicale et les numéros INAMI. L'augmentation et la diversification des connaissances médicales compliquent aussi l'approche pédagogique.

Une évaluation régulière des programmes est indispensable. Elle prend du temps et les changements à appliquer ne sont pas toujours faciles à accepter par les différents intervenants. Ces différents défis doivent être relevés en pensant à cette réflexion de Gandhi : *« Il faut être fier d'avoir hérité de tout ce que le passé avait de meilleur et de plus noble. Il ne faut pas souiller son patrimoine en multipliant les erreurs passées »*.

---

## Affiliations

1. Commission d'enseignement de l'École de Médecine
2. Cellule de développement pédagogique  
Faculté de Médecine et de Médecine dentaire, Université catholique de Louvain

# Réforme de stages : implications et mesures suite à la réforme en 6 ans

Daniel Léonard, Marc van den Eynde, Marie-Claire van Nes, Françoise Smets

Les réformes successives imposées ces dernières années par les pouvoirs publics ont entraîné de multiples remaniements et adaptations du programme de médecine. Plus particulièrement, la réforme du Master de 4 à 3 ans, et la double cohorte qui en a découlé en 2017-2018 amenant plus de 1 000 étudiant·es à se côtoyer en stage, ont nécessité une révision en profondeur du programme de stages.

Les stages sont un point d'orgues du programme de master en médecine. Ils doivent permettre à l'étudiant·e de mettre en application tous les principes de médecine soignante et de parfaire sa démarche clinique, diagnostique et thérapeutique. Gardant cet objectif crucial à l'esprit, les autorités facultaires ont avalisé le nouveau programme de stage suivant :

## 1-Stage du bloc 1 de Master

Il s'agit d'un stage de 4 semaines effectué dans un des services hospitaliers suivants: anesthésie, chirurgie, gériatrie, gynécologie-obstétrique, médecine interne, médecine physique, neurologie, pédiatrie, psychiatrie adulte, soins intensifs adultes, soins intensifs pédiatriques, urgences.

## 2-Stage du bloc 2 de Master

Ce stage de 4 semaines est effectué en médecine générale chez un·e médecin généraliste repris·e dans le réseau des maîtres de stage nommé·es et reconnu·es pour cette mission par la Faculté ainsi que par le Centre Académique de Médecine Générale (CAMG). Ce stage, introduit plus récemment dans le cursus, permet de sensibiliser, en complément des cours spécifiques au domaine, les étudiants sur les spécificités, le rôle et la place cruciale de la médecine générale dans les soins de santé.

## 3-Stages du bloc 3 de Master

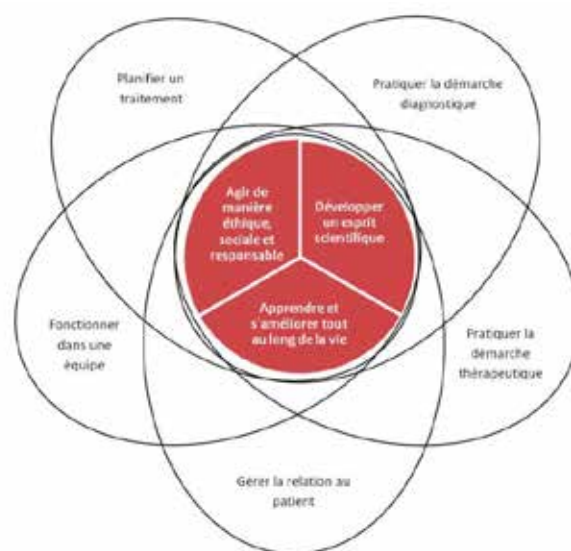
Les stages du bloc 3 du cycle de Master s'étendent sur 12 mois et sont constitués de stages obligatoires et de stages au choix, effectués en Belgique ou à l'étranger. Ils comportent 6 périodes de stages au sein de disciplines obligatoires durant des périodes de 6 semaines en médecine interne, chirurgie, pédiatrie, gynécologie, urgences et gériatrie. L'année de stage comprends aussi un stage au choix et un stage dans la future spécialité souhaitée.

En parallèle à l'adaptation de ce calendrier des stages de Master, et sur base d'observations antérieures montrant des objectifs de stage souvent peu clairs et des évaluations de stagiaires régulièrement excellentes mais peu personnalisées et peu discriminantes, le passage des études de 7 à 6 ans a été l'occasion de moderniser et d'optimiser l'encadrement et l'évaluation des stages afin d'assurer le maintien de leur qualité et de leur valeur pédagogique.

Un groupe de travail composé de la Commission de gestion de l'administration des stages, d'étudiant·es, de maîtres de stage et d'un membre du centre de développement pédagogique, a proposé l'instauration du système des activités professionnelles déléguables (APD).

Au cours des deux dernières décennies les autorités de soins de santé dans certains pays ont dressé, en collaboration avec les écoles de médecine, le profil de compétences requis pour les futurs médecins. La faculté de médecine de l'UCLouvain, en se basant notamment sur les travaux du Professeur Olle ten Cate, actuellement conférencier dans le cadre de la chair Francqui, a aussi établi un référentiel de compétences pour ceux qui obtiendront le Master en médecine comme illustré dans la Figure 1.

FIGURE 1.



L'année de stage est le moment par excellence pour évaluer si l'étudiant a acquis ces compétences requises pour entamer un master de spécialisation qui lui donnera in fine l'accès à la profession.

Toutefois, il peut ne pas être facile pour un maître de stage d'évaluer ces compétences au cours d'une pratique clinique souvent chargée. C'est pourquoi celles-ci ont été traduites sous forme d'activités professionnelles pouvant être déléguées, dites « déléguables » (APD) à savoir les activités couramment réalisées par le médecin au quotidien et qui combinent diverses compétences. Elles peuvent être plus facilement appréciées par le maître de stage au quotidien. Les APD proposées, reprises en annexe 1 et au nombre de 15, sont basées sur celles de l'Association of American Medical Colleges et ont été adaptées au contexte de soins de santé Belge.

Au terme de son stage l'étudiant devra être capable de réaliser les 15 APD de façon autonome. Au début de chaque période de stage, il déterminera avec son maître de stage quelles APD seront exercées, observées et évaluées pour la période concernée (entre 5 et 9 APD par stage) et il sera précisé qui fera l'évaluation avec le·la stagiaire au terme du stage.

Il est tout à fait normal et attendu qu'en début d'année de stage le stagiaire requiert une supervision étroite pour réaliser une activité, voire qu'il ne soit pas encore en mesure de le faire. La supervision est d'ailleurs indispensable à la sécurité du patient.

Au fil des mois une réelle progression doit être observée. Au terme de l'année de stage, l'étudiant devra être autonome pour 13 des 15 activités, la prescription et l'obtention du consentement éclairé se faisant toujours sous supervision.

Pour progresser le-la stagiaire doit bénéficier de rétroaction (feedback). Elle prend la forme d'un commentaire neutre et objectif sur la manière de réaliser les activités sélectionnées au départ. Elle tient compte non seulement du savoir mais aussi des aptitudes, attitudes et comportements puisque chaque activité mobilise un certain nombre de compétences. Ces paramètres sont aussi déterminés par l'environnement pédagogique qu'offre le lieu de stage. Le-la maître de stage indiquera ce qui est correctement réalisé et ce qui doit être amélioré. La rétroaction est formative si elle est donnée en temps utile pour que le-la stagiaire puisse s'améliorer avant la fin du stage. Il faut donc analyser les observations avec le-la stagiaire au moment de l'activité et ne pas attendre l'évaluation de fin de stage pour les communiquer car cela restreint les opportunités d'apprentissage.

C'est la personne désignée lors de l'entretien initial qui, après avoir recueilli l'avis des différent-es intervenant-es (collègues, assistant-es, personnel infirmier), fera l'évaluation finale avec le-la stagiaire. Cette dernière portera sur les APD retenues au départ pour la période de stage concernée et qui devront avoir été observées par le-la maître de stage ou son-sa représentant-e. Il est également opportun de demander à l'étudiant-e de s'auto-évaluer.

Lors de cette évaluation, la rétroaction de formative devient normative, puisqu'elle définit à quelles normes l'étudiant répond. Pour chaque APD retenue il sera indiqué quel niveau est atteint (annexe 2). Afin d'intégrer la notion de progression, il est tenu compte du moment dans l'année où se situe la période de stage.

En conclusion, la réforme du Master et la réduction du cursus ont été une opportunité pour introduire un nouveau calendrier de stage parallèlement à de nouveaux outils pédagogiques pour mieux guider et évaluer les étudiants-es en médecine. L'étape suivante, actuellement en cours, consistera à évaluer les résultats de ces réformes en se basant entre autres sur le retour de nos stagiaires qui complètent obligatoirement un questionnaire d'évaluation de leurs stages depuis 2019.

## ANNEXE 1.

---

### Les 15 activités professionnelles déléguables

APD1 : Recueillir l'anamnèse

APD2 : Réaliser l'examen clinique

APD3 Reconnaître un patient nécessitant des soins d'urgence, initier l'évaluation et le

APD4 : Hiérarchiser le diagnostic différentiel suite au contact avec le patient pour établir un diagnostic de travail (diagnostic provisoire de la cause la plus probable de la maladie)

APD6 Présenter oralement une rencontre clinique

APD7 Sélectionner, demander et interpréter les tests diagnostiques et de dépistage courants

APD8 Rédiger et commenter les prescriptions

APD9 Réaliser les procédures générales du médecin

APD10 Formuler des questions cliniques et obtenir l'évidence pour faire avancer la prise en charge

APD11 Communiquer de manière appropriée avec le patient et son entourage

APD12 Collaborer comme membre d'une équipe interprofessionnelle

APD13 Donner ou recevoir le rapport de transmission pour les transitions de soins

APD14 Obtenir le consentement éclairé pour les tests et/ou les procédures

APD15 Contribuer à une culture de sécurité et d'amélioration de la qualité des soins

---

## ANNEXE 2.

---

### Annexe 2

#### APD : niveau atteint

N'est pas en mesure de réaliser l'activité

Réalise l'activité sous supervision

Réalise l'activité de façon autonome

Réalise l'activité de façon exceptionnelle

N'a pas eu l'opportunité d'observer cet APD durant cette période de stage

---

## Affiliations

Administration de Stages, Centre de Développement Pédagogique, Faculté de Médecine et Médecine Dentaire, UCLouvain

# La formation par la simulation en formation initiale

*Dominique Vanpee, CHU UCL Namur, IRSS, MEDE*

La simulation est une méthode pédagogique prenant une place grandissante dans les formations en soins de santé. Intégrée aux autres formes d'enseignement/apprentissage, elle potentialise le développement des compétences professionnelles.

Pour Parent et Jouquan (1), la compétence est définie comme un savoir-agir complexe qui mobilise, grâce à des capacités de nature diverse, un ensemble de ressources complémentaires élaborées à partir de savoirs multiples et organisées en schémas opératoires, pour traiter de façon adéquate des problèmes à l'intérieur de familles de situations professionnelles, définies au regard de rôles, de contextes et de contraintes spécifiques.

Notre formation médicale de base reste encore actuellement, malgré de nouveaux développements au niveau du centre de compétence clinique, trop classique à savoir un enseignement de connaissances théoriques dispensées en amphithéâtre et de savoirs pratiques essentiellement abordés en stage. Cette formation certes très importante est, dans les conditions actuelles, insuffisante pour le développement des compétences professionnelles.

Les stages cliniques occupent sans nul doute une place centrale dans le développement des compétences professionnelles du médecin en formation mais certaines conditions pédagogiques ne sont pas toujours présentes pour l'acquisition optimale de celles-ci.

L'intégration de la simulation au cursus de formation répond donc à une nécessité pédagogique (accélération du développement des compétences cliniques) mais aussi éthique (jamais sur le patient la première fois).

Les techniques de simulation peuvent être utilisées pour enseigner des habilités techniques, procédurales et non techniques. Différentes modalités existent (patients simulés, patients virtuels sur une plateforme informatique, mannequins simulateurs de patients haute-fidélité, parties anatomiques reconstituées, etc.) qui ne pourront être détaillées ici.

D'un point de vue pédagogique, la simulation permet – comme les stages - un apprentissage expérientiel offrant aux étudiants non seulement des opportunités d'apprentissage mais aussi une réflexion accompagnée sur l'action à travers le débriefing. Cet apprentissage expérientiel - moyennant certaines conditions pédagogiques qui ne seront pas explicitées ici - permet comme démontré dans la littérature - Evidence Base Education - le développement de compétences transférables en pratique clinique.

La simulation médicale permet de réaliser un entraînement en temps réel où l'étudiant mobilise lui-même les connaissances acquises en cours théoriques dans le but d'améliorer ses compétences techniques (gestes, etc.) et non techniques dans

un environnement bienveillant permettant de discuter de façon constructive des erreurs sans conséquences négatives.

Si l'enseignement des connaissances a fait ses preuves pour l'acquisition des bases théoriques, il reste d'une efficacité toute relative pour transmettre le savoir-faire et le savoir-être : une compétence clinique ne s'acquiert que par la pratique et ne se développe que par une pratique répétée.

Un scénario prenant en compte la complexité d'un problème de soins devra ainsi impliquer de la part des participants, la mise en œuvre de compétences et de capacités à la fois techniques, collaboratives, relationnelles (parfois émotionnelles) et cognitives.

Prenons un exemple basique très concret : « compétence suture ».

Nous avons, pour la plupart d'entre nous et dans le meilleur des cas, appris à faire des nœuds de suture sur des pieds de porc ou autres supports didactiques. C'est déjà très bien mais l'étudiant a-t-il les compétences pour réaliser une suture en pratique clinique ? La réponse est probablement non si l'on se met dans une logique de compétences. En effet, la « compétence suture » intègre plusieurs habilités techniques (type de nœud, de fils, désinfection de la plaie, ...), non techniques (communication empathique avec le patient adulte, recommandation du suivi, prise en compte de la douleur, collaboration éventuelle avec un autre soignant, etc.) et cliniques (comment distinguer une éventuelle réaction vagale ou une réaction anaphylactique sur anesthésique local ? quelle prophylaxie tétanos ? etc.). Il est possible grâce à des simulations dites hybrides, qui associent un patient simulé et une partie du corps (par exemple, un bras en plastique attaché à ce patient), de scénariser les différentes situations évoquées ci-dessus.

La simulation offre des opportunités d'apprentissages qui seront ensuite débriefées dans un cadre pédagogique bienveillant. Il n'y a en effet que très peu d'intérêt pour le développement des compétences de faire de la simulation sans un débriefing performant.

Le débriefing est la phase qui succède à la mise en situation. Il s'agit d'une étape capitale dans une séquence de simulation. En effet, dans le courant de l'apprentissage expérientiel (2), l'apprentissage s'inscrit dans une succession d'étapes dont l'accent est toujours mis sur des allers-retours entre une action et une phase importante de réflexion sur l'action.

Je pense que, dans le cadre de la révision du master en médecine à l'UCLOUVAIN, une réflexion toute particulière devrait donc avoir lieu pour étudier les possibilités d'intégrer, plus en avant dans le cursus de formation, les différentes techniques de simulation. Cela me semble utile et nécessaire si nous avons comme objectif le développement des compétences professionnelles des médecins en formation. La même réflexion devrait avoir lieu au niveau du master de spécialisation.

## Références

1. Florence Parent et al. Intégration du concept d'intelligence émotionnelle à la logique de l'approche pédagogique par compétences dans les curriculums de formation en santé Pédagogie Médicale 2012 ; 13 (3) : 183-201.
2. Kolb DA (1984) Experiential learning: experience as the source of learning and development. Englewood Cliffs (NJ), Prentice Hall

# Comment intégrer les nouvelles technologies numériques dans les enseignements?

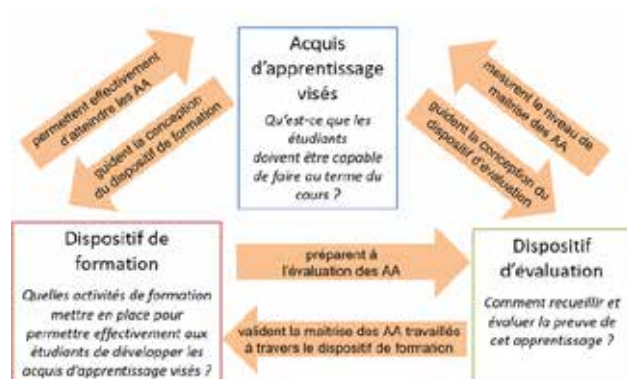
Léticia Warnier, Pascal Vangrunderbeeck, Benoit Raucent

La situation sanitaire de ces deux dernières années a montré l'importance du numérique pour rendre possible les adaptations et rendre flexible les modalités d'enseignement. S'il a permis d'assurer une « continuité » des enseignements, il a aussi mis en tension trois dimensions et les nombreuses questions associées à chacune d'elle :

- Sur le plan organisationnel des cours : par exemple, comment coordonner le présentiel, le distanciel et le comodal pour un programme de cours et ce sur une journée et une semaine ?
- Sur le plan de l'équipement technique : par exemple, comment choisir le matériel en fonction des usages à prévoir ? Comment soutenir les enseignants dans l'usage des logiciels de visio-conférence, tels que Teams, et des équipements de captation vidéo en auditoire ?
- Sur le plan pédagogique : par exemple, comment maintenir l'attention, l'implication et l'engagement des étudiants à distance ? Comment assurer l'animation d'un groupe composé d'étudiants en présence et d'étudiants à distance ?

C'est cette dernière dimension que nous souhaitons brièvement discuter pour souligner trois principes fondamentaux de toute situation d'enseignement et d'apprentissage. L'objectif est de combiner le meilleur de la présence et de la distance afin de dépasser le « remote emergency teaching » (des modalités d'enseignement réalisées partiellement ou totalement en ligne en raison des circonstances d'urgence imposées par la crise sanitaire) (Hodges et al., 2021).

Premier principe : **l'alignement pédagogique** (Biggs and Tang, 2011 ; Carnet de l'enseignant, 2016, p.74) vise la triple concordance entre les acquis d'apprentissages visés par le cours, les apprentissages évalués à travers le dispositif d'évaluation et les apprentissages que les étudiants ont travaillés et développés à travers les activités de formations qui leur ont été proposées.



Il s'agit par exemple, que le dispositif de formation proposé par l'enseignant permette effectivement aux étudiants d'acquérir les acquis d'apprentissage visés.

Second principe : **l'interactivité** (Carnet de l'enseignant, 2016, p. 83) pour susciter la **controverse**, le **conflit socio-cognitif** (Bourgeois, 2006). Il s'agit de proposer des activités entre les étudiants, et entre l'enseignant et les étudiants, qui suscitent la clarification et la confrontation constructive d'informations et de points de vue, l'argumentation, le débat et l'esprit critique. Cette confrontation constructive vise à faire émerger des contradictions ou incompatibilités entre ses représentations (sa compréhension intuitive de la matière). Ceci a pour effet de créer un conflit cognitif, ce qui constitue une étape indispensable à tout nouvel apprentissage. Ainsi, à travers ces interactions, l'étudiant fait évoluer ses représentations et approfondit sa compréhension des concepts étudiés.

Troisième principe : la **dynamique motivationnelle** (Carnet de l'enseignant, 2016, p. 51), moteur essentiel pour l'apprentissage. Pour Viau (1997), la motivation en contexte d'apprentissage est un état dynamique qui a ses origines dans les perceptions qu'a l'étudiant de :

- la valeur qu'il donne à l'activité proposée (Cela fait-il sens pour moi ?),
- ses compétences à réaliser l'activité proposée (Suis-je capable ?),
- sa contrôlabilité (Est-ce que j'ai mon mot à dire ?),
- son sentiment d'appartenance (Est-ce que je me sens intégré ?).

Ses perceptions influencent le degré d'engagement et de persévérance de l'étudiant dans l'accomplissement de l'activité proposée afin d'atteindre un but. La réussite de cette activité ayant un impact direct positif sur ses perceptions.

Dans la suite de cet article, nous illustrons la mise en application de ces principes au travers de deux exemples de pratiques enseignantes et de scénario pédagogiques au sein du secteur des soins de la santé.

**Favoriser les interactions de groupe dans un grand auditoire avec le télévotateur Wooclap.** En permettant aux étudiants d'intervenir via leur smartphone, Wooclap est devenu un outil très populaire dans les auditoires du secteur des sciences santé. Jean-Baptiste Demoulin commence son cours de biotechnologies en demandant le prix du médicament le plus cher sur le marché... peu d'entre eux savent qu'il monte à deux millions d'euros. Cette question générale permet de capturer l'attention du public étudiant à a question du jour. Ensuite, Wooclap permet de rompre la monotonie de l'exposé (maintenir la **dynamique motivationnelle**) en introduisant des questions tout au long du cours. L'outil permet aussi de

stimuler la **controverse** en auditoire suite à la consultation de documents sur Moodle, éventuellement liés à un sujet d'actualité médicale. La formule fonctionne particulièrement bien lorsqu'elle est couplée à la lecture de documents présentant des points de vue contradictoires (la vaccination, la place du lait dans l'alimentation...). Notons cependant qu'une utilisation trop fréquente de l'outil finit par lasser certains des étudiants. Finalement, Wooclap offre la possibilité de préparer les étudiants à l'examen, en particulier lorsque des questions à choix multiples sont prévues. Le cas échéant, cet exercice permet aussi aux étudiants d'attirer l'attention de l'enseignant sur un défaut **d'alignement** entre les questions posées et la matière telle qu'elle a été présentée. L'enseignant peut alors réguler, adapter son dispositif.

L'UCLouvain souscrit depuis 4 ans à une licence institutionnelle de Wooclap. La solution est accessible à toute la communauté universitaire. Le LLL accompagne et forme aux usages de cet outil. Cet outil est utilisé par plus de 2000 enseignants.

**Cours en ligne à usage autonome, basée sur l'exploitation de vidéos de consultation patient-médecin** : le projet piloté par le Professeur Franck Verschueren vise à mettre à disposition des vidéos portant sur les « plaintes médicales ». Ce cours en ligne a été construit avec pour objectif d'accompagner l'étudiant, en amont et pendant le stage, dans le développement de la démarche clinique lors de la prise en charge d'un patient, dont l'étape d'identification des informations les plus pertinentes. De par l'approche transversale requise pour développer le raisonnement clinique, ce cours en ligne se veut complémentaire aux cours magistraux enseignés par discipline. En amont du stage, ces vidéos sont accessibles afin d'aider les étudiants à démystifier certaines plaintes et thématiques liées. Pendant le stage, ces mêmes vidéos peuvent être consultées en tant que ressource « soutien ». En outre, ces vidéos sont mobilisées par les étudiants pour préparer l'examen final de médecine. Au-delà de la formation initiale, l'approche pratique et transversale des vidéos rencontre même un certain succès auprès de jeunes médecins.

Concrètement, ce cours en ligne est organisé en sections regroupant différentes « plaintes médicales ». Chacune de ces sections comprend l'interview d'un expert répondant aux questions de jeunes médecins ou de stagiaires ainsi que des vidéos de consultation patient-médecin simulée. Il est à noter que la détermination des sujets de ces vidéos et leur réalisation s'est faite à travers un processus de co-création entre étudiants, jeunes médecins et enseignants, ce qui permet d'accentuer la dynamique motivationnelle. De la littérature et des fiches de synthèse viennent compléter chacune des sections du cours. Des interactions sont prévues d'une part, avec le contenu au moyen d'exercices d'évaluation formative et d'autre part, entre les participants et l'équipe pédagogique via un forum de discussion. Les vidéos et les interactions ont été conçues pour un usage en autonomie.

Les deux exemples présentés montrent bien l'importance des trois principes pédagogiques à exploiter. Il existe d'autres dispositifs et scénarios pédagogiques intégrant les nouvelles technologies (Carnet de l'enseignant, 2016, p. 83). Pour ne citer que quelques exemples : mettre en place un enseignement en classe inversée composée de courtes vidéos, expliquant les concepts clés du cours, à visionner en amont de la séance de cours et de séances de cours où les étudiants, en interaction avec l'enseignant, analysent des études de cas demandant de mobiliser les concepts clés ; stimuler le travail collaboratif à distance par la co-écriture numérique (Ex. : Moodle : glossaire, base de données, wiki ; murs virtuels : Mural, Miro) faciliter et outiller l'évaluation formative par les pairs (ex : Moodle, Comproof), faciliter et outiller la correction d'examen questions ouvertes à l'aide de critères (ex. gradescope) et ce avec pour effet une diminution le temps de correction et une plus grande équité.

Avant tout usage d'une nouvelle technologie, il est essentiel de se positionner sur l'objectif pédagogique à atteindre ainsi que sur la contribution de cet outil à l'alignement pédagogique, à la dynamique motivationnelle des étudiants et à la création d'interactivités.

Vous souhaitez en savoir plus sur les principes pédagogiques précités ou sur les possibilités de formation ou d'accompagnement offerts par le Louvain Learning Lab, découvrir nos ressources, nous vous invitons à consulter notre site web (<https://uclouvain.be/fr/etudier/III>) et tout spécifiquement les cahiers du LLL mis à votre disposition (<https://uclouvain.be/fr/etudier/III/les-cahiers-du-louvain-learning-lab.html>).

## Remerciements

Merci aux Professeurs Demoulin et Verschueren ainsi qu'à Madame Nsengiyumva pour leurs apports.

## Références

1. Bourgeois E. (2006). « La motivation à apprendre ». In E. Bourgeois & G. Chapelle (éd.), Apprendre et faire apprendre. Paris : PUF, p. 229-246.
2. Biggs, J. and Tang, K. (2011). Teaching for quality learning at University. 4th ed. Maidenhead: Oxford University Press
3. Hodges, C., Moore, S., Lockee, T., & Boond, A. (s. d.). The Difference Between Emergency Remote Teaching and Online Learning. Educause. Consulté 29 septembre 2021, à l'adresse <https://er.educause.edu/articles/2020/3/the-difference-between-emergency-remote-teaching-and-online-learning>
4. Viau, R. (1997). La motivation en contexte scolaire (2è éd.). Bruxelles : De Boeck & Larcier.
5. Carnet de l'enseignant. Voyages en pédagogie universitaire (2016), Louvain Learning Lab. <https://uclouvain.be/fr/etudier/III/carnet-de-l-enseignant.html>

## Affiliations

Louvain Learning Lab, UCLouvain

# Responsabilité sociale en santé (RSS) et formation professionnelle des soignants

Ségolène de Rouffignac<sup>1</sup>, Dominique Pestiaux<sup>2</sup>

## Si un œuf...

Se rompt  
par une force extérieure,  
la vie se termine.



Se rompt  
par une force intérieure,  
la vie commence.



Les grands changements de la vie  
commencent de l'intérieur vers l'extérieur.

L'Organisation Mondiale de la Santé a insufflé la réflexion sur la responsabilité sociale en santé en s'ancrant dans celle des facultés de médecine (Boelen and Heck 1995). Des années plus tard, cette réflexion a gagné tous les instituts de formations mais également la responsabilité individuelle de chaque professionnel. Les institutions auraient un devoir de formation socialement responsable d'après l'OMS, orientée vers les besoins de la société. L'objectif serait donc d'obtenir des professionnels de santé eux-mêmes socialement responsables. Partant d'une définition institutionnelle de la responsabilité sociale, comment passe-t-on à la définition individuelle de celle-ci? Qu'est-ce qu'un professionnel de santé socialement responsable? Comment peut-on le former?

Déjà la responsabilité sociale des facultés de médecine s'ancrait sur 4 valeurs : équité, pertinence, qualité et efficacité (Boelen and Heck 1995). Déclinée au niveau individuelle, la responsabilité sociale en santé fait appel à d'autres valeurs en plus telles que le respect de la diversité,

l'intégrité, la responsabilité professionnelle, la justice sociale, l'éco-responsabilité et le développement durable ((Hatem et al. n.d.) soumis pour publication, (Unger et al. 2020a)).

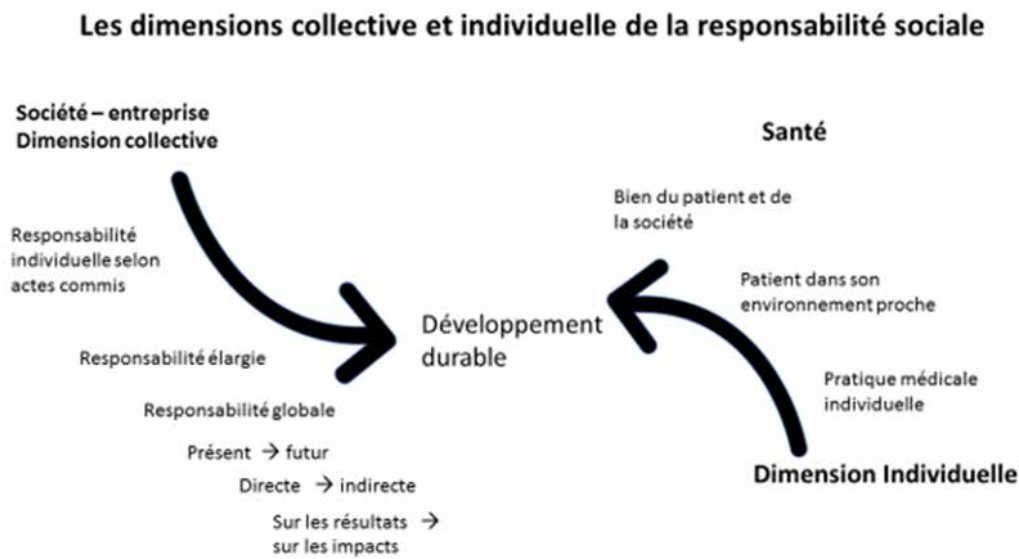
Former un professionnel de santé socialement responsable viserait à l'intégration de ces valeurs par le professionnel. Ce défi est bien différent que celui de l'apprentissage de compétences (Unger et al. 2020a). Il fait appel à **la réflexivité, au modèle de rôle, au travail en équipe**. L'appropriation de la responsabilité sociale en santé (RSS) par chaque professionnel de santé nécessite une démarche personnelle et intérieure, ce qui implique un encadrement personnalisé des étudiants pour favoriser cette démarche de recherche d'identité professionnelle socialement responsable. C'est en questionnant les valeurs, que le professionnel pourra être acteur de changement (Mezirow 2003). Or être socialement responsable est un "savoir se comporter" ((de Rouffignac et al. n.d.) à paraître) en tant que professionnel de santé dans un contexte sociétal en évolution.

Cette intégration d'une approche clinique individuelle et d'une approche collective de santé publique est essentielle, comme le met en exergue la pandémie COVID par exemple (Unger et al. 2020b). Mais celle-ci n'est ni l'apanage des médecins généralistes ni la chasse gardée des spécialistes en santé publique. Tout professionnel de santé doit ancrer sa démarche clinique dans un contexte de besoins sociétaux. Les enjeux de commercialisation des soins, d'accessibilité aux systèmes de santé, de désertification médicale, de propagation de maladies, de santé environnementale, ne sont pas uniquement du ressort de la politique mais nécessite l'engagement de chaque professionnel à différents niveaux d'actions (individuel, communautaire ou global) (Buchman et al. 2016).

Les dimensions de la RSS qui intègrent les dimensions individuelles et collectives sont reprises dans le schéma ci-dessous qui reprend l'importance de ces dimensions dans un contexte environnemental menaçant la survie de la planète.



FIGURE 1.



Au cours du temps, la **responsabilité**, aussi bien dans l'entreprise que dans le domaine de la santé, a acquis une dimension sociale plus large, passant du niveau individuel et présent aux préoccupations du ou des patients dans un environnement plus large, actuel et futur.

Extrait de : Cauli M. Pestiaux D. Deneff JF. Millette B. *La Responsabilité Sociale en Santé : évolution d'un concept. De l'implication individuelle aux enjeux de développement durable. Pédagogie Médicale. 22, 33-42 (2021), <https://doi.org/10.1051/pmed/2021003>*

## En conclusion

- La responsabilité sociale d'un professionnel de santé implique une intégration de valeurs et une recherche identitaire.
- La formation d'un professionnel de santé socialement responsable doit accompagner de manière personnalisée cette démarche d'intégration de valeurs.
- Cette formation doit se faire au plus tôt et pour tous, et c'est un cheminement continu.
- Cette évolution dans la formation et le rôle du professionnel de santé doit s'accompagner d'une même réflexion et évolution chez les politiciens, administrateurs de la santé et la communauté.

## Références

1. Boelen, Charles and Jeffery Heck. 1995. "Defining and Measuring the Social Accountability of Medical Schools." *Who/Hrh/95.7*.
2. Buchman, Sandy, Robert Woollard, Ryan Meili, and Ritika Goel. 2016. "Practising Social Accountability from Theory to Action." *Canadian Family Physician* 62(1):15–18.
3. Hatem, Marie, Aboubakary Sanou, Bernard Millette, Ségolène de Rouffignac, and Majda Sebbani. n.d. "La Responsabilité Sociale En Santé : Référents Conceptuels, Valeurs et Suggestions Pour l'apprentissage - Une Revue Méthodique et Systématique de La Littérature."
4. Mezirow, Jack. 2003. "Transformative Learning as Discourse." *Journal of Transformative Education* 1(1):58–63.
5. de Rouffignac, Ségolène, Thérèse Leroy, Michel De Jonghe, and Jean-François Deneff. 2022. "Un Concours de Médecine Générale Socialement Responsable? Etude Exploratoire d'acceptabilité Par Les Étudiants et Les Évaluateurs." *Louvain Médical* 2022; mars(141):180–88.
6. Unger, Jean Pierre, Ingrid Morales, Pierre De Paepe, and Michel Roland. 2020a. "In Defence of a Single Body of Clinical and Public Health, Medical Ethics." *BMC Health Services Research* 20(Suppl 2):1–10.
7. Unger, Jean Pierre, Ingrid Morales, Pierre De Paepe, and Michel Roland. 2020b. "Integrating Clinical and Public Health Knowledge in Support of Joint Medical Practice." *BMC Health Services Research* 20(Suppl 2):1–12.

## Affiliations

1. Médecin généraliste, enseignante au CAMG-UCL, responsable du groupe thématique formation pour le RIFRESS ([www.rifress.org](http://www.rifress.org)) Réseau International Francophone de Responsabilité Sociale en Santé.
2. Médecin généraliste, professeur émérite au CAMG-UCL.

# Parcours historique de la formation médicale : le retour d'Hippocrate ?

*Jean-Claude Debongnie, Gastro-entérologue*

Pendant longtemps, l'art de guérir ou plutôt l'art de soigner était l'œuvre d'artisans et le mode d'emploi transmis individuellement, le plus souvent dans la famille à un des fils. Tant en Mésopotamie qu'en Egypte et chez les hébreux, la médecine est imprégnée de religion et de magie, enseignée dans les temples à partir de tablettes en écriture cunéiforme, à partir de papyrus dans les maisons de vie égyptiennes, centres d'éducation multidisciplinaires (religieuses, magiques, astronomiques, et donc médicales), ébauches d'école de médecine. Il s'agissait à la fois d'apaiser le génie malfaisant, cause de la maladie et de traiter celle-ci.

Hippocrate (460-377 av. J.-C.) fut le premier à enseigner la médecine hors du cadre familial. Il descendait d'Esculape, figure mythologique de la médecine. Son grand-père s'appelait Hippocrate (nom également donné à deux petits fils médecins). Il fut le premier à abandonner les explications religieuses ou magiques et à prôner un rationalisme appliqué à l'expérience. Ainsi, le « mal sacré » cad l'épilepsie était considéré d'origine divine. Il en affirme l'origine naturelle. L'enseignement donné hors du cadre familial à de nombreux élèves justifie le nom d'« école de Cos » et explique le serment d'Hippocrate qui demande au récipiendaire de considérer son maître comme ses propres parents, de le subsidier etc. Parmi ses élèves, Polybe, auteur d'un des écrits hippocratiques, épousa sa fille. Un élève devait écrire des fiches sur les malades (ancêtres du dossier médical), notant les données et leur évolution. De son maître, il apprenait le savoir, le savoir faire et le savoir être. L'enseignement d'Hippocrate, source pour le millénaire suivant, est transcrit dans ce qu'on appelle le Corpus Hippocratique, constitué d'une trentaine de volumes.

Jusqu'à l'époque romaine, il n'y a pas d'écoles proprement dites, ni d'instituts d'enseignement. Le terme école a soit une connotation géographique : l'école de Cos (celle d'Hippocrate), celle de Cnide, plus pragmatique, celle d'Alexandrie plus tardive, ou philosophique au sens de courant de pensée et on parle alors de sectes (terme non péjoratif). La secte dogmatique, de lignée hippocratique, au-delà de l'expérience sensible de l'observation, cherche les causes et veut raisonner logiquement. La secte empirique, à la suite des philosophes sceptiques, fonde le savoir sur les observations personnelles et n'est nullement intéressée par ce qui cause la maladie mais par ce qui la supprime. L'école d'Alexandrie développa fort l'anatomie, bénéficiant de la célèbre bibliothèque qui confisquait tous les livres des navires pour les recopier en gardant l'original, contenant ainsi une grande partie du savoir de l'époque. Petite digression sur les supports de l'enseignement : jusqu'à la parution de l'imprimerie qui a suivi celle du papier, pendant plus d'un millénaire, l'écrit était rare et cher. Le papyrus, fabriqué à partir de lamelles de roseaux, sous forme de feuilles, formait

des rouleaux en général hauts de 30 cm et longs de 3 m. Plus tard est apparu le parchemin, réalisé à partir de peau d'animal, de conservation plus facile et permettant l'écriture des deux côtés. Dans les deux cas, il s'agissait de manuscrits, écrits donc à la main non seulement pour l'original mais pour chaque copie, ce qui explique leur coût et leur rareté. La lecture, même individuelle, se faisait à voix haute.

Les premières écoles proprement dites semblent avoir été romaines. La médecine romaine a été longtemps une médecine d'importation grecque et alexandrine. L'organisation de l'empire romain s'est traduite dans la formation de médecins publics et de médecins militaires dans des écoles avec un contrôle des connaissances, un diplôme et un *numerus clausus*. Deux noms sont à retenir : Celsus et Galien. Celsus, non médecin, a publié une encyclopédie des métiers, est considéré comme le premier vulgarisateur de la médecine, écrivant pour le grand public intéressé par la médecine. C'est surtout l'instigateur du latin médical qui va perdurer plus de mille ans. Il traduit le grec et crée des termes latins. Galien (129-201), écrivant en grec, est un admirateur et un commentateur d'Hippocrate et sera le deuxième père fondateur de la médecine antique. Auteur de plus d'une centaine de traités, il contribua en anatomie (ostéologie, système nerveux etc) et fut expérimentateur en physiologie. Hippocrate et Galien sont les deux « bibles » du savoir médical antique et il sera donc interdit de les critiquer pendant plus de mille ans.

Après Mahomet, après l'extension de l'Islam en un empire s'étendant de l'Inde à l'Espagne, l'héritage médical antique a été assimilé et traduit en arabe. C'est ce qu'on appelle la médecine arabo-musulmane, dénomination restrictive car y sont inclus des persans comme Rhazes et Avicenne et des juifs comme Maimonide. Cette médecine n'a pas simplement assimilé le passé mais l'a amélioré. Rhazes (865-925), auteur de plus de 50 traités médicaux, a par exemple distingué la variole de la rougeole. De nombreuses entités cliniques ont été décrites : la pleurésie – la méningite – la péricardite – le diabète – la lithiase vésiculaire. L'hôpital (*bimaristan*), dont les ancêtres sont l'hôpital militaire romain (*le valetudinaria*), et le *nosocomia* byzantin, comprend plusieurs services spécialisés (contagieux – gynécologie etc) avec des chefs de service. Les plus célèbres sont à Bagdad et au Caire. L'enseignement pratique se fait au lit du malade avec le passage successif de l'étudiant (le stagiaire), le médecin senior (l'assistant) et le patron réalisant le tour de salle. Avant cette étape clinique, l'étudiant reçoit une formation de base : philosophie – sciences naturelles incluant physique et chimie – pharmacologie (la pharmacie naît à cette époque après la découverte de la distillation, l'usage d'alambic, la sublimation, la filtration). A la fin des études, un diplôme, obligatoire pour la pratique de la médecine, est accordé.

Avicenne (980-1037) auteur prolifique de plus de 100 livres, fait la synthèse de la médecine dans son « Canon de la médecine », ouvrage de base en Occident dans la suite du Moyen Âge. Après la découverte de l'imprimerie, ce sera l'ouvrage le plus publié après la Bible.

Pendant ce temps, l'Occident a sommeillé dans une période noire, dépourvue de progrès dans l'éducation à part un petit sursaut carolingien. Les monastères, concentrant les lettrés c'est-à-dire ceux qui savent lire et écrire et donc recopier des livres anciens seront lieux de soin avec des moines-médecins, une bibliothèque, une infirmerie, une herboristerie. Cependant, le salut de l'âme prendra le pas sur le bien-être du corps, la maladie étant une punition divine. Et les hôpitaux, pendant des siècles seront l'effet de la charité chrétienne, lieu d'accueil pour les démunis et non un espace thérapeutique organisé.

A la même époque, l'école de Salerne, port au Sud de Rome, servira de porte d'entrée entre l'Orient et l'Occident. Fondée par des religieux, proche du Mont Cassin, l'école sera adossée à un hôpital et à une bibliothèque, comme à Bagdad. Plus tard, le savoir arabe sera traduit par Constantin l'Africain, constituant la voie italienne de transmission. Gérard de Crémone, vivant à Tolède, traduira de nombreux traités dont Avicenne, constituant la voie espagnole.

C'est sans doute à Paris que les premières études médicales universitaires sont apparues. Il y existait déjà des écoles de médecine. A l'université, la médecine faisait partie de la faculté des Arts, à côté des facultés de droit et de théologie. Tous les membres de l'université étaient astreints au célibat. Pour commencer les études de médecine, il fallait être maître es arts, sorte d'équivalent au baccalauréat français actuel. Commençaient alors la formation de bachelier en médecine qui durait 32 mois. L'enseignement était fait de lectures de livres de médecine, commentés et non pas de cours au sens moderne du terme. Les livres étaient peu nombreux et ceux de la bibliothèque étaient enchaînés. Une fois bacheliers, ils suivaient un médecin et au bout de quelques années, devenaient licenciés. A côté des médecins diplômés, l'art de guérir était exercé par de nombreux charlatans, herboristes et autres...

En 1426, l'université de Louvain sera fondée. La faculté de médecine ouvrira ses portes le 18 octobre, fête de St Luc avec deux professeurs, l'un enseignant les « res naturales et non naturales » c'est-à-dire l'anatomie, la physiologie et l'hygiène, l'autre les maladies et leur traitement (« praeter naturam »).

La Renaissance, entamée au XVe siècle en Italie, à Florence (Quattrocento), poursuivie en France au XVIe siècle verra un renouveau culturel d'abord, scientifique ensuite. Au XVIe siècle intervient à un événement majeur pour l'éducation, l'invention de l'imprimerie (Gutenberg). Le livre imprimé véritable machine à enseigner, sera le premier article produit en série. Le premier livre médical (le calendrier des purgations) sera publié en 1457. Avicenne sera imprimé en 1473. Des notions médicales vont devenir accessibles au public grâce à la rédaction de dictionnaires médicaux. C. Plantin à Anvers, sera un des grands éditeurs de l'époque. Au moment de l'apparition de l'imprimerie, seul 1% de la population savait lire.



Le XVIe siècle médical sera celui de l'anatomie avec en 1543 la publication du livre de Vésale dont l'imprimerie permettra de reproduire fidèlement les dessins. Le XVIIe siècle confirmera le passage de la spéculation scolastique à l'expérimentation avec la découverte de la circulation (Harvey) et du microscope (Leeuwenhoek-Malpighi). Les journaux médicaux, nouveau moyen d'information et de formation voient le jour : une dizaine naissent au cours du siècle, plusieurs centaines le siècle suivant et actuellement, il en paraît plusieurs dizaines de milliers. La médecine universitaire reste « classique », antique. A Louvain, si un professeur enseigne l'anatomie et la chirurgie, les trois autres en sont toujours à Galien, Hippocrate, Razès, Avicenne. Le XVIIIe siècle, siècle des Lumières, verra la renaissance de l'enseignement clinique, étymologiquement au lit du malade, né à Bagdad, retrouvé à Salerne, et perdu ensuite. Boerhaave, esprit encyclopédique, renouvelle la didactique médicale avec à la fois la nécessité de connaissances en physique, chimie et sciences naturelles et l'importance de la pratique clinique dans un hôpital affilié à l'université. C'est ainsi que Leyde devient le phare médical du siècle. Des centaines de médecins anglais viendront s'y former.

La révolution française (1789) fut suivie d'une révolution de la médecine et de l'enseignement médical. Jusque-là, l'héritage médiéval était présent et par exemple le latin était la langue de l'université et Hippocrate et Galien toujours d'actualité constituaient la base des « lectures » (au sens propre du terme). Laennec publiera sa thèse de médecine sur Hippocrate en latin, latin qui ne sera supprimé qu'en 1835. Après la fermeture des universités en 1791, y compris en Belgique, sous domination française, des Ecoles de Santé furent établies en 1794, devenant Ecoles de Médecine quelques années plus tard et redevenant Facultés de Médecine sous Napoléon. Les études de médecine, correspondant aux doctorats actuels duraient 4 ans et nécessitaient un grade de bachelier préalable. A la médecine de bibliothèque antérieure succédera la médecine hospitalière, l'hôpital devenant le centre de formation : peu lire, beaucoup voir, beaucoup faire. C'est l'hôpital qui sera la pleine expression de la médecine nouvelle : l'examen physique avec l'auscultation et la palpation, l'anatomie pathologique et la notion de lésion, les statistiques. C'est la révolution anatomo-clinique dont Paris sera le centre, attirant de nombreux étudiants étrangers, surtout américains. Le regard de l'observation clinique et de la dissection dominant le domaine du savoir

médical et ce qui lui échappe , la microscopie , la chimie sera ignoré. Ces nouveaux domaines, la médecine de laboratoire, seront développés en Allemagne

Le premier centre hospitalo-universitaire fut créé à Baltimore grâce à une donation d'un riche marchand de la cité Johns Hopkins. L'hôpital fut fondé en 1889 avec pour responsable médical William Osler et pour responsable chirurgical Halstedt. L'école de médecine débuta en 1893 et pour y être admis, il fallait un baccalauréat en arts ou en science, une formation pré-médicale de deux ans en biologie , physique et chimie et la connaissance du français et de l'allemand . L'enseignement durait quatre années et était surtout clinique au lit du patient. Tous les jeudis , Osler proposait un Journal Club , chez lui . L'association d'un hôpital universitaire lié à l'École de Médecine préfigurait les CHU du vingtième siècle. Ce modèle servit de base au « Rapport de Flexner » (1910) qui analyse l'enseignement médical aux USA, et recommande la fermeture de 117 des 148 lieux de formation, dont un certain nombre étaient privés.

Entre deux guerres, le contenu des cours n'a pas changé, en l'absence de progrès médicaux. L'intitulé des cours a peu changé plus tard ; ainsi j'ai eu en première candidature des cours de physique, chimie et botanique comme l'avaient décidé les réformateurs de la révolution française. Fin des années soixante , j'ai fait partie avec Roger Detry comme

étudiant , de la Commission de Réforme des Etudes des doctorats qui a transversalisé les cours , rassemblant pendant une période tous les enseignements ( médecine , chirurgie , pédiatrie etc ) concernant un organe , par exemple le cœur.

Est ensuite apparu un nouvel enseignement, celui de la médecine générale, qui, moderne, a permis de renouveler la pédagogie enfin transformée en branche autonome. L'enseignement deviendra continu, actif, en groupes (dodécagroupes, GLEM etc.).

Pour reprendre Hippocrate, la formation médicale est l'association d'un savoir, d'un savoir-faire et d'un savoir être. Le savoir s'est toujours enrichi, avec des pauses, avec des périodes explosives comme après l'apparition de l'imprimerie, après celle du numérique. L'accessibilité du savoir a également explosé, ce qui rend indispensable l'enseignement de l'esprit critique. Le savoir-faire, la formation pratique au contact du malade, a connu un évolution fluctuante, riche aux bîmâristâns, à Leyde, à Paris, plus pauvre avec la médecine scolastique et au XXie siècle ! Le savoir être dont témoigne le serment d'Hippocrate, va longtemps être sous l'influence de la religion, avant de revenir à l'avant-plan avec la bioéthique.

Le rôle de la pédagogie médicale est donc large : l'éducation à l'acquisition du savoir, l'apprentissage humain et technique au contact du patient, le respect de l'éthique. Bref Hippocrate 2.0.

# CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

*Françoise Smets, doyenne de la faculté de médecine et médecine dentaire*

Comme vous l'aurez découvert au sein de ce numéro, la pédagogie de même que la pédagogie médicale ont significativement évolué ces 20 dernières années. Les nombreuses modifications de programme dans cette période ont été bien souvent imposées par nos pouvoirs de tutelle et sous-tendues par des aspects réglementaires et/ou des modifications de flux d'étudiant-es. Malgré cela une attention particulière a été portée en parallèle aux changements pédagogiques afin de garantir la qualité de la formation. Sur base des dernières analyses, de nouvelles adaptations s'avèrent nécessaires, également pour faire face aux défis qui nous attendent.

## Un contexte légal et politique et contraignant

La formation en médecine est, plus qu'ailleurs, tributaire d'un contexte politique délicat et extrêmement volatil. Elle est au centre de tensions entre ses deux pouvoirs de tutelle. Outre les bouleversements imposés à l'Enseignement supérieur par les Décrets dits Bologne<sup>1</sup> et Paysage<sup>2</sup>, les études de médecine, de par leur nature contingentée, sont également soumises à une législation fédérale et communautaire en matière de sélection à l'entrée, de planification de l'offre médicale, de fixation du quota de médecins ou d'octroi des numéros INAMI<sup>3</sup>, pour ne citer que quelques contraintes.

## Le passage de 7 en 6 ans des études de médecine

Jusqu'à la rentrée académique 2012, les études de médecine s'organisaient en 7 ans. La Belgique était le dernier pays européen à conserver une durée d'études de formation de base en médecine de 7 ans, tous les autres États membres de l'Union européenne proposant cette formation en 6 ans, voire en 5 ans et demi. Cet alignement européen est donc à l'origine du passage de 7 en 6 ans de la durée des études de médecine<sup>4</sup>. Appliquée pour la première fois aux étudiant-es inscrit-es en 1ère année du Bachelier en 2012-2013, cette réforme législative a donc abouti à la diminution d'un an de la formation globale des médecins. Pour les médecins généralistes, la formation de spécialiste a augmenté parallèlement de 2 à 3 ans, faisant passer leur formation globale d'un système « 7 + 2 » en un système « 6 + 3 ». C'est l'année académique 2017-2018 qui a cristallisé les conséquences de cette modification puisque deux promotions d'étudiant-es ont alors obtenu leur diplôme de médecin : celle qui a débuté en 2011 des études d'une durée

de 7 ans et celle qui a débuté en 2012 des études d'une durée de 6 ans.

## Une mission et une attention constante à la qualité pédagogique

Depuis 2007-2008 et à l'initiative du Conseil de l'Enseignement et de la Formation (CEFO), l'UCLouvain a défini des « Critères pour une formation universitaire de qualité<sup>5</sup> » pour orienter les démarches de sa politique « qualité ». Les critères retenus sont de trois ordres :

- La pertinence des actions de formation (nature et qualité des objectifs visés).
- Les moyens mis en œuvre pour atteindre les résultats visés par ces actions.
- Leur équité (réduction des inégalités de départ).

L'École de médecine s'est inscrite dans ce processus et a défini sa mission : former des médecins animé-es d'un esprit scientifique, conscient-es de la condition humaine et engagé-es au service des patient-es et de la santé publique, dans tous les domaines de la médecine y compris la recherche, en collaboration avec les autres professionnel-les de la santé. Les critères de qualité prioritaires sont :

- L'acquisition de compétences disciplinaires et techniques, en lien avec des savoirs et des démarches issus notamment de la recherche.
- Le développement d'une démarche d'analyse et de jugement critique.
- Le développement de compétences sociales, relationnelles et communicationnelles.
- La valorisation de l'engagement pédagogique des enseignant-es.
- L'évaluation de la qualité des enseignements et des programmes.
- La diversité des situations d'apprentissage.
- La cohérence du dispositif pédagogique.

## Des forces et des faiblesses

La force principale de notre programme est la qualité de l'ensemble des personnes impliquées, de même que des infrastructures, et leur manière respectueuse de travailler ensemble. Ceci vient non seulement des compétences et du professionnalisme des hommes et des femmes, mais également d'une tradition d'excellence et d'une proximité

1 Décret du 31 mars 2004 définissant l'Enseignement supérieur, favorisant son intégration dans l'espace européen de l'Enseignement supérieur et finançant les universités, M.B. du 18 juin 2004. [https://www.galilex.cFWB.be/document/pdf/28769\\_008.pdf](https://www.galilex.cFWB.be/document/pdf/28769_008.pdf)

2 Décret du 7 novembre 2013 définissant le paysage de l'Enseignement supérieur et l'organisation académique des études, M.B. du 18 décembre 2013. [https://www.galilex.cFWB.be/document/pdf/39681\\_029.pdf](https://www.galilex.cFWB.be/document/pdf/39681_029.pdf)

3 Numéro délivré individuellement à chaque médecin par l'Institut national d'Assurance maladie-invalidité.

4 Loi du 12 mai 2011 réduisant la durée des études de médecine de 7 ans à 6 ans, M.B. du 8 juin 2011.

5 <https://uclouvain.be/fr/etudier/des-criteres-de-qualite.html>

immédiate ainsi que d'une constante interaction des activités cliniques et de recherche avec l'enseignement. La passion des enseignant·es est un atout certain mais elle mène aussi à une des faiblesses principales qui concerne la lourdeur du programme. Beaucoup de clinicien·es désirent s'investir dans l'enseignement, provoquant la constitution d'équipes enseignantes parfois pléthoriques, une tendance à aborder des matières trop spécialisées pour le programme de base et qui trouvent mieux leur place dans les Masters de spécialisation. Ceci a, entre autres, été exacerbé par le passage des études de 7 à 6 ans. La possibilité de faire mieux interagir dès les premières années du cursus les cours fondamentaux et cliniques est également à l'étude, et pourrait peut-être permettre de dégager plus de place pour les stages qui sont souvent jugés trop peu nombreux et trop tardifs par les étudiant·es. Notons encore que la transition délicate entre les cours cliniques et l'accès aux stages mérite d'être soigneusement préparée dès les premières années de Master, tout comme la transition entre les stages et le début de l'assistantat. Les étudiant·es reconnaissent toutefois la qualité des stages et la force d'un réseau hospitalier et de maîtres de stage très large, permettant un apprentissage sur le terrain alliant qualité et variété. La mise en place du Centre de compétences cliniques veille aussi à les préparer au mieux avant les premiers contacts avec les patient·es pour la sécurité de toutes et tous.

### Des menaces et des opportunités

L'instabilité politique et la multiplicité des réformes qui nous ont été imposées ont certainement menacé la qualité de nos programmes ces dernières années, et restent une inquiétude pour le futur. Certains aspects du Décret Paysage sont également préoccupants en ce qu'ils démultiplient les parcours d'études et peuvent mettre à mal la cohérence interne des programmes annuels qui en découlent. Ces aspects d'instabilité associés à la lourdeur des programmes de cours peuvent menacer la bonne santé mentale des étudiant·es et des intervenant·es de l'École. Le sous-financement de l'enseignement et des hôpitaux posent un problème tout particulier en médecine où la plupart des enseignant·es dépendent de l'un et de l'autre. La disponibilité des enseignant·es est impactée par la multiplicité des tâches, tout particulièrement pour les académiques cliniques soumis·es à une forte pression de rentabilité. Ceci s'associe à la difficulté d'évaluer les grandes cohortes autrement que par QCM, même si un changement est en cours à ce propos, à une implication dans la vie de la Faculté limitée, et à des formations et outils pédagogiques bien souvent sous-exploités. La taille des cohortes est également un frein lorsqu'il s'agit d'encadrer qualitativement chaque étudiant·e, que ce soit en début de cursus ou en cours de celui-ci, encore plus au vu du niveau hétérogène de l'enseignement secondaire qui peut mener à de nombreuses inégalités. L'instauration de l'examen d'entrée est à ce sujet une opportunité, même si les étudiant·es doivent bien comprendre qu'il ne s'agit pas d'un gage de réussite ultérieure.

### Évaluation, accréditation et futurs objectifs

Depuis 2020, nous sommes entrés dans un processus d'évaluation formative par l'Agence pour l'évaluation et la qualité de l'enseignement supérieur (AEQES). En novembre 2020, l'École a remis son rapport d'auto-évaluation et la visite des experts a eu lieu début décembre 2021. Nous attendons leur retour. La volonté a été de faire de ce processus un réel levier de changement. La réflexion qui a été menée a abouti à la proposition d'un plan d'action ambitieux, bien que raisonnable, qui se décline en cinq axes prioritaires.

- Réforme du programme de Master : un travail global doit être réalisé dans le but d'alléger la surcharge cognitive, d'améliorer la cohérence interne du programme et de reposer la question de la place et de l'organisation des stages. L'opportunité de pérenniser les innovations pédagogiques, décrites plus haut dans ce numéro, et la place à leur donner seront également examinées. La Chaire Francqui 2021-2022 du Secteur Santé assurée par le Professeur Olle ten Cate a été programmée en support à ce processus.
- Systématisation des évaluations et de leur suivi : par la commission de l'École et le décanat, selon un plan de pilotage plus systématique que ce qui s'est fait à ce jour.
- Meilleure exploitation des ressources pédagogiques : Le Louvain Learning Lab a développé de nombreux outils et formations, qui sont malheureusement sous-exploitées au sein de l'École principalement par manque de disponibilité des enseignant·es. Il faudra voir si ces ressources doivent être adaptées plus avant et, surtout, investiguer comment les rendre plus facilement accessibles à tous et toutes (disponibilité en ligne, séances répétitives, formation personnelle « à la carte » etc.).
- Optimisation de l'utilisation et de l'évaluation des acquis d'apprentissage du programme : les acquis d'apprentissage des programmes de Bachelier et de Master existent mais sont relativement mal connus des étudiant·es et des enseignant·es. Une meilleure visibilité de ceux-ci permettra de mieux évaluer s'ils sont correctement couverts par le programme et d'en assurer la cohérence. Leur pertinence devra également être réanalysée. La possibilité de les évaluer de manière plus transversale à différents moments du cursus pourra finalement être étudiée, et cela nécessitera la mise en place de plus de lieux de coordination entre enseignant·es.
- Amélioration de la communication : tous les projets décrits ci-dessus ne seront pas faisables ou manqueront leurs objectifs si nous n'avons pas une communication parfaite entre toutes les parties impliquées. C'est donc une étape indispensable à la mise en œuvre de ce plan d'action, qui demandera une communication adaptée à nos 3 publics cibles (enseignant·es, étudiant·es, personnel facultaire), plus compréhensible et plus facilement accessible.

Suite à cette évaluation et sur base de ce plan d'action, il est maintenant prévu de rentrer dans un processus d'accréditation de notre programme. Cette accréditation deviendra d'ailleurs obligatoire dès 2024 pour la mobilité de nos étudiant·es et de nos diplômé·es dans certains pays. Elle nous permettra également de mieux intégrer notre responsabilité sociale dans le programme. La multiplicité des réformes imposées par les changements de législation et la pandémie COVID-19 ont épuisé les équipes et les enseignant·es mais la motivation

reste certaine et l'envie de mieux faire pour et avec les étudiant·es est toujours à l'avant-plan. C'est l'occasion de remercier l'ensemble des membres de la faculté, les anciens doyens, les experts et les enseignant·es qui ont contribué à ce numéro et à l'amélioration continue de la qualité de notre enseignement. Un merci tout particulier au Professeur Jean-François Deneff qui a été un des piliers de ces réformes successives.



# NOTRE SAVOIR-FAIRE VOTRE RÉUSSITE

TRADUCTION, RÉVISION ET RÉDACTION  
DE CONTENUS SCIENTIFIQUES

## MEDICAL EDITING

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

## MEDICAL WRITING

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

## MEDICAL TRANSLATION

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

**TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE**

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE : [INFO@CREMERCONSULTING.COM](mailto:INFO@CREMERCONSULTING.COM)





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](http://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](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)

Remboursé depuis le 01/04/2022

# READY FOR RESCUE

Spécialité BAQSIMI
Code CNK 4185682
Dosage 3mg
Conditionnement 1 poudre nasale - contenant unidose
Prix € PUBLIC (TVA INCL.) 65,02
Remboursement Cat. B ticket mod. intervention rég.: 12,10 € ticket mod. intervention maj.: 8,00 €

**BAQSIMI®**  
le premier et seul  
glucagon avec  
une administration  
nasale<sup>1</sup>

**INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP** **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Baqsimi 3 mg poudre nasale en récipient unidose **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque récipient unidose délivre de la poudre nasale contenant 3 mg de glucagon. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre nasale en récipient unidose (poudre nasale). Poudre blanche à blanchâtre. **4. INFORMATIONS CLINIQUES** **4.1 Indications thérapeutiques** Baqsimi est indiqué dans le traitement de l'hypoglycémie sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans et plus ayant un diabète. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie Adultes, adolescents et enfants âgés de 4 ans et plus La dose recommandée est 3 mg de glucagon administrée dans une narine. *Personnes âgées* (≥ 65 ans) Aucune adaptation posologique n'est requise en fonction de l'âge. Les données concernant l'efficacité et la sécurité chez les patients âgés de 65 ans et plus sont très limitées et absentes pour les patients de 75 ans et plus. *Insuffisance rénale et hépatique* Aucune adaptation posologique n'est requise sur la base de la fonction rénale ou hépatique. *Population pédiatrique, 0 - < 4 ans* La sécurité et l'efficacité de Baqsimi chez les nourrissons et les enfants âgés de 0 à < 4 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Voie nasale uniquement. Le glucagon en poudre nasale s'administre dans une seule narine. Le glucagon est absorbé passivement à travers la muqueuse nasale. Il n'est pas nécessaire d'inhaler ni d'inspirer profondément après l'administration. **Instructions pour l'administration du glucagon en poudre nasale** Retirer le film plastique en tirant sur la bandelette rouge. Retirer le récipient unidose du tube. Ne pas appuyer sur le piston avant d'être prêt à administrer la dose. Tenir le récipient unidose entre le pouce et les doigts. Ne pas tester le dispositif avant utilisation, car il ne contient qu'une seule dose de glucagon et il ne peut pas être réutilisé. Insérer doucement l'embout du récipient unidose dans l'une des narines jusqu'à ce que le(s) doigt(s) touche(nt) l'extérieur du nez. Appuyer sur le piston jusqu'au bout. La dose est entièrement délivrée lorsque la ligne verte n'est plus visible. Si la personne est inconsciente, la tourner sur le côté pour éviter qu'elle ne s'étouffe. Après avoir administré la dose, le soignant doit contacter immédiatement une assistance médicale. Lorsque le patient a répondu au traitement, lui donner des glucides par voie orale pour reconstituer les réserves de glycogène hépatique et prévenir une récurrence de l'hypoglycémie. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Phéochromocytome (voir rubrique 4.4). **4.8 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une augmentation du larmoiement (36 %), une irritation des voies respiratoires supérieures (34 %), des nausées (27 %), des céphalées (21 %) et des vomissements (16 %). Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables sont répertoriés dans le tableau 1 selon les termes de la classification MedDRA par classes de systèmes d'organe et par fréquence. La catégorie de fréquence de chaque effet indésirable s'appuie sur la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000). **Tableau 1. Fréquence des effets indésirables du glucagon en poudre nasale**

Classe de système-organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Dysgueusie	
Affections oculaires	Augmentation du larmoiement	Hyperémie oculaire Prurit oculaire	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Irritation des voies respiratoires supérieures <sup>a</sup>		
Affections gastro-intestinales	Vomissements Nausées		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	
Investigations		Augmentation de la pression artérielle systolique <sup>b</sup> Augmentation de la pression artérielle diastolique <sup>b</sup>	Augmentation de la fréquence cardiaque <sup>b</sup>

<sup>a</sup> **Irritation des voies respiratoires supérieures** : rhinorrhée, gêne nasale, congestion nasale, prurit nasal, éternuements, irritation de la gorge, toux, épistaxis et parosmie <sup>b</sup> **Augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle** : d'après l'évaluation des constantes vitales. Les fréquences sont basées sur les modifications entre les valeurs avant traitement et celles après traitement. **Immunogénicité** Globalement, 5,6 % des patients ont développé des anticorps anti-glucagon sous traitement. Ces anticorps n'étaient pas neutralisants et n'ont pas entraîné de diminution de l'efficacité du glucagon. Par ailleurs, ils n'ont pas été associés à la survenue d'effets indésirables pendant le traitement. **Population pédiatrique** D'après les données issues des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les enfants seraient identiques à ceux observés chez les adultes. **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.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be), e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be). Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Braibois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.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** EU/1/19/1406/001 EU/1/19/1406/002 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 16 décembre 2019. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** NA. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/> **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale.

**Indication:** Baqsimi® est indiqué dans le traitement de l'hypoglycémie sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans et plus ayant un diabète.

**Références:** 1. SPC, Baqsimi® Eli Lilly (dernière version en vigueur).



Ce matériel est réservé aux personnes habilitées légalement à prescrire ou délivrer des médicaments.  
E.R. ELB – Rue du Marquis 1/4B – 1000 Bruxelles – PP-GN-BE-0023 – MARCH 2022



## **SILDENAFIL AB**

25 mg, 50 mg et 100 mg comprimés pelliculés et  
100 mg comprimés à croquer

## **TADALAFIL AB**

5 mg, 10 mg et 20 mg comprimés pelliculés

## **RANOMAX**

400 microgrammes gélules à libération prolongée

## **SILODOSIN AB**

4 mg et 8 mg gélules

## **DUTASTERIDE AB**

0,5 mg capsules molles

## **DUTASTERIDE/ TAMSULOSINE HCL AB**

0,5 mg / 0,4 mg gélules

## **SOLIFENACINE AB**

5 mg et 10 mg comprimés pelliculés