

OCTOBRE 2020

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



Louvain édical

Actualité thérapeutique : Xarelto®

Vaccins et chaîne du froid

Erreur de diagnostic en médecine d'urgence

Cas cliniques

Ama Contacts : Covid-19

Les patients diabétiques de type 2
peuvent espérer plus après la metformine

Conditionnement	Prix public	Intervention patient (Af)
4X 0,25 mg (1 stylo prérempli)	102,34€	0€
4X 0,50 mg (1 stylo prérempli)	102,34€	0€
4X 1 mg (1 stylo prérempli)	102,34€	0€

Maintenant
remboursé
en bithérapie
avec metformine
ET en combinaison
avec l'insuline[#]

OZEMPIC®

1 FOIS PAR SEMAINE



**CONTRÔLE GLYCÉMIQUE
SUPÉRIEUR^{1,2,†}**

Réduction d'HbA_{1c} : -1,8%
avec Ozempic® 1 mg
vs -1,4% avec Trulicity® 1,5 mg²



**UNE PERTE DE POIDS
SUPÉRIEURE
ET DURABLE^{1-4,†}**

Plus du double de perte
de poids vs Trulicity®⁶²



**BÉNÉFICES CV
PROUVÉS^{1,3*}**

Réduction du risque CV de 26 %^{1,3**}
(Critère composite primaire :
mortalité CV,
IM non fatal ou AVC non fatal)

Pour plus d'informations contactez Novo Nordisk à l'adresse suivante : info.nnbelux@novonordisk.com

▼ 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.

Ozempic® 0,25 mg, solution injectable en stylo prérempli. **Ozempic® 0,5 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Ozempic® 1 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Composition** : 1 ml de solution contient 1,34 mg de sémaglutide (peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1), ADN). Ozempic 0,25 mg : Un stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 1,5 ml de solution. Chaque dose contient 0,25 mg de sémaglutide dans 1,5 ml de solution. Ozempic 0,5 mg : Un stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 1,5 ml de solution. Chaque dose contient 0,5 mg de sémaglutide dans 0,37 ml de solution. Ozempic 1 mg : Un stylo prérempli contient 4 mg de sémaglutide dans 3 ml de solution. Chaque dose contient 1 mg de sémaglutide dans 0,74 ml de solution. **Forme pharmaceutique** : Solution injectable (injection). Solution isotonique, incolore ou presque incolore et limpide ; pH = 7,4. **Indications** : Ozempic est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications ; ou 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 est de 0,25 mg de sémaglutide une fois par semaine. Après 4 semaines de traitement, la dose devra être augmentée à 0,5 mg une fois par semaine. Après au moins 4 semaines à une dose de 0,5 mg une fois par semaine, la dose peut être augmentée à 1 mg une fois par semaine pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose de 0,25 mg de sémaglutide n'est pas une dose d'entretien. Des doses hebdomadaires supérieures à 1 mg ne sont pas recommandées. Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par metformine et/ou thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une autosurveillance glycémique n'est pas nécessaire pour ajuster la dose d'Ozempic. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline, particulièrement au moment de l'initiation de Ozempic et de la réduction de la dose d'insuline. Une diminution progressive de l'insuline est recommandée. **Oubli de dose** : Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible et dans les 5 jours suivant l'oubli. Si plus de 5 jours se sont écoulés, la dose oubliée ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans chacun des cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma posologique hebdomadaire habituel. 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 sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le sémaglutide. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité du sémaglutide chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Ozempic doit être administré une fois par semaine, quel que soit le moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Ozempic doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection peut être modifié sans ajustement de la dose. Ozempic ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être changé si nécessaire, à condition que le délai entre deux doses soit d'au moins 3 jours (> 72 heures). Après avoir choisi un nouveau jour d'administration, il faut continuer d'administrer la dose une fois par semaine. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Lors de 8 essais de phase 3a, 4 792 patients ont été exposés au sémaglutide. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). En général, ces réactions étaient d'intensité légère ou modérée et de courte durée. **Liste des réactions indésirables rapportées lors des essais de phase 3a contrôlés à long terme chez les patients diabétiques de type 2, incluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires** : La fréquence des réactions indésirables repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. **Très fréquent** : Hypoglycémie (définie comme sévère nécessitant l'aide d'une autre personne) ou symptomatique combinée à une glycémie < 3,1 mmol/l en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant, nausées, diarrhées. **Fréquent** : hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres ADO, diminution de l'appétit, vertiges, complications de la rétinopathie diabétique [englobent : photocoagulation rétinienne, traitement par des agents intra-vitreux, hémorragie vitreuse, cécité diabétique (peu fréquent)]. Fréquence basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires, vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien, éructation, flatulences, lithiase biliaire, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée, perte de poids. **Peu fréquent** : dysgueusie, augmentation de la fréquence cardiaque, pancréatite aiguë, réactions au site d'injection. **Rare** : réaction anaphylactique. **Essai de sécurité et d'évaluation des résultats cardiovasculaires sur 2 ans** : Dans une population à haut risque cardiovasculaire, le profil des réactions indésirables était similaire à celui observé dans les autres essais de phase 3a. **Description de certaines réactions indésirables** : **Hypoglycémie** : Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été observé lorsque le sémaglutide était utilisé en monothérapie. Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le sémaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (1,2 % des patients, 0,03 événement/patient-année) ou à de l'insuline (1,5 % des patients, 0,02 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 sémaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiant. **Réactions indésirables gastro-intestinales** : Des nausées sont survenues chez 17,0 % et 19,9 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec respectivement 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide ; des diarrhées sont apparues chez respectivement 12,2 % et 13,3 % des patients et des vomissements chez respectivement 6,4 % et 8,4 % des patients. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez respectivement 3,9 % et 5 % des patients. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Les patients de faible poids corporel peuvent être davantage sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par sémaglutide. **Pancréatites aiguës** : La fréquence rapportée des pancréatites aiguës confirmées par adjudication dans les études cliniques de phase 3a était respectivement de 0,3 % pour le sémaglutide et de 0,2 % pour le comparateur. Dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires sur 2 ans, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,5 % pour le sémaglutide et de 0,6 % pour le placebo. **Complications liées à la rétinopathie diabétique** : Un essai clinique sur 2 ans 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 liées à la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication sont survenus chez plus de patients traités par sémaglutide (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 de traitement est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications liées à la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. Lors d'essais cliniques d'une durée allant jusqu'à un an et portant sur 4 807 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 sémaglutide (1,7 %) et par les comparateurs (2,0 %). **Arrêt dû à un événement indésirable** : L'incidence de l'arrêt du traitement dû à des événements indésirables était de 6,1 % et 8,7 % chez les patients recevant respectivement 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide, versus 1,5 % dans le groupe placebo. Les événements indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement étaient de nature gastro-intestinale. **Réactions au site d'injection** : Des réactions au site d'injection (par exemple rash au site d'injection, érythème) ont été rapportées par 0,6 % et 0,5 % des patients sous 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide respectivement. Ces réactions étaient généralement de faible intensité. **Immunogénicité** : Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par sémaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de patients testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (1-2 %) et aucun patient ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant du 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 1 à 6 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 72 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités par Ozempic. Dans un essai à long terme sur des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, 16 % des patients traités par Ozempic ont présenté une augmentation de la fréquence cardiaque supérieure à 10 bpm, contre 11 % des patients sous placebo après 2 ans de traitement. **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 des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : Ozempic 0,25 mg : EU/1/17/1251/002 (1 stylo + 4 aiguilles), Ozempic 0,5 mg (1 stylo + 4 aiguilles) : EU/1/17/1251/003, Ozempic 1 mg : EU/1/17/1251/005 (1 stylo + 4 aiguilles). **Date de mise à jour du texte** : 03/2020.

Références : 1. Ozempic® Résumé des Caractéristiques du Produit, Mars 2020. 2. Pratley RE, Aroda VR, Lingway I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):275-286. 3. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844. 4. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018;41:258-266.

AVC = accident vasculaire cérébral; CV = cardiovasculaire; IM = infarctus du myocarde. † Les résultats s'appliquent à tous les essais SUSTAIN portant sur Ozempic® et qui comprenaient un placebo, Januvia®, Trulicity®, Bydureon® et Lantus®. † + Ozempic® n'est pas indiqué pour la perte de poids. * Dans SUSTAIN 6, Ozempic® a réduit le risque CV (mortalité CV, IM non fatal ou AVC non fatal) par rapport au placebo chez des patients atteints d'un diabète de type 2 à haut risque CV traités par traitement standard. ** Lorsqu'il était ajouté à un traitement standard qui comprenait antidiabétiques oraux, insuline, antihypertenseurs, diurétiques et traitements hypolipémiants. # www.inami.be accessed on April 2020 : chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (HbA_{1c} > 7,5 %) avec un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m² et sous un traitement préalable d'au moins 3 mois sous au minimum de la metformine.



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

Trulicity® est une marque déposée appartenant à Eli Lilly and company

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.

BE2002M00005 - AVR 2020

ONCE-WEEKLY
OZEMPIC®
semaglutide injection

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences
de la Santé
F. SMETS

► Doyenne de la Faculté de Médecine
et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission
d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. 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. HOUSIAU	C. REYNAERT
CH. DAUMERIE	J. JAMART	CH. SCAVÉE
E. DE BECKER	A. KARTHEUSER	E. SOKAL
S. DE MAEGHT	P. LALOUX	P. STARKEL
O. DESCAMPS	M. LAMBERT	C. SWINE
O. DEVUYST	CH. LEFEBVRE	D. TENNSTEDT
S.N. DIOP	A. LUTS	J.P. THISSIN
J. DONCKIER	D. MAITER	B. TOMBAL
A. FERRANT	J.M. MALOTEAUX	D. VANPEE
P. GIANELLO	L. MAROT	J.C. YOMBI

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

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

ÉDITION

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

Président du Conseil
d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint

Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef

Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476

BIC : BBRUBEBB

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

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

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

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

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

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

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

OCTOBRE 2020

ACTUALITÉ THÉRAPEUTIQUE

Le Rivaroxaban (Xarelto®): Etat des lieux des nouvelles données et perspectives thérapeutiques

Cédric Hermans..... 446

MÉDECINE GÉNÉRALE

Respect de la chaîne du froid en médecine générale

Aurore Girard..... 460

MÉDECINE D'URGENCE

L'erreur de diagnostic en médecine d'urgence - son incidence et ses causes

Emilie Jacques, Jean-Marie Jacques..... 465

CAS CLINIQUE

Perforation œsophagienne consécutive à une manœuvre de Heimlich

Marie de Broux, Anne Druetz..... 475

Maladie de Vogt Koyanagi Harada chez un jeune homme compliquée d'une réactivation de tuberculose et d'une vasculite occlusive rétinienne

Zineb Bouterfa, Halil Yildiz, Jean Cyr Yombi, Alexandra Kozyreff..... 479

AMA CONTACTS 114

Covid-19. Une leçon de modestie 485

LE RIVAROXABAN (XARELTO®): ETAT DES LIEUX DES NOUVELLES DONNÉES ET PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Cédric Hermans

Louvain Med 2020 octobre; 139 (08): 446-459

Les anticoagulants oraux directs (AODs), ciblant les Facteurs Xa ou IIa de la coagulation, représentent une innovation thérapeutique majeure. Même si les anticoagulants classiques (antivitamine K (AVK) et héparines de bas poids moléculaire) conservent une place importante dans l'armement préventif ou curatif, les AODs ont révolutionné la prise en charge médicamenteuse des affections thrombotiques tant artérielles que veineuses. Au-delà du potentiel à se substituer aux anticoagulants classiques dans les indications fréquentes telles que la fibrillation auriculaire et la maladie thrombo-embolique veineuse, le rivaroxaban se distingue par un spectre d'études et de données récentes et originales, issues de registres ou de sous-analyses des études de phase III, qui modifient les modalités et majorent les bénéfices de l'anticoagulation orale à tous les âges de la vie et dans une pléthore d'indications.

Cet article se propose de fournir une revue synthétique et pratique de ces données et des implications thérapeutiques.

RESPECT DE LA CHAÎNE DU FROID EN MÉDECINE GÉNÉRALE

Aurore Girard

Louvain Med 2020 octobre; 139 (08): 460-464

La conservation des vaccins requiert le maintien de la chaîne du froid qui, même dans les pays plus développés, montre encore fréquemment des faiblesses. Or, l'exposition de la plupart des vaccins à des températures élevées entraîne une certaine dégradation de ceux-ci. D'autre part, les vaccins sont immédiatement dégradés par la congélation. Dans ce contexte, la conservation des vaccins au réfrigérateur à une température constante entre 2 et 8°C est une exigence pour le médecin généraliste afin de conserver leurs propriétés. Les principales caractéristiques de tels réfrigérateurs doivent être le maintien d'une température constante (entre 2 et 8°C), une distribution égale de la température, un évaporateur qui empêche le gel, un dispositif de rétablissement de la température très rapide et une circulation d'air pulsé. Les réfrigérateurs domestiques peuvent suffire aux besoins de conservation de petits volumes de vaccins pour peu qu'ils présentent les caractéristiques minimales requises pour une bonne conservation et qu'ils bénéficient des adaptations nécessaires à cet usage. Il convient par ailleurs d'assurer une surveillance et un relevé régulier des températures au moyen d'un thermomètre extérieur muni d'une sonde. Ces éléments aisément contrôlables permettent une conservation des vaccins dans de bonnes conditions ce qui ne pourrait que contribuer à l'optimisation de la couverture vaccinale de la population.

L'ERREUR DE DIAGNOSTIC EN MÉDECINE D'URGENCE - SON INCIDENCE ET SES CAUSES

Emilie Jacques, Jean-Marie Jacques

Louvain Med 2020 octobre; 139 (08): 465-474

Poser un diagnostic correct est une tâche extrêmement complexe et susceptible d'erreur, pour tout médecin mais encore davantage dans le contexte de la médecine d'urgence. Pour éviter ces erreurs, il est essentiel d'en comprendre les causes et ainsi être capable de prendre les mesures adéquates pour les prévenir. La majorité des erreurs surviennent durant le travail de réflexion lors du processus diagnostique, causées par des biais cognitifs, influencées également par des causes systémiques (communication, travail en équipe, ...).

PERFORATION OESOPHAGIENNE CONSÉCUTIVE À UNE MANOEUVRE DE HEIMLICH

Marie de Broux, Anne Druetz

Louvain Med 2020 octobre; 139 (08): 475-478

La manoeuvre de Heimlich est une technique qui permet de dégager les voies respiratoires obstruées par un corps étranger et, ainsi, de sauver une vie. Cependant, dans de rares cas, cette manoeuvre peut induire des complications potentiellement mortelles. Parmi celles-ci, on retrouve quelques cas exceptionnels de rupture oesophagienne.

En raison du taux élevé de mortalité de ce type de pathologie et de l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire rapide, il est essentiel que cette entité clinique soit connue par les médecins pour qu'ils puissent l'intégrer à leur diagnostic différentiel.

MALADIE DE VOGT KOYANAGI HARADA CHEZ UN JEUNE HOMME COMPLIQUÉE D'UNE RÉACTIVATION DE TUBERCULOSE ET D'UNE VASCULITE OCCLUSIVE RÉTINIENNE

Zineb Bouterfa, Halil Yildiz, Jean Cyr Yombi, Alexandra Kozyreff

Louvain Med 2020 octobre; 139 (08): 479-484

Nous rapportons le cas d'un jeune homme de dix-sept ans présentant une baisse d'acuité visuelle bilatérale, une panuvéite, des décollements rétiens exsudatifs et une infiltration choroïdienne diffuse. Le patient rapporte également des céphalées et otalgies. Sur base du fond d'oeil, de la fluoangiographie, de l'angiographie au vert d'indocyanine et de la tomographie par cohérence optique, le diagnostic de maladie de Vogt Koyanagi Harada est posé. Le traitement par hautes doses de méthylprednisolone et azathioprine montre une excellente réponse avec amélioration progressive de l'acuité visuelle et disparition du liquide sous-rétinien. Un mois après l'instauration du traitement, l'oeil droit présente une vasculite rétinienne sectorielle avec subocclusion de la veine temporale inférieure et hémorragies sous-rétiniennes massives. Les tests de coagulation sanguine ainsi que les sérologies HIV et syphilis sont négatifs mais le QuantiFERON revient positif. Le pet-scan met en évidence des ganglions lymphatiques hyper métaboliques au niveau médiastinal et la biopsie confirme une tuberculose ganglionnaire active. Une thérapie antituberculeuse à base de rifampicine est initiée, entraînant une induction enzymatique du cytochrome p450 avec comme conséquence une baisse de l'efficacité des corticoïdes menant à une récurrence de l'inflammation choroïdienne.

Jette, le 2 novembre 2020

Reprise de Eplerenone Mylan, Pregabaline Mylan et Venlafaxine Retard Mylan de Mylan S.R.L. et de Latanotears de Meda Pharma S.A. par Aurobindo S.A.

Cher docteur,

Nous avons le plaisir de vous annoncer que Aurobindo en Europe reprend certains médicaments de Mylan S.R.L.

Aurobindo S.A. reprend les dossiers et la documentation relative à ces produits, les autorisations de mise sur le marché, les informations commerciales ainsi que l'inventaire produit existant. Cette reprise a lieu dans le cadre de la cession d'un certain nombre de médicaments Mylan en Europe, tel qu'exigé par la Commission européenne. Aurobindo S.A. intégrera ces produits dans ses opérations commerciales existantes en Belgique et se concentrera sur leur développement.

En Belgique, les produits ci-dessous seront repris:

Code CNK	Libellé produit (SKU)	Date de la reprise
3643-178	Eplerenone Mylan 25 mg 30 comprimés pelliculés	02 NOV 2020
3643-186	Eplerenone Mylan 25 mg 90 comprimés pelliculés	
3643-194	Eplerenone Mylan 50 mg 30 comprimés pelliculés	
2889-533	LATANOTEARS 50 microgrammes/ml, collyre en solution 3 FLAC 2,5 ml	
3296-746	Prégabaline Mylan 150 mg 200 gélules	
3296-738	Prégabaline Mylan 150 mg 56 gélules	
3631-272	Prégabaline Mylan 25 mg 100 gélules	
3296-753	Prégabaline Mylan 300 mg 56 gélules	
3296-761	Prégabaline Mylan 300 mg 200 gélules	
3296-712	Prégabaline Mylan 75 mg 14 gélules	
3631-280	Prégabaline Mylan 75 mg 200 gélules	
3296-720	Prégabaline Mylan 75 mg 56 gélules	
2551-240	Venlafaxine Retard Mylan 150 mg 100 gélules à libération prolongée	
2546-240	Venlafaxine Retard Mylan 150 mg 28 gélules à libération prolongée	
2546-257	Venlafaxine Retard Mylan 150 mg 56 gélules à libération prolongée	

32 AURO MED 2020_V3- 11/2020

2615-672	Venlafaxine Retard Mylan 37,5 mg 28 gélules à libération prolongée	
2615-680	Venlafaxine Retard Mylan 37,5 mg 56 gélules à libération prolongée	
2551-232	Venlafaxine Retard Mylan 75 mg 100 gélules à libération prolongée	
2546-224	Venlafaxine Retard Mylan 75 mg 28 gélules à libération prolongée	
2546-208	Venlafaxine Retard Mylan 75 mg 56 gélules à libération prolongée	

Aurobindo s'étend en Europe depuis 2006 grâce à une croissance organique ainsi qu'à une série d'acquisitions choisies avec soin dans différents marchés clés. Aurobindo est désormais présent dans 11 pays européens : le Royaume-Uni, l'Allemagne, la France, l'Italie, l'Espagne, les Pays-Bas, la Belgique, le Portugal, la Pologne, la République Tchèque et la Roumanie. Cette reprise contribue à la stratégie de croissance d'Aurobindo en Europe.

Aurobindo travaille en collaboration avec Mylan afin d'assurer une transition fluide de ces produits dans les mois à venir. Comme dans toute transaction, le processus d'intégration se fera de manière graduelle. Nous vous informerons de manière régulière et nous souhaitons vous assurer que nous mettons tout en œuvre pour garantir une transition homogène.

Si vous avez des questions concernant cette reprise et ce que cela représente pour vous, n'hésitez pas à nous contacter.

Bien à vous,



Guy Brits
General Manager Aurobindo S.A.



Trouvez la formation à votre pointure!

SALON VIRTUEL > 1^{ER} DÉCEMBRE DE 16H À 20H

Programmes à horaire décalé ou adapté

Plus d'infos sur www.uclouvain.be/salon-fc

Le Rivaroxaban (Xarelto®): état des lieux des nouvelles données et perspectives thérapeutiques

Cédric Hermans

Rivaroxaban (Xarelto®): Update on new clinical data and therapeutic perspectives

Direct oral anticoagulants (AODs), which target coagulation Factors Xa or IIa, represent a major therapeutic innovation. Even if classical anticoagulants, such as vitamin K antagonists (AVK) and low molecular weight heparins, still play a crucial role in preventive or curative treatment, AODs have revolutionized the medical management of thrombotic diseases, concerning both arterial and venous conditions.

In addition to being able to replace conventional anticoagulants in common indications like atrial fibrillation and venous thromboembolic disease, there is a plethora of Xarelto data from recent and original studies, as well as from registries and Phase III sub-analyses, which are currently revolutionizing the modalities and benefits of oral anticoagulation at all stages of life and in a wide spectrum of indications.

This article provides a synthetic and practical review of these data and their therapeutic implications.

KEY WORDS

Direct oral anticoagulants, rivaroxaban (Xarelto®), anticoagulation, venous thrombosis, pulmonary embolism, atrial fibrillation, renal insufficiency, diabetes

Les anticoagulants oraux directs (AODs), ciblant les Facteurs Xa ou IIa de la coagulation, représentent une innovation thérapeutique majeure. Même si les anticoagulants classiques (antivitamine K (AVK) et héparines de bas poids moléculaire) conservent une place importante dans l'armement préventif ou curatif, les AODs ont révolutionné la prise en charge médicamenteuse des affections thrombotiques tant artérielles que veineuses.

Au-delà du potentiel à se substituer aux anticoagulants classiques dans les indications fréquentes telles que la fibrillation auriculaire et la maladie thrombo-embolique veineuse, le rivaroxaban se distingue par un spectre d'études et de données récentes et originales, issues de registres ou de sous-analyses des études de phase III, qui modifient les modalités et majorent les bénéfices de l'anticoagulation orale à tous les âges de la vie et dans une pléthore d'indications.

Cet article se propose de fournir une revue synthétique et pratique de ces données et des implications thérapeutiques.

INTRODUCTION

La fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) et la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) représentent les principales indications justifiant le recours à l'anticoagulation orale. Au cours de la dernière décennie, de multiples études ont démontré que les anticoagulants oraux directs (AODs) peuvent se substituer aux anti-vitamine K (AVKs) avec une efficacité antithrombotique supérieure (FANV) ou égale (MTEV). Ces études ont mis en évidence que les AODs entraînent globalement moins de complications hémorragiques (majeures et cérébrales) même si les hémorragies digestives ne sont, pour leur part, pas inhabituelles et requièrent une vigilance et des précautions particulières.

Outre l'efficacité antithrombotique et le moindre risque hémorragique, les avantages des AODs sont multiples : prise orale une ou deux fois par jour, monothérapie (pas d'initiation par héparines de bas poids moléculaires (HBPM) en début de traitement pour certains d'entre eux ou de relais par HBPM en cas d'arrêt), délai d'action précoce, demi-vie courte et réversibilité rapide, effet thérapeutique prévisible (absence de monitoring requis pour adapter la posologie),

interactions médicamenteuses et alimentaires limitées, éducation des patients relativement simple. Ces avantages, liés au mécanisme d'action différent

(Tableau 1), contrastent avec les multiples faiblesses des anticoagulants classiques, en particulier les AVKs (Tableau 2)

TABLEAU 1. Anticoagulants indirects et directs

	AVK	Héparines	Anti-Xa Anti-IIa
Mode d'action	Interférence avec le cycle de régénération de la vitamine K	Potentialisation de l'action inhibitrice de l'antithrombine	Inhibition directe et ciblée soit du FXa soit du FIIa
Cible(s)	Réduction de la synthèse sous forme fonctionnelle des facteurs II, VII, IX, X	Inhibition indirecte des FXa et FIIa	FXa ou FIIa sélectivement
Indications classiques	Anticoagulants universels, y compris patients avec valve cardiaque mécanique	Anticoagulants universels	Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse Prévention des accidents ischémiques artériels parmi les patients en FA non valvulaire

TABLEAU 2. Inconvénients des AVKs

Mécanisme d'action complexe - Action indirecte (via l'inhibition de la vitamine K) sur la production sous forme fonctionnelle (gamma-carboxylation) de 4 facteurs de la coagulation (II, VII, IX et X)
Réduction/inhibition de diverses autres protéines : Protéines C et S (hypercoagulabilité) Ostéocalcine (ostéoporose), Métalloprotéinase (Calcifications vasculaires - Calciphylaxie)
Multiplés interférences : alimentaires, médicamenteuses, polymorphismes génétiques
Latence d'effet et réversibilité lente (et variable) • Pas d'effet on-off • Co-traitement par HBPM lors de l'initiation du traitement par AVK • Bridging par HBPM si arrêt
Monitoring indispensable (INR) et individualisation de la dose
Impossible d'obtenir une anticoagulation prophylactique (INR : 2-3)
Difficile sinon impossible de prédire la dose appropriée pour chaque patient
Hypersensibilité de certains patients. Instabilité de l'anticoagulation.
Absence de standardisation des schémas de traitement (initiation, suivi)
Absence de structures de suivi (Network of Anticoagulation Clinics), du moins en Belgique
Absence de promotion du self-management (point-of-care), du moins en Belgique
Contraintes d'éducation du patient

Parmi les faiblesses des AODs, citons l'élimination par les reins, toutefois variable d'un AOD à l'autre, mais pouvant entraîner l'accumulation en cas de dégradation de la fonction rénale, la multiplicité des molécules ayant chacune leur spectre spécifique de posologies, de précautions d'utilisation et d'indications validées, source d'éventuelle confusion, incertitudes concernant leur utilisation appropriée dans certaines indications.

Des données récentes issues de registres ou de sous-analyses des études de phase III nous fournissent un nouvel éclairage sur le potentiel d'utilisation des AODs et du rivaroxaban (Xarelto®) en particulier, dans de nombreux contextes tels que l'insuffisance rénale, les patients gériatriques y compris très âgés, les patients diabétiques, la MTEV associée au cancer ou survenant chez les enfants. En outre, le potentiel de protection vasculaire artérielle des AODs chez les patients en FANV et les indications d'une bithérapie antithrombotique prolongée (AOD + acide acétylsalicylique (AAS) à faible

dose) sont actuellement mieux établies. C'est toutefois dans la prévention des affections thrombotiques artérielles par l'association d'une petite dose de rivaroxaban et d'AAS que des progrès majeurs ont été réalisés.

Ce sont ces données récentes qui révolutionnent la prise en charge médicamenteuse des affections thrombotiques que cet article ambitionne de revoir de façon synthétique et pratique.

RIVAROXABAN ET FANV CHEZ LE PATIENT GÉRIATRIQUE

La FANV représente le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent. Sa prévalence est d'environ 1 % dans la population générale et elle augmente avec l'âge. On estime que près de 70 % des patients en FANV ont plus de 75 ans et que la prévalence est supérieure à 10 % chez les personnes de plus de 80 ans (17 % au-delà des 85 ans). Ces chiffres sont très certainement sous-estimés.

RIVAROXABAN ET FANV AU-DELÀ DE 75 ANS

Il est recommandé que tous les patients de 75 ans ou plus présentant une FANV reçoivent un traitement anticoagulant, en tenant compte du risque hémorragique. Le risque hémorragique augmentant avec l'âge, il peut conduire les professionnels de santé à renoncer au traitement anticoagulant. Seuls 50 % des patients résidant en maison de retraite et porteurs de FANV reçoivent un traitement anticoagulant selon une étude récente (1). Pourtant, les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) indiquent que le risque majeur d'AVC en l'absence de traitement anticoagulant est souvent supérieur au risque hémorragique sous anticoagulant, et ce même chez les patients âgés, que ce soient les patients avec des troubles cognitifs ou les patients fragiles et chutant fréquemment.

Les vastes études cliniques de phase III (RELY, ROCKET-AF, ARISTOTLE et ENGAGE AF) nous indiquent que les AODs permettent de réduire l'incidence des accidents thrombotiques (AVC et embolie systémique) et des hémorragies (majeures et cérébrales) chez les patients de plus de 75 ans en FANV (rapport aux AVKs).

Des données de registres récents confirment les bénéfices des AODs chez les personnes (très) âgées. Le bénéfice clinique net en faveur des AODs a été démontré dans le cadre du registre PREFER comparant 1556 patients sous AODs et 2269 patients sous AVKs de plus de 75 ans, les hémorragies majeures étant numériquement plus fréquentes sous AVK que sous AODs chez les patients à haut risque ayant un faible indice de masse corporelle ou un âge égal ou supérieur à 85 ans (2). Dans ce même registre, le critère d'évaluation composite intégrant les hémorragies majeures et les accidents ischémiques était clairement en faveur du rivaroxaban (HR (95% CI), 0.58 (0.4-0.86) par rapport aux AVKs).

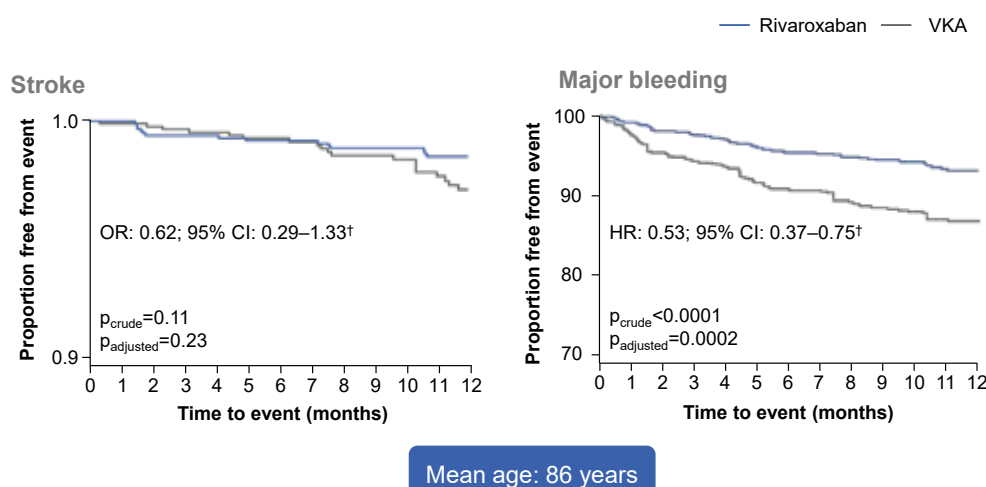
Se basant sur des données de la vraie vie parmi des patients de plus de 80 ans, le rivaroxaban démontre

également une efficacité antithrombotique supérieure à celle des AVKs (HR (95% CI): 0.61 (0.39-0.93) (3).

RIVAROXABAN ET FANV AU-DELÀ DE 80 ANS : L'ÉTUDE SAFIR-AC

L'étude SAFIR-AC, prospective observationnelle, a étudié la sécurité d'utilisation du rivaroxaban parmi des patients très âgés (≥ 80 ans) présentant une FA non-valvulaire, suivis en gériatrie, en comparaison avec une cohorte de patients traités par AVK. SAFIR-AC a permis de suivre pendant 1 an 995 patients sous rivaroxaban et répartis dans 33 centres de gériatrie. Un suivi par téléphone était effectué tous les 3 mois, comprenant les résultats d'une évaluation gériatrique globale, des examens de routine réalisés en laboratoire ainsi que les scores obtenus à différents tests tels que HAS-BLED, HEMORR2AHGES, ATRIA et CHA2DS2-VASc. Les résultats obtenus pour cette cohorte ont été comparés à ceux obtenus parmi les 924 patients d'une cohorte similaire, traités eux par AVK. L'âge moyen des patients était de 86 ans, et 23 % d'entre eux avaient plus de 90 ans. La majorité était des femmes (61 %). Les principales comorbidités étaient l'hypertension (77 %), la malnutrition (49 %), l'anémie (43 %), la démence (39 %), l'insuffisance cardiaque (36 %) et les chutes (27 %). Par ailleurs, 48 % des patients avaient un taux de filtration glomérulaire estimé inférieur à 50 mL/min (eGFR < 50 mL/min) (9). Après un an de suivi, le taux d'événements hémorragiques majeurs était de 6,4 % dont 0,8 % d'hémorragies fatales et 1,1 % d'hémorragies intracrâniennes. Le taux d'accidents ischémiques était de 1,4 %. La comparaison avec les résultats de la cohorte de patients traités par AVK met notamment en évidence une incidence moindre des événements hémorragiques majeurs (-46% ; [HR 0,54; IC 95 % (0,38-0,78)], en particulier des hémorragies intracrâniennes (-64% ; [HR 0,36; IC 95 % (0,36-0,76)]) chez les patients sous rivaroxaban en comparaison avec la cohorte AVK (Figure 1). On observe également

FIGURE 1.



Résultats de l'étude SAFIR-AC qui démontre que le recours au Rivaroxaban est associé à une réduction du risque d'accident vasculaire cérébral et d'hémorragie majeure chez les patients âgés atteints de FA par rapport à l'AVK. [†]Adjusted for age, sex, eGFR and Charlson index.

une tendance à la diminution des AVC ischémiques (HR : 0,62 ; IC 95 % (0,29-1,33)). Dans l'étude Rocket AF, qui a évalué une population plus jeune (âge moyen : 73 ans), des taux similaires d'hémorragies ont été observés par rapport aux AVK (critère primaire de safety, HR 1,03 ; IC 95 % (0,96-1,11).

Cette étude a le mérite d'avoir étudié une population très fragile constituée de patients très âgés, polypathologiques et polymédiqués en vie réelle et corrobore les données des essais randomisés. Cette étude confirme le bénéfice des anticoagulants oraux, et plus particulièrement du rivaroxaban. Ce bénéfice est même plus prononcé que chez les patients plus

jeunes des essais randomisés car ces patients très âgés sont à très haut risque thrombotique et ischémique. Les patients très âgés atteints de FANV soit ne sont pas anticoagulés ou ne reçoivent pas un traitement approprié.

L'étude SAFIR-AC est la première étude observationnelle prospective chez ce type de patients traités par rivaroxaban. Elle complète les données de l'étude Rocket AF de phase III et confirme que le rivaroxaban peut être utilisé chez les patients gériatriques très âgés. De nombreuses précautions sont recommandées pour optimiser l'utilisation des AODs chez les patients âgés (Tableau 3).

TABEAU 3. Comment optimiser l'utilisation des AODs chez les patients âgés ?

Ne pas surestimer les bénéfices de l'aspirine	L'aspirine ne constitue pas une alternative appropriée à l'anticoagulation pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux dans la FA
Réduire les risques d'hémorragie	Maîtriser l'hypertension Éviter les traitements concomitants qui augmentent les saignements (par exemple, les antiplaquet-taires et les AINS)
Éviter l'anticoagulation chez certains patients	Risque inacceptable d'hémorragie : Saignement majeur récurrent, Antécédent d'hémorragie majeure chez des patients considérés comme présentant un risque inacceptable d'hémorragie récurrente en cas de reprise du traitement (Exemple : hémorragie intracrânienne chez les patients atteints d'angiopathie amyloïde)
Co-traitement avec des agents antiplaquet-taires : est-ce nécessaire et justifié ?	Réévaluer les indications de la bithérapie antithrombotique (agent antiplaquet-taire +AOD)
Choisir l'AOD approprié	En choisissant parmi les AODs, prendre en compte le potentiel d'interactions médicamenteuses, la commodité du dosage, l'efficacité et la sécurité ainsi que les caractéristiques et les préférences des patients. Les quatre AODs disponibles offrent tous des avantages importants en termes de commodité et de sécurité par rapport à la warfarine.
Éviter la sous-utilisation / la mauvaise adhérence	Les comorbidités (par exemple, l'IRC et les troubles cognitifs), la fragilité, la polypharmacie et des antécédents de chutes contribuent également à la sous-utilisation des anticoagulants chez les patients âgés.
Maximiser l'adhérence	Faire participer le patient et ses soignants à la décision de débiter l'anticoagulation, fournir des informations sur les bénéfices et les risques de l'anticoagulothérapie, et vérifier l'observance à chaque visite de suivi
Gestion adéquate de l'interruption temporaire de l'anticoagulation	Interruption des AODs pendant 2 à 3 demi-vies avant les interventions associées à un risque d'hémorragie faible ou modéré et pendant 4 à 5 demi-vies avant les interventions associées à un risque d'hémorragie élevé. Reprise du traitement anticoagulant le lendemain de l'intervention si absence de risque hémorragique persistant
Redémarrer l'anticoagulant après un saignement important	La reprise de l'anticoagulation peut protéger contre le risque d'événements thrombotiques après une hémorragie gastro-intestinale importante

RIVAROXABAN ET INSUFFISANCE RÉNALE SÉVÈRE

On estime que 30 % des patients en FANV présentent une insuffisance rénale chronique (IRC). Par ailleurs, 10 à 20 % des patients en IRC sont en FANV versus 1 à 5 % de la population générale. La FANV et l'IRC partagent de nombreux facteurs de risque et s'entretiennent mutuellement. Le risque hémorragique est classiquement doublé chez le patient en IRC et 3 à 10 fois plus élevé chez le patient en hémodialyse par rapport à la population générale. Pour ce qui est du risque thrombotique, les patients dialysés en FA courent un risque 3 fois plus élevé de développer un AVC ischémique (10 % des patients dialysés en FA sont

hospitalisés annuellement pour AVC ischémique).

Malgré ces données, de nombreux patients dialysés en FANV ne sont pas anticoagulés. En outre, l'anticoagulation par AVK se révèle problématique chez les patients en IRC avec seules 45 % des valeurs d'INR obtenues chez les patients en IRC étant dans le range thérapeutique. Dans ce contexte, on peut certainement s'interroger sur la place des AODs pour les patients en IRC.

Pour ce qui est de la pharmacocinétique, l'élimination rénale des AODs est de 80 % (Dabigatran Etxilate) et comprise entre 25-35 % pour les agents ciblant le facteur Xa. Elle est de 33 % pour le rivaroxaban. La

demi-vie du rivaroxaban de 8.3 heures (clearance de créatinine > 80 ml/min) s'allonge tout au plus à 9.5 heures en cas d'IR sévère (clearance de la créatinine < 30 ml/min). L'aire sous la courbe, témoin de

l'exposition du patient, double en cas d'insuffisance rénale sévère (4), alors qu'elle augmente d'un facteur 6 pour le Dabigatran Etexilate dans les mêmes circonstances (Tableau 4).

TABEAU 4. Utilisation des AODs dans l'IRC

	Clairance rénale	Posologies		Approbation de la FDA pour l'utilisation des AODs dans le FANV		
	% élimination rénale	Posologie standard	Posologie réduite	Population générale	CI Créat : 15-50 ml/min	Dialyse
Apixaban	25	5 mg 2x/J	2.5 mg 2x/J	x	x	x
Rivaroxaban	33	20 mg 1x/J	15 mg 1x/J	x	x	x
Dabigatran	80	150 mg 2x/J	75-110 mg 2x/J	x	x	
Edoxaban	35	60 mg 1x/J	30 mg 1x/J	x	x	

Bien que les essais pivots qui ont conduit à l'utilisation des AODs pour la FA dans la population générale n'aient pas inclus de patients avec une ClCr < 30 ml/min, l'analyse post hoc de ces études et des données pharmacocinétiques a conduit à l'approbation des AODs dans l'IRC. La FDA et l'EMA ont approuvé l'Apixaban, le Rivaroxaban, le Dabigatran et l'Edoxaban chez les patients atteints d'IRC de stade I-III. Bien que ces quatre médicaments soient actuellement approuvés dans une certaine mesure pour les patients souffrant d'IRC, l'apixaban et le rivaroxaban sont également les deux seuls AODs dont la FDA a approuvé les recommandations de dosage pour les patients en hémodialyse. L'EMA a toutefois recommandé de ne pas utiliser l'un ou l'autre de ces médicaments chez les patients en hémodialyse.

Les essais cliniques de phase III ont exclu les patients avec IRC (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Diverses analyses post-hoc de ces études ont abouti à l'approbation de l'utilisation des AODs chez les patients avec IRC, y compris en dialyse par la FDA aux USA, du moins pour l'Eliquis et le rivaroxaban.

Une étude belge a bien démontré que chez les patients dialysés sans fonction rénale résiduelle, l'exposition à une dose réduite de 10 mg est semblable à celle d'une posologie de 20 mg chez des sujets sains sans insuffisance rénale, sans évidence d'une accumulation en cas d'exposition répétée (5).

BÉNÉFICES DU RIVAROXABAN CHEZ LES PATIENTS AVEC IRC EN FANV

Les données ci-dessus sont encourageantes pour promouvoir l'utilisation du rivaroxaban parmi les patients avec IRC, y compris dialysés. C'est dans ce sens que plaide une vaste étude ayant inclus 1896 patients sous rivaroxaban (38,7% ont reçu une dose <20 mg/j) et 4848 sous AVK, 88 % des patients inclus ayant une IRC de stade 5 ou étant en hémodialyse. Le rivaroxaban n'a pas réduit de manière significative les accidents vasculaires cérébraux, les embolies systémiques (HR = 0,55, 95 % IC = 0,27-1,10) ou les accidents vasculaires ischémiques (HR = 0,67, 95 % IC = 0,30-1,50) seuls, mais son utilisation était associée à une réduction significative de 32 % (95 % IC = 1-53 %) du risque de saignement majeur par rapport aux AVKs.

Cette étude suggère que pour les patients avec FANV avec une IRC de stade 4 ou 5 ou bénéficiant d'une hémodialyse, le recours au rivaroxaban semble associé à une réduction significative des hémorragies majeures par rapport à la warfarine (6). En Belgique toutefois,

l'utilisation du rivaroxaban dans ce contexte se fait hors autorisation de mise sur le marché (AMM) (off-label use).

EFFET NÉPHROPROTECTEUR DU RIVAROXABAN

Le déclin de la fonction rénale est fréquent chez les patients atteints de FANV traités par des anticoagulants oraux. Les AVKs peuvent entraîner ou aggraver une néphropathie en favorisant les calcifications rénovasculaires, un effet lié à l'inhibition des certaines métalloprotéinases dépendantes de la vitamine K et impliquées dans le remodelage vasculaire. Les AODs pourraient être potentiellement protecteurs car ils inhibent le facteur Xa et la thrombine, deux facteurs dont il a été démontré qu'ils sont associés à l'inflammation vasculaire.

L'effet néphroprotecteur des AODs a été évalué dans une vaste étude publiée en 2017. En utilisant une importante base de données administratives américaine, 9769 patients avec FANV ont été identifiés. Tous avaient débuté un traitement anticoagulant entre le 1er octobre 2010 et le 30 avril 2016 par un AOD ou un AVK. Le risque cumulé au bout de 2 ans d'altération de la fonction rénale (réduction de la clairance, doublement de la créatinine sérique, insuffisance rénale aiguë) était moindre pour les patients sous AODs par rapport à ceux sous AVKs. En comparant chaque AOD avec la warfarine, il a été mis en évidence que rivaroxaban est associé à des risques plus faibles de diminution de ≥ 30% du degré de filtration glomérulaire, de doublement de la créatinine sérique et d'insuffisance rénale aiguë. Même si le déclin de la fonction rénale est fréquent chez les patients atteints de FANV traités par des anticoagulants oraux, les AODs dont le rivaroxaban semblent associés à un risque plus faible d'effets

indésirables sur la fonction rénale que la warfarine (7).

Dans l'étude RELOADED comparant 22339 traités par rivaroxaban (5121 présentant des problèmes rénaux) et 23552 patients sous AVK (7289 avaient une maladie rénale) suivis pendant 1.1 an, le rivaroxaban a réduit le risque de développement d'insuffisance rénale terminale et de dialyse par près de deux tiers pour la population globale (HR 0,34 (0,23 ; 0,51)) et par près de trois quarts pour les patients avec insuffisance rénale (HR 0,27 (0,16 ; 0,43)) (8). Ces données plaident en faveur d'un effet bénéfique des AODs qui préservent la fonction rénale par rapport aux AVKs.

Sur base de ces données, les guidelines mentionnent explicitement qu'à long terme les AODs (dont le rivaroxaban et le Dabigatran Etxilate) sont associés à un moindre risque d'effet délétère pour les reins que les AVKs parmi les patients en FANV (9)

RIVAROXABAN ET VITAMINE K CHEZ LES PATIENTS HÉMODIALYSÉS

Les AVKs ont été incriminés comme cause probable de calcifications vasculaires accélérées chez les patients en hémodialyse. Une carence fonctionnelle en vitamine K pourrait contribuer à leur susceptibilité à ces calcifications. L'effet du statut de la vitamine K sur la progression des calcifications vasculaires a été étudié parmi 132 patients en hémodialyse souffrant de FANV (10). Les patients ont été randomisés entre AVK avec un INR cible de 2-3, rivaroxaban 10 mg par jour, ou rivaroxaban 10 mg par jour plus vitamine K2 2000 µg trois fois par semaine pendant 18 mois. Les niveaux systémiques de dp-ucMGP (desphospho-uncarboxylated Matrix Gla Protein) ont été quantifiés pour évaluer le statut vasculaire en vitamine K de même que la charge en calcium de l'aorte. Le dp-ucMGP de base était très élevé dans tous les groupes. L'initiation ou la poursuite des AVKs a encore augmenté le dp-ucMGP, alors que les niveaux ont diminué dans le groupe rivaroxaban et dans une plus large mesure dans le groupe rivaroxaban+vitamine K2, mais sont restés néanmoins élevés. Les changements des calcifications des artères coronaires, de l'aorte thoracique et des valves cardiaques n'étaient pas significativement différents entre les groupes de traitement. Les taux de mortalité, d'accidents vasculaires cérébraux et d'événements cardiovasculaires n'étaient pas différents entre les groupes. La fréquence des hémorragies n'était pas significativement différente, à l'exception d'un nombre plus faible d'épisodes d'hémorragies majeures et potentiellement mortelles dans les bras Rivaroxaban par rapport au bras AVK.

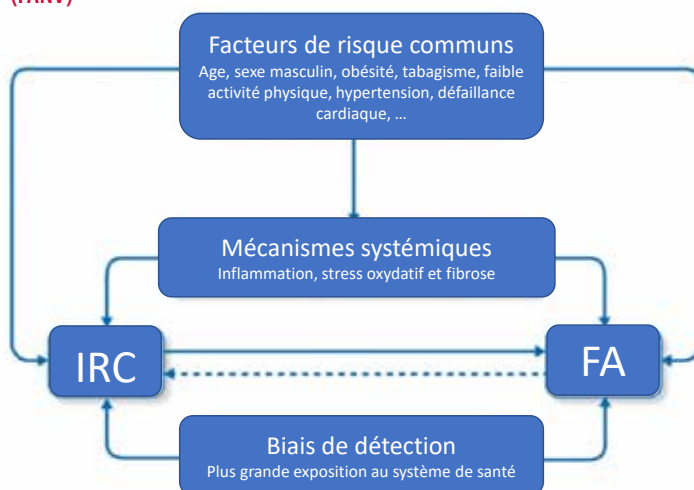
En conclusion, l'interruption de la prise d'AVK et des doses élevées de vitamine K2 améliorent le statut en vitamine K chez les patients sous hémodialyse, mais n'ont pas d'effet favorable significatif sur la progression

des calcifications vasculaires. Les complications hémorragiques graves sont moins fréquentes sous Rivaroxaban que sous AVK.

BÉNÉFICES DU RIVAROXABAN CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES EN FA

La prévalence de la FANV et du diabète sucré sont en augmentation, et ces deux affections sont souvent associées (Figure 2). De plus, le diabète sucré est un facteur de risque indépendant d'accident vasculaire cérébral chez les patients en FANV. Il était dès lors logique d'évaluer la sécurité et l'efficacité du rivaroxaban par rapport à la warfarine chez les patients souffrant de FANV et de diabète sucré dans une analyse secondaire pré-spécifiée de l'essai ROCKET-AF.

FIGURE 2. Interrelation entre les facteurs de risque de l'insuffisance rénale chronique (IRC) et la fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV)



Les 5 695 patients atteints de diabète (40 %) identifiés dans l'étude ROCKET-AF étaient plus jeunes, plus obèses et souffraient de FANV plus persistante. Moins nombreux étaient ceux qui avaient déjà présenté un accident vasculaire cérébral (le score CHADS2 comprend le diabète et l'accident vasculaire cérébral). L'efficacité relative du rivaroxaban et de la warfarine était similaire chez les patients atteints de diabète de type 2 (1,74 contre 2,14/100 patients-années, rapport de risque [HR] 0,82) et chez les patients sans diabète de type 2 (2,12 contre 2,32/100 patients-années, HR 0,92) (interaction P = 0,53). La sécurité du rivaroxaban par rapport à la warfarine en ce qui concerne les complications hémorragiques était indépendante du statut diabétique.

Des analyses exploratoires ajustées ont suggéré des taux d'accidents vasculaires cérébraux, de mortalité vasculaire et d'infarctus du myocarde 1,3, 1,5 et 1,9 fois plus élevés sur deux ans chez les patients atteints de diabète (11). Une réduction significative de près de 20 % de la mortalité cardiovasculaire a été mise en évidence chez les patients diabétiques en FANV traités par

rivaroxaban (2.83 décès/100 patient-années) versus ceux traités par warfarine (3.65 décès/100 patients-années) (HR (95% CI) : 0.8 (0.64-0.99).

L'efficacité et la sécurité relatives du rivaroxaban par rapport à la warfarine étaient similaires chez les patients avec et sans diabète, ce qui plaide en faveur de l'utilisation du rivaroxaban comme alternative à la warfarine chez les patients diabétiques atteints de FANV.

RIVAROXABAN ET RISQUE RÉDUIT DE FRACTURE OSSEUSE

Les antagonistes de la vitamine K peuvent contribuer à réduire la densité osseuse en diminuant les taux d'ostéocalcine et en inhibant les protéines de la matrice osseuse, ce qui pourrait augmenter le risque d'ostéoporose et de fractures. En utilisant les bases de données de demandes administratives chez des patients atteints de FA non valvulaire de 2010 à 2015, 167275 nouveaux utilisateurs d'anticoagulation orale ont été identifiés et inclus. Ils avaient un âge moyen de 68,9 ans et étaient majoritairement de sexe masculin (62 %). Ont été pris en compte fractures de la hanche (en hospitalisation), les fractures nécessitant une hospitalisation et toutes les fractures (en hospitalisation et en consultation externe). La warfarine était l'anticoagulant le plus courant (n=82 625), suivie du rivaroxaban (n=35 252), du dabigatran (n=31 647) et de l'apixaban (n=17 751). Les patients sous AOD en tant que groupe, comparés aux VKA, avaient un risque plus faible de toutes les fractures (HR, 0,93 ; 95% CI, 0,88-0,98) et des fractures nécessitant une hospitalisation (HR, 0,87 ; 95% CI, 0,79-0,96), mais pas des fractures de la hanche nécessitant une hospitalisation (HR, 0,91 [0,78-1,07]). Lorsque chaque AOD a été comparé individuellement à la warfarine, le rivaroxaban et l'apixaban présentaient tous deux un risque plus faible de fractures nécessitant une hospitalisation et de toutes les fractures. Une analyse appariée a ensuite été effectuée, comparant l'apixaban au rivaroxaban et l'apixaban au dabigatran, et n'a documenté aucune différence significative pour aucun des résultats de la fracture (12).

Même si cet effet osseux est modeste, il doit être pris en compte et pousser à privilégier un AOD plutôt que les AVKs chez les patients ostéoporotiques.

BITHÉRAPIE ANTITHROMBOTIQUE (AAS ET RIVAROXABAN) ET PRÉVENTION TERTIAIRE DES ACCIDENTS CARDIOVASCULAIRES ARTÉRIELS

L'administration d'AAS en prévention cardiovasculaire dite secondaire (documentation de lésions vasculaires d'artériosclérose) et tertiaire (post événement cardiovasculaire) est recommandée depuis de nombreuses années, initialement à la dose

de 75 à 150 mg/j, sur base des preuves apportées par les publications de l'«Antithrombotic Trialists Collaboration» plus récemment à une dose faible de 75 à 100 mg/j.

Dans le décours d'un accident vasculaire aigu, notamment coronarien, une bithérapie antiplaquettaire (aspirine et un agent ciblant le récepteur plaquettaire à l'ADP – P2Y12 / Clopidogrel – Prasugrel ou Ticagrelor) est recommandée pour une durée variable. Cette durée est prolongée parmi les patients à haut risque de récurrence thrombotique et dont le risque hémorragique est acceptable.

Même si les plaquettes sanguines jouent un rôle majeur dans la formation de caillots artériels, la coagulation est elle aussi impliquée suite à la libération de facteur tissulaire qui active la coagulation sanguine en générant du FXa et de la thrombine qui convertit le fibrinogène en fibrine, constituant important des thrombi, y compris artériels. Plusieurs études ont antérieurement démontré un effet antithrombotique artériels des AVKs utilisés seuls ou en associant avec des agents antiplaquettaires au prix toutefois d'un risque hémorragique majoré. Ces données ont stimulé de nombreuses études visant à explorer le rôle des AODs dans les thromboses artérielles, notamment dans la prise en charge du syndrome coronarien aigu (Tableau 5).

C'est toutefois par une vaste étude ayant évalué le rivaroxaban à petite dose en association avec l'aspirine en prévention secondaire et tertiaire des thromboses artérielles que se distingue le rivaroxaban. L'étude COMPASS a montré l'intérêt en termes de prévention d'un critère composite (décès cardiovasculaire, AVC ou infarctus du myocarde) d'une association de rivaroxaban à faible dose (2 x 2,5 mg par jour) à de l'aspirine à enrobage gastrique (100 mg/j par jour) versus aspirine seule chez des sujets ayant une pathologie coronarienne ou une artériopathie périphérique stable, avec fréquemment d'autres risques cardiovasculaires (HTA, diabète, hypercholestérolémie), généralement polymédiqués, âgés (moyenne de 68,2 ans). Cet effet est obtenu au prix d'une augmentation du risque d'hémorragie majeure. La prise de rivaroxaban seul (2 x 5 mg/j) n'a pas apporté de meilleurs résultats cardiovasculaires que l'aspirine tout en provoquant davantage d'événements hémorragiques majeurs (13,14). L'identification des patients tirant le plus grand bénéfice de cette association s'impose comme une démarche importante. Il a été démontré que le rapport bénéfice / risque est d'autant plus élevé que le nombre de lits vasculaires artériels atteints est élevé et est associé à des co-morbidités. Les patients qui tirent le plus grand bénéfice de cette association ont plus de 2 lits vasculaires artériels atteints, des antécédents de défaillance cardiaque, une insuffisance rénale (filtration glomérulaire < 60 ml/min) ou un diabète(15,16).

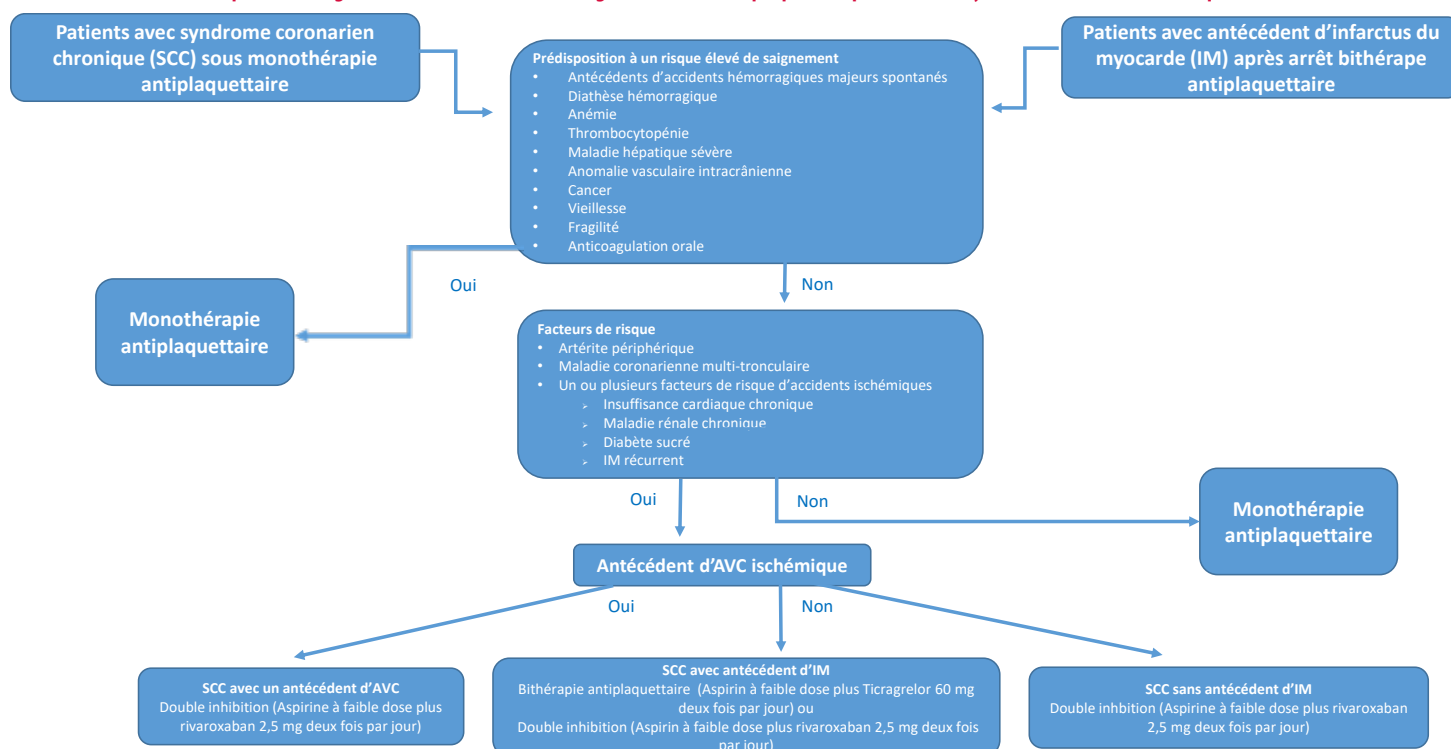
TABEAU 5. Etudes cliniques évaluant les associations d'agent(s) antiplaquettaire(s) et du Rivaroxaban parmi les patients avec maladie coronarienne et artérite des membres inférieurs (Référence 19)

Etude Clinique	Population de patients	Bras de Traitement	Résultats
ATLAS ACS TIMI 46	Patients avec angor instable récent, NSTEMI ou STEMI (N = 3491)	Rivaroxaban 5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg 1x/J plus traitement antiplaquettaire standard vs placebo plus traitement antiplaquettaire standard	Le Rivaroxaban ajouté à un traitement antiplaquettaire standard a entraîné une augmentation dose-dépendante des événements hémorragiques et une réduction des événements ischémiques, même avec la dose la plus faible
ATLAS ACS 2-TIMI 51	Patients avec angor instable récent, NSTEMI ou STEMI (N = 15526)	Rivaroxaban 2,5 mg 2x/J plus traitement antiplaquettaire standard vs Rivaroxaban 5 mg 2x/J plus traitement antiplaquettaire standard vs placebo plus traitement antiplaquettaire standard	Les deux doses de Rivaroxaban (2.5 mg ou 5 mg 2x/J) ont réduit le risque du critère composite de décès CV, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral, avec une augmentation des saignements majeurs et d'hémorragie intracrânienne mais pas des saignements avec fatalité La dose de 2,5 mg 2x/J était associée à moins d'événements hémorragiques mortels que la dose de 5 mg 2x/J
GEMINI ACS 1	Patients avec angor instable, NSTEMI ou STEMI (N = 3037)	Rivaroxaban 2,5 mg 2x/J plus un inhibiteur de P2Y ₁₂ vs aspirine plus inhibiteur de P2Y ₁₂	Le Rivaroxaban 2,5 mg 2x/J plus un inhibiteur de P2Y ₁₂ a entraîné un risque similaire de saignement clinique-ment significatif que l'aspirine plus un inhibiteur P2Y ₁₂
COMPASS	Patients atteints de coronaropathie chronique et d'artérite des membres inférieurs (N = 27395)	Rivaroxaban 2.5 mg 2x/J plus aspirine vs. rivaroxaban 5 mg 2x/J vs. aspirine	Le Rivaroxaban 2.5 mg 2x/J plus aspirine a réduit significativement le risque d'événements CV par rapport à l'aspirine ou au Rivaroxaban seul et a augmenté le risque d'hémorragie majeure. Cependant, les saignements mortels ou le nombre d'hémorragies intracrâniennes n'ont pas augmenté de manière significative
VOYAGER PAD	Patients avec artérite des membres inférieurs symptomatique et bénéficiant d'une revascularisation	Rivaroxaban 2,5 mg 2x/J plus aspirine vs aspirine	Rivaroxaban 2,5 mg 2x/J plus aspirine réduit de manière significative le risque d'événements indésirables majeurs cardiovasculaires et ischémiques des membres et n'a pas augmenté significativement le risque d'hémorragie majeure par rapport à l'aspirine

Sur base de ces données, la Société Européenne de Cardiologie recommande pour la prévention secondaire à long terme l'ajout d'un second médicament antithrombotique (rivaroxaban 2.5 mg 2x/J) à l'aspirine chez les patients avec un risque

élevé (IIa) ou modérément accru (IIb) d'événements ischémiques et sans risque élevé d'hémorragie (17). Des articles de revue récents fournissent d'excellentes synthèses à propos du rationnel et des modalités de bithérapie antithrombotique (18,19) (Figure 3).

FIGURE 3. Proposition d'algorithme de sélection de stratégie antithrombotique pour les patients avec syndrome coronarien chronique (Référence 18)



RIVAROXABAN ET ARTÉRITE DES MEMBRES INFÉRIEURS REVASCULARISÉE

Les patients avec artérite de jambes ayant été revascularisés sont à haut risque d'événements cardiovasculaires (ischémies aiguës, amputations majeures et événements cardio-vasculaires fatals ou non). La prise en charge antithrombotique se révèle problématique. Aucun bénéfice n'a été démontré en post-revascularisation avec les différents schémas thérapeutiques testés (AVKs, association AVK-antiplaquettaire, association d'antiplaquettaires). De plus, ces schémas thérapeutiques majorent le risque hémorragique. Ces données suggèrent l'opportunité d'évaluer la place des AODs dans cette indication.

L'étude VOYAGER PAD est un essai en double aveugle avec un suivi médian de 28 mois, ayant inclus 6564 patients avec artérite des membres inférieurs revascularisés qui ont été randomisés pour recevoir du rivaroxaban (2,5 mg x 2/j) plus aspirine ou un placebo plus aspirine. Les patients étaient inclus au 10ème jour d'une revascularisation sous inguinale fonctionnelle avec stratification selon le type de revascularisation réalisée (chirurgicale, endovasculaire ou hybride), et la prise concomitante de clopidogrel dans la strate revascularisation endovasculaire ou hybride (20).

Le critère primaire d'efficacité était composite et évaluait l'incidence cumulée à 3 ans de : ischémie aiguë de membre inférieur, amputation majeure de cause vasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, mortalité cardio-vasculaire. La tolérance était jugée sur la survenue d'un saignement majeur selon la classification TIMI

(critère principal) ou ISTH (critère secondaire).

Les principales caractéristiques des 6364 patients inclus étaient : âge médian = 67 ans, proportion de femmes = 26%, index de pression systolique médian = 0.56, tabagisme actif = 35%, diabète = 40%, hypertension artérielle = 81%, débit de filtration glomérulaire < 60 ml/mn/1.73m² = 20%, statine = 80%, bloqueur du système rénine angiotensine = 63%, antécédent coronaire = 31%, antécédent d'IDM = 11%. L'artérite était évoluée puisque 36% des patients avaient un antécédent de revascularisation des membres inférieurs, 6% un antécédent d'amputation et 30 % un antécédent d'ischémie critique chronique. Un tiers des patients ont été traités par chirurgie conventionnelle (35%) et 2/3 par technique endovasculaire ou hybride (65%). Il faut noter que près d'un quart des patients étaient au stade d'ischémie critique chronique (23%). Le suivi médian était de 28 mois. Le taux de perdus de vue était de 0.09 % dans les 2 groupes.

Le nombre d'événements ischémiques majeurs (critère primaire incluant ischémie aiguë et amputation majeure de membre) était significativement moindre dans le groupe rivaroxaban. Le principal critère d'efficacité est en effet noté chez 508/3286 sous rivaroxaban et 584/3278 sous placebo, soit des incidences à 3 ans de 17,3 % vs. 19,9 % respectivement (HR 0,85, IC 95 %, 0,76-0,96; p = 0,009). En revanche, le risque hémorragique était significativement plus élevé dans le groupe rivaroxaban. Des saignements majeurs TIMI sont notés chez 62 patients sous rivaroxaban vs. 44 patients sous placebo (2,65 % et 1,87 %; HR 1,43; IC9 5% 0,97-2,10; p = 0,07), et les

saignements majeurs selon l'ISTH chez 140 vs. 100 patients respectivement (5,94 % et 4,06 %; HR 1,42; IC 95 % 1,10-1,84; $p = 0,007$). Aucune différence n'a été mise en évidence pour les hémorragies intracrâniennes ou fatales.

Ainsi chez les patients avec artérite des membres inférieurs à haut risque ayant bénéficié d'une revascularisation, l'association rivaroxaban + aspirine réduit, par rapport à aspirine seule, le nombre d'amputations, d'infarctus du myocarde, d'AVC ischémique et de décès cardiovasculaires au prix d'un risque d'hémorragie majoré (pas intracrânienne ou fatale).

RIVAROXABAN ET TRAITEMENT DE LA MTEV CHEZ LE PATIENT CANCÉREUX

La maladie thrombo-embolique veineuse est indissociable des affections cancéreuses dont elle représente une manifestation révélatrice ou une complication fréquente. Même si les HBPMs se sont imposées comme des agents antithrombotiques préventifs ou curatifs de premier plan, leurs faiblesses ne sont pas négligeables et ont motivé de multiples initiatives pour valider les AODs comme alternatives antithrombotiques pour les patients cancéreux avec MTEV.

C'est dans cet environnement que s'inscrit l'étude SELECT-D. Cet essai multicentrique randomisé, ouvert et prospectif a randomisé 406 patients avec cancer et MTEV symptomatique/incidentelle pour recevoir du rivaroxaban (15 mg deux fois par jour pour 3 semaines puis 20 mg une fois par jour) versus la daltéparine (200 UI/kg par jour pendant 1 mois, puis 150 UI/kg par jour) pendant 6 mois. Plus de 95% des patients des deux bras présentaient une tumeur maligne solide, 58 % une maladie métastatique et environ 70 % recevaient actuellement un traitement contre le cancer. Cette étude a montré une réduction statistiquement significative du résultat primaire de la MTEV récurrente à 6 mois dans le bras du rivaroxaban par rapport à la daltéparine (4,0% contre 9,0%, respectivement, HR 0,43, 95% CI 0,19-0,99). Les hémorragies majeures étaient plus importantes avec le rivaroxaban qu'avec la daltéparine (5,4 % contre 3,0 %, respectivement), mais pas statistiquement significatives (HR 1,83, 95 % IC 0,68-4,96). Les hémorragies pertinentes mais non majeurs étaient pour leur part plus fréquentes dans le bras du rivaroxaban, 12,3 %, contre 3,4 % avec la daltéparine (HR 3,76, 95 % IC 1,63-8,69). Les deux principaux types de cancer qui étaient associés aux saignements pertinents mais non majeurs dans le bras rivaroxaban étaient les cancers de la vessie et le colorectaux. La survie pendant la période de traitement de six mois était plus élevée dans le groupe traité au rivaroxaban, soit 75 %. (95 % IC 69 % -81 %) par rapport à la daltéparine, 70 % (95 % IC 63 % -76 %).

L'essai SELECT-D a montré que le rivaroxaban était plus

efficace pour prévenir la MTEV récurrente parmi des patients avec cancer actif que la daltéparine au prix d'une augmentation des saignements (21).

RIVAROXABAN ET PROPHYLAXIE DE LA MTEV CHEZ DES PATIENTS AMBULATOIRES ATTEINTS DE CANCER.

Si la prophylaxie antithrombotique est souvent prescrite pour une courte durée en post-hospitalisation ou chirurgie chez patients souffrant d'un cancer, son bénéfice absolu pour une couverture à plus long terme serait plus faible. Des études ont cependant suggéré que cette prévention serait intéressante chez les patients ayant un score Khorana ≥ 3 , mais le bénéfice pour un score de 2 semble moins probant.

L'étude de phase III en double aveugle CASSINI a évalué l'intérêt du rivaroxaban 10 mg/j dans la prophylaxie de la MTEV chez 1080 patients ambulatoires atteints de cancer. Leur âge médian était de 66 ans et 57 % étaient des hommes. Seuls les individus ayant un score Khorana ≥ 2 à l'inclusion (côté entre 0 et 6, les scores les plus élevés indiquant un risque plus élevé) étaient inclus dans l'étude (22).

Le critère composite principal d'évaluation était constitué de la survenue objectivement confirmée d'une thrombose veineuse profonde proximale sur un membre inférieur ou symptomatique sur membre supérieur ou distale sur membre inférieur, ou d'une embolie pulmonaire, ou du décès suite à une thrombose veineuse profonde. Le cancer le plus fréquent des patients inclus était le cancer pancréatique (32,6%). Au total, 54,5% de l'ensemble de la population ayant une tumeur solide avait une maladie métastatique. La durée moyenne du traitement était de 4,3 mois, et au total, 43,7% et 50,2% des sujets respectivement sous rivaroxaban et placebo ont arrêté prématurément l'étude pour des raisons similaires dans les deux groupes.

Sur les 180 jours de suivi, le critère composite principal d'évaluation a concerné 6% des patients sous rivaroxaban et 8,8% de ceux sous placebo, soit un hazard ratio (HR) de 0,66 [0,40-1,09], ($p=0,10$). Les analyses portant uniquement sur la période de traitement montrent que le critère principal d'évaluation était survenu chez 2,6% des sujets sous rivaroxaban et 6,4% de ceux sous placebo (HR 0,40 [0,20, 0,80]).

Au cours des 180 jours de suivi, 20,0% des individus sous rivaroxaban et 23,8% sous placebo sont décédés (HR 0,83 [0,62-1,11]). Des saignements non majeurs sont survenus chez 2,7% des patients sous rivaroxaban et 2,0% de ceux sous placebo (HR 1,34 [à 0,4-3,32]). Des saignements majeurs ont été notifiés chez 2,0% ($n=8$) des patients sous rivaroxaban et 1,0% ($n=4$) de ceux sous placebo, sans différence significative de risque : HR de 1,96 [0,59-6,49]. Les saignements majeurs d'origine gastro-intestinale étaient les plus fréquents (8 patients).

Il faut noter qu'un fort taux de sujets a arrêté prématurément l'étude et que la mise en œuvre de la thromboprophylaxie ne semble pas avoir modifié la survie globale.

Les résultats obtenus par l'étude CASSINI et la facilité d'administration du rivaroxaban devraient favoriser la prophylaxie antithrombotique ambulatoire des patients souffrant d'un cancer (23).

RIVAROXABAN ET MTEV CHEZ L'ENFANT

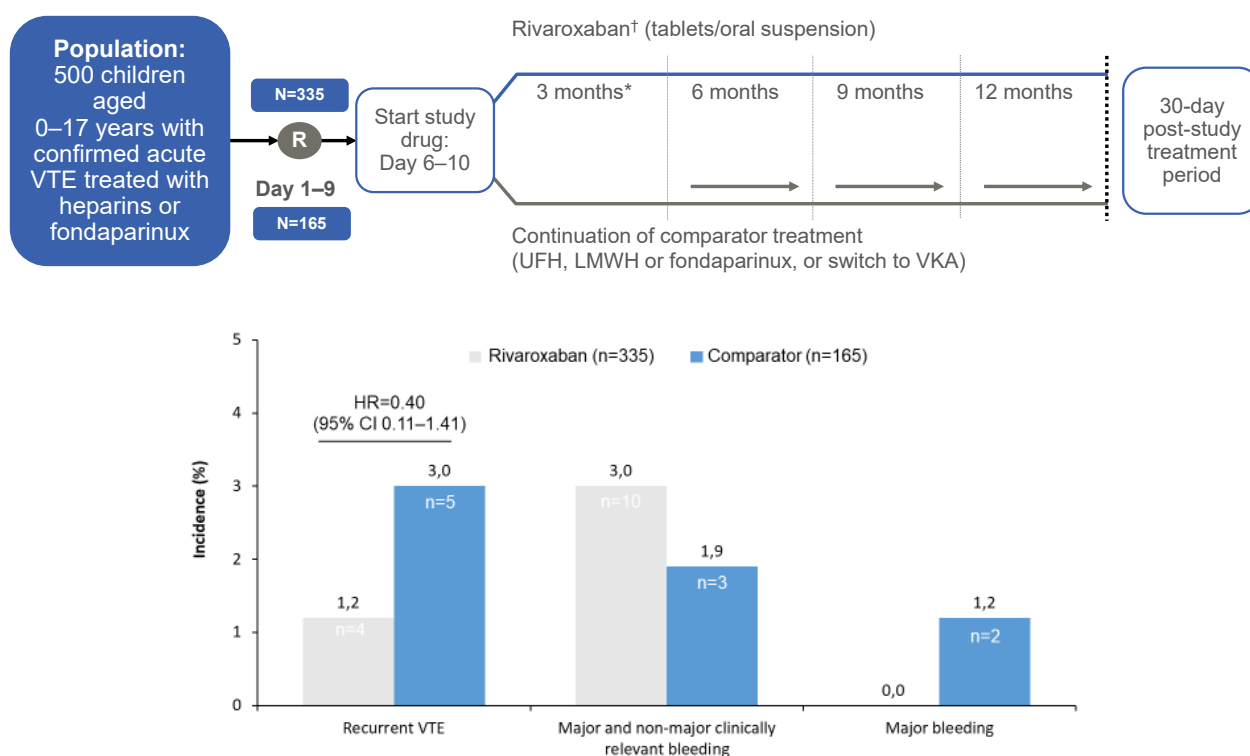
L'incidence de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) chez l'enfant est 20 à 100 fois moindre que chez l'adulte. Chez l'enfant, la physiopathologie de la thrombose, sa localisation anatomique et ses réponses pharmacologiques aux traitements anticoagulants diffèrent des adultes.

L'objectif de l'étude EINSTEIN-Junior était de comparer l'efficacité et l'innocuité des schémas

posologiques pédiatriques de rivaroxaban ajustés au poids corporel avec ceux des anticoagulants standards chez les enfants atteints de MTEV aigüe ayant reçu au moins 5 jours de traitement par héparine (24) (Figure 4).

Les enfants pouvaient être inclus dans cette étude de la naissance à l'âge de 17 ans s'ils présentaient une MTEV confirmée et qu'un traitement par héparine avait été initié. Après 5 à 9 jours d'anticoagulation avec de l'héparine non fractionnée, de l'héparine de bas poids moléculaire ou du fondaparinux, les enfants ont été randomisés pour recevoir des anticoagulants standards ou du rivaroxaban. Les enfants alloués au rivaroxaban ont reçu une dose équivalente à 20 mg pour l'adulte ajustée au poids corporel, administrée une fois par jour (pour des poids corporels ≥ 30 kg), deux fois par jour (pour des poids corporels de 12 à < 30 kg) ou trois fois par jour (pour des poids corporels < 12 kg).

FIGURE 4. Etude EINSTEIN JUNIOR. Essai ouvert et randomisé (2:1) visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du Rivaroxaban à une dose équivalente à 20 mg, ajustée en fonction du poids corporel, par rapport à la norme de soins chez les enfants atteints de MTEV aiguë (Référence 24)



Le rivaroxaban a été administré sous forme de comprimés pelliculés à libération immédiate disponibles en dosages de 5, 10, 15 ou 20 mg ou en suspension. La suspension a été fournie sous forme de granulés dans un flacon qui a dû être rempli d'eau à une concentration de 1 mg/ml. Les enfants du groupe des anticoagulants standards ont poursuivi le traitement par héparine ou sont passés à un antagoniste de la vitamine K, à la discrétion du clinicien. La période de traitement de l'étude était de

3 mois, à l'exception des enfants de moins de 2 ans qui avaient une MTEV liée au cathéter, pour lesquels la période de traitement était de 1 mois.

De novembre 2014 à septembre 2018, 500 enfants ont été inclus dont 25% avaient des thromboses en lien avec un cathéter. Les thromboses veineuses étaient non provoquées dans 11% des cas. Les thromboses étaient provoquées par un facteur de risque persistant dans 17% des cas et un facteur de risque transitoire dans 47% des cas. Les localisations

des thromboses veineuses étaient les suivantes : thromboses aux membres inférieurs dans 33% des cas, thromboses au niveau des veines cérébrales dans 23% et au niveau des artères pulmonaires dans 16% des cas.

Dans le groupe traitement standard, 64% des patients ont eu un traitement par héparine seul et 34% héparine puis AVK. Le suivi médian était de 91 jours pour les enfants avec une période de traitement de trois mois et de 31 jours pour les enfants avec une période de traitement d'un mois. Une récurrence symptomatique de MTEV est survenue dans 1% des cas dans le groupe rivaroxaban contre 3% dans le groupe anticoagulation standard. Il n'y a eu aucune MTEV fatale. 3% des patients du groupe rivaroxaban ont eu des épisodes de saignements cliniquement relevant, 2% dans le groupe contrôle ; le critère composite de récurrence de MTEV et de saignement majeur est survenu pour 1% des patients du groupe rivaroxaban et 4% des patients du groupe contrôle. Un enfant du groupe rivaroxaban est décédé du fait la progression de son cancer.

Dans cette étude, le traitement de la MTEV chez l'enfant avec des posologies ajustées aux poids a montré que les risques de récurrence thrombo-embolique et d'hémorragie significative étaient similaires au traitement anticoagulant standard. Il est possible que le traitement par rivaroxaban réduise davantage la masse thrombotique que le traitement standard.

Cette étude montre que le traitement par rivaroxaban à une posologie ajustée au poids n'occasionne pas de sur-risque de récurrence de MTEV ou d'hémorragie significative par rapport aux traitements anticoagulants classiques. A la différence des posologies adultes, où un traitement est commencé d'emblée à 15 mg 2 x par jour pendant trois semaines puis 20 mg/jour, dans cette étude pédiatrique le traitement de la phase aigüe était une héparinothérapie pendant 5 jours suivi d'un traitement par rivaroxaban à une posologie équivalente à 20 mg/jour pour un adulte.

Le rivaroxaban pourrait être une option pour traiter les thromboses veineuses de l'enfant selon une posologie adaptée au poids. L'utilisation du rivaroxaban éviterait ainsi les contrôles biologiques répétés comme les injections sous-cutanées.

LES CONTRE-INDICATIONS DU RIVAROXABAN

Alors que les sections précédentes de cet article témoignent du succès de la validation du rivaroxaban dans de nombreux contextes, plusieurs contre-

indications persistent qui sont d'ailleurs communes aux autres AODs.

Le rivaroxaban est contre-indiqué pour les patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique. Il en est de même pour les patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI) (25). Le traitement par rivaroxaban doit donc être interrompu chez les patients qui bénéficient d'un TAVI et être remplacé par un traitement conventionnel.

De même dans le syndrome anti-phospholipide, surtout si compliqué de thromboses artérielles, la contre-indication des AODs dont le rivaroxaban demeure formelle.

GESTION DU RISQUE HÉMORRAGIQUE ASSOCIÉ AU RIVAROXABAN

Le recours à tout agent anticoagulant (AVK, HBPM, AOD) est associé à un risque de complications hémorragiques. Ce risque doit toutefois être individualisé et confronté aux bénéfices antithrombotiques et aux risques hémorragiques associés aux autres anticoagulants. Il est globalement plus faible pour les AODs dont le rivaroxaban par rapports aux AVKs, à l'exception des complications hémorragiques digestives.

Il est important d'en tenir compte lors de l'initiation du traitement (anamnèse fouillée des antécédents digestifs, protection anti-acide gastrique, information du patient invité à être vigilant vis-à-vis de toute symptomatologie ou signe clinique suspects) et de son suivi.

A l'occasion de gestes invasifs associés à un risque hémorragique accru, le rivaroxaban doit être interrompu pour une période de 1 à 2 jours (rarement 3) sans bridging par HBPM. En post-procédure, le rivaroxaban ne doit pas être repris trop rapidement (>6 heures par rapport à la fin du geste) et éventuellement remplacé par une HBPM si une reprise précoce est jugée à risque.

En cas de complication hémorragique sous rivaroxaban, en fonction du délai par rapport à la dernière prise, de la posologie quotidienne, de la présence de comorbidités (IRC) ou de co-médications majorant le risque hémorragique, de la mesure de la concentration sanguine circulante faite dans de nombreux laboratoires de routine, le recours à un traitement de substitution par concentré de facteurs dépendants de la vitamine K (PCC/PPSB) sera envisagé (posologie de 25 IU/kg) (26). Ce traitement sera éventuellement répété en fonction du contrôle de l'hémorragie.

CONCLUSIONS

Les AODs ont révolutionné la prise en charge des affections thrombotiques. Par son spectre d'études originales, le rivaroxaban se démarque par une richesse d'études et de données qui ouvrent de nouveaux horizons pour le traitement et la prévention des affections thrombotiques tant artérielles que veineuses, éventuellement associées

à de multiples comorbidités, de la petite enfance aux âges les plus avancés (Tableau 6).

Compte tenu du risque hémorragique inhérent à l'utilisation des anticoagulants, le défi au quotidien est d'identifier les candidats qui tireront le plus grand bénéfice antithrombotique du rivaroxaban au prix du moindre risque hémorragique.

TABEAU 6. Recommandations posologiques du Rivaroxaban dans différentes affections thrombotiques

Indications	Schémas thérapeutiques / recommandations posologiques
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes atteints de coronaropathie ou d'artérite des membres inférieurs	Rivaroxaban 2,5 mg 2x/J coadministré avec de l'aspirine à petite dose (100 mg/J)
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes après un syndrome coronarien aigu avec des biomarqueurs élevés	Rivaroxaban 2,5 mg 2x/J, coadministré avec de l'aspirine seule ou avec de l'aspirine plus clopidogrel ou ticlopidine
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV	Rivaroxaban 20 mg 1x/J ou 15 mg/jour en cas d'insuffisance rénale
Prévention de la MTEV dans le décours d'une arthroplastie élective du genou ou de la hanche chez l'adulte	Rivaroxaban 10 mg 1x/J
Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes chez l'adulte	Rivaroxaban 15 mg 2x/J Jour 1-21 Rivaroxaban 20 mg 1x/J à partir du jour 22 Rivaroxaban 10 mg 1x/J après la fin d'au moins 6 mois de traitement pour la TVP (proximale) ou l'EP**. Chez certains patients une dose de 20 mg 1x/J sera poursuivie au long cours**.

*Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30 –49 ml/min.) ou sévère (15 –29 ml/min.), la posologie recommandée est de 15 mg 1x/J. Le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 15 –29 ml/min) et n'est pas recommandé chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 15 ml/min.

** La dose préventive au long cours après MTEV est de 10 mg 1x/J. Une dose de 20 mg 1x/J sera maintenue pour les patients avec MTEV et cancer actif, les patients avec thrombophilie complexe ou sévère, les patients ayant présenté un premier événement grave comme une EP massive, les patients ayant développé une récurrence de MTEV sous rivaroxaban 10 mg 1x/J

RÉFÉRENCES

- Bahri O, Roca F, Lechani T, Druessne L, Jouanny P, Serot JM *et al.* Underuse of oral anticoagulation for individuals with atrial fibrillation in a nursing home setting in France: comparisons of resident characteristics and physician attitude. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63(1):71-76.
- Patti G, Pecan L, Lucerna M, Huber K, Rohla M, Renda G *et al.* Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2019 ; 132(6):749-757.
- Coleman CI, Weeda ER, Nguyen E, Bunz TJ, Sood NA. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients 80+ years of age with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2018; 4(4):328-329.
- McCullough PA, Ball T, Cox KM, Assar MD. Use of Oral Anticoagulation in the Management of Atrial Fibrillation in Patients with ESRD: Pro. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11(11):2079-2084.
- De Vriese AS, Caluwe R, Bailleul E, De BD, Borrey D, Van VB *et al.* Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66(1):91-98.
- Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke AK *et al.* Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis. *Am J Med.* 2019; 132(9):1078-1083.
- Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA *et al.* Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(21):2621-2632.
- Bonnemeier H. Renal function worsening in factor-xa inhibitors vs phenprocoumon in patients with non-valvular atrial fibrillation and renal disease - insights from the RELOADED study. 2020. Ref Type: Online Source

9. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr. *et al.* 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2019; 16(8):e66-e93.
10. De Vriese AS, Caluwe R, Pyfferoen L, De BD, De BK, Delanote J *et al.* Multicenter Randomized Controlled Trial of Vitamin K Antagonist Replacement by Rivaroxaban with or without Vitamin K2 in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: the Valkyrie Study. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31(1):186-196.
11. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR *et al.* Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J*. 2015; 170(4):675-682.
12. Lutsey PL, Norby FL, Ensrud KE, MacLehose RF, Diem SJ, Chen LY *et al.* Association of Anticoagulant Therapy With Risk of Fracture Among Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2020; 180(2):245-253.
13. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O *et al.* Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(14):1319-1330.
14. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanis F *et al.* Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391(10117):205-218.
15. Anand D, Ray S, Bhargava S, Srivastava LM, Garg A, Gafoor I *et al.* Exploration of eosinopenia as a diagnostic parameter to differentiate sepsis from systemic inflammatory response syndrome: Results from an observational study. *Indian J Crit Care Med*. 2016; 20(5):285-290.
16. Hiatt WR, Hess CN, Bonaca MP. Heterogeneity of Risk and Benefit in Subgroups of COMPASS: Relatively Similar But Absolutely Different. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(25):3292-3294.
17. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020; 41(3):407-477.
18. Capodanno D, Bhatt DL, Eikelboom JW, Fox KAA, Geisler T, Michael GC *et al.* Dual-pathway inhibition for secondary and tertiary antithrombotic prevention in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17(4):242-257.
19. Weitz JI, Angiolillo DJ, Geisler T, Heitmeier S. Dual Pathway Inhibition for Vascular Protection in Patients with Atherosclerotic Disease: Rationale and Review of the Evidence. *Thromb Haemost*. 2020; 120(8):1147-1158.
20. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR *et al.* Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med*. 2020; 382(21):1994-2004.
21. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C *et al.* Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018; 36(20):2017-2023.
22. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T *et al.* Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(8):720-728.
23. Agnelli G. Direct Oral Anticoagulants for Thromboprophylaxis in Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(8):781-783.
24. Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeev I, Hege K *et al.* Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020; 7(1):e18-e27.
25. Dangas GD, Tijssen JGP, Wohrle J, Sondergaard L, Gilard M, Mollmann H *et al.* A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020; 382(2):120-129.
26. Cheung YW, Barco S, Mathot RAA, van den Dool EJ, Stroobants AK, Serlie MJ *et al.* Pharmacokinetics of dabigatran etexilate and rivaroxaban in patients with short bowel syndrome requiring parenteral nutrition: The PDER PAN study. *Thromb Res*. 2017; 160:76-82.

Conflits d'intérêt : l'auteur déclare avoir perçu de la Société Bayer des honoraires de consultance pour sa participation à des Advisory Boards, l'animation de conférences et la rédaction d'articles scientifiques.

CORRESPONDANCE

Pr. CÉDRIC HERMANS, MD, FRCP (LON, EDIN), PHD

Cliniques universitaires Saint-Luc

Service d'Hématologie

Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

Université catholique de Louvain (UCLouvain)

cedric.hermans@uclouvain.be ou hermans.cedric@gmail.com

orcid.org/0000-0001-5429-8437



Jusqu'à **2cp**
au petit-déjeuner¹

UNI DIAMICRON® 60mg

La force de l'expérience

pour les diabétiques de type 2

HbA1c²

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 à libération modifiée. 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 ½ 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 le(s) 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 ½ 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 sulfonyluréé 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 (coronopathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse). Il est recommandé de débuter 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 sulfonylurées, 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 sulfonylurées, 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 : contient du lactose. **INTERACTIONS* :** Risque d'hypoglycémie - contre-indiqué : miconazole, décongélateur : phénylbutazone, alcool ; précaution d'emploi : autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs-H2, IMAO, sulfamides, clarithromycine et AINS. Risque d'hyperglycémie - décongélateur : 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 : fluorquinolones. 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 sulfamides 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 cardiaque. 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 sulfamides 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 ictère 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 sulfamides hypoglycémiant, les effets indésirables suivants ont été observés : érythrocytopenie, agranulocytose, anémie hémolytique, pancytopenie, vascularite allergique, hyponatrémie, augmentation du taux des enzymes hépatiques, insuffisance hépatique (cholestase et ictère) voire hépatite qui ont régressé à l'arrêt du traitement ; seuls quelques cas on 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: adversedrugreactions@afmps-afgops.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 sulfonylurée 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 hémovasculaires 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 MARCHÉ :** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** 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 :** 10/04/2020.



LIPERCOSYL[®]

atorvastatine / perindopril arginine

BIPRESSIL[®]

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

TRIPLEXAM[®]

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



Respect de la chaîne du froid en médecine générale

Aurore Girard

Maintaining the cold chain in general medicine

Keeping vaccines requires maintaining the cold chain, which commonly exhibits weaknesses, even in more developed countries. However, the exposure of most vaccines to high temperatures results in some degree of degradation. Moreover, the freezing itself can cause an immediate vaccine degradation. In this context, the conservation of vaccines in the refrigerator at a constant temperature between 2 and 8 °C is a required framework for the general practitioner, which is designed to preserve the vaccines' properties. The main characteristics of suitable refrigerators must combine the maintenance of temperature (between 2 and 8 °C), an equal temperature distribution, the availability of an evaporator that prevents freezing, a very rapid temperature recovery device, as well as forced air circulation. Domestic refrigerators may suffice for storing small volumes of vaccines. They must display the minimum characteristics required for good storage conditions and undergo the adaptations necessary to their proper use. Additionally, regular temperature monitoring and reporting must be performed using an outdoor thermometer with a probe. These easily manageable elements enable vaccines to be stored in good conditions, with the eventual outcome of optimizing vaccine coverage of the population.

KEY WORDS

General practice, drug storage, vaccine

La conservation des vaccins requiert le maintien de la chaîne du froid qui, même dans les pays plus développés, montre encore fréquemment des faiblesses. Or, l'exposition de la plupart des vaccins à des températures élevées entraîne une certaine dégradation de ceux-ci. D'autre part, les vaccins sont immédiatement dégradés par la congélation. Dans ce contexte, la conservation des vaccins au réfrigérateur à une température constante entre 2 et 8°C est une exigence pour le médecin généraliste afin de conserver leurs propriétés. Les principales caractéristiques de tels réfrigérateurs doivent être le maintien d'une température constante (entre 2 et 8°C), une distribution égale de la température, un évaporateur qui empêche le gel, un dispositif de rétablissement de la température très rapide et une circulation d'air pulsé. Les réfrigérateurs domestiques peuvent suffire aux besoins de conservation de petits volumes de vaccins pour peu qu'ils présentent les caractéristiques minimales requises pour une bonne conservation et qu'ils bénéficient des adaptations nécessaires à cet usage. Il convient par ailleurs d'assurer une surveillance et un relevé régulier des températures au moyen d'un thermomètre extérieur muni d'une sonde. Ces éléments aisément contrôlables permettent une conservation des vaccins dans de bonnes conditions ce qui ne pourrait que contribuer à l'optimisation de la couverture vaccinale de la population.

Que savons-nous à ce propos ?

Les guidelines concernant la conservation des produits de santé thermosensibles existent mais sont en général peu connus des médecins généralistes.

Que nous apporte cet article ?

Cet article apporte une synthèse des recommandations actuelles en termes de livraison, réception et conservation des vaccins dans les cabinets de médecine générale.

What is already known about the topic?

Guidelines on the proper storage for temperature-sensitive health products currently exist. However, they are usually little known by general practitioners.

What does this article bring up for us?

This article provides a summary of the current recommendations regarding the delivery, reception, and conservation of vaccines and other heat-sensitive health products.

INTRODUCTION

Le médecin généraliste doit veiller à conserver les produits de santé thermosensibles, en particulier les vaccins, dans les conditions imposées par leur autorisation de mise sur le marché depuis leur réception jusqu'à leur administration.

Cette recommandation, si elle paraît évidente à chacun d'entre nous, soulève des questions dont les réponses ne sont peut-être pas si évidentes, en particulier pour le stockage des vaccins à une température constante de 2 à 8°C : quelles sont les caractéristiques des réfrigérateurs ? Quels conseils pour le transport des vaccins ? Quelles procédures pour la réception des vaccins ?

Dans les pays développés, les ruptures de la chaîne du froid constatées le plus fréquemment sont des températures élevées lors du stockage ou du transport, une exposition des vaccins adsorbés à des températures de congélation, des réfrigérateurs sans thermomètre, l'irrégularité de la prise et de l'enregistrement des températures, le stockage de boissons ou d'aliments et/ou d'échantillons d'investigations pathologiques avec les vaccins (1-5).

D'une manière générale, les vaccins doivent être maintenus à une température de 2 à 8°C depuis la fin de leur production jusqu'à l'administration y compris durant les phases de stockage et de transport grâce à la 'chaîne du froid' ; cette chaîne est définie comme l'ensemble des processus qui assurent le maintien de la température constante du vaccin jusqu'à son administration.

STABILITÉ DES VACCINS (1-4)

Les vaccins doivent être entreposés à des températures entre 2° et 8°C jusqu'au moment de leur administration. La thermostabilité des vaccins est très variable en particulier celle des vaccins sous forme liquide alors que les vaccins lyophilisés présentent une meilleure stabilité vis-à-vis de changements de température limités.

Au niveau des températures élevées, on peut les classer en fonction de leur résistance, les anatoxines diphtérique et tétanique ainsi que le vaccin contre l'hépatite B étant les plus thermostables, le vaccin antirougeoleux lyophilisé, le vaccin anti-amaril et le BCG occupant une position intermédiaire et le vaccin antipoliomyélitique oral étant le plus fragile.

Les vaccins reconstitués contre la rougeole, la fièvre jaune et la tuberculose (BCG) sont instables.

Les données présentées montrent que certains vaccins peuvent résister à de longues périodes d'exposition sans baisse significative de l'activité, notamment le vaccin antitétanique et celui contre l'hépatite B (1).

Cependant, toute exposition à des températures élevées entraîne une certaine dégradation du vaccin, même si l'activité restante demeure supérieure au niveau considéré comme nécessaire pour une action immunisante minimale. En outre, chaque exposition à la température plus élevée, la température ambiante par exemple, a un effet cumulatif sur la diminution de l'activité du vaccin.

Au niveau du froid, les vaccins ne doivent jamais être congelés.

Les vaccins adsorbés sur un adjuvant à base d'aluminium (notamment les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite A, l'hépatite B) sont rendus inefficaces par la congélation. Ils sont irrémédiablement dégradés par un séjour à une température inférieure à 0,5°C d'une heure. En cas de congélation, la dégradation est immédiate (1,2,4,6).

Les vaccins vivants (notamment RRO (Rougeole, Oreillons, Rubéole), anti-amaril, BCG) résistent mieux au froid mais les diluants sont altérés par la congélation (1,2,4).

D'une manière générale, la stabilité de la plupart des vaccins reconstitués est limitée à température ambiante, pour certains en raison de l'absence de stabilisateurs dans leur composition, et les vaccins doivent dès lors être éliminés après leur utilisation.

TABEAU 1. Stabilité des vaccins couramment utilisés en médecine générale

Résistance à des températures élevées (1)
Grande stabilité (plusieurs semaines à T° ambiante) : hépatite B, diphtérie, anatoxine antitétanique, papillomavirus humain
Stabilité intermédiaire (plusieurs jours à T° ambiante) : rougeole, fièvre jaune, BCG, méningocoque, HiB (2)
Instables (24 à 48h) : vaccin polio oral
Résistance au froid
Grande stabilité : BCG, vaccin contre le méningocoque (conjugué), contre l'Haemophilus influenzae (conjugué)
Instables : vaccin hexavalent, vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche, contre l'hépatite B, contre le pneumocoque conjugué, contre le rotavirus, contre le papillomavirus

(1) Toute exposition à des températures > 8°C entraîne une dégradation et a un effet cumulatif sur le potentiel immunogène des vaccins.

(2) Après reconstitution, les vaccins lyophilisés (rougeole, fièvre jaune, BCG) sont très instables en raison de l'absence de stabilisateurs dans leur composition. Une fois reconstitués, ils doivent être conservés à une température maximale de + 8° C, utilisés dans un délai de 6 heures et détruits passé ce délai.

RÉCEPTION ET LIVRAISON (6-9)

Afin de réduire la durée de transport et le risque de rupture de la chaîne du froid, tout arrivage de vaccin doit être examiné et réfrigéré immédiatement. Il est recommandé d'effectuer une rotation des stocks à chaque nouvelle livraison et de vérifier régulièrement les dates de péremption.

Pour les vaccins prescrits, que le patient devrait aller chercher en pharmacie, il est nécessaire de rappeler au patient certaines recommandations pour la conservation de ceux-ci. Les vaccins doivent être conservés dans la zone la plus froide du réfrigérateur (en général clayette supérieure) entre 2° et 8 °C. Ils ne doivent pas rester à température ambiante plus de deux heures et ne doivent pas être congelés. Ils ne doivent jamais être conservés dans le bac à légumes ni dans la porte du réfrigérateur. Si le patient dispose d'un sac isotherme pour le transport du vaccin, il permet de garder le vaccin au propre mais ne suffit pas à lui seul à maintenir une température correcte pendant une longue durée. Le transport du vaccin en dehors du réfrigérateur doit donc être au maximum limité dans le temps.

CONSERVATION DES VACCINS

1. RÉFRIGÉRATEUR (6-9)

Le choix du réfrigérateur est une étape primordiale dans la gestion du stockage. Bien que les réfrigérateurs spécialisés soient beaucoup plus chers que les réfrigérateurs domestiques, l'avantage est qu'il n'est pas nécessaire d'y apporter des modifications pour l'entreposage des vaccins.

Dans le choix du modèle, il faut veiller à choisir un réfrigérateur ayant une capacité suffisante pour recevoir un stock de vaccins permettant de couvrir les besoins de votre activité. Il est recommandé de prévoir des stocks correspondant à 1 mois. Selon le type de réfrigérateur, il faudra aussi vérifier les recommandations de volumes résiduels pour maintenir une bonne ventilation (voir plus bas).

Par ailleurs, les réfrigérateurs contenant des vaccins doivent servir exclusivement à cet usage. Il ne faut pas y ranger de la nourriture ou des boissons pour ne pas avoir à ouvrir fréquemment le réfrigérateur et ainsi déstabiliser la température.

Les principales caractéristiques des réfrigérateurs spécialisés sont les suivantes :

- le mécanisme de réglage de la température réduit au maximum les écarts dans la température interne, ce qui permet de garder la température constante;
- la circulation continue de l'air assure une distribution égale de la température;
- la température interne est maintenue entre 2 °C et 8 °C;

- un évaporateur se met en marche à 2 °C, ce qui empêche le gel;
- le dispositif de rétablissement de la température est très rapide;
- la circulation d'air pulsé aide à garder la température interne entre 2 °C et 8 °C, même en cas de changement de la température ambiante.

Certaines autres caractéristiques sont requises pour assurer une conservation optimale :

- Affichage externe de la température ;
- Étagères grillagées ;
- Pas de possibilité de stockage dans la porte, pas de bacs à légumes ;
- Froid ventilé (ventilation optimale).

À côté de ces caractéristiques essentielles, certaines peuvent apporter des avantages afin de faciliter le stockage comme des alarmes en cas de dépassement de la température ou de panne de courant.

Si l'utilisation d'un dispositif de rangement est nécessaire, il est impératif de prendre des bacs ou paniers dont les côtés et le dessous sont perforés afin de laisser passer l'air.

Les réfrigérateurs domestiques peuvent suffire aux besoins de conservation de petits volumes de vaccins pour peu qu'ils présentent les caractéristiques minimales requises pour une bonne conservation. Il faut prévoir un volume suffisant pour contenir les stocks de vaccins permettant de couvrir les besoins de votre activité ; sachant que le volume disponible dans le réfrigérateur ne doit idéalement pas être rempli à plus de 50% afin de permettre à l'air de circuler suffisamment pour le maintien de la température requise.

Le modèle choisi doit être capable de maintenir la température entre +2 et +8 °C dans tout le réfrigérateur. Pour ce faire, les modèles avec un type de ventilation d'air de type froid brassé (ou dynamique) ou ventilé (ou No Frost) est préférable, car la répartition du froid est plus homogène que pour les modèles avec un type froid statique. En cas de formation de givre, ils doivent, de préférence, être pourvus d'une fonction de dégivrage automatique.

La porte de la section congélateur doit être distincte de la porte de la section réfrigérateur (si présence d'un congélateur). Le congélateur n'a d'utilité que pour préparer des accumulateurs de froid en cas de transport de vaccins.

Les réfrigérateurs encastrables ont une moins bonne ventilation et régulation de la température. Il faut donc préférer un réfrigérateur posé au sol.

Les étagères du réfrigérateur sont de préférence grillagées. Tous les tiroirs et bacs à légumes doivent être retirés (sauf s'il s'avère qu'ils sont ajourés et perforés).

TABLEAU 2. Caractéristiques importantes des réfrigérateurs destinés à la conservation des vaccins

Maintien d'une température constante entre 2°C et 8°C
Distribution égale de la température dans l'enceinte
Évaporateur interne pour éviter le gel
Dispositif rapide de rétablissement de la température
Circulation d'air pulsé (à défaut froid ventilé)
Affichage externe de la température (à défaut, thermomètre extérieur avec sonde)
Etagères grillagées
Pas de stockage dans la porte ou dans un bac fermé (bac à légumes)

Afin d'augmenter la masse d'inertie du frigo et réduire les variations de température, des bouteilles d'eau froide, non congelées, doivent être placées dans les espaces vides (tablettes et porte) du frigo.

2. LOCALISATION ET ENTRETIEN (7-9)

En matière d'entretien, il est primordial de procéder à un nettoyage régulier du frigo (min. 2x/an, le frigo n'étant pas destiné à la conservation d'aliments), et si nécessaire à une décongélation du compartiment congélateur (il ne doit pas accumuler plus de 1 cm de givre).

Le nettoyage du compartiment réfrigérant s'effectue à l'eau tiède additionnée d'une faible dose de détergent de type produit vaisselle. Le rinçage est réalisé, quant à lui, à l'eau claire et est suivi d'un essuyage consciencieux au chiffon sec.

Durant cette opération, il convient de préserver la chaîne du froid des vaccins en les stockant provisoirement dans un autre frigo si c'est possible, ou à tout le moins dans un frigo box, le frigo en cours de nettoyage devant être temporairement débranché.

Le nettoyage du compartiment congélateur, le cas échéant, s'effectue de la même façon après l'avoir dégivré au préalable.

S'agissant de l'extérieur de l'appareil, il est recommandé de vérifier que l'air circule correctement à l'arrière en dépoussiérant les grilles arrières de votre frigo et de passer un coup d'éponge savonneuse sur les parois extérieures.

3. SUIVI DES TEMPÉRATURES (2,3,6-9)

Si le réfrigérateur n'en est pas pourvu, un thermomètre numérique à maxima et minima mesurant la température actuelle ainsi que la température la plus basse et la température la plus élevée qui ont été atteintes pendant une période donnée doit être installé.

Ce thermomètre comprenant un boîtier avec un écran indiquant les températures, et une sonde reliée par un fil au boîtier est un outil indispensable pour assurer le suivi des températures.

Le boîtier doit être situé à l'extérieur du frigo, bien en

vue afin de permettre un accès aisé aux informations sur la température. La sonde du thermomètre est, quant à elle, placée au centre du frigo parmi les vaccins stockés dans une boîte de vaccins vide pour aider à stabiliser la température affichée et protéger la sonde contre les courants d'air froid ou chaud.

Afin de garantir la chaîne du froid, il est nécessaire d'effectuer un relevé régulier des températures. En effet, un thermomètre non contrôlé ne permet pas de tracer un éventuel incident de thermorégulation et de prendre les mesures nécessaires.

Eventuellement, un enregistreur de données peut être utilisé. Il s'agit d'un appareil qui enregistre la température de façon continue, ce qui permet d'établir un historique des températures du réfrigérateur. Les relevés de température peuvent ensuite être téléchargés vers un ordinateur. Dans ces caractéristiques minimales, l'appareil doit être doté d'un écran à affichage numérique de sorte qu'il soit possible de vérifier la température chaque fois que le réfrigérateur est ouvert. Il est ainsi possible d'intervenir si la température est de 3 °C ou 7 °C. L'enregistreur doit avoir la capacité d'enregistrer les températures au dixième de degré près.

CONCLUSIONS

Afin d'assurer la conservation des vaccins de manière optimale, le choix, et l'adaptation au besoin, du réfrigérateur s'avère une étape relativement simple et absolument indispensable pour le médecin généraliste. Les caractéristiques minimales de ce réfrigérateur doivent permettre de garantir une température stable entre 2°C et 8°C dans tous les compartiments de stockage.

Il convient par ailleurs d'assurer une surveillance et un relevé régulier des températures afin de détecter un éventuel incident au niveau de la conservation et d'y remédier dans les meilleurs délais.

Pour les vaccins transportés par les patients, il convient de rappeler les consignes de maintien de la chaîne du froid.

Ces éléments aisément contrôlables permettent une conservation des vaccins dans de bonnes conditions ce qui ne peut que contribuer à optimiser la couverture vaccinale de la population.

RÉFÉRENCES

1. Galazka À, Milstien J, Zaffra M, Thermostabilité des vaccins. WHO/GPV/98.07 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65384/WHO_GPV_98.07_fre.pdf;sequence=1)
2. Jeremijenko A. *et al.* Improving vaccine storage in general practice refrigerators. *Brit Med J* 1996 ; 312 : 1651-2.
3. Hanson CM, George AM, Sawadogo A, Schreiber B. Is freezing in the vaccine cold chain an ongoing issue? A literature review. *Vaccine*. 2017; 35: 2127–2133. 10.1016/j.vaccine.2016.09.070
4. Weltermann BM, Markic M, Thielmann A, Gesenhues S, Hermann M. Vaccination Management and Vaccination Errors: A Representative Online-Survey among Primary Care Physicians. *PloS one*. 2014; 9: e105119 10.1371/journal.pone.0105119.
5. Bell KN, Hogue C, Manning C, Kendal AP. Risk factors for improper vaccine storage and handling in private provider offices. (2001) *Pediatrics* 107(6): e100.
6. CDC, Vaccine storage and handling toolkit (jan 2019): (<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/storage/providers-role-vacc-admin-storage.html>).
7. QUEBEC, Guide des normes et pratiques de gestion des vaccins, 2016, ISBN : 978-2-550-75709-2 (version PDF) (En ligne), Éditeur officiel du Québec (<https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2016/16-278-05W.pdf>)
8. Australian Government. National vaccine storage guidelines Strive for 5. 2nd ed. Canberra: Dept. of Health and Ageing; 2013 (version PDF). (https://www.health.gov.au/sites/default/files/national-vaccine-storage-guidelines-strive-for-5_0.pdf)
9. Guide de gestion des vaccins et préservation de la chaîne du froid, ONE, 2019. (https://www.e-vax.be/VaccHelp/help/pdf/brochure_chaine_du_froid.pdf)

CORRESPONDANCE

DR AURORE GIRARD
Centre académique de médecine générale UCLouvain
Avenue Hippocrate 57
B-1200 Bruxelles
aurore.girard@uclouvain.be

Médecins

revue papier et online
+ application mobile110€ TVAC

revue online uniquement
site internet + application mobile95€ TVAC

Médecins retraités, Maccs, Etudiants

revue papier et online
+ application mobile55€ TVAC

Etudiants, Maccs 1^{re} et 2^e année

accès online..... gratuit

À verser sur le compte Louvain Médical

ING BE91 3100 3940 0476

BIC : BBRUBEBB

Communication : Abonnement 2020

Cotisations déductibles fiscalement

CONTACT

Isabelle ISTASSE

Responsable de l'édition

Av. E. Mounier 52/B1.52.14

B-1200 Bruxelles - Belgique

Tél. : 02 764 52 65

Fax : 02 764 52 80

Isabelle.Istasse@uclouvain.be

www.louvainmedical.be



Pr C. Hermans
Rédacteur en chef

Pr M. Buysschaert
Président



Signature(s)

ORDRE DE VIREMENT

Si complété à la main, n'indiquer qu'une seule MAJUSCULE ou un seul chiffre noir (ou bleu) par case

Date d'expiration significative dans le futur

Compte d'ordre d'IBAN

Mon. et advenat. d'advenat d'ordis.

Complete beneficiaries: IRANA

BIC bénéficiaire

Phänom und unternehmerische Existenzbedingungen

Communication

Montant

EUR

CENT

B E 9 1 3 1 0 0 3 9 4 0 0 4 7 6

BBRUBEBB

[illegible]

ABONNEMENT 2021

L'erreur de diagnostic en médecine d'urgence - son incidence et ses causes

Emilie Jacques MD, Jean-Marie Jacques MD (1)

Incidence and causes of diagnostic errors in emergency medicine

Diagnosis is an incredibly dynamic and complex process, which is prone to errors. We all make many diagnostic errors and this, in every healthcare setting, but particularly so in the emergency department. However, these errors are preventable. It is thus essential to better understand how and why these errors occur; then, some simple steps must be taken to avoid their repetition. Many of these errors pertain to the clinical reasoning process and are due to cognitive errors, although other system-related factors are likely present in most cases.

KEY WORDS

Diagnostic error, cognitive bias

Poser un diagnostic correct est une tâche extrêmement complexe et susceptible d'erreur, pour tout médecin mais encore davantage dans le contexte de la médecine d'urgence. Pour éviter ces erreurs, il est essentiel d'en comprendre les causes et ainsi être capable de prendre les mesures adéquates pour les prévenir. La majorité des erreurs surviennent durant le travail de réflexion lors du processus diagnostique, causées par des biais cognitifs, influencées également par des causes systémiques (communication, travail en équipe, ...).

Que savons-nous à ce propos ?

En médecine d'urgence, l'erreur de diagnostic survient dans 10 - 15% des cas, souvent méconnue mais potentiellement grave. Pourtant, l'erreur de diagnostic, pendant de nombreuses années, a été peu abordée au sein du mouvement global d'amélioration de la qualité et de la sécurité du patient.

Que nous apporte cet article ?

Une définition de l'erreur diagnostique, centrée sur le patient est détaillée. Les facteurs individuels (biais cognitifs) et systémiques qui peuvent conduire à l'erreur durant le processus diagnostique sont explicités.

What is already known about the topic?

In emergency medicine, diagnostic errors occur in about 10-15% of cases. Very often, these errors remain undetected and are potentially harmful. Nevertheless, over many years, the issues relating to diagnostic errors have been scarcely addressed by the overall movement directed towards improving healthcare quality and patient security.

What does this article bring up for us?

The article provides a clear definition of diagnostic errors, which is primarily focused on the patient. In addition, in this article, the individual (cognitive bias) and systemic factors that may contribute to such errors upon the diagnostic process are further explained.

INTRODUCTION

Il y a vingt ans déjà, l'*Institute Of Medicine* publiait un célèbre rapport (1) «*To err is human - Building a safer health system*», qui brisait le silence autour de l'erreur médicale et pointait les erreurs liées au système médical et à son organisation, plutôt qu'à la compétence des professionnels. Ce texte, ainsi que la publication suivante (2) «*Crossing the quality Chasm : a new health system for the 21st century*», seront le socle d'une révolution médicale douce avec l'émergence d'une culture de la qualité (identito-vigilance, rapport des événements indésirables, check-list dans les quartiers opératoires, prévention des infections nosocomiales...).

Quinze ans plus tard, la même organisation édite un nouveau texte (3) «*Improving diagnosis in health care*». Ce rapport de 2015 constate que les interventions sur les failles dans les systèmes de santé n'ont pas permis, à elles seules, de prévenir les erreurs médicales et l'attention doit être portée sur les erreurs de diagnostic.

L'erreur de diagnostic y est reconnue comme une cause majeure d'erreur médicale et constitue un nouveau challenge sur le chemin de la sécurité du patient. En effet, un diagnostic correct est un prérequis essentiel pour garantir un traitement adéquat. Le sujet est abordé au travers de la médecine d'urgence, en décodant les mécanismes générateurs d'erreurs. Pour parvenir à améliorer le processus menant au diagnostic correct, il faut analyser toutes les étapes qui mènent au diagnostic et proposer des voies d'amélioration pour tous les intervenants.

INCIDENCE DE L'ERREUR DIAGNOSTIQUE

L'erreur diagnostique n'est pas simple à définir; il n'est donc pas étonnant que déterminer son incidence soit déjà un sujet de controverse.

Pourtant les chiffres interpellent : selon la *Harvard Medical Practice Study* en 1990 (4), l'erreur médicale, principalement liée au diagnostic, concerne 3,6% des hospitalisations et 13% de celles-ci amènent au décès du patient. L'erreur de diagnostic est la cause principale des plaintes à l'encontre des médecins.

Selon un sondage récent (5), un médecin sur six fait des erreurs de diagnostic chaque jour et les médecins urgentistes sont les plus enclins à le reconnaître (26%).

Les services d'urgence (SU) sont les plus exposés aux erreurs de diagnostic, de la plus minime (fracture d'une phalange) aux plus graves et potentiellement létales (infarctus du myocarde ou hémorragie sous-arachnoïdienne non reconnus). Il peut aussi s'agir d'un diagnostic retardé (lésion tendineuse) mais aux conséquences sérieuses à long terme. Dans les SU, le diagnostic serait erroné dans 10-15% des cas. (6).

LE DIAGNOSTIC ET L'INCERTITUDE DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic est une explication d'une condition pathologique, avec détermination des causes et de la physiopathologie. Un diagnostic correct et complet permet d'expliquer les manifestations physiques, prédit l'évolution et le pronostic probable, anticipe les complications potentielles et mène à des propositions thérapeutiques. Un diagnostic erroné ou retardé peut mener à l'impossibilité d'intervenir pour modifier le cours naturel de la maladie.

Poser un diagnostic correct répond à l'attente du patient et, confiant dans l'évolution des capacités de la médecine et des nouvelles technologies, c'est ce qu'il veut et souvent tout de suite. Malheureusement, le diagnostic n'est pas toujours aussi clair et certain, surtout face à une présentation incomplète ou atypique. Les patients considèrent souvent le diagnostic comme un fait, une simple détermination noir ou blanc, alors qu'il est davantage une conclusion basée sur des probabilités et des évidences imparfaites. Les patients ne sont pas toujours avertis de la certitude de leur diagnostic ou conscients des limites de ce diagnostic.

En médecine d'urgence, bien souvent, il n'y a pas de diagnostic formel pour toutes les plaintes, tout au plus une hypothèse. Il a été estimé qu'au terme d'une consultation aux urgences, dans environ 50% des cas les symptômes du patient restent non expliqués (7). Le piège est d'être rapidement rassuré face à un problème de santé vu précocement et débutant sur un mode mineur (ex appendicite ou embolie pulmonaire mineure).

DÉFINITION DE L'ERREUR DE DIAGNOSTIC

L'IOM a retenu une définition de l'erreur diagnostique axée sur le patient : c'est **l'incapacité à établir, adéquatement et dans des délais corrects, une explication au problème de santé du patient OU de communiquer cette explication au patient**. Le diagnostic doit être correct, en adéquation avec le problème médical que le patient a ou n'a pas, précis et complet. Un diagnostic non encore établi (bilan en cours), situation fréquente à la sortie du SU, est imprécis ou incomplet mais n'est pas une erreur de diagnostic. Le diagnostic doit également être posé dans des délais corrects et non tardifs. Ce délai dépend de la nature du problème et peut se compter en heures (méningococcémie), en jours (appendicite aigue) ou davantage (néoplasie occulte).

Le second aspect fondamental est la communication de ce diagnostic au patient (ou à son représentant), de façon claire et compréhensible.

L'utilisation des termes «incapacité à établir» fait référence au fait que poser le diagnostic est un processus qui implique à la fois le temps nécessaire et aussi une collaboration entre divers professionnels de la santé, le patient lui-même et ses proches.

Cette définition est centrée principalement sur le devenir pour le patient suite au processus qui mène au diagnostic

LE CARACTÈRE PARTICULIER DU SERVICE DES URGENCES

Le SU est un véritable laboratoire naturel pour l'étude de l'erreur de diagnostic car nettement plus à risque que tout autre endroit de soins.

Le patient, inconnu de l'urgentiste, peut se présenter pour des soins de base ou critiques, à toute heure du jour ou de la nuit, parfois sans renseignement fiable. Le médecin doit le prendre en charge, dans un service souvent surchargé et en manque de lits disponibles.

L'urgentiste doit assumer une grande charge décisionnelle et cognitive (plusieurs patients simultanément, beaucoup d'informations à emmagasiner et nombreuses décisions à prendre), interpréter les résultats des examens demandés, tout cela dans un environnement parfois hostile et rarement tranquille, influencé également par un travail en pause et une fatigue inhérente au rythme de travail.

Le SU est dans l'obligation de développer une forte culture de sécurité pour améliorer ses diagnostics et réduire les erreurs de prise en charge.

DIFFÉRENTS TYPES D'ERREUR DE DIAGNOSTIC

Graber distingue trois catégories d'erreurs de diagnostic (8) :

- ⇒ « no fault errors » : situations hors du contrôle du clinicien ou du système de soins : présentation atypique de la maladie, informations erronées

fournies par le patient, ...

- ⇒ erreur systémique : liée à des barrières techniques ou d'organisation, comme des problèmes de communication et de coordination des soins, processus inefficaces, échecs techniques ou problèmes d'équipement, overcrowding
- ⇒ erreur cognitive : faite par les cliniciens : insuffisance des connaissances ou de compétence, faible capacité à une réflexion critique, problèmes de récolte des informations et incapacité à synthétiser l'information.

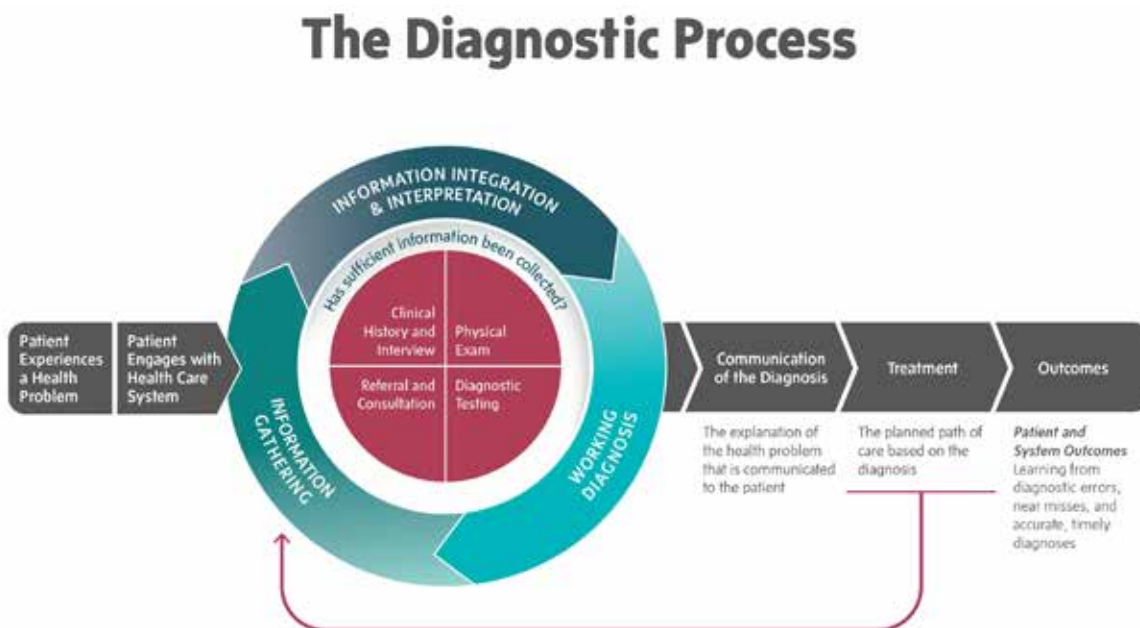
Ces erreurs peuvent survenir isolément mais souvent interagissent les unes avec les autres. La majorité des erreurs de diagnostic ne sont pas liées à un manque de connaissances du médecin et portent surtout sur des pathologies courantes et bien connues (9). Elles sont liées à un **dysfonctionnement du processus de réflexion d'un individu durant la démarche diagnostique**. Ce sont des erreurs individuelles qui nécessitent des corrections compensatoires du système, lequel en est souvent incapable.

L'analyse des étapes de cette démarche diagnostique permet de révéler les écueils possibles qui conduisent à l'erreur diagnostic. Ce **processus diagnostique** va être analysé au sein d'une démarche courante dans un service d'urgence.

LE PROCESSUS DIAGNOSTIQUE

La réalisation d'un diagnostic est un processus complexe, centré sur le patient et évolutif dans le temps, fait d'une succession d'étapes, le plus souvent en boucle (collecter l'information, l'intégrer et l'interpréter puis établir une hypothèse diagnostique), réalisé dans un environnement particulier et souvent complexe, tel que peut l'être un SU (Figure 1).

FIGURE 1. Le processus diagnostique



Nous analyserons successivement les différentes étapes du processus diagnostique ainsi que les causes possibles d'erreur, soit liées au médecin urgentiste (causes individuelles), soit liées à son environnement de travail (causes systémiques).

LES ÉTAPES DU PROCESSUS DIAGNOSTIQUE

Lors de la prise en charge du patient démarre un processus cyclique de collecte des informations (anamnèse, examen clinique, examens, avis spécialisés), puis d'intégration et d'interprétation de l'information, pour aboutir à des hypothèses diagnostiques. Tout au long de ce processus la communication avec le patient et/ou sa famille est fondamentale. L'hypothèse diagnostique peut soit être une liste de diagnostics possibles, soit un seul diagnostic et ceci sera précisé, confirmé ou infirmé, par les examens réalisés. S'il n'est pas possible d'arriver à un diagnostic précis, les examens sont poursuivis pour affiner le diagnostic, avec discussion avec le team médical et le patient.

Il est important de souligner, surtout en médecine d'urgence, qu'il est souvent non possible d'obtenir la certitude du diagnostic avant d'instaurer un traitement.

La collecte des données

⇒ Anamnèse et histoire clinique

C'est une étape essentielle, à la fois pour entendre et comprendre les plaintes du patient et son histoire clinique, ainsi que pour créer un lien solide dans la relation soignant-soigné.

La capacité d'obtenir une anamnèse appropriée et complète de la part du patient est reconnue comme une compétence essentielle en médecine d'urgence : capacité à diriger la conversation sans trop interrompre, montrer de l'empathie et établir un lien thérapeutique avec le patient. Dans le même temps, des hypothèses sont générées et testées.

⇒ L'examen clinique

Il s'agit d'une autre étape fondamentale, qui renseigne directement sur l'état de détresse du patient, fournit des éléments déterminants au processus diagnostique, peut prévenir la réalisation d'examens inutiles et contribue à consolider la confiance du patient envers le soignant. C'est le test le plus accessible, mais qui pourtant reçoit actuellement moins d'attention, sans doute lié aux limites perçues (pas de certitude), lesquelles pourront bientôt être atténuées par l'utilisation de l'échographie au lit du patient.

Il est un fait que la charge de travail et la pression du flux n'aident pas le clinicien à consacrer un temps suffisant à ces deux étapes fondamentales, au profit d'un temps majoré sur l'ordinateur pour la réalisation

des dossiers informatisés et autres documents administratifs.

L'anamnèse et l'examen clinique doivent être réhabilités mais cela ne peut être riche et porteur qu'au sein d'une relation avec un clinicien soignant et empathique, ce qui engendre de la confiance, améliore la communication et, au final, permet d'améliorer le diagnostic. L'anamnèse fournit le contexte et le sens tandis que l'examen clinique fournit les indices, et ces deux étapes sont essentielles (10).

⇒ La réalisation d'examens complémentaires

Sélectionner l'examen à réaliser suppose d'avoir entendu et compris les plaintes du patient, de l'avoir examiné et déjà élaboré une suspicion diagnostique. Il est important de connaître la sensibilité et spécificité des tests demandés, afin de pouvoir en interpréter judicieusement le résultat. Une erreur peut survenir aussi dans cette interprétation, soit par l'urgentiste, soit par le spécialiste concerné (radiologue par ex).

Un avis complémentaire spécialisé permet d'obtenir une expertise pour l'identification du problème médical du patient et son traitement. L'échange des informations et la coordination des soins entre les différents médecins impliqués sont des éléments essentiels, également source potentielle d'erreur, surtout s'il existe une ambiguïté sur la personne qui s'occupe au final du patient et prend les décisions.

Le raisonnement clinique

Il s'agit du processus cognitif qui va intégrer les données et permettre d'aboutir à un diagnostic ou une hypothèse diagnostique : *un processus intellectuel strict de conceptualisation active et expérimentée, d'application, d'analyse, de synthèse et/ou d'évaluation de l'information collectée ou générée par l'observation, l'expérience, la réflexion, le raisonnement ou la communication, comme un guide pour penser ou agir.*

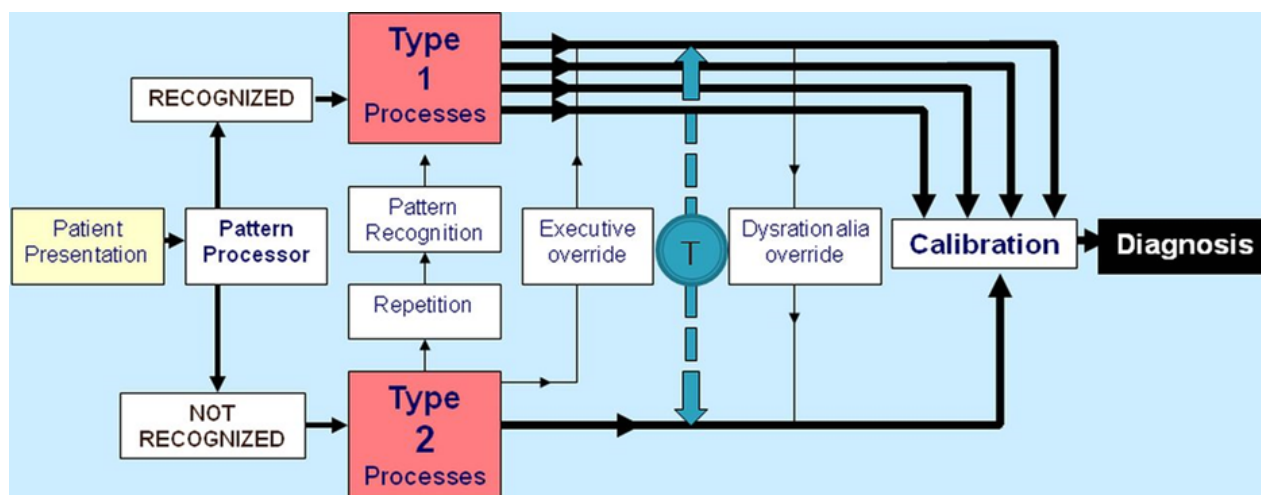
Il s'agit d'une étape clé à comprendre car la majorité des erreurs sont liées à un dysfonctionnement de ce processus de réflexion individuel.

LA THÉORIE DU DOUBLE PROCESSUS

La littérature internationale concernant le processus de décision médicale est maintenant unanime pour décrire un double processus de réflexion et de raisonnement (Figure 2), un jeu incessant entre un raisonnement analytique (type 2) et un raisonnement intuitif (type 1) (11-12).

Le type 1, raisonnement intuitif ou réflexe, implique une décision automatique, basée sur la reconnaissance d'une situation connue, un pattern déjà rencontré. Il est rapide, quasi instantané, nécessite peu d'efforts, apporte habituellement un

FIGURE 2. Dual process theory



diagnostic correct mais est très susceptible d'erreurs. Il est le plus utilisé par le médecin expert : "The more expert you are the less you have to actually think" (L. Leape) (13).

Ce système est privilégié par rapport au type 2, lent et énergivore. Alors que le médecin se considère comme rationnel et croit utiliser un raisonnement analytique, l'évidence montre que la majorité des diagnostics sont faits par une rapide reconnaissance d'une situation connue : crise de colique néphrétique, une femme en travail, un OAP flash, Ceci explique aussi pourquoi un médecin chevronné peut difficilement expliquer à un jeune stagiaire le chemin qu'il a réalisé pour arriver au diagnostic. Ce type 1 ne nécessite qu'un minimum de capacité de mémoire. Il conduit à des décisions basées sur l'heuristique (raccourci mental), sur l'intuition ou sur des expériences antérieures connues.

Le type 2 est un raisonnement analytique ou hypothético-déductif : il implique un processus délibéré, critique et logique, souvent répété, de génération d'hypothèses, de testing de celles-ci et de corrections itératives.

Au sein du SU, il s'agit d'un processus utilisé par le clinicien novice, qui ne possède pas encore un bagage important de situations connues (peu de pattern utilisable) ou par tout clinicien qui s'arrête et réfléchit davantage, confronté à une situation complexe ou qui l'interpelle ou qui nécessite une réflexion minutieuse, afin de lui permettre d'envisager des diagnostics supplémentaires. Il nécessite beaucoup plus d'efforts et de ressources et prend plus de temps, mais sa fiabilité est bien meilleure que l'approche intuitive et peut davantage mener à un diagnostic correct, même si la réalisation au SU d'un bilan complet n'est pas toujours une option acceptable.

ADAPTATION DE CES DEUX MODÈLES

La présentation répétée d'une situation particulière au système 2 peut mener à la reléguer les fois suivantes au système 1. Par ex la visualisation du rash typique du zona, peut être complexe la première fois mais sa reconnaissance deviendra ultérieurement quasi automatique. Si la présentation est immédiatement reconnue, le diagnostic devient un processus inconscient : fracture de Pouteau-Colles, luxation d'épaule, thrombose hémorroïdaire, otite moyenne, infection urinaire, asthme, colique biliaire ou néphrétique, paralysie faciale périphérique, ...

Le système 2 peut aussi contrôler le système 1, de façon consciente et délibérée. En pratique, les médecins chevronnés peuvent apprendre à ne pas prendre de décision viscérale ou ne pas faire confiance à leur première impression et, au contraire, se contrôler eux-mêmes et envisager d'autres hypothèses.

De même, le système 1 peut outrepasser le système 2, ce qui peut mener à un résultat irrationnel ; par exemple, réaliser un cliché radiologique lorsque les procédures ne le justifient pas, ou considérer son impression première qu'une céphalée est bénigne alors qu'il s'agit d'une hémorragie méningée.

LES ERREURS DE RAISONNEMENT

Dans la démarche diagnostique, il est important d'identifier, d'analyser et de critiquer les affirmations dans les discussions et argumentations et, plus fondamental, de détecter les erreurs dans le raisonnement. Un raisonnement fallacieux a l'apparence de logique mais véhicule un contenu mensonger ou illusoire.

On peut distinguer une fausse argumentation liée à :

- une attaque personnelle (on ne peut pas le croire puisqu'il se plaint tout le temps) ;
- au poids de l'autorité (c'est sûrement vrai puisque c'est mon chef qui l'a dit) ;
- au faux dilemme (on cite deux alternatives, alors qu'il en existe davantage) ;
- à un effet de groupe (plusieurs personnes pensent cela, donc c'est vrai) ;
- à un effet de diversion ;
- un effet de «politiquement correct» ;
- un appel à la tradition (c'est comme cela depuis 50 ans!) ;
- la raison de la majorité (tout le monde ne peut quand même pas avoir tort en même temps).

LES BIAIS COGNITIFS LIES AU MÉDECIN

De façon assez spécifique au sein d'un SU, le système 1 génère une réponse «par défaut», rapide et pouvant mener immédiatement à un traitement s'il est urgent. Ces décisions rapides intègrent, presque toujours, un certain degré d'incertitude.

En fait, les cliniciens utilisent les deux systèmes : le type 1 quand le cas est simple et standard, avec une reconnaissance d'un pattern efficace et adaptée, et le type 2 quand le problème est plus complexe, non familier ou difficile.

Mais les médecins ne réfléchissent pas : le choix est naturel et inconscient ; le système 1 est utilisé par défaut. Selon Lakoff et d'autres psychologues, nous passerions 95% du temps en mode intuitif (14).

Pour permettre ces décisions rapides, l'urgentiste recourt à un large compendium d'**heuristiques**, des raccourcis dans la réflexion ou déductions automatiques et inconscientes. Ce sont des stratégies de raisonnement particulièrement importantes dans la prise de décision, basées sur la reconnaissance quasi automatique d'une situation déjà rencontrée et donc fortement influencées par l'expérience du médecin.

Si le pattern n'est pas reconnu, deux heuristiques sont considérées essentielles face à une situation d'urgence et souvent utilisées par le médecin urgentiste : exclusion du scénario le plus grave et la dichotomie malade/pas malade.

L'heuristique est un gain de temps car réduit l'effort cognitif par l'examen de moins de repères, la simplification de la pondération des indices, l'intégration de moins d'informations et l'examen de moins d'alternatives. Dans la plupart des cas, l'heuristique est bénéfique. Mais elles ne sont pas

entièrement fiables et peuvent mener à des erreurs, appelées **biais cognitifs** : il s'agit de distorsions, prévisibles et reproductibles, dans le raisonnement et le traitement des informations. Ces biais mènent donc à une décision non rationnelle, car basée sur une information non valide ou imparfaite, mais pas nécessairement erronée.

Un biais cognitif n'est donc pas une erreur mais une erreur peut trouver son origine dans un biais cognitif.

En médecine, les biais cognitifs et heuristiques ont longtemps été associés à une connotation négative. Il s'agit en fait d'outils du cerveau pour donner du sens à partir de bouts d'information récoltés. Ils sont utiles dans le bon contexte mais néfastes dans d'autres. Il faut les connaître, les identifier et tirer des stratégies d'évitement pour ne pas tomber dans le piège de l'erreur. Il est essentiel d'analyser son raisonnement afin d'éviter les pièges des biais cognitifs ou affectifs. Un apprentissage long dans un environnement régulier et prévisible augmente le succès des heuristiques, alors qu'un environnement incertain et imprévisible est une cause majeure d'échec des heuristiques.

LES BIAIS COGNITIFS

Il est illusoire de dresser une liste exhaustive recensant tous les biais cognitifs et les différentes heuristiques. En médecine d'urgence, les principaux sont :

- ⇒ le biais d'ancrage (centrer l'attention sur les données initiales et ne pas tenir compte des informations ultérieures) ;
- ⇒ le biais de cadrage (être influencé par le mode de présentation du patient) ;
- ⇒ le biais de satisfaction par rapport à la recherche (interrompre le bilan dès qu'une anomalie est trouvée) ;
- ⇒ le biais de confirmation (chercher davantage à confirmer ce qu'on croit en occultant les éléments qui semblent contredire) ;
- ⇒ **diagnosis momentum** (lorsqu'un diagnostic est évoqué, à chaque intermédiaire impliqué, il devient de plus en plus fort et les autres possibilités sont exclues) ;
- ⇒ le biais de disponibilité (tendance à s'arrêter à un diagnostic plus fréquent ou qui vient plus vite à l'esprit, par exemple si rencontré récemment) ;
- ⇒ et surtout le biais de conclusion prématurée (accepter sans réserve un diagnostic initial).

Les principaux sont repris dans le tableau 1 (15 - 16).

TABEAU 1. les biais cognitifs

Erreur de s'accrocher à un diagnostic particulier	
Biais d'ancrage	Tendance à utiliser indument une information comme référence, s'y accrocher sans ajuster son impression initiale à la lueur des informations suivantes : il s'agit souvent du premier élément d'information acquis sur le sujet
Biais de confirmation	Ne rechercher et prendre en considération que les informations qui confirment ce qu'on croit déjà et rejeter celles qui contredisent
Conclusion prématurée	Tendance à arrêter les examens avant d'avoir récolté toutes les informations nécessaires ou disponibles, d'accepter un diagnostic avant qu'il puisse être vérifié complètement - «quand le diagnostic est posé, la réflexion s'arrête»
L'effet des coûts irrécupérables	Plus un clinicien investit pour confirmer un diagnostic particulier, plus difficile il aura à abandonner cette hypothèse ou chercher un autre diagnostic
Erreur de ne pas envisager d'autres diagnostics	
Biais liés à de multiples alternatives	S'il existe trop d'options dans le diagnostic différentiel, cela va conduire à une situation conflictuelle et d'incertitude. Le biais consiste à se limiter à envisager un nombre restreint de possibilités connues du clinicien et ne pas prendre en compte d'autres possibilités auxquelles il n'est pas familier
Biais de la représentativité	Baser son jugement sur un nombre limité d'éléments que l'on considère comme représentatifs d'une population - peut amener à rater un diagnostic qui aurait une présentation un peu atypique
Biais de la recherche de la satisfaction	Tendance à arrêter ses recherches d'informations lorsque l'on a trouvé quelque chose de satisfaisant - on peut ainsi ne pas trouver une seconde fracture, un autre corps étranger dans la plaie, un autre toxique ingéré, ...
Erreur de Sutton	Willie Sutton était un célèbre pilleur de banque : quand le juge lui a demandé pourquoi il dévalisait les banques, il a répondu : «parce que c'est là que se trouve l'argent». La stratégie diagnostique qui va directement vers l'évidence est la loi de Sutton. L'erreur peut survenir lorsque les possibilités moins évidentes ne reçoivent pas assez de considération
Principe de déballage	Tendance à ne pas prendre en considération toutes les informations importantes pour établir le diagnostic différentiel ; si le médecin ne permet pas au patient d'expliquer l'entièreté de son problème, des explications possibles peuvent ne pas être prises en compte
Echec de la réflexion verticale	La routine, des tâches répétitives conduisent à une réflexion en silo, cloisonnée, sans possibilité de flexibilité, sans même se poser la question «qu'est-ce que cela pourrait être d'autre?»
Erreur liée à la reprise de la pensée de quelqu'un d'autre	
Diagnosis momentum	Lorsqu'un diagnostic est attaché à un patient, il tend à devenir de plus en plus fort. Avec chaque intermédiaire (patient, infirmière, médecin) ce qui n'était qu'une possibilité obtient de plus en plus de crédit pour devenir un diagnostic définitif et exclure les autres possibilités.
Biais de cadrage	Tendance à être influencé par la manière dont un problème est présenté (verre à moitié vide ou à moitié plein) - le médecin doit être conscient de l'influence potentielle liée à la façon que l'infirmière lui présente le problème
Biais de constatation	Survient lorsque la réflexion d'un médecin est déterminée au préalable par ses prévisions, par exemple en fonction de certains stéréotype (comportement méditerranéen par ex) ou selon le sexe du patient
Effet de mode	Définit un comportement grégaire, certains esprits indécis finissent par prendre leur décision en imitant ce que pense ou fait la majorité
Instinct de horde	Tendance commune à adopter les opinions et comportements de la majorité pour se sentir plus à l'aise et éviter les conflits
Biais de solidarité	Tendance à allouer des traitements préférentiels à ceux qu'ils identifient comme faisant partie de leur propre groupe

Erreur dans la perception de la prévalence ou estimation	
Biais de disponibilité en mémoire	Juger un problème comme plus plausible ou plus fréquent s'il vient rapidement à l'esprit. Une récente expérience avec une maladie va majorer la probabilité de la suspecter, tandis qu'une maladie, non rencontrée depuis longtemps, sera sous-diagnostiquée
Effet d'ambiguïté	Ne pas prendre en considération dans le diagnostic différentiel une maladie dont on ne connaît pas la probabilité, tout en surestimant une autre maladie dont on connaît bien la probabilité
Oubli de la fréquence de base	Oubli de considérer la fréquence de base de l'occurrence d'un événement lorsqu'ils cherchent à en évaluer la probabilité - souvent surestimer la probabilité d'un événement grave (par ex dissection aortique)
Erreur du joueur ou du parieur	Lors d'un tirage aléatoire, quand une série identique d'un tirage intervient, l'individu va avoir tendance à parier sur l'inverse au prochain tirage, alors que les probabilités restent les mêmes - la probabilité d'un événement se voit ainsi influencée par les cas précédents, pourtant totalement indépendants
Biais rétrospectif	Tendance à juger, a posteriori, qu'un événement était probable ou prévisible, aux dépens d'autres alternatives qui, avant la conclusion, se seraient montrées tout aussi probables - un médecin à qui on fournit un diagnostic pour un patient a plus de chance de valider ce diagnostic, contrairement à un médecin qui n'en a pas eu connaissance
Jouer sur la chance	Tendance à, face à une situation équivoque ou ambiguë, d'opter pour un diagnostic bénin, sur simple base qu'il est plus fréquent qu'un diagnostic grave
Erreur de la probabilité postérieure	La probabilité d'une maladie est abusivement influencée par ce qui est arrivé auparavant pour le patient - si le patient est déjà venu 5 fois pour céphalée et conclusion d'une migraine, on aura tendance à diagnostiquer une migraine lors du sixième passage aux urgences
Effet d'ordre	L'esprit a tendance à retenir davantage les premières ou les dernières informations recueillies - particulièrement important lors de la transmission de cas d'un patient, où il faut prendre en considération l'ensemble des informations reçues, quel que soit l'ordre dans lequel on les a reçues

Erreur impliquant les caractéristiques du patient ou le contexte de la présentation	
Erreur d'attribution fondamentale	Surestimer les facteurs personnels (par ex la personnalité) pour expliquer le comportement d'autres personnes et à sous-estimer les facteurs externes et situationnels (les faits) - par exemple lors de la prise en charge aux urgences de patients marginalisés ou psychiatriques
Biais de genre ou sexisme	Tendance à croire que le sexe est un facteur déterminant de la probabilité d'une maladie alors qu'il n'en existe aucune preuve physiopathologique, ce qui peut aboutir à un sur-diagnostic pour le sexe favorisé et un sous-diagnostic pour le sexe négligé
Effet de halo ou effet de notoriété	Biais qui affecte la perception des gens, avec sélection d'informations allant dans le sens de la première impression - si la première impression est défavorable, tendance à voir la personne sous un prisme négatif ; particulièrement important pour les patients psychiatriques chez qui des conditions médicales sérieuses (hypoxie, delirium, lésion cérébrale, ...) peuvent être erronément attribuées à la condition psychiatrique du patient
Biais de triage repérage	Biais lors de la récupération d'informations venant d'un processus d'évaluation abrégé (orientation du soin sur un simple appel téléphonique, détermination des examens en fonction du mot d'envoi ou des données de l'infirmière de tri)
Effet de contraste	L'importance d'une information est augmentée ou diminuée en fonction de la juxtaposition d'autres informations de valeur supérieure ou moindre - si l'urgentiste est occupé à la prise en charge d'un polytraumatisé, la gestion par après d'une entorse de la cheville retiendra moins d'attention et sera considérée comme moins significative
Effet yin yang	Tendance à croire que l'on ne peut plus trouver de solution à un problème, à ne pas remettre en question le diagnostic face à l'échec des procédures thérapeutiques

Erreur associée à l'affect du médecin, sa personnalité ou son style de décision	
Biais d'action	Tendance à l'action plutôt qu'à l'inaction, davantage présent chez les individus confiants
Biais d'omission	Considérer que causer éventuellement un tort par une action est pire que causer un tort par inaction - les événements qui surviennent de par l'évolution de la maladie sont plus acceptables que ceux qui seraient directement attribués à une action du médecin - plus fréquent que le biais d'action
Biais de résultat	Tendance à prendre une décision en fonction de son résultat, de ce qu'il espère qu'il va arriver, au lieu de ce qu'il pense vraiment qu'il va arriver - tendance à opter pour des décisions diagnostiques qui vont conduire à un bon résultat, plutôt que celles qui risquent de conduire à une mauvaise nouvelle, et ainsi éviter le chagrin qui accompagnerait cette dernière
Biais viscéral	Tendance à laisser les informations subjectives prendre le dessus sur celles qui sont objectives, avec forte influence de l'affectif et de l'émotionnel (prise en charge d'un patient dit non-compliant, toxicomane, ...)
Excès de confiance	Tendance à surestimer ses capacités - conduit à agir en se basant sur des informations incomplètes, ses intuitions, à placer trop de confiance dans ses propres opinions plutôt que sur une évidence scrupuleusement construite
Manque de confiance	Tendance à sous-estimer ses capacités
Illusion de savoir	Tendance à accepter ou rejeter des informations selon son propre système de certitude, surtout lorsque le focus est porté sur la conclusion plutôt que sur les plaintes ou les faits - face à une situation en apparence identique à une situation commune, tendance à réagir de façon habituelle, sans éprouver le besoin de rechercher des informations complémentaires qui auraient pu mettre en évidence une différence par rapport à la situation commune
Biais de l'ego	Tendance à la surestimation du pronostic d'un patient particulier en comparaison avec le pronostic attendu pour une population de patients similaires.
Effet zèbre	Tendance à écarter un diagnostic différentiel rare alors qu'il est pourtant probable; en médecine, il est souvent conseillé de penser d'abord au diagnostic le plus probable - «lorsque vous entendez un bruit de sabot, pensez à un cheval et non à un zèbre» mais pourtant les zèbres existent aussi
Heuristique d'affect	Consiste à prendre une décision en utilisant davantage ses émotions qu'un raisonnement (donner davantage raison à quelqu'un qu'on aime)

LES BIAIS INDIVIDUELS ET AFFECTIFS

Certaines caractéristiques individuelles du médecin peuvent également affecter la capacité de raisonnement clinique. Ses connaissances et son intelligence permettent une meilleure utilisation du système 2 et, si nécessaire, un contrôle du système intuitif. L'intelligence seule n'est cependant pas suffisante pour garantir la qualité du raisonnement clinique : il est essentiel de disposer d'une large connaissance de base, liée à la capacité de mémoire et à la formation de l'individu.

L'âge du médecin (plus d'expérience et système 1 plus efficace) ainsi que son humeur ou son état émotionnel (moins de contrôle par le système 2) interviennent également, ainsi que certains traits de caractère : l'arrogance, par exemple, mène à une surconfiance du médecin et une méfiance de la part du patient, situations qui peuvent mener à une erreur de diagnostic. Au contraire, une ouverture d'esprit et un caractère empathique permettent d'améliorer le diagnostic.

L'état physique du médecin influence aussi le diagnostic : la fatigue et le manque de sommeil empêchent le contrôle du système 1 par le système 2.

LES FACTEURS SYSTÉMIQUES

Comme il vient d'être décrit, poser un diagnostic est surtout un processus cognitif, élaboré dans la tête du clinicien qui s'occupe du patient. Même s'ils sont tous deux au centre du processus diagnostique, celui-ci se base sur un certain nombre de services et de procédures, impliquant tout un réseau (de personnes et de structures) qu'on peut appeler le «système». Les soins dans un SU sont dépendants du système local de santé au sein du SU (microsystème), des ressources plus importantes de l'hôpital (macrosystème) et de facteurs plus distants (l'administration de l'hôpital, les ressources médicales à l'extérieur de l'hôpital) (17).

Même si le processus diagnostique est principalement cérébral, il repose sur un clinicien qui doit travailler dans un environnement favorable qui garantit un accès aux ressources nécessaires et à des données précises. Des défauts dans le système sont une cause importante d'erreurs de diagnostic. Pour les services d'urgences, 65% des erreurs de diagnostic seraient attribuées à un échec de l'ensemble de l'équipe et 41% impliqueraient d'autres fautes du système :

- ⇒ L'absence de travail en équipe (médecin, infirmier, patient, famille) et une communication insuffisante.. Trop souvent le diagnostic est considéré comme une activité en solitaire, par un seul médecin, pourtant rarement isolé dans le SU
- ⇒ Des technologies et des outils, principalement informatiques, peu intégrés et qui peuvent éloigner le clinicien de ses tâches cliniques plutôt que l'aider dans sa recherche d'informations
- ⇒ Une organisation insatisfaisante ainsi qu'une insuffisance de leadership, de règles et de procédures
- ⇒ Un environnement physique inadapté, des

distractions, lumière et bruits

Dans une seconde partie, nous passerons en revue les moyens et adaptations possibles pour permettre un meilleur contrôle du processus diagnostique et une limitation des erreurs diagnostiques.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Comprendre la genèse de l'erreur diagnostique en médecine d'urgence est une étape fondamentale et essentielle avant la mise en œuvre de mesures correctrices.

Le médecin urgentiste doit pouvoir analyser son mode raisonnement et dépister les biais, principalement cognitifs, qui peuvent mener à l'erreur.

RÉFÉRENCES

1. IOM (Institute of Medicine). 2000. *To err is human: Building a safer health system*. Washington, DC: National Academy Press
2. OM. 2001. *Crossing the quality chasm: A new health system for the 21st century*. Washington, DC: National Academy Press
3. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2015. *Improving Diagnosis in Health Care*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/21794>.
4. Brennan T, Leape L, Laird N, Lawthers G *et al*. The nature of adverse events in hospitalized patients: Results of the Harvard Medical Practice Study II. *NEJM*. 1991 ; 324 (6):377-384.
5. Nearly 1 in 6 Docs Say They Make Diagnostic Errors Every Day - Medscape - Sep 10, 2019.
6. Croskerry P, Sinclair D. Emergency medicine: A practice prone to error? *CJEM* oct 2001;3 (4).
7. Nimnuan C, Hotopf M, Wessely S. Medically unexplained symptoms. An epidemiological study in seven specialties. *J of Psychos Research*. 2001; 51: 361-367.
8. Graber M, Franklin N, Gordon R. Diagnostic error in internal medicine. *Arch Intern Med*. 2005 Jul 11; 165(13):1493-9.
9. Okafor N, Payne VL, Chathampally Y, Miller S, Doshi P, Singh H. Using voluntary reports from physicians to learn from diagnostic errors in emergency medicine. *Emerg Med J*. 2016; 33(4):245-52.
10. Stiell A, Forster AJ, Stiell IG, van Walraven C. Prevalence of information gaps in the emergency department and the effect on patient outcomes. *CMAJ*. 2003; 169(10):1023-8.
11. Kahneman D 2011. *Thinking, fast and slow*. New-York: Farrar Strauss and Giroux
12. Croskerry P, Singhal G, Mamede S. Cognitive debiasing 1:Origins of bias and theory of debiasing. *BMJ Qual and Saf*. 2013;22 (Suppl2):ii58-ii64.
13. L Leape Error in Medicine *JAMA*. 1994; 272: 1851-1857.
14. Lakoff, G. *Categories and cognitive models* (Cognitive Science Report N° 2 Berkeley: university of California, 1982.
15. Croskerry P. A universal model of diagnostic reasoning. *Acad Med*. 2009; 84(8): 1022-8.
16. Croskerry P, Cosby K, Schenkel SM, Wears RL. *Patient Safety in Emergency Medicine*, Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009.
17. Cosby K. A framework for classifying factors that contribute to error in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2003; Dec; 42(6) : 815-23.

AFFILIATIONS

1. Service des urgences, EpiCURA site Hornu, route de Mons 63, 7301 Hornu

CORRESPONDANCE

DOCTEUR JEAN-MARIE JACQUES

EpiCURA site Hornu

Service des urgences

Route de Mons 63

B-7301 Hornu

Tél.065/769420

jean-marie.jacques@epicura.be

	Prix public (€)	VIPO (€)	Actif (€)
XARELTO® 15mg 28comp.	72,28	8,00	12,10
XARELTO® 15mg 98comp.	229,91	9,90	15,00
XARELTO® 20mg 28comp.	72,28	8,00	12,10
XARELTO® 20mg 98comp.	229,91	9,90	15,00

says thank you to all healthcare professionals!

La protection pour vos patients FA* atteints de diabète¹



À compter du 1er mai, remboursé chez les patients < 65 ans avec facteurs de risques associés :

- Insuffisance cardiaque
- Antécédents AVC/AIT

NOUVEAU

- Diabète
- Coronaropathie
- Hypertension artérielle

NOUVEAUX FORMULAIRES DE REMBOURSEMENT DISPONIBLES SUR LE SITE WEB DE L'INAMI/CIVARS.

*Prévention des AVC et embolies systémiques chez les patients atteints de FA non valvulaire, avec un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypertension, l'âge ≥ 75 ans, le diabète, des antécédents d'AVC ou d'AIT.

1. Bansilal S. et al; Am Heart J. 2015;170(4):675-682.e8.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **DENOMINATION DU MEDICAMENT** : Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé, Xarelto 15 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 20 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé pelliculé contient : Xarelto 2,5 mg : 2,5 mg de rivaroxaban et 33,92 mg de lactose (sous forme monohydratée), Xarelto 10 mg : 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydratée), Xarelto 15 mg : 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydratée), Xarelto 20 mg : 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE** : comprimé pelliculé (comprimé) Xarelto 2,5 mg : Comprimé jaune clair, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 2,5 » et d'un triangle, Xarelto 10 mg : Comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle, Xarelto 15 mg : Comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle, Xarelto 20 mg : Comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **INFORMATIONS CLINIQUES : Indications thérapeutiques** : Xarelto 2,5 mg : Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques (voir rubrique 'Contre-indications'), Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques, Xarelto 10 mg : Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte, Xarelto 15 et 20 mg : Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie Xarelto 2,5 mg** : La dose recommandée est de deux prises par jour de 2,5 mg SCA. Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS ou une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS en complément d'une dose quotidienne de 75 mg de clopidogrel ou d'une dose quotidienne standard de ticlopidine. L'intérêt du traitement doit être régulièrement évalué au cas par cas après évaluation du risque d'événements ischémiques par rapport au risque de saignement. L'expérience étant limitée à 24 mois, une prolongation du traitement au-delà de 12 mois doit être définie au cas par cas. Le traitement par Xarelto doit être débuté dès que possible après la phase de stabilisation du SCA (comprenant également les procédures de revascularisation) ; au plus tôt 24 heures après l'admission à l'hôpital et au moment où le patient ne requière plus de traitement anticoagulant dans le cadre du SCA. **MC/MAP** : Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75-100 mg d'AAS. La durée du traitement sera déterminée au cas par cas pour chaque patient de façon régulière et elle tiendra compte du risque d'événements thrombotiques par rapport au risque de saignements. Chez les patients présentant un événement thrombotique aigu ou ayant subi une procédure vasculaire et nécessitant une thérapie antiplaquettaire, la poursuite de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour devra être évaluée en fonction du type d'événement ou de procédure et du schéma posologique antiplaquettaire. La sécurité et l'efficacité de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour en association avec l'AAS plus clopidogrel/ticlopidine ont été uniquement étudiées chez des patients ayant récemment présenté un SCA (voir rubrique 'Indications thérapeutiques'). La bithérapie antiplaquettaire n'a pas été étudiée en association avec Xarelto 2,5 mg deux fois par jour chez des patients présentant une MC/MAP. En cas d'oubli d'une dose, le patient doit poursuivre le traitement normalement en prenant la dose recommandée suivante à l'heure habituelle. La dose ne doit pas être doublée pour compenser une dose oubliée. **Posologie Xarelto 10 mg** : **Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou**. La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise à 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. **Posologie Xarelto 15 et 20 mg** : **Prévention des AVC et des embolies systémiques** : La dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Posologie Xarelto 10, 15 et 20 mg** : **Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP** : La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. Un traitement de courte durée (minimum 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée par des facteurs de risque majeurs transitoires (c.-à-d. une intervention chirurgicale majeure récente ou un traumatisme). Une durée de traitement plus longue doit être envisagée chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée sans lien avec des facteurs de risque majeurs transitoires, une TVP ou une EP non provoquée, ou un antécédent de récurrence sous forme de TVP ou d'EP. Lorsqu'une prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP est indiquée (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP), la dose recommandée est de 10 mg en une prise quotidienne. Chez les patients pour lesquels le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé, par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récurrence de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée avec Xarelto 10 mg en une prise quotidienne, la dose de 20 mg de Xarelto en une prise quotidienne doit être envisagée. La durée du traitement et la dose sélectionnée doivent être définies au cas par cas après évaluation approfondie du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Traitement et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : Posologie jours 1-21 : 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg), posologie jour 22 et suivants : 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP : 1 seule prise par jour de 10 mg (dose quotidienne maximale 10 mg) ou 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). Afin d'accompagner le changement de dose de 15 mg à 20 mg après le Jour 21, un kit d'initiation pour les 4 premières semaines de traitement par Xarelto pour le traitement des TVP et des EP est disponible. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1 - 21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé par jour, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto** : Xarelto 2,5 mg : Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du rapport international normalisé (INR) pourraient être faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. Xarelto 10 mg : Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récurrences : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. Xarelto 15 mg et 20 mg : Chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. **Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK)** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : l'existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto. **Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et initier le traitement par Xarelto à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). **Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. **Populations particulières : Insuffisance rénale** : Xarelto 2,5 mg : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). Xarelto 10 mg : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes : Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour. Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). **Insuffisance hépatique** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : l'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C. Grossesse et allaitement. **Contre-indication supplémentaire pour Xarelto 2,5 mg** : Traitement concomitant du SCA avec un traitement antiplaquettaire chez les patients présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Traitement concomitant de la MC/MAP par de l'AAS chez les patients ayant déjà présenté un AVC hémorragique ou lacunaire, ou tout autre type d'AVC au cours du mois précédent. **Effets indésirables** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : Résumé du profil de sécurité : la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études de phase III incluant 53.103 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban) Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III. **Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou** (6097 patients) : dose quotidienne totale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours), **Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aiguë** (3997 patients) : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours), **Traitement des TVP, de l'EP et prévention des récurrences** (6790 patients) : dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1-21), 20 mg (jours 22 et suivants), 10 mg ou 20 mg (après au moins 6 mois) (durée maximale du traitement 21 mois), **Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire** (7750 patients) : dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale du traitement 41 mois), **Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA** (10225 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg et 10 mg respectivement co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale du traitement 31 mois), **Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP** (18244 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls (durée maximale du traitement 47 mois). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir rubrique « Description de certains effets indésirables » c-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ont été l'épistaxis (4,5 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (3,8 %). Taux de survie des saignements* et des anémies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III terminées : **Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou** : des saignements sont survenus chez 6,8 % des patients et une anémie chez 5,9 % des patients. **Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aiguë** : des saignements sont survenus chez 12,6 % des patients et une anémie chez 2,1 % des patients. **Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences** : des saignements sont survenus chez 23 % des patients et une anémie chez 1,6 % des patients. **Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire** : des saignements ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 2,5 pour 100 patient-années. **Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA** : des saignements ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 1,4 pour 100 patient-années. **Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP** : des saignements sont survenus avec un taux de 6,7 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 0,15 pour 100 patient-années**. (* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués. ** Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence des anémies car une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée). Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent : ≥ 1/100 ; fréquent ≥ 1/100, < 1/100 ; peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/1 000 ; rare ≥ 1/10 000, < 1/10 000 ; très rare < 1/10 000, fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. Ensemble des effets indésirables rapportés chez les patients dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation : **Affections hématoLOGIQUES et du système LYMPHIQUE** : anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent), Thrombocytopoésie (dont élévation de la numération plaquettaire) (peu fréquent), Thrombopénie (peu fréquent), **Affections du système IMMUNITAIRE** : réaction allergique, dermatite allergique (œdème de Quincke et œdème allergique (peu fréquent), Réactions anaphylactiques y compris choc anaphylactique (très rare), **Affections du système NERVEUX** : Sensations vertigineuses, céphalées (fréquent), hémorragie cérébrale et intracranienne, syncope (peu fréquent), **Affections OCULAIRES** : hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent), **Affections CARDIQUES** : tachycardie (peu fréquent), **Affections VASCULAIRES** : hypotension, hématomes (fréquent), **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : épistaxis, hémoptysie (fréquent), **Affections gastro-intestinales** : Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation*, diarrhée, vomissements* (fréquent), sécheresse buccale (peu fréquent), **Affections hépatobiliaires** : Élévation des transaminases (fréquent), Insuffisance hépatique, Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines*, élévation des γ-GT* (peu fréquent), ictère, Élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatobiliaire) (rare), **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, (fréquent), urticaire (peu fréquent), Syndrome de Stevens-Johnson Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome DRESS (très rare), **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : douleur des extrémités* (fréquent), hémarthrose (peu fréquent), hémorragie musculaire (rare), syndrome de compression des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée), **Affections du rein et des voies urinaires** : hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménomragie*), insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique) (fréquent), insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypofusion (fréquence indéterminée), **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fièvre*, œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent), sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), œdème localisé* (rare), **Investigations** : Élévation de la LDH*, de la lipase*, de l'amylase* (peu fréquent), Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion, plaie suintante* (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire* (rare), A : effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récurrences. C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée). * Une approche sélective préférentielle du recueil des événements indésirables a été utilisée. Étant donné que l'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et qu'aucun nouveau effet indésirable n'a été identifié, les données de l'étude COMPASS n'ont pas été prises en compte pour le calcul de la fréquence dans ce tableau. **Description de certains effets indésirables** : en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (à-dépistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase. Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypofusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Filaire, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou - Site internet : www.afms.be - e-mail : adverseurgences@afms.fgov.be - Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpital de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE-LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, e-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2478 5515, e-mail : pharmacovigilance@ms.ebsta.lu, Site internet : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html. **DELIVRANCE** : Sur prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Xarelto 2,5 mg : EU/1/08/47/025-035, EU/1/08/47/024/041, Xarelto 10 mg : EU/1/08/47/025-047, Xarelto 10 mg : EU/1/08/47/001-010, EU/1/08/47/022, EU/1/08/47/042-045, Xarelto 15 mg : EU/1/08/47/201-016, EU/1/08/47/203, EU/1/08/47/036, EU/1/08/47/038, EU/1/08/47/048, Xarelto 20 mg : EU/1/08/47/017-021, EU/1/08/47/024, EU/1/08/47/037, EU/1/08/47/039, EU/1/08/47/049. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 30 septembre 2008 ; Date de dernier renouvellement : 22 Mai 2018. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 10/2019. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

Perforation œsophagienne consécutive à une manœuvre de Heimlich

Marie de Broux¹, Anne Druetz²

Esophageal perforation as a consequence of the Heimlich maneuver

The Heimlich maneuver is a technique designed to clear the airways obstructed by a foreign body, which is able to save life. In rare cases, however, this maneuver can lead to life-threatening complications. Among these undesirable effects figure a few exceptional cases of esophageal rupture.

Esophageal perforation is an extremely rare complication of the Heimlich maneuver. Due to this pathology's high mortality rate and its requirement of rapid multidisciplinary management, it is essential that this clinical entity be known by physicians and be incorporated into their differential diagnosis.

KEY WORDS

Esophageal perforation, Heimlich maneuver

La manœuvre de Heimlich est une technique qui permet de dégager les voies respiratoires obstruées par un corps étranger et, ainsi, de sauver une vie. Cependant, dans de rares cas, cette manœuvre peut induire des complications potentiellement mortelles. Parmi celles-ci, on retrouve quelques cas exceptionnels de rupture œsophagienne.

En raison du taux élevé de mortalité de ce type de pathologie et de l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire rapide, il est essentiel que cette entité clinique soit connue par les médecins pour qu'ils puissent l'intégrer à leur diagnostic différentiel.

INTRODUCTION

La manœuvre de Heimlich a été décrite la première fois en 1975 par Henry Heimlich (1). Depuis lors, cette technique est totalement acquise par la communauté médicale et elle s'est également fait largement connaître du grand public grâce à de multiples programmes d'éducation. La popularisation de cette manœuvre a permis de sauver la vie de nombreuses victimes de suffocation, sans aucun effet indésirable.

Néanmoins, de rares complications consécutives à la réalisation d'une manœuvre de Heimlich ont été rapportées dans la littérature (2). Parmi celles-ci, on retrouve des lacérations gastriques, une perforation duodénale, une rupture du pancréas et une rupture du foie, une pancréatite, une lacération mésentérique avec hémorragie intrapéritonéale, une déchirure diaphragmatique, des lésions aortiques, des fractures costales, des pneumomédiastins et des ruptures de valves cardiaques.

Trois cas de perforation œsophagienne ont été recensés à ce jour dans la littérature (3-5). Il s'agissait de 2 adultes et 1 enfant. Chaque adulte présentait une impaction alimentaire au niveau de l'œsophage et pouvait encore parler ; la manœuvre de Heimlich réalisée n'était donc, en réalité, pas indiquée. Les trois perforations ont été traitées

chirurgicalement et elles ont toutes bénéficié d'une récupération complète sans séquelle.

Nous rapportons un quatrième cas de perforation œsophagienne consécutive à la manœuvre de Heimlich. Il s'agit du premier cas mondial de double perforation œsophagienne traitée endoscopiquement par la mise en place d'une prothèse œsophagienne.

OBSERVATION CLINIQUE

Une femme âgée de 56 ans se présente aux urgences pour une douleur épigastrique intense. Elle dit avoir fait une fausse déglutition lors du repas, associée à un épisode de suffocation. Son mari a alors rapidement réalisé une manœuvre de Heimlich qui lui a permis de déglutir l'aliment. Immédiatement après ce geste, la patiente a brutalement ressenti une intense douleur épigastrique respiro-dépendante, avec irradiation dorsale. Elle a présenté des vomissements glaireux striés de sang. Ces symptômes ont motivé l'appel du SMUR.

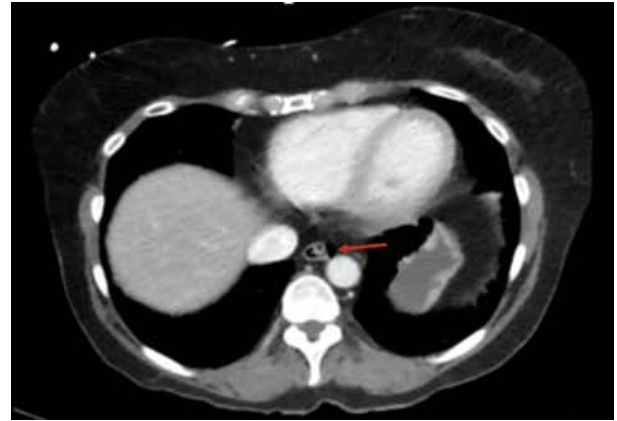
Il est à noter que la patiente souffre d'une hypotonie du sphincter gastro-œsophagien, de troubles de la déglutition en cours de bilan et est porteuse d'une hernie hiatale. Elle prend quotidiennement du Pantomed 40 mg, du Riopan et de la Simvastatine 40 mg.

À l'examen clinique, les paramètres sont normaux. Des crépitations sont présents au niveau de la base pulmonaire droite. À l'examen abdominal, le transit semble diminué et la palpation épigastrique est douloureuse mais sans rebond ni défense. La patiente présente également des marbrures aux extrémités.

Une biologie est réalisée à l'admission mais elle ne révèle aucune anomalie, de même que l'électrocardiogramme. Une hypotransparence basale droite est visible sur la radiographie de thorax. Le scanner thoraco-abdominal met en évidence des bulles de gaz para-œsophagiennes devant l'aorte thoracique et au niveau de la petite courbure gastrique (Figures 1 et 2). Le radiologue conclut à une perforation de la partie inférieure de l'œsophage, associée à un pneumopéritoine et à un pneumomédiastin.

Une intervention coelioscopique est réalisée en urgence et la patiente reçoit au préalable du Pantomed 40 mg et de l'Augmentin 2 g/200 mg en intraveineux.

FIGURE 1.



Scanner thoraco-abdominal injecté au produit de contraste iodé en coupe transversale montrant des bulles de gaz para-œsophagiennes devant l'aorte thoracique, traduisant une perforation œsophagienne inférieure.

FIGURE 2.



Scanner thoraco-abdominal injecté au produit de contraste iodé en coupe coronale montrant des bulles de gaz para-œsophagiennes devant l'aorte thoracique et au niveau de la petite courbure gastrique, traduisant une perforation œsophagienne inférieure.

Lors de la coelioscopie, l'œsophage est disséqué sans que la perforation ne puisse être retrouvée. Une gastroscopie peropératoire est donc réalisée et permet de déceler deux lésions œsophagiennes au niveau du bord gauche, en regard de la crosse aortique (Figure 3). La première perforation est localisée de 22 cm à 25 cm des arcades dentaires, implique un quart de la circonférence et concerne la muqueuse et la sous-muqueuse. La deuxième lésion, centimétrique et localisée à 30 cm, est moins profonde. En raison de leur localisation, ces perforations sont difficilement accessibles pour une raphie chirurgicale habituellement recommandée. Une endoprothèse œsophagienne est mise en place et une jéjunostomie d'alimentation transitoire est réalisée. Il n'y a pas eu de complication post-interventionnelle et la radiographie du transit oesogastroduodénal réalisée le 4ème jour a montré un passage fluide au niveau œsophagien. La patiente a reçu une antibiothérapie de 15 jours.

FIGURE 3.



Vue endoscopique de la partie inférieure de l'œsophage avec la lésion de perforation située à gauche vers 10h. Le guide de la prothèse endo-œsophagienne est visible.

La prothèse œsophagienne a été retirée 5 semaines après sa mise en place et la gastroscopie de contrôle montrait deux zones cicatricielles correspondant aux deux zones de perforation, sans sténose associée. La patiente se réalimentait normalement sans douleur. Après quelques mois, une sténose œsophagienne à 20 cm des arcades dentaires a été mise en évidence par contrôle endoscopique suite à des plaintes de dysphagie et d'odynophagie. Ces symptômes récidivent depuis 2 ans malgré six dilatations hydrauliques et cinq incisions de la sténose.

DISCUSSION

La manœuvre de Heimlich est une technique de désobstruction des voies aériennes supérieures susceptible de provoquer des lésions des organes internes, dont des perforations œsophagiennes. L'application d'une pression abdominale entraîne une augmentation importante de la pression au sein de la lumière œsophagienne en cas d'impaction alimentaire et peut engendrer la déchirure de l'organe.

Il s'agit du quatrième cas de perforation œsophagienne suite à une manœuvre de Heimlich recensé dans la littérature. Les précédents cas concernaient deux adultes (3,4) et un enfant (5) ; tous ont survécu après une prise en charge chirurgicale.

Les principales causes de rupture œsophagienne (6) comprennent les lésions iatrogènes lors d'une endoscopie (50 %), les perforations spontanées sur effort de vomissement (syndrome de Boerhaave : 25 %) et la déglutition d'un corps étranger (16 %). Il s'agit d'une pathologie rare (cinq cas par million d'habitants par an) avec un taux de mortalité de l'ordre de 15 à 30%.

Une perforation œsophagienne peut être évoquée devant des douleurs thoraciques et abdominales, des vomissements, une hématomérose, de la fièvre ou un choc. On retrouve un emphysème sous-cutané chez environ 30% des patients.

La manœuvre de Heimlich peut provoquer d'autres complications potentiellement mortelles (7) telles que des ruptures du diaphragme (8), du jéjunum (9), du pancréas (10), du foie (11), de l'œsophage et de l'estomac (12) (tableau).

Cette technique est uniquement indiquée lors d'un épisode de suffocation lié à une obstruction sévère des voies respiratoires supérieures par un corps étranger. Dans ce cas, le patient est incapable de parler, tousser ou respirer. Elle est contre-indiquée chez les enfants de moins d'un an. Les compressions thoraciques sont préférées chez les patients obèses et les femmes enceintes.

En conclusion, la connaissance des complications potentielles d'une manœuvre de Heimlich est importante afin d'initier rapidement une prise en charge adéquate et multidisciplinaire. La perforation œsophagienne, bien qu'exceptionnelle, est une pathologie grave et urgente à traiter. Le suivi à long terme de ces patients est également indispensable pour dépister les éventuelles sténoses œsophagiennes récurrentes.

TABLEAU.

Cas précédemment rapportés de complications consécutives à une manoeuvre de Heimlich	
Perforation gastrique	11
Perforation jéjunale	1
Perforation oesophagienne	3
Rupture diaphragmatique	2
Pneumomédiastin	4
Lésion aortique (thrombose, dissection, déplacement de stent)	8
Lacération mésentérique	2
Lésion splénique	1
Lésion pancréatique (dont pancréatite)	2
Lésion hépatique	1

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Chaque personne ayant subi une manoeuvre de Heimlich devrait être examinée attentivement par un médecin qui connaît les éventuelles complications

et leur prise en charge initiale afin de limiter le risque de mortalité. Cette technique ne doit être pratiquée que lors d'une obstruction sévère des voies aériennes par un corps étranger.

RÉFÉRENCES

1. Heimlich HJ, Hoffmann KA, Canestri FR. Food-choking and drowning deaths prevented by external subdiaphragmatic compression. *Ann Thorac Surg.* 1975; 20(2); 188-195.
2. Chillag S, Krieg J, Bhargava R. The Heimlich maneuver: breaking down the complications. *South Med J.* 2010; 103(2); 147-150.
3. Haynes D, Haynes B, Yong Y. Esophageal rupture complicating Heimlich maneuver. *Am J Emerg Med.* 1984; 2(6); 507-509.
4. Meredith MJ, Liebowitz R. Rupture of the esophagus caused by the Heimlich maneuver. *Ann Emerg Med.* 1986; 15(1); 106-107.
5. Koss SL, Karle WE, Kamat A, Berzofsky C. Esophageal perforation as a complication of the Heimlich maneuver in a pediatric patient: a case report. *Ear Nose Throat J.* 2018; 97(7); E1-E3.
6. Rosière A, Michel L, Scavée V. Traitement des perforations oesophagiennes. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale.* 2004 ; 40-220.
7. Wolf DA. Heimlich trauma: a violent maneuver. *Am J Forensic Med Pathol.* 2001; 22(1); 65-67.
8. Matharoo G, Kalia A, Phatak T, Bhattacharyya N. Diaphragmatic rupture with gastric volvulus after Heimlich maneuver. *Eur J Pediatr Surg.* 2013; 23(6); 502-504.
9. Razaboni RM, Brathwaite CE, Dwyer WA. Ruptured jejunum following Heimlich maneuver. *J Emerg Med.* 1986; 4 (2); 95-98.
10. Freaney SN, Pegoli W, Gestring ML. Pancreatic transection as a complication of the Heimlich maneuver: case report and literature review. *J Trauma.* 2007; 62(1); 252-254.
11. Otero Palleiro MM, Barbagelata Lopez C, Fernandez Pretel MC, Salgado Fernandez J. Hepatic Rupture after Heimlich maneuver. *Ann Emerg Med.* 2007; 49 (6); 825-826.
12. Van der Ham AC, Lange JF. Traumatic rupture of the stomach after Heimlich maneuver. *J Emerg Med.* 1990; 8(6); 713-715.

AFFILIATIONS

¹ Faculté de Médecine, Université Catholique de Louvain, Belgique

² CHU Mont-Godinne, Service de Gastro-entérologie, Belgique

CORRESPONDANCE

DR. MARIE DE BROUX
marie.debroux@student.uclouvain.be

Maladie de Vogt Koyanagi Harada chez un jeune homme compliquée d'une réactivation de tuberculose et d'une vasculite occlusive rétinienne

Zineb Bouterfa¹, Halil Yildiz², Jean Cyr Yombi², Alexandra Kozyreff^{1,2}

Vogt-Koyanagi-Harada disease in a young man, which was complicated by tuberculosis reactivation and occlusive retinal vasculitis

We report the case of a 17-year-old man presenting with bilateral visual loss, panuveitis, exudative retinal detachments, and diffuse choroidal infiltration. The patient also complained of headaches and ear pain. Based on the fundus image analysis, fluoangiography, indocyanine green angiography, and optical coherence tomography, Vogt-Koyanagi-Harada disease was diagnosed. The patient received high-dose methylprednisolone along with azathioprine. He responded well to treatment with progressive visual improvement and subretinal fluid disappearance. One month later, his right eye exhibited a sectorial retinal vasculitis with infero-temporal vein branch occlusion and massive subretinal hemorrhages. Coagulation screening as well as HIV and syphilis serology were all negative; whereas QuantiFERON was positive. An 18F-FDG PET/CT revealed hypermetabolic mediastinal lymph nodes, and a biopsy confirmed active tuberculosis (TB) infection. Anti-TB quadritherapy was initiated, resulting in cytochrome P450 enzyme induction and lowered steroid treatment efficacy, with consecutive recurrence of choroidal inflammation.

KEY WORDS

Vogt-Koyanagi-Harada disease, panuveitis, tuberculosis reactivation, drug-drug interaction, enzyme induction

Nous rapportons le cas d'un jeune homme de dix-sept ans présentant une baisse d'acuité visuelle bilatérale, une panuvéite, des décollements rétinien exsudatifs et une infiltration choroïdienne diffuse. Le patient rapporte également des céphalées et otalgies. Sur base du fond d'œil, de la fluoangiographie, de l'angiographie au vert d'indocyanine et de la tomographie par cohérence optique, le diagnostic de maladie de Vogt Koyanagi Harada est posé. Le traitement par hautes doses de méthylprednisolone et azathioprine montre une excellente réponse avec amélioration progressive de l'acuité visuelle et disparition du liquide sous-rétinien. Un mois après l'instauration du traitement, l'œil droit présente une vasculite rétinienne sectorielle avec subocclusion de la veine temporale inférieure et hémorragies sous-rétiniennes massives. Les tests de coagulation sanguine ainsi que les sérologies HIV et syphilis sont négatifs mais le QuantiFERON revient positif. Le pet-scan met en évidence des ganglions lymphatiques hyper métaboliques au niveau médiastinal et la biopsie confirme une tuberculose ganglionnaire active. Une thérapie antituberculeuse à base de rifampicine est initiée, entraînant une induction enzymatique du cytochrome p450 avec comme conséquence une baisse de l'efficacité des corticoïdes menant à une récurrence de l'inflammation choroïdienne.

Que nous apporte cet article ?

Ce cas clinique met en évidence les difficultés de la prise en charge thérapeutique au long cours d'une maladie inflammatoire oculaire telle que le VKH accompagnée de réactivation de tuberculose.

What does this article bring up for us?

This case report illustrates the therapeutic challenges of longstanding inflammatory eye disease and tuberculosis reactivation.

INTRODUCTION

La maladie de Vogt Koyanagi Harada (VKH) est une maladie auto-immune multi-systémique dont la présentation clinique implique d'ordinaire l'ophtalmologue en première ligne (1,2). Le cas rapporté illustre le défi que représente la prise en charge de cette affection oculaire qui menace le pronostic visuel du patient.

FIGURE 1.



OBSERVATION

Un jeune homme d'origine marocaine, âgé de 17 ans, est référé en urgence pour baisse d'acuité visuelle bilatérale accompagnée de céphalées et otalgies, la fluoangiographie (FA) réalisée par l'ophtalmologue référent révèle des décollements rétiniens exsudatifs aux deux yeux (Figure 1). Il ne rapporte aucun antécédent médical et ne prend aucun médicament.

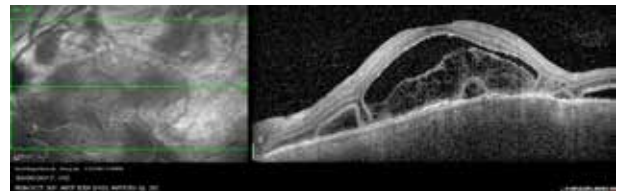
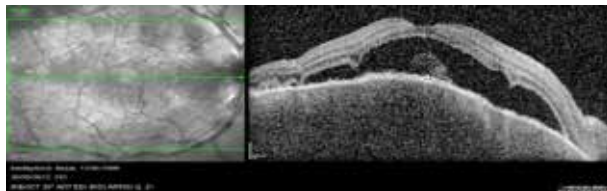


Fluo-angiographie bilatérale initiale avec décollements rétiniens exsudatifs.

L'acuité visuelle est mesurée à 1/10 de loin et inférieure à 1/10 de près. L'examen à la lampe à fente montre une panuvéïte granulomateuse bilatérale avec des décollements rétiniens exsudatifs bien

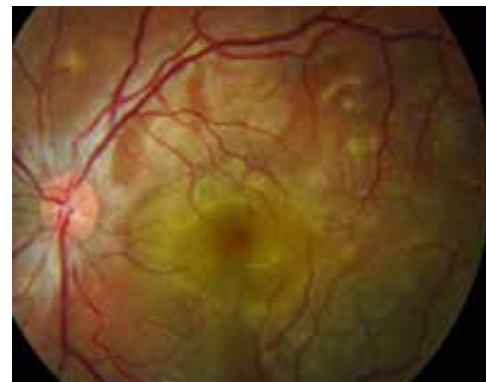
visibles à la tomographie par cohérence optique (OCT) (Figure 2) et un aspect infiltré jaunâtre de la choroïde au pôle postérieur (Figure 3).

FIGURE 2.



Tomographie par cohérence optique bilatérale initiale montrant de multiples espaces de liquide sous-rétinien.

FIGURE 3.

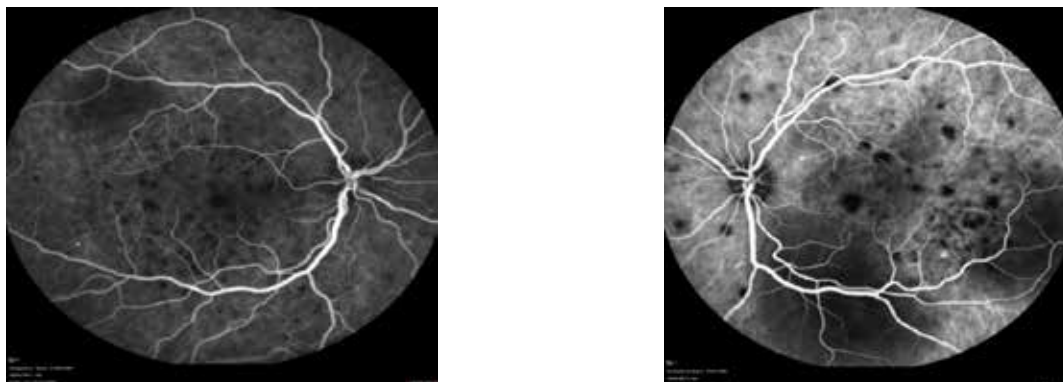


Fond d'œil bilatéral initial avec infiltration choroïdienne diffuse et décollements rétiniens exsudatifs multiples.

L'angiographie de la choroïde au vert d'indocyanine permet de visualiser de nombreuses lésions

granulomateuses choroïdiennes distribuées au pôle postérieur et en périphérie (Figure 4).

FIGURE 4.



Angiographie au vert d'indocyanine bilatérale initiale avec nombreuses lésions granulomateuses choroïdiennes distribuées au pôle postérieur et en périphérie

L'examen clinique général ainsi que les tests de biologie médicale réalisés par nos confrères internistes se révèlent normaux.

Devant l'aspect clinique très évocateur, le diagnostic de maladie de VKH est retenu et le traitement instauré comprend l'instillation oculaire de prednisolone (PredForte®) à raison d'une goutte par heure et un bolus de méthylprednisolone iv 1g/jour durant trois jours suivi d'un relai oral par méthylprednisolone 1mg/kg/jour à dose dégressive. L'azathioprine à la dose de 150mg/j est introduite après avoir contrôlé que le patient ne présentait pas de mutation de la S-thiopurine méthyl transférase.

Un mois après l'instauration du traitement, notre patient présente une acuité visuelle normalisée à 10/10 bilatéralement, l'inflammation intraoculaire a quasiment disparu et les décollements rétiens sont réappliqués. Le patient se plaint cependant de

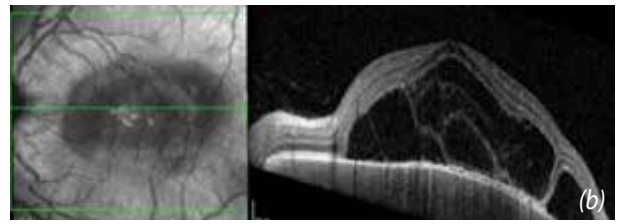
trouble visuel transitoire à l'œil droit et l'examen du fond d'œil (Figure 5) ainsi que la FA (Figure 6) mettent en évidence une image de vasculite sectorielle causant une subocclusion de la veine rétinienne temporale inférieure compliquée d'hémorragies rétinienne massives. Face à cette présentation inattendue et inexpliquée dans le cadre d'un VKH, un bilan complémentaire est initié et le traitement par trois injections intra vitréennes d'anti-VEGF permet une disparition progressive des hémorragies. Les tests biologiques de coagulation sanguine ainsi que les sérologies HIV et syphilis reviennent négatifs. Le QuantiFERON-TB quant à lui est positif et sera complété par un Pet-scan montrant des ganglions médiastinaux hyper métaboliques. Une biopsie ganglionnaire, par échocardiographie transbronchique, met en évidence une granulomatose nécrosante et l'analyse par PCR confirme une infection active à mycobacterium tuberculosis.

FIGURE 5.



Fond d'œil droit (a) et fluoangiographie droite (b) un mois après instauration de la corticothérapie et de l'immunosuppresseur, mettant en évidence une vasculite sectorielle causant une subocclusion de la veine rétinienne temporale inférieure compliquée d'hémorragies rétinienne massives.

FIGURE 6.



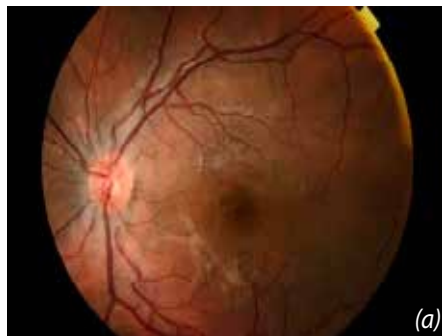
Fond d'œil gauche (a) et tomographie par cohérence optique gauche (b) trois semaines après instauration de la thérapie antituberculeuse, illustrant la récidive de décollements rétiniens exsudatifs

Devant le diagnostic de réactivation tuberculeuse sous traitement immunosuppresseur, un traitement anti tuberculeux est instauré à base de rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, ethambutol et pyridoxine. La dose d'azathioprine est quant à elle réduite à 125mg/jour pour diminuer le risque d'hépatotoxicité secondaire à la combinaison des traitements.

Trois semaines plus tard, le patient se présente avec une baisse d'acuité visuelle brutale de l'œil gauche mesurée à 1.6/10 de loin et 3/10 de près, expliquée par une récidive inflammatoire choroïdienne et la réapparition de décollements rétiniens exsudatifs

(Figure 7). La récidive inflammatoire, survenant malgré un traitement immunosuppresseur bien conduit, s'explique par l'induction enzymatique du cytochrome p450 induite par la rifampicine. Cette induction enzymatique entraîne une clairance plasmatique de la méthylprednisolone d'environ 45% conduisant à la baisse d'efficacité du traitement cortisoné (3,4). Devant cette récidive inflammatoire, le traitement antituberculeux est poursuivi tel quel et le patient reçoit trois bolus de méthylprednisolone 750mg/jour avec relais oral à dose très lentement dégressive cette fois.

FIGURE 7.



Fond d'œil gauche (a) et tomographie par cohérence optique gauche (b) onze mois après le début de l'uvéïte, montrant les séquelles atrophiques au niveau rétinien.

Lors du contrôle à onze mois du début de l'uvéïte, le traitement consiste en méthylprednisolone 24mg/jour, azathioprine 125mg/jour et le traitement antituberculeux instauré sept mois auparavant. L'acuité visuelle est de 10/10 bilatéralement de loin comme de près et le patient ne présente plus aucun symptôme. L'examen ophtalmologique ne montre aucune activité inflammatoire mais la présence de séquelle atrophique des lésions choroïdiennes et de l'occlusion de la branche veineuse rétinienne.

DISCUSSION

La maladie de Vogt Koyanagi Harada est une pathologie auto-immune multi systémique d'étiologie

encore indéterminée. Elle se caractérise par une inflammation de tissus contenant des mélanocytes : méninges, oreille interne, uvée et peau. Il est rapporté une association avec les antigènes HLA DR1 et HLA DR4. Les individus à pigmentation plus marquée, comme notre patient, sont plus susceptibles d'en être affectés (5).

L'histoire naturelle de la maladie se caractérise par quatre phases (6)

- La *phase prodromale* avec des manifestations neurologiques et auditives qui durent quelques jours : méningite, vertiges, acouphènes, surdité.
- La *phase uvéïtique* qui dure plusieurs semaines et se caractérise par une uvéïte granulomateuse

bilatérale, une infiltration choroïdienne diffuse, une vitrite, une papillite, des nodules de Dalen Fuchs et des décollements rétinien exsudatifs.

- La *phase chronique* qui se caractérise au niveau tégumentaire par une alopécie, un vitiligo et une poliose. Au niveau ophtalmologique, le fond d'œil prend aussi un aspect dépigmenté en « couchede soleil ».
- Enfin, la *phase de récurrence* montre des épisodes d'exacerbations d'uvéite antérieure. À ce stade une récurrence de décollement de rétine exsudatif ou d'infiltration choroïdienne est rare.

Les critères diagnostiques révisés (7) sont :

1. absence de traumatisme oculaire pénétrant ;
2. absence d'autre pathologie oculaire ;
3. uvéite bilatérale ;
4. manifestations auditives ou neurologiques ;
5. manifestations tégumentaires.

On parle de *VKH oculaire isolé* lorsque les trois premiers critères sont présents, de *VKH incomplet* lorsque s'y ajoute le quatrième ou cinquième critère et enfin de *VKH complet* lorsque les cinq critères sont retrouvés. Notre patient présentait donc un VKH incomplet puisque les manifestations tégumentaires n'étaient pas apparues avant l'instauration du traitement.

Le traitement du VKH repose sur la corticothérapie à haute dose débutant en intraveineux, relayée per os avec dégression lente à laquelle s'associe fréquemment un immunosuppresseur tels que la cyclosporine, l'azathioprine, le méthotrexate ou le mycophénolate mofetil, permettant une épargne cortisonique, un meilleur contrôle de la maladie et un meilleur pronostic. La corticothérapie locale permet une guérison plus rapide de l'uvéite antérieure. (8)

Les complications de la maladie comprennent une cataracte, un glaucome, une fibrose sous-rétinienne et des néo-vaisseaux choroïdiens pouvant compromettre le pronostic visuel. Par ailleurs, les complications infectieuses ne doivent pas être

négligées comme en témoigne notre vignette clinique qui est le deuxième cas documenté dans la littérature illustrant une réactivation de tuberculose suite à un traitement immunosuppresseur pour maladie de VKH (9).

CONCLUSION

La maladie de VKH est rare, elle se traite par immunosuppression et une réactivation de tuberculose peut survenir dans le décours de la maladie. L'association des traitements immunosuppresseur et antituberculeux expose à de nombreux effets secondaires et interactions médicamenteuses pouvant être source d'accident ou d'échec thérapeutique. Comme illustré dans ce cas, le risque d'hépatotoxicité a motivé une réduction de la dose d'azathioprine pour débiter le traitement antituberculeux. La rifampicine, puissant inducteur du cytochrome p450, a mené à une réduction de l'effet thérapeutique de la méthylprednisolone et à une récurrence d'uvéite postérieure, habituellement très rare dans le décours de la maladie de Vogt Koyanagi Harada.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Ce cas clinique illustre l'importance d'évoquer un diagnostic alternatif infectieux en présence d'une uvéite postérieure d'évolution inhabituelle. La réactivation d'une tuberculose latente devra certainement être exclue en présence d'un traitement immunosuppresseur et/ou d'une corticothérapie à haute dose.

Une maladie de Vogt Koyanagi Harada, ou toute uvéite postérieure de longue durée, à laquelle s'ajoute une réactivation de tuberculose nécessite une prise en charge thérapeutique pluridisciplinaire, entre ophtalmologues et internistes, idéalement dans un centre de soin tertiaire.

RÉFÉRENCES

1. Fardeau C, Tran TH, Gharbi B, Cassoux N, Bodaghi B, Lehoang P. Retinal fluorescence and indocyanine green angiography and optical coherence tomography in successive stages of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int ophthalmol* 2007; 27 : 163-72
2. Arellanes-Garcia L, Hernandez-Barrios M, Fromow-Guerra J, Cervantes-Fanning P. Fluorescein fundus angiography findings in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Int ophthalmol* 2007; 27: 155-61
3. McAllister WA, Thompson PJ, Al-Habet SM, Rogers HJ. Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br Med J* 1983; 286: 923-925.
4. Chen J, Raymond K. Roles of rifampicin in drug-drug interactions: underlying molecular mechanisms involving the nuclear pregnane X receptor. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006; 5: 3.
5. Du L, Kijlstra A, Yang P. Vogt-Koyanagi-Harada disease: novel insights into pathophysiology, diagnosis and treatment. *Prog Retin Eye Res* 2016; 52: 84-111
6. O'Keefe GA, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Surv ophthalmol* 2017 ; 62:1-25
7. Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-Garcia L, *et al.* Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:647-652
8. Concha-del Rio LE, Gomez L, Arellanes-Gacia L. Corticotherapy vs. Corticotherapy plus immunosuppressive therapy in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Arch soc esp oftalmol* 2018; 93:225-230
9. Tian-wei Qian, Su-Qin Yu, Xun Xu. A challenging case of tuberculosis-associated uveitis after corticosteroid treatment for Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int J ophthalmol* 2018; 11: 1430-1432.

AFFILIATIONS

¹ Département d'ophtalmologie, Cliniques universitaires Saint-Luc

² Département de médecine interne et maladies infectieuses, Cliniques Universitaires Saint-Luc

CORRESPONDANCE

DR ZINEB BOUTERFA
Clinique Saint-Pierre Ottignies
Ophtalmologie
Avenue Reine Fabiola 9
B-1340 Ottignies
zineb.bouterfa@cspo.be

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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie : Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli : Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1λ), dirigé contre l'interleukine (IL)23, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution injectable. La solution est limpide et incolore à jaune clair. **Indications thérapeutiques :** Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Posologie et mode d'administration : Tremfya est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du psoriasis en plaques. **Posologie :** La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement. **Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées. **Insuffisance rénale ou hépatique :** Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir rcp. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Voie sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de Tremfya conformément aux « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte. Pour des instructions plus précises concernant la préparation et les précautions particulières de manipulation du médicament, voir rcp et la notice d'« Instructions d'utilisation ». **Contre-indications :** Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infection active et cliniquement importante (par exemple, tuberculose active). **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité : L'effet indésirable le plus fréquent était l'infection des voies respiratoires supérieures. Tableau récapitulatif des effets indésirables : Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis, ainsi que depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Liste des effets indésirables : Classe de système d'organes : **Fréquence :** Effet indésirable. Infections et infestations : **Très fréquent :** Infections des voies respiratoires supérieures. **Fréquent :** Gastro-entérite. **Fréquent :** Infections à Herpes simplex. **Fréquent :** Dermatophytoses. Affections du système immunitaire : **Peu fréquent :** Hypersensibilité. **Peu fréquent :** Anaphylaxie. Affections du système nerveux : **Fréquent :** Céphalée. Affections gastro-intestinales : **Fréquent :** Diarrhée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : **Fréquent :** Urticaire. **Peu fréquent :** Rash. Affections musculo-squelettiques et systémiques : **Fréquent :** Arthralgie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : **Fréquent :** Réactions au site d'injection. **Description de certains effets indésirables :** **Gastro-entérite :** Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III, des gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe

traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la semaine 156, 4,9 % de tous les patients traités par Tremfya ont rapporté une gastro-entérite. Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 156. **Réactions au site d'injection :** Lors de deux études cliniques de phase III, 0,7 % des injections de Tremfya et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Jusqu'à la semaine 156, 0,5 % des injections de Tremfya ont été associées à des réactions au point d'injection. Les érythèmes et douleurs au site d'injection étaient les événements les plus fréquemment rapportés parmi les réactions au site d'injection et étaient généralement de sévérité légère à modérée ; aucun de ces effets indésirables n'était grave, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya.

Tremfya	PP incl. 6% TVA	BO	BIM
100 mg – 1 seringue préremplie	€ 2.176,63	€ 12,10	€ 8,00
100 mg – 1 stylo prérempli			

Immunogénicité : L'immunogénicité de Tremfya a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomédicament. D'après les analyses des études poolées de phase II et de phase III, moins de 6 % des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 7 % présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des patients traités par Tremfya. Dans les analyses poolées de phase III, environ 9 % des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 156 semaines. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. **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.afmps.be, e-mail : adversedrug-reactions@afmps.be **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : cmv@chru-nancy.fr **Ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi – Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu** Lien pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/17/1234/001 : 1 seringue préremplie; EU/1/17/1234/002 : 1 stylo prérempli; EU/1/17/1234/003 : 2 stylos préremplis; EU/1/17/1234/004 : 2 seringues préremplies. **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIERE APPROBATION DU TEXTE :** 14/05/2020. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande. Cette information est destinée aux professionnels de la santé dans le but de leur fournir des informations sur Tremfya. Cette information vous est proposée par Janssen.

1. Blauvelt A et al, JAAD 2017; 76: 405-17. 2. Griffiths C.E.M. et al. Poster presentation Fall Clinical Dermatology 2019 3. RCP Tremfya. 4. Ferris et al, Efficacy and Safety of Guselkumab, Administered With a Novel Patient-Controlled Injector (One-Press), for Moderate-to-Severe Psoriasis: Results From the Phase 3 ORION Study, J Dermatology Treatment, 2020 Mar; 31 (2): 152-159

Téléphone : 0800 93 377 • **E-mail :** janssen@jacbe.jnj.com • **Internet :** www.janssen.com/belgium

LIFE CHANGES



You don't preScribe a treatment, You preScribe An open mind



Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.³



Complete and durable skin clearance¹

Plus de 50% des patients atteint et maintient un PASI 100, sur base de données sur 4 ans.²

One-Press

UN STYLO PRÉREMPLI
SIMPLE D'UTILISATION
POUR LES PATIENTS⁴

Tremfya®
(guselkumab)



Janssen-Cilag NV

janssen **Immunology**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

Demonstrated **primary** and secondary CVD **prevention**^s in patients with type 2 diabetes¹⁻³

Trulicity®, a simple approach
to a 1st injectable

Conditionnement	Prix public	Intervention patient (100% remboursé*):
4 x TRULICITY 1,5 mg / 0,5 ml	102,14 €	0 €
4 x TRULICITY 0,75 mg / 0,5 ml	102,14 €	0 €

^s **MACE-3** = non-fatal myocardial infarct, non-fatal stroke and CV death, **CVD** = cardiovascular disease, **MI** = Myocardinfarct.

1. SPC Trulicity®, last approved version.

2. Gerstein HC et al, Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121-130.

3. In REWIND, Trulicity® 1,5mg was superior compared to placebo in patients either ≥ 50 years with prior CV disease or either ≥ 60 years with ≥ 2 CV risk factors, treated with standard of care.

REWIND®
Trulicity CV Outcomes Trial

INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Trulicity 0,75 mg, solution injectable en stylo prérempli. Trulicity 1,5 mg, solution injectable en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Trulicity 0,75 mg, solution injectable. Chaque stylo prérempli contient 0,75 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution. Trulicity 1,5 mg, solution injectable. Chaque stylo prérempli contient 1,5 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution. *Produit sur cellules CHO par la technique d'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable. Solution limpide, incolore. **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

4.1 Indications thérapeutiques Diabète de type 2 Trulicity est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications, en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie En monothérapie La dose recommandée est de 0,75 mg une fois par semaine. En association La dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine. Pour les populations potentiellement vulnérables, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou pioglitazone, la dose de metformine et/ou de pioglitazone peut être conservée. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), la dose de metformine et/ou de SGLT2 peut être conservée. Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'utilisation de Trulicity ne nécessite pas d'auto-surveillance glycémique. Une auto-surveillance glycémique est nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline, notamment lors de l'instauration du traitement par Trulicity et de la réduction des doses d'insuline. L'adoption d'une approche par étapes de la réduction des doses d'insuline est recommandée. Patients âgés Aucun ajustement de la dose n'est requis en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2). Insuffisants rénaux Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (DFG < 90 à ≥ 15 mL/min/1,73m²). L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (< 15 mL/min/1,73m²) étant très limitée, Trulicity ne peut pas être recommandé chez ces patients (voir rubriques 5.1 et 5.2). Insuffisants hépatiques Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité du dulaglutide chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Trulicity doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire. La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas. En cas d'oubli, la dose doit être administrée le plus rapidement possible si le délai avant la date de la prochaine dose est d'au moins 3 jours (72 heures). Si la dose suivante est prévue dans moins de 3 jours (72 heures), la dose omise ne doit pas être administrée et la dose suivante doit être administrée selon le calendrier prévu. Dans tous les cas, les patients peuvent reprendre le rythme hebdomadaire d'administration. Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, dans la mesure où la dernière dose a été administrée au moins 3 jours (72 heures) avant. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Dans les études de phases II et III terminées de l'enregistrement initial, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémiant. Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les essais cliniques ont été de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées. En général, ces effets ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire. Les résultats de l'étude d'événements cardiovasculaires à long terme avec 4 949 patients randomisés sous dulaglutide et suivis sur une durée médiane de 5,4 ans ont été cohérents avec ces données. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir de l'évaluation pendant toute la durée des études cliniques de phase II et de phase III, de l'étude d'événements cardiovasculaires à long terme et des cas rapportés après commercialisation. Les effets indésirables sont listés dans le Tableau 1 selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100 ; < 1/100 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000 ; < 1/1 000 ; rare : ≥ 1/10 000 ; < 1/10 000 ; très rare : < 1/10 000 et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Les fréquences des effets ont été calculées sur la base de leur incidence dans les études d'enregistrement de phases II et de phase III. Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables du dulaglutide. **Classe de système d'organe. Affections du système immunitaire : Peu fréquent :** Hypersensibilité. **Rare :** Réaction anaphylactique. **Troubles du métabolisme et de la nutrition : Très fréquent :** Hypoglycémie* (en cas d'association avec de l'insuline, du glibépiride, de la metformine* ou de la metformine plus glibépiride). **Fréquent :** Hypoglycémie* (en monothérapie ou en association avec metformine plus pioglitazone). **Peu fréquent :** Déshydratation. **Affections gastro-intestinales : Très fréquent :** Nausée, diarrhée, vomissement, douleur abdominale. **Fréquent :** Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, éructation. **Rare :** Pancréatite aiguë. **Indéterminée :** Occlusion intestinale non mécanique. **Affections hépatobiliaires : Peu fréquent :** Lithiase biliaire, cholécystite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Rare : Angio-œdème. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquent :** Fatigue. **Peu fréquent :** Réactions au site d'injection. **Investigations :** Tachycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 1^{er} degré Rapportés après commercialisation. * Hypoglycémie symptomatique documentée avec une glycémie ≤ 3,9 mmol/L + dose de 1,5 mg de dulaglutide uniquement. Avec le dulaglutide 0,75 mg, la fréquence des effets indésirables correspond à celle du groupe de fréquence immédiatement inférieur. Description de certains effets indésirables Hypoglycémie Lorsque les doses de dulaglutide de 0,75 mg et de 1,5 mg ont été utilisées en monothérapie ou en association avec de la metformine seule ou de la metformine et de la pioglitazone, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été de 5,9 % à 10,9 %, et les taux étaient de 0,14 à 0,62 événement/patient/an et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté. Les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant et de la metformine ont été de 39,0 % et de 40,3 %, et les taux ont été de 1,67 et 1,67 événement/patient/an. Les incidences des épisodes d'hypoglycémie sévère ont été de 0 et de 0,7 % et les taux de 0,00 et de 0,01 événement/patient/an respectivement, pour chaque dose. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide utilisé à la dose de 1,5 mg avec un sulfamide hypoglycémiant seul a été de 11,3 % ; le taux a été de 0,90 événement/patient/an, et il n'y a pas eu d'épisodes d'hypoglycémie sévère. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide à la dose de 1,5 mg utilisé en association avec de l'insuline glargine a été de 35,3 % et le taux a été de 3,38 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 0,7 % et le taux a été de 0,01 événement/patient/an. Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec de l'insuline prandiale, et les taux ont été de 35,66 et 31,06 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,4 % et de 3,4 % et les taux de 0,05 et de 0,06 événement/patient/an. Effets indésirables gastro-intestinaux Les effets indésirables gastro-intestinaux cumulés sur une période jusqu'à 104 semaines avec une dose de dulaglutide de 0,75 mg et 1,5 mg respectivement incluaient nausées (12,9 % et 21,2 %), diarrhées (10,7 % et 13,7 %) et vomissements (6,9 % et 11,5 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère à modérée et principalement observés au cours des 2 premières semaines de traitement ; ils ont rapidement diminué au cours des 4 semaines suivantes, période après laquelle le taux est resté relativement stable. Lors des études de pharmacologie clinique réalisées chez des patients atteints de diabète de type 2 pendant une durée maximale de 6 semaines, la majorité des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés au cours des 2 à 3 premiers jours après la dose initiale et ont diminué avec les doses suivantes. Pancréatite aiguë L'incidence des pancréatites aiguës dans les études cliniques de phases II et III a été de 0,07 % pour le dulaglutide versus 0,14 % pour le placebo et 0,19 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond. Enzymes pancréatiques Le dulaglutide est associé à des augmentations moyennes des enzymes pancréatiques par rapport à la valeur à l'inclusion (lipase et/ou amylase pancréatique) de 11 à 21 % (voir rubrique 4.4). En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë. Augmentation de la fréquence cardiaque De légères augmentations moyennes de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (bpm) en moyenne et une incidence de 1,3 % et de 1,4 % de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/allongement de l'intervalle PR De légères augmentations moyennes de l'intervalle PR de 2 à 3 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion et une incidence de 1,5 % et de 2,4 % des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. Immunogénicité Lors des études cliniques, le traitement par dulaglutide a été associé à une incidence de 1,6 % d'apparition d'anticorps antidulaglutide, ce qui indique que les modifications structurales des portions GLP1 et IgG4 modifiées de la molécule dulaglutide, ainsi que la forte homologie avec le GLP1 et IgG4 natifs, minimisent le risque de réponse immunitaire contre le dulaglutide. Les patients développant des anticorps antidulaglutide présentaient généralement des titres faibles ; et bien que le nombre de patients développant des anticorps antidulaglutide antidulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase III ne montre pas d'impact avéré des anticorps antidulaglutide sur les changements de l'HbA1c. Aucun des patients ayant présenté une hypersensibilité systémique n'a développé d'anticorps antidulaglutide. Hypersensibilité Lors des études cliniques de phases II et III, des événements d'hypersensibilité systémique (par ex., urticaire, œdème) ont été signalés chez 0,5 % des patients traités par dulaglutide. De rares cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés avec l'utilisation du dulaglutide commercialisé. Réactions au site d'injection Des réactions au site d'injection ont été signalées chez 1,9 % des patients traités par dulaglutide. Des réactions indésirables au site d'injection à médiation immunitaire potentielle (par ex., éruption cutanée, érythème) ont été signalées chez 0,7 % des patients ; elles ont été généralement d'intensité légère. Arrêt du traitement suite à un effet indésirable Lors des études de 26 semaines, la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 2,6 % (0,75 mg) et de 6,1 % (1,5 mg) pour le dulaglutide versus 3,7 % pour le placebo. Pendant toute la durée de l'étude (104 semaines maximum), la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 5,1 % (0,75 mg) et de 8,4 % (1,5 mg) pour le dulaglutide. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant un arrêt du traitement pour le dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg, respectivement, étaient les nausées (1,0 % ; 1,9 %), les diarrhées (0,5 % ; 0,6 %) et les vomissements (0,4 % ; 0,6 %) ; et ont été généralement rapportés au cours des 4 à 6 premières semaines. 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 (www.afmps.be) ou adversedrugreactions@afmps.be. Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHR de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, tél. : (+33) 3 83 65 60 85/87, fax : (+33) 3 83 65 61 33, e-mail crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, tél. : (+352) 2478 5592, fax : (+352) 2479 5615, e-mail pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html> 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas. 8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/14/956/001 EU/1/14/956/002 EU/1/14/956/003 EU/1/14/956/006 EU/1/14/956/007 EU/1/14/956/008 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation : 21 novembre 2014 Date du dernier renouvellement : 23 août 2019 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 21 octobre 2019 STATUT LEGAL DE DELIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>



Covid-19
Une leçon de modestie



EDITORIAL

SOMMAIRE

OCTOBRE 2020

EDITORIAL

- Covid-19. Une leçon de modestie
Dominique Pestiaux, Jean-Claude Debongnie 486

INTERVIEW

- La médecine générale à l'épreuve de la Covid-19
Maurice Einhorn et Dominique Pestiaux 488

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

- Les épidémies, une histoire sans fin ?
Jean-Claude Debongnie 490

MÉDECINE

- L'éosinophilie sévère ou la mise en évidence fortuite
d'un potentiel marqueur diagnostique du COVID-19
Fabio Andreozzi, Jean-Cyr Yombi, Cédric Hermans ... 495
- L'infection à SARS-CoV-2 cause une dysfonction
tubulaire proximale du rein
Johann Morelle, Alexis Werion, Leila Belkhir,
Zhiyong Chen, Michel Jadoul, Olivier Devuyst 496

POINT DE VUE

- Conduire avec de la buée sur les vitres
Carl Vanwelde 500

ART ET MÉDECINE

- Le Cri de Edvard Munch
Chantal Daumerie 501

Covid-19. Une leçon de modestie

La pandémie actuelle nous a permis de mesurer la fragilité de nos systèmes de santé, les limites des règles de confinement, la difficulté pour les soignants de travailler dans un contexte d'incertitude. Comme le souligne un éditorial récent du Lancet (1) la confiance dans la recherche et son rôle dans la décision politique a suscité bien des discussions et commentaires. Le nombre de soumissions pour les revues a augmenté de manière significative et la tâche des « peer reviewers » en a été rendue plus complexe. Le mot-clef « covid-19 » dans la banque de données Pubmed ramène 56.236 résultats le 21-09-2020. Dans un tel contexte, l'incertitude générée par une maladie à ses débuts et la méconnaissance de ses mécanismes, de son évolution, du traitement ou encore de la prévention de celle-ci ont conduit à des décisions parfois hasardeuses, souvent contestées, parfois proposées par des personnes ne maîtrisant pas les données évolutives de la science. L'éditorial du Lancet souligne que la pandémie aura eu une énorme influence sur une recherche collaborative, adaptative et rapide avec comme conséquences des publications nombreuses, en rafale et parfois la nécessité de se rétracter sur certains sujets. On l'a vu avec la saga de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine.

Cette incertitude, les généralistes sont habitués à vivre avec celle-ci et ils ont d'abord été mis de côté par les instances politiques et décisionnelles du système de santé. Bien organisés et déterminés, ils ont ensuite été intégrés dans le débat public et leurs avis, bien que non reconnus au départ, se sont avérés ensuite pertinents, démontrant une fois de plus que l'expertise clinique et l'observation

AMA CONTACTS

Bulletin des médecins anciens
de l'Université catholique de Louvain

COMITÉ DE RÉDACTION

Martin Buysschaert, André Bosly, Dominique Vanpee, Dominique Pestiaux, Jean-Claude Debongnie, Carl Vanwelde, Chantal Daumerie, René Fiasse, Cassian Minguet, Daniel Vanthuyne, Yves Pirson

ÉDITEUR 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 »

clinique sont des atouts considérables dans un tel contexte. Nous avons dès lors interrogé deux représentants de la médecine générale. Cette interview est présentée dans ce numéro de l'Ama-Contact qui, par ailleurs, propose un rappel historique de ce qu'ont été les épidémies dans le passé.

Nous publions également deux textes concernant des recherches et observations cliniques réalisées aux Cliniques universitaires Saint-Luc et qui illustrent combien celles-ci ont été essentielles pour mieux connaître le virus et diminuer les incertitudes avec lesquelles les praticiens ont dû soigner leurs patients.

Le public, comme les médecins, comme les scientifiques se rendent compte que la « vérité » n'est pas une donnée objective, neutre. Ce n'est pas « les tables de la loi »

proclamées par le dieu « science ». C'est un chemin fait de confrontations, de complexité, d'un contexte sociétal. Le comprendre peut-être désarçonnant, voire anxiogène pour le public, utile pour ceux qui s'estiment propriétaires de « la vérité » alors qu'ils ne sont détenteurs que d'une parcelle, certes précieuse.

Dominique Pestiaux, Jean-Claude Debongnie

Références

1. Editorial. COVID-19: a stress test for trust in science. www.thelancet.com Vol 396 September 19, 2020. P.799.

La médecine générale à l'épreuve de la Covid-19

On a bien peu parlé des médecins généralistes depuis le début de l'épidémie de Covid-19. Ils jouent cependant un rôle majeur dans la lutte contre le virus.

Toute la Belgique vit depuis quelques mois à l'heure de la Covid-19. On a entendu depuis les débuts de la pandémie un grand nombre de personnes s'exprimer quotidiennement dans les médias à ce sujet, qu'il s'agisse de décideurs politiques, d'experts scientifiques, de spécialistes divers (virologues et épidémiologistes avant tout), de juristes et d'autres encore. On n'a guère ou à peine eu l'occasion d'entendre ceux et celles qui ont été directement confrontés jour après jour au virus, par le biais de leurs patients, à savoir les médecins praticiens et particulièrement les généralistes. Nous avons donc soumis au jeu des questions et réponses à ce sujet deux des figures de proue de la médecine générale dans notre pays, les docteurs Thomas Orban, président de la Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG) et Paul De Munck, président du Groupement Belge des Omnipraticiens (GBO).

Comme l'explique d'entrée de jeu **Paul De Munck**, la médecine générale n'a tout simplement pas été invitée à participer au débat public: « *Nous avons en quelque sorte dû forcer la porte, étant concernés au premier chef tant sur le plan scientifique qu'opérationnel. Les interlocuteurs médicaux choisis étaient presque toujours des épidémiologistes et des virologues, de préférence aux médecins de terrain.* » Ce premier pas franchi, les MG ont ensuite été invités à participer au *Risk Assessment Group* (RAG), qui analyse le risque pour la population sur la base de données épidémiologiques et scientifiques. Les généralistes y sont entrés via la SSMG, membre du Collège de médecine générale (CMG), qui a une cellule de crise pour faire face à la pandémie. Le CMG inclut notamment les départements universitaires de médecine générale, les cercles de généralistes et les syndicats médicaux, représente la voix des médecins de famille dans le débat. Les différents intervenants, ayant pris conscience de l'importance de la médecine générale dans la gestion de la crise, ont ouvert aux généralistes les différents groupes impliqués dans la gestion de celle-ci.

« Nous avons dû forcer la porte pour pouvoir participer au débat public » (Paul De Munck)

Thomas Orban, de son côté, fait remarquer que l'on a, certes, donné la parole aux MG mais on ne les a que peu écoutés alors qu'ils sont indéniablement les mieux placés en termes de santé publique, de par leur proximité permanente avec la population. On ne leur a de plus rien donné pour rendre les choses possibles sur le plan structurel. « *Nous avons été les premiers à dire qu'il fallait notamment fournir des masques et nous avons très rapidement identifié la perte de l'odorat comme l'un des symptômes de la Covid-19, mais cette observation des praticiens de terrain n'a pas été entendue.* » Comment les médecins généralistes ont-ils géré les incertitudes et facteurs inconnus de cette maladie nouvelle, ce qui a rendu difficile les décisions politiques à prendre, se heurtant parfois à l'incompréhension du public ?

« *Véritables 'incertitudologues' les généralistes ont eu à gérer cette crise avec leurs propres outils, à savoir science, conscience et bon sens* », répond **Paul De Munck**, qui ajoute qu'ils ont été constamment exposés au virus et qu'ils ont malgré tout développé des solutions inventives, comme le port du masque ou les consultations téléphoniques. « *Ils ont aussi dû faire face aux messages contradictoires, aux diverses tergiversations et aux problèmes politiques liés aux structures spécifiques de l'Etat en Belgique, à l'absence de financement spécifique ainsi que de reconnaissance du politique pour la gestion de la crise.* » Le financement des médecins a par contre été défendu auprès de l'INAMI. Pour **Thomas Orban**, la gestion de l'incertitude fait partie de l'ADN du généraliste. Il travaille constamment avec cette incertitude. « *Il a fallu gérer la cacophonie liée à un mauvais leadership et une communication déficiente, alors qu'il aurait fallu une direction claire et une communication précise et structurée, au point que la publicité pour les yoghourts est plus efficace que celle autour de la Covid-19 ...* »

Qu'est-ce qui fut le plus difficile à gérer pour ces deux représentants de la profession ?

Pour le **Dr De Munck**, les difficultés en question ont été multiples : situation épuisante, stressante et difficile, proche du burn out, avec notamment comme conséquence des insomnies. Et de pointer les messages, réunions et organisations urgentes sans la moindre préparation, l'absence de communication coordonnée, unique et cohérente, ainsi que le débordement lié à une pandémie qui prenait tout le temps disponible. Le manque de financement a, lui, représenté une

pièce d'achoppement importante : « *Ras-le-bol d'être sollicités sans être rémunérés, avec le risque de désaffection pour les tâches de la pratique quotidienne habituelle non rémunérées en médecine générale.* »

Thomas Orban mentionne, lui, la difficulté de percevoir ce que l'on devrait faire et ce qui est réellement fait, l'impuissance face à des instances dont on se rend compte sur terrain qu'elles sont en retard sur ce qu'il conviendrait de faire. Il parle de « *fossé entre ce que l'on vit et perçoit alors que l'on n'est ni suivi ni compris dans ses recommandations* ».

Partager les incertitudes concernant le virus

Un point important concerne la possibilité de s'assurer de la validité et de la fiabilité de données à partager ou commenter (base de la lecture critique). Comment par ailleurs partager son incertitude sur la nature du virus, l'immunité qui résulte de l'infection, la diffusion du virus, le traitement de l'infection, la prévention, les inévitables conséquences sociales et psychologiques.

Paul De Munck évoque une cellule d'appui scientifique, avec le banc académique de la médecine générale, les experts des centres universitaires de médecine générale, effectuant des revues de la littérature et fournissant des comptes rendus des publications scientifiques validées.

Thomas Orban souligne la nécessité d'apprendre à communiquer de manière transparente, en évitant notamment de fournir à tout prix des réponses à toutes les questions qui se posent : « *les disputes publiques*

d'experts scientifiques donnent lieu à l'inaction politique » selon les mots de Peter Piot.

Si l'on se réfère constamment à l'*Evidence-Based Medicine* (EBM), « on doit aussi passer par une période où l'on ne sait pas ».

« La gestion de l'incertitude fait partie de l'ADN du généraliste. Il travaille constamment avec cette incertitude. » (Thomas Orban)

Alors lorsque les papiers se taisent, c'est le terrain qui parle, comme ce fut le cas pour l'anosmie et l'agueusie, signes non repris car ne relevant pas de l'EBM, mais fréquemment relevés par les praticiens. « *Il faut une autre approche pour les maladies émergentes, ce qui n'empêche d'ailleurs pas de conserver une démarche scientifique.* » Le Dr Orban parle de cette « *expérience étonnante consistant à se trouver confronté à une maladie nouvelle sévissant à l'échelle mondiale, inconnue de tous et au sujet de laquelle les informations évoluent en permanence* ».

Maurice Einhorn et Dominique Pestiaux

Les épidémies, une histoire sans fin ?

Au début étaient les microbes (terme introduit par Sedillot en 1878 et signifiant vie courte) comprenant les virus, aussi anciens que l'ADN – les bactéries (vieilles de plus d'un milliard d'années) – les parasites apparus avec les cellules eucaryotes. Leurs vecteurs ont également précédé l'homme avec leur cargaison microbienne : les insectes (1 million d'espèces apparus il y a 400 millions d'années) – les rongeurs (la moitié des 5400 espèces animales à l'origine de plus de 50 zoonoses) – les chauves-souris (plus de 100 espèces, sources inépuisables de virus) etc.

Au paléolithique, les chasseurs-cueilleurs vivaient en petits cercles. Les pathogènes pouvaient provoquer des infections circonscrites, familiales. Il y a plus de 10.000 ans, le chien est devenu l'ami de l'homme et sa longue proximité avec l'homme en a fait un pourvoyeur de pathogènes : gale, tœnia, échinocoques, ascaris, rage... etc. Au néolithique (8500 av. J.-C.), l'agriculture et l'élevage des animaux sont apparus. Défrichement et irrigation ont attiré les moustiques. L'essor des villages agricoles a permis des échanges de pathogènes, interhumains et avec les animaux. Ainsi le bœuf nous a transmis la peste bovine, virus qui, transformé, est devenu chez l'homme celui de la rougeole. Ainsi, la tuberculose humaine a été transmise par l'homme au bœuf. C'est la paléogénétique, interrogeant le passé génétique des microbes qui nous le dit. Ultérieurement, le développement des villes avec la concentration urbaine des hommes, des animaux et des déchets, entamé dans le Croissant fertile (Mésopotamie) a fait apparaître le dernier acteur le « demos ». Les épidémies (« sur le peuple ») sont des maladies infectieuses qui sont tombées sur un grand nombre et sont la mortelle rançon du développement.

Jusqu'à la Renaissance, le terme peste (du latin « pestis » : fléau) sera synonyme de peste, d'épidémie et non pas de la maladie peste. L'origine des pestes sera d'abord considérée comme religieuse, punition des dieux ou de Dieu, ensuite comme sociale, reflet de la pauvreté et enfin comme rationnelle, spécifique après la découverte des germes. Actuellement, le terme peste est encore équivoque : l'origine de la peste étant bactérienne chez l'homme, virale chez l'animal.

Parcourons en quelques dates, avec quelques pathogènes, l'histoire des pestes, des épidémies : - **430** la peste d'Athènes ou le typhus ; **165** la peste Antonine ou la variole ; **1347** la peste noire ou la vraie peste ; **1492** ou la découverte de

l'Amérique par les germes ; **1832** ou le choléra ; **1918** ou la grippe espagnole.

-430 LA PESTE D'ATHÈNES OU LE TYPHUS

La première peste décrite en Occident, est la peste d'Athènes, pendant la guerre du Péloponnèse entre Sparte et Athènes. Périclès, pour défendre plus facilement la ville, a entassé dans les murs de la cité toute la population des environs d'Athènes, la rendant plus insalubre. La cité était constituée de deux pôles habités : l'Acropole et le Pirée, réunis par un long chemin, le tout entouré d'une muraille. La peste, très probablement le typhus, d'après la description de Thucydide, a décimé un tiers de la population, près de 100 000 personnes, dont Périclès. Hippocrate, son contemporain, a écrit un traité : *Epidémies* c'est-à-dire maladies populaires, touchant de nombreuses personnes dont l'origine, exogène donc, était attribuée aux « miasmes » (souillures) de l'air.

L'extension du commerce de la laine au Xe siècle et donc des vêtements de laine (le lit du pou) et la promiscuité prolongée et forcée des armées en déplacement, facilitant son passage d'un individu à l'autre, expliquent l'association du typhus et des guerres. D'où son nom de « fièvre des camps militaires »

et « général typhus ». Les exemples abondent. En 1499, Ferdinand, mari d'Isabelle la catholique dut 85 % de ses pertes au typhus à Grenade. En 1528, l'armée française a dû battre en retraite à Naples. En 1812, le typhus a décimé l'armée napoléonienne lors de la retraite

de Russie, typhus qui s'est alors répandu dans le continent. Pendant la guerre 14-18, près de 3 millions y ont succombé. Dans les tranchées, les ploucs luttèrent contre les « totos » (les poux) qui les piquaient, provoquant du prurit et déposant dans les plaies leurs déjections porteuses du germe. Outre les armées, les prisons les camps de concentration, les camps de réfugiés étaient ... et restent des sources potentielles de foyers infectieux.

La description clinique complète du typhus a été réalisée par Girolamo Fracastore, suite sans doute à une des nombreuses épidémies observées. Il en a également décrit la contagiosité interhumaine dans son ouvrage « De contagione et contagiosis morbis » en 1546, soupçonnant des semences invisibles. En 1909, Charles Nicolle, directeur de l'institut Pasteur à Tunis, démontre que le pou (*Pediculus humanus*), différent du pou retrouvé dans les cheveux des enfants (*Pediculus capitis*) est le vecteur du typhus, découverte qui lui vaudra le prix Nobel. Cela provoquera l'épouillage dans les tranchées en 1914 ainsi

que l'usage de sachets d'essences insecticides à porter sous les vêtements. En 1910, Rickkets découvre un bacille dans les cellules sanguines d'un malade lors d'une épidémie au Mexique. En 1913, von Prowazek démontre la présence de l'agent infectieux dans les déjections du pou. Tous deux ont été victimes du typhus et c'est en leur honneur que cette bactérie déficiente c'est-à-dire vivant dans d'autres cellules, sera baptisée. Un vaccin sera développé et utilisé largement par l'armée américaine lors de la seconde guerre mondiale. Il sera abandonné ensuite au profit d'antibiotiques efficaces : la chloromycétine puis les tétracyclines.

Ainsi, le typhus dont l'homme est le réservoir peut être évité par l'hygiène à savoir le changement et le nettoyage régulier des vêtements (habitudes récentes) et soigné par les antibiotiques.

165 – PESTE ANTONINE – LA VARIOLE

Probablement ramenée du Moyen-Orient par les troupes ayant combattu les Parthes (partie de l'Iran), la peste Antonine (survenue sous la dynastie des Antonins), aussi dite peste de Galien, ce qui semble avoir été la variole a, en quelques années, décimé près du tiers de la population de l'empire romain. Transmise par les gouttelettes (comme le corona), l'infection est en effet très contagieuse et, dans sa forme majeure, a une mortalité de 30 %. L'origine du virus est probablement asiatique et l'analyse phylogénétique des virus du groupe Orthopoxvirus suggère comme origine un rongeur d'Asie, suivie d'une infection chez le chameau, puis d'une transmission à l'homme suite à la domestication du camélidé.

En 250, une nouvelle épidémie de variole, la peste de Cyprien, va à nouveau réduire d'un quart la population de l'empire. La maladie va rester endémique. Sa diffusion va être assurée en Europe centrale au Moyen Âge par les Croisades. Elle va être exportée dans le Nouveau Monde par Christophe Colomb. Au XVIII^e siècle, la maladie fait toujours des ravages. Pour Voltaire « la moitié en meurt, l'autre est défigurée » en raison des cicatrices. C'est la cause principale (80 %) des décès des enfants de moins de 10 ans. En 1794, E Jenner, constatant que les filles de ferme ne faisaient jamais la variole mais la vaccine, cousine de la variole chez les vaches, ne touchant que les bras, eut l'idée d'inoculer le pus de la vaccine, bénigne à un patient pour le protéger de la variole. Antérieurement, la variolisation c'est-à-dire l'inoculation de pus de cas bénins de variole protégeait déjà de la maladie au prix d'une certaine mortalité. La vaccination de Jenner, premier traitement préventif anti-infectieux s'étendit rapidement. En 1800, tous les marins de la flotte anglaise seront vaccinés. En 1805, Napoléon ordonne la vaccination de l'armée. Les habitudes se perdant, lors de la guerre Franco Prussienne de 1870, l'armée française perdra 23 000 soldats de la variole, contre 290 chez les allemands, vaccinés. Au XX^e siècle, la variole a encore fait 300 millions de victimes et en France, la dernière poussée a eu lieu dans les années 1950.

En 1966, l'OMS a lancé le programme d'éradication de la variole, de la vaccination systématique (vaccination en anneau). Le dernier cas a été décrit au Kenya en 1977 et la

vaccination a pu être arrêtée en 1984. C'est la seule maladie infectieuse épidémique qui a totalement disparu chez l'homme (NB : la peste bovine, virale, a également disparu grâce à un vaccin en 2012). La variole est aussi la première maladie qui a vu un traitement avant la découverte de son origine, et avant l'instauration de l'hygiène personnelle et collective. Il est vrai que près de deux siècles se sont écoulés entre le traitement préventif de Jenner et l'éradication de la maladie.

1347 – LA GRANDE PESTE OU LA PESTE NOIRE

Originnaire de Chine et ramenée par les mongols, la peste « puisqu'il faut l'appeler par son nom » va en quelques années se transformer en pandémie, tuer plus de 50 millions de personnes soit un tiers au moins de la population, déficit qu'il faudra 300 ans pour rattraper. Les tatars, assiégeant Caffa en Crimée catapultent des cadavres de pestiférés dans la ville, bientôt atteinte. Des navires génois, quittant la ville, emporteront la maladie et l'importeront à Constantinople (1347), en Sicile, à Marseille, à Avignon, cité papale et carrefour, ensuite à Lyon où la moitié de la population sera décimée. À Paris (1348), on ramassera 500 cadavres par jour. Puis elle passe à Londres, Hambourg, Stockholm (1350) et enfin Moscou, réalisant en quelques années un cercle parfait. En 1377, la république de Dubrovnik impose un isolement de 30 jours (« trentina ») aux navires suspects, transformé plus tard en quarantaine, ce qui freinera la réimportation par voie maritime.

Ensuite, pendant des siècles, les épidémies se sont succédées jusqu'au XVIII^e siècle. La Belgique n'a pas été épargnée. Pendant la pandémie, différentes villes ont été touchées : Tournai, Mons et d'autres en 1349. En 1401, Binche a perdu la moitié de ses habitants. En 1579, la population de Louvain se réduisait de 36 000 à environ 7000. La faculté de médecine perdit cinq de ses six professeurs et se réfugia à Diest et à Tirlemont.

En 1720, dernière poussée en Europe : un navire venant de Syrie où la peste est déclarée et à bord duquel certains en sont déjà morts, accoste à Marseille. Les matelots ainsi qu'une partie de la cargaison sont mis en quarantaine. Celle-ci est rompue par certains matelots et écourtée par les autorités. La peste se déclare en ville, et est constatée par un médecin. Les autorités sont rassurantes et accusent le médecin de divagations. *Nihil novi sub soli*.

L'origine du fléau de 1347 était bien sûr inconnue. Les rats, source de la peste, transportés par les bateaux, pullulaient d'autant plus que les chats, leurs prédateurs, étaient considérés par l'Eglise comme malfaisants, diaboliques et étaient donc éliminés. Les puces, moyen de transport entre le rat noir et l'homme, dont la ponte était favorisée par l'humidité, proliféraient après les orages qui ont souvent précédé les poussées. Ignorant tout cela, les autorités interrogèrent

l'Académie de Paris en 1348 sur l'origine du fléau. Elle répondit : « Une épidémie procède de la volonté divine ». La maladie était donc une punition, il fallait faire pénitence.

“ En 1966, l'OMS a lancé le programme d'éradication de la variole, de la vaccination systématique (vaccination en anneau). ”

Ce fut le début des processions de flagellants : se flageller était à la fois obtenir le pardon de Dieu, se purifier et prévenir le mal. Il fallait trouver les coupables, les impurs. C'est ainsi que les juifs ont été brûlés par centaines, les chats éliminés par milliers (200 000 à Londres lors d'une épidémie en 1660). La peste noire annonce la fin des temps, l'apocalypse. Une atmosphère macabre s'est installée pendant des siècles dont témoigne par exemple un tableau de Peter Brueghel : « Le triomphe de la mort » (1562).

Tout le monde connaît les représentations des médecins de la peste : vêtus d'une robe sombre, couverte de cire, de gants en cuir et d'un masque avec des ouvertures en verre pour les yeux. S'y ajoutait souvent un bec rempli d'aromates sensées faire fuir les miasmes. Ils examinaient les patients avec un bâton, appliquaient des sangsues sur la plaie, proposaient une saignée et des remèdes comme l'eau de peste (à base de pattes de grenouille et de corne de licorne, réduites en poudre). Les médecins de la peste étaient engagés et payés par les villes. Beaucoup y laissèrent la vie.

La pandémie de 1347 et ses rechutes épidémiques était en fait la seconde. La première fut la peste de Justinien en 541, peut-être liée au transport maritime de graines (et de rats) entre l'Égypte et Rome et qui a sans doute contribué à la chute de l'Empire romain, marquant la fin de l'Antiquité. Cette pandémie sera suivie de soubresauts épidémiques, au nombre d'une vingtaine, jusqu'en 767. L'infection n'a pas pénétré en Europe du Nord en raison du faible développement des moyens de communication terrestres. La mortalité élevée de la peste de 541 a décimé la population : 25 à 50 millions de morts, soit 40 %. L'impact a été énorme, non seulement démographique mais économique et culturel.

La troisième pandémie, elle aussi d'origine chinoise, a débuté à Canton en 1867. Elle a touché Hong Kong en 1894. Yersin, envoyé par l'Institut Pasteur a identifié le germe dans les bubons, devançant Kitasato, élève de Koch. Quelques années plus tard, Simonds, également pastorien, démontre le rôle des puces, intermédiaires entre les rats et les hommes. Le bacille est sensible aux antibiotiques (streptomycine, chloromycétine, tetracyclines). Il existe un vaccin de protection limitée. La recherche d'un vaccin plus efficace est toujours en cours, au Canada et à l'Institut Pasteur. La peste a disparu des contrées européennes pour des raisons peu claires : remplacement du rat noir par le rat brun (surmulot), concurrence des autres Yersinia, régression des puces, mutation du germe ? L'hygiène a sans doute joué un rôle : l'usage du bain, du savon et le changement de vêtements pour le nuit datent du XIXe siècle.

Au XXe siècle, de petites poussées sont survenues comme à Oran à plusieurs reprises, sujet de « La peste » de Camus. Au XXIe siècle, il y a encore des foyers : aux États-Unis (10 cas par an), à Madagascar où en 2017 un seul malade a entraîné en cascade de plusieurs centaines d'infections.

1492 – L'INVASION DES GERMES EN AMÉRIQUE

En 1492, Christophe Colomb débarque à Hispaniola (Saint-Domingue) dans les Antilles, précédant les conquistadors du continent sud-américain. La population locale descend des migrants venus de Sibérie par le détroit de Behring 6000 ans plus tôt. Cette population avait son propre monde microbien : certains virus, des rickettsies, des bactéries comme Bartonella, les tréponèmes, certains parasites comme Leishmania, les trypanosomes de la maladie de Chagas. En 1493, Christophe Colomb importa la grippe à Hispaniola, qui après avoir tué un tiers de son équipage, supprima la presque totalité de la population locale. La variole, autre importation, sera introduite à Mexico en 1520 et au total 90 % de la population du Mexique va disparaître. Plus de dix maladies infectieuses ont ainsi été introduites. En échange (fort inégal), les Espagnols ramèneront en Europe la syphilis (titre d'un poème de Fracastore : « Syphilis », syphilis signifiant en grec don d'amitié réciproque) et la fièvre jaune. Le même processus se reproduira avec la colonisation de l'Australie, de la Nouvelle-Zélande et des îles du Pacifique à partir du 18e siècle. La population de Hawaï sera réduite de 90 % après l'arrivée de Cook (1778). Les explorations ont donc provoqué des épidémies catastrophiques.

1832 – LE CHOLÉRA

Déjà décrit dans les textes sanscrits plus de 200 ans avant J.-C., le choléra est resté limité à l'Inde jusqu'au XIXe siècle. Ainsi en 1503, une épidémie à Calcutta, relatée par Vasco de Gama, a entraîné la mort de 20 000 personnes. En 1817, nouvelle épidémie à Calcutta, source d'une pandémie : Perse 1821, Moscou 1830, Paris 1832. À Paris, le gouvernement nie d'abord son existence. En quelques mois, il y aura 100.000 morts, surtout dans les quartiers pauvres et insalubres où les populations s'entassaient. Le peuple accuse l'État et les riches de l'abandonner. En Belgique, il y aura plusieurs poussées entre 1832 et 1866, année du « grand choléra », qui verra 43 000 décès, 2 % de la population de Bruxelles. Cela poussera Jules

Anspach, bourgmestre de Bruxelles à faire vouter la Senne, cloaque à ciel ouvert, fosse d'aisance en cas de faible débit, noyant les égouts en cas de fort débit.

La transmission par l'eau était soupçonnée par John Snow, fondateur en Grande-Bretagne de la ligue antialcoolique et propagateur de l'anesthésie (auteur de l'« anesthésie à la reine », lors de l'accouchement de la reine Victoria). En 1854, il a remarqué que tous les habitants d'un quartier fortement infecté prenaient leur eau à une même source, rue Broadway. La fermeture de la pompe, obtenue à grand peine, entraîna la fin des infections locales : les eaux étaient contaminées par des égouts. C'était l'acte de naissance de la géographie médicale.

Le coupable, une bactérie vivant dans l'eau en symbiose avec des organismes planctoniques et dont l'homme est le seul hôte, le coupable donc fut découvert par Pacini, confirmé par Koch qui, après l'avoir cherché en vain en Égypte, en même temps que les envoyés de Pasteur, l'a retrouvé en 1884 en

“
Yersin, envoyé par l'Institut Pasteur a identifié le germe dans les bubons, devançant Kitasato, élève de Koch.
”

Inde. L'année suivante, en Espagne, un vaccin a été proposé qui, certes, donne une forme légère de la maladie, mais immunise. L'infection répond aux tétracyclines et au Bactrim. Le problème aigu et vital immédiat est la déshydratation : l'exotoxine du choléra provoque une sécrétion intestinale et peut faire perdre plus de 10 litres en un jour. Son traitement a été ébauché au XIXe siècle : lavements – tentative de perfusion à l'aide d'une plume d'oie introduite dans une veine. Après la découverte expérimentale de la stimulation de l'absorption de NaCl par le glucose (Curran 1955), les solutions orales se sont répandues depuis les années 1960 et ont sauvé des centaines de milliers de vies. L'usage de l'eau potable évite la contamination fécale et donc l'infection.

1918 – GRIPPE (dite à tort) ESPAGNOLE

En 1918, la grippe semble avoir pris son origine aux Etats-Unis et s'est propagée via l'armée américaine débarquée en France au printemps 1918. Elle est dite « espagnole » car la presse espagnole, la seule à ne pas être censurée, fut la première à en parler. La grippe se répandit en trois vagues, dont la deuxième, débutant en août, avant la fin de la guerre, fut la plus mortelle, surtout dans la tranche 20-50 ans. L'analyse d'un fragment de poumon conservé dans le formol a montré qu'il s'agissait d'un virus H1N1. Au total, plus de 200 millions de malades ont été atteints avec probablement 50 millions de décès, soit bien plus que les morts liés à la guerre 14-18. Aux Etats-Unis, l'interdiction de groupements dans certaines villes a permis une réduction de la mortalité. L'Académie de médecine à Paris a demandé en vain la fermeture des lieux publics et des théâtres. Le masque a été porté par certains, moqué par d'autres, le qualifiant de mascarade, le masque de gaze remplaçant le masque à gaz de la guerre.

Si l'histoire ne permet pas de préciser les premières apparitions d'épidémies de grippe, le tableau clinique étant peu spécifique, la phylogénie moléculaire et génomique nous apprend que la grippe humaine habituelle est une adaptation ancienne de virus de grippe aviaire à l'homme. Après l'an 800, des descriptions compatibles suggèrent déjà une à deux hécatombes par siècle. Le terme grippe vient de « grippa », ce qui agrippe ; celui d'influenza de « influenza di freddo » : influence du froid. La maladie sera bien décrite par Sydenham en 1510, par Ambroise Paré en 1568. Au cours des siècles suivants, les épidémies se répètent et peuvent déborder les services publics : en 1657, les stocks annuels des pharmacies seront épuisés en deux semaines ; en 1803, les fiacres devront suppléer les corbillards. En 1889, la grippe russe entraînera 1 million de décès.

En 1889, Pfeiffer pensait avoir découvert l'agent causal : *Hemophilus influenzae*, en fait l'agent de la pneumonie compliquant la grippe. En 1918, Dujarrie de la Rivière a montré qu'il s'agissait d'un virus, puisque traversant un filtre retenant les bactéries. Le filtrat était pathogène : il se l'est inoculé, reproduisant la maladie. En 1933, le virus a été identifié et en 1939, le premier vaccin a été réalisé par Salk (qui développera le vaccin de la polio). Ainsi les GI (qui avaient sans doute amené la grippe espagnole en 1918) ont pu être protégés en 1941 par le vaccin.

Ce (relativement) court tour d'horizon de certains germes, causes d'épidémie et, parfois de pandémies en oublie

beaucoup d'autres : la fièvre jaune, passée d'Afrique en Amérique par l'esclavage et ensuite en Europe, la lèpre : « ce hideux héritage des croisades » (Michelet), le paludisme originaire d'Afrique, la syphilis ramenée du nouveau monde en Europe par les espagnols, la tuberculose, fièvre romantique au XIXe siècle aussi appelée peste blanche et d'autres encore.

Il nous permet d'entrevoir la complexité du problème et du rôle de l'homme. Ce rôle est à la fois direct par le contact avec les animaux, qu'ils soient de compagnie (chiens, chats), d'élevage (poules par exemple) ou d'importation illégale (oiseaux rares, serpents etc. en Europe – espèces plus rares pour consommation : pangolins ou civettes vendues vivantes sur les marchés asiatiques) ou indirectement : l'extension de l'agriculture ou de la déforestation chasse des espèces de leur milieu naturel (chauve-souris par exemple). L'homme transporte avec lui (en lui et sur lui) son bagage microbien dans le monde : les armées, les explorations, le transport à bateau d'abord, en avion ensuite (3 milliards de passagers aériens en 2018).

Il nous permet d'entrevoir la complexité des réponses et leur histoire. L'hygiène communautaire est récente : l'eau courante et potable permet d'éviter le choléra (et d'autres infections non épidémiques) ; de même pour le traitement des déjections et des déchets. L'hygiène personnelle est récente également : le changement régulier de vêtements qui évite le typhus – les bains. Le lavage des mains date de Semmelweis (1847), donnant naissance à l'asepsie, rappelé par Céline un médecin écrivain obsédé des mains propres. L'invention de la solution hydro-alcoolique par Didier Pittet (1995), qui n'a pas déposé de brevet, a depuis le XXIe siècle réduit les affections nosocomiales et s'est révélé « ô combien » utile dans l'épidémie actuelle. La distanciation physique (terme recommandé par l'OMS plutôt que distanciation sociale) a été proposée à New York lors d'une épidémie de polio en 1916 et à Saint-Louis lors de la grippe en 1918. L'usage de masques date de la même grippe. Si les antibiotiques ont connu un grand développement au XXe siècle permettant de lutter contre certaines épidémies d'origine bactérienne comme la peste, les antiviraux spécifiques sont plus rares mais ont néanmoins permis de bloquer l'HIV, de guérir l'hépatite C. L'histoire des vaccins n'est pas un long fleuve tranquille : délais, échecs, abandons. Les délais se raccourcissent : près d'un demi-siècle entre l'épidémie de polio en 1916 à New York, point de départ de la recherche d'un vaccin et l'apparition du vaccin dans les années 1950 avec entretemps un vaccin avorté, causant parfois de graves effets secondaires, parfois la maladie. Depuis, environ une décade suffisait pour l'apparition d'un vaccin sur le marché. Certains vaccins ont été abandonnés (typhus, choléra) en raison d'autres traitements efficaces. Certaines infections résistent toujours à l'élaboration d'un vaccin comme la peste, HIV.

La réponse à notre question de départ est positive : les épidémies sont et resteront une histoire sans fin et nous resterons condamnés à leur répétition, répétition plus fréquente ce dernier demi-siècle. Le réservoir d'agents pathogènes potentiels est infini. Certes, il faut limiter les risques : limiter le déboisement et ses conséquences sur la faune (chauve-souris – rongeurs etc) – limiter, voire interdire le voyage d'animaux sauvages destinés à la compagnie en Europe, à la consommation en Chine . Si de nos jours,

l'expansion d'une épidémie est très rapide, il en est de même pour la recherche scientifique : à peine un mois entre le décryptage du génome du Sars-CoV-2 et la disponibilité de test de dépistage partout dans le monde – plusieurs milliers de travaux sur le sujet en quelques semaines – plus d'une centaine de vaccins potentiels (mai 2020).

Et surtout, pour la première fois, la vie et la santé sont devenues les valeurs premières ! Tout n'est pas perdu.

Jean-Claude Debongnie

Références

En raison des multiples références, ce qui les rendraient plus longues que l'article qui se veut une simple histoire, seuls quelques livres récents poussant à la réflexion sont mentionnés.

1. Schwartz M, Rodhain F. Des microbes et des hommes , qui va l'emporter ? 2008 Ed O Jacob.
2. Moutou F Des épidémies, des animaux et des hommes. 2015 Ed Le Pommier
3. Morand S La prochaine peste. Une histoire globale des maladies infectieuses. 2016 Ed Fayard.

L'éosinopénie sévère ou la mise en évidence fortuite d'un potentiel marqueur diagnostique du COVID-19

En Mars 2020, nous étions confrontés aux prémices de la pandémie COVID-19. Les délais de réponse d'identification du SARS-Cov-2 par RT-PCR sur frottis nasopharyngé d'au moins 24 heures rendaient difficile le diagnostic rapide chez de nombreux patients. La capacité de détecter de manière précoce et sensible les anomalies pulmonaires liées à l'infection COVID-19 a conféré un rôle important au scanner thoracique dans l'attente des résultats du frottis.

Nous nous sommes alors interrogés à propos d'autres altérations cliniques et/ou biologiques aisément accessibles qui pourraient nous aider à identifier les patients atteints d'un COVID-19. Nous nous sommes concentrés sur l'hémogramme dont la réalisation est systématique chez tous les patients et possible dans de nombreux pays à ressources limitées. Des auteurs chinois avaient déjà remarqué qu'une lymphopénie était souvent présente chez les patients atteints du COVID-19 (1). Par ailleurs, nous avons été surpris par le fait qu'une autre valeur de la formule leucocytaire était souvent fortement abaissée chez ces patients à savoir le taux des éosinophiles. Chez de nombreux patients confirmés atteints de COVID-19, nous avons été interpellés par une numération des éosinophiles basse sinon effondrée, de nombreux patients présentant une éosinopénie complète.

Nous avons donc pris l'initiative d'analyser les hémogrammes de 50 patients consécutivement hospitalisés au sein de Cliniques universitaires Saint-Luc, avec un diagnostic formel de COVID-19 (2). Nous avons pu remarquer qu'un grand nombre de ces patients (43 sur les 50 analysés, soit 86%) avaient une numération d'éosinophiles inférieure à 50/microl et, curieusement, 30 patients (soit 60%) avaient un taux d'éosinophiles non mesurable, donc très proche du zéro. Nous avons comparé ces résultats à ceux de patients admis avec une grippe saisonnière et avons observé que le taux d'éosinophiles était souvent réduit dans les deux groupes. Une éosinopénie complète est toutefois plus fréquente chez les patients avec COVID-19. Les mécanismes de cette éosinopénie ne sont actuellement pas élucidés et nous ignorons si elle est la conséquence d'un déficit de production au niveau médullaire ou d'une consommation périphérique. Nous n'avons pas observé d'éosinopénie plus sévère chez les patients qui étaient admis aux soins intensifs, par rapport aux autres, sachant qu'une limite de notre étude est le faible

nombre de patients inclus.

Dans des publications précédentes, une diminution du taux des éosinophiles a déjà été décrite au cours d'infections virales et bactériennes et en cas de sepsis sévère (3,4). Plus récemment, des auteurs ont confirmé la présence d'une éosinopénie sévère chez les patients atteints du COVID-19, suggérant un possible rôle diagnostique de cette anomalie (5-6).

Même si en Belgique, en Europe et dans les pays les plus développés, des techniques diagnostiques de biologie moléculaire de plus en plus performantes sont mises au point, la numération des éosinophiles et la présence d'une éosinopénie apparaissent avoir leur place dans la démarche du diagnostic du COVID-19. La performance diagnostique de cette anomalie doit toutefois être validée tant dans les pays développés que les pays émergents.

Cette observation illustre l'importance, lorsque confronté à une nouvelle maladie, de rester alerte et vigilant vis-à-vis de toute anomalie biologique qui, même si elle semble initialement futile et banale, peut se révéler utile et pertinente.

Fabio Andreozzi¹, Jean-Cyr Yombi², Cédric Hermans¹

Références

1. Huang C, Wang Y, Li X., Ren L., Zhao J, Hu, Y, Gu, X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223), 497–506.
2. Andreozzi F, Hermans C, Yombi, J C. Eosinopenia and COVID-19 patients: So specific? - *EClinicalMedicine*. 2020; 24. July 2020, 100439.
3. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui A, Zeggwagh AA, *et al*. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Crit Care*. 2008;12 (2):R59.
4. Flick H, Drescherab M, Prattesab J, Toviloab K, Kesslerc H, Vanderd K, Seeberb K, Palfnera M, Raggame RB, Avianf, A, Krauseb R, Hoeniglab M. Predictors of H1N1 influenza in the emergency department: proposition for a modified H1N1 case definition. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 (2) O105-O108.
5. Zhengyuan Xia, Eosinopenia as an early diagnostic marker of COVID-19 at the time of the epidemic - *EClinicalMedicine*. 2020 Jun; 23: 100398.
6. Tanni F, Akker E, Zaman M., Figueroa N., Tharian B., Hupart KH, Eosinopenia and COVID-19 – *J Am Osteopathic Association*. August 2020, Vol. 120, 504-508.

AFFILIATIONS

1. Service d'Hématologie adulte, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain, B-1200 Bruxelles
2. Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain, B-1200 Bruxelles

L'infection à SARS-CoV-2 cause une dysfonction tubulaire proximale du rein

L'infection par le virus SARS-CoV-2 est responsable de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), caractérisée par une infection des voies respiratoires et par une atteinte d'autres organes exprimant le récepteur viral ACE2. La fréquence élevée de diverses manifestations rénales associées à la COVID-19 suggère que les reins sont des cibles privilégiées du SARS-CoV-2. Nous avons récemment montré que l'infection à SARS-CoV-2 cause une atteinte spécifique du tube proximal du rein, un segment qui joue un rôle majeur dans la réabsorption de protéines et de solutés. À l'instar de maladies congénitales ou acquises affectant le tube proximal, la COVID-19 est associée à une protéinurie de bas poids moléculaire, une fuite urinaire d'acide urique et de phosphore, et une aminoacidurie spécifique. Cette atteinte fonctionnelle est reflétée par des lésions structurelles du tube proximal et la présence de particules possiblement virales dans les cellules tubulaires de patients atteints de COVID-19. L'atteinte tubulaire est associée à un risque accru de progression vers l'insuffisance respiratoire et le besoin de ventilation mécanique. Ces résultats contribuent à une meilleure compréhension de l'atteinte rénale associée à la COVID-19, avec de potentielles retombées cliniques.

OBSERVATION CLINIQUE : MANIFESTATIONS DU COVID-19 D'ORIGINE TUBULAIRE ?

La pandémie de COVID-19 a un impact sanitaire et socio-économique majeur. L'infection affecte principalement les poumons et est caractérisée par une importante variabilité inter-individuelle dont les déterminants restent peu connus. Identifier les personnes à risque de développer les formes les plus sévères est capital pour assurer un suivi optimal et une prise en charge adéquate. La COVID-19 affecte potentiellement d'autres organes, tels le cœur, le tube digestif, la peau, les organes sensoriels, et les reins (1). Cette atteinte multi-systémique pourrait refléter l'expression dans ces différents organes de l'*angiotensin converting enzyme 2* (ACE2), le récepteur permettant l'internalisation du virus dans les cellules.

Au plus fort de la pandémie, les néphrologues des Cliniques universitaires Saint-Luc ont été interpellés par une prévalence élevée de taux sanguins anormalement bas d'acide urique (hypouricémie), associés à un défaut de réabsorption tubulaire et à une protéinurie modérée, présents dès l'admission en salle d'urgence. L'expression du récepteur ACE2 au niveau des cellules tubulaires proximales ; les premiers rapports histologiques décrivant des lésions tubulaires étendues ; et le possible tropisme rénal du virus (2-4) suggéraient que ces manifestations pourraient résulter d'une atteinte spécifique du tube proximal au cours de l'infection à SARS-CoV-2.

Le tube proximal du rein réabsorbe une quantité importante d'ions, de solutés et de protéines de bas poids moléculaire filtrés par le glomérule (5). Cette fonction vitale dépend de la différenciation cellulaire et de l'expression de récepteurs

multi-ligands (p.ex. mégaline) et systèmes de transport (e.a. URAT1, pour l'acide urique ; NaPi-IIa/c, pour le phosphore ; B⁰AT1, pour certains acides aminés) dans la bordure en brosse. L'importance des fonctions du tubule proximal est illustrée par la perte inappropriée de solutés dans les urines (syndrome de Fanconi rénal) causée par diverses maladies congénitales ou acquises ([Tableau](#)) (5). La caractéristique la plus constante de ces tubulopathies proximales est la perte de protéines de bas poids moléculaire (p.ex. β 2-microglobuline) dans les urines (6).

LE SARS-CoV-2 CAUSE UNE DYSFONCTION DU TUBE PROXIMAL DU REIN

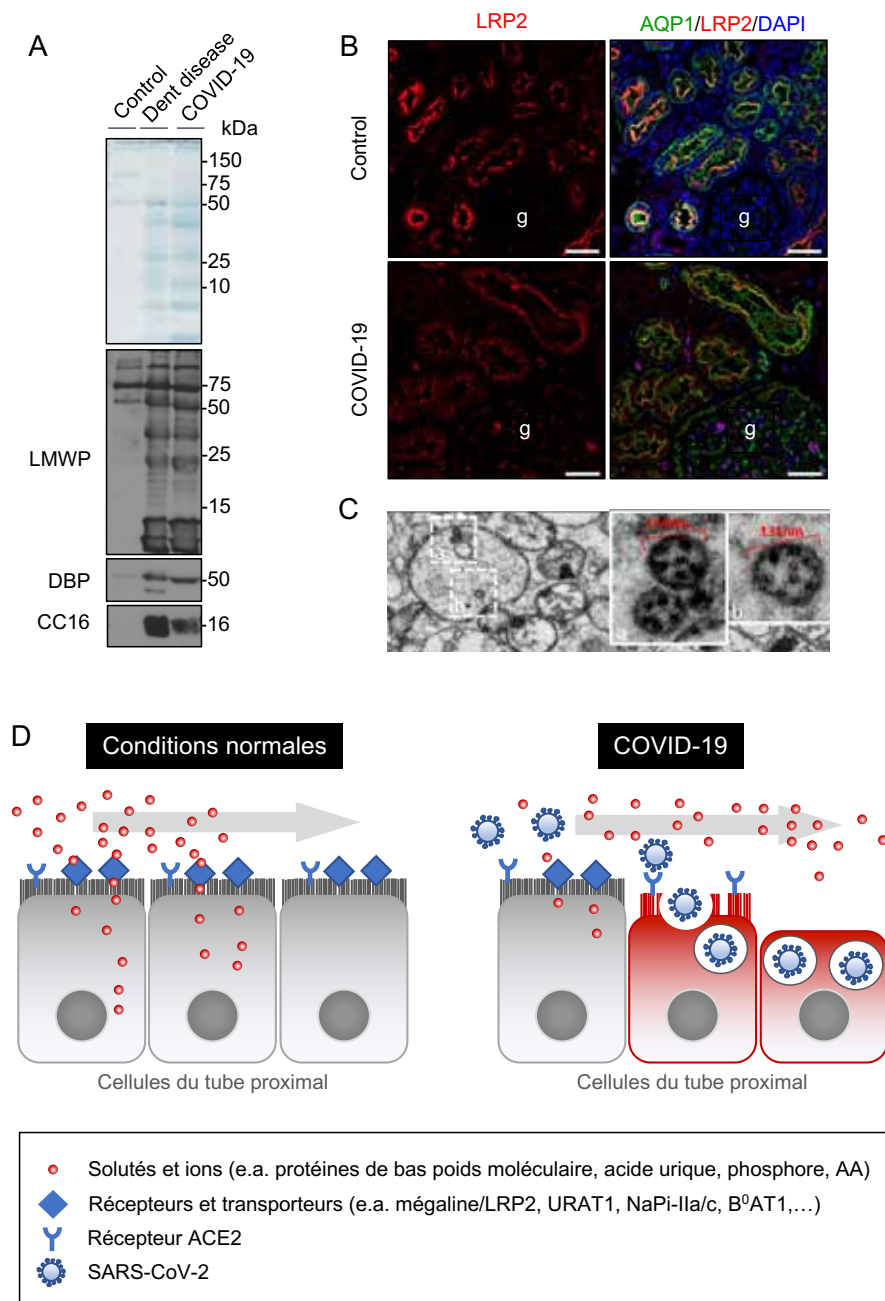
Afin de tester l'hypothèse d'une tubulopathie proximale associée à la COVID-19, nous avons recherché la présence d'anomalies biologiques caractéristiques dans une cohorte de 49 patients (âge médian 64 ans, 69% d'hommes) infectés par le SARS-CoV-2 et hospitalisés aux Cliniques universitaires Saint-Luc en mars et avril 2020 (7). Ces analyses ont confirmé la présence d'une protéinurie d'origine tubulaire (médiane, 0.7 g/g créatinine, normale <0.2) chez 80% des patients ([Figure 1A](#)), associée à une fuite tubulaire d'acide urique (18/39, 46%) et de phosphore (6/32, 19%), sans perte urinaire de glucose. Certains patients (6/13, 46%) présentaient également une fuite urinaire d'acides aminés neutres, ressemblant à l'aminocidurie de la maladie de Hartnup. La maladie de Hartnup est une maladie ultra-rare, causée par des mutations récessives du gène *SLC6A19*, codant pour le transporteur d'acides aminés neutres B⁰AT1 (8). De façon intéressante, le récepteur ACE2 facilite l'expression de B⁰AT1

dans la membrane apicale des cellules tubulaires, et donc son fonctionnement (9).

Ces anomalies biologiques sont associées à des lésions structurelles du tube proximal à l'examen *post-mortem* de reins de patients décédés du COVID-19. L'analyse histologique montre la présence constante de signes de souffrance tubulaire, avec de la nécrose et une perte de la bordure en brosse du tubule proximal, ainsi qu'une réduction importante (50%) de l'expression du récepteur mégaline à

ce niveau (Figure 1B). L'analyse en microscopie électronique de certains de ces prélèvements a révélé la présence de particules inhabituelles, ayant toutes les caractéristiques du coronavirus, dans les cellules tubulaires (Figure 1C). Ces résultats suggèrent que le SARS-CoV-2 infecte directement les cellules du tube proximal via le récepteur ACE2, causant une dysfonction tubulaire proximale caractérisée par la fuite de protéines et de solutés dans les urines (Figure 1D).

FIGURE 1. Atteinte du tube proximal rénal au cours de l'infection à SARS-CoV-2.



A. Electrophorèse et immunoblotting illustrant la protéinurie de bas poids moléculaire, d'origine tubulaire, au cours de l'infection à SARS-CoV-2.

B. Images de microscopie confocale montrant une réduction de l'expression de la mégaline (LRP2, en rouge), le récepteur responsable de l'endocytose des protéines de bas poids moléculaire, dans la bordure en brosse du tube proximal (identifié par l'aquaporine 1 [AQP1], en vert) de reins de patients décédés de COVID-19.

C. Identification, en microscopie électronique, de particules suggérant la présence de SARS-CoV-2 au sein des cellules du tube proximal.

D. Physiologie du tubule proximal et mécanismes potentiels de la dysfonction tubulaire au cours de l'infection à SARS-CoV-2. Les images sont adaptées de la référence (7).

Ces observations établissent donc que l'infection à SARS-CoV-2 cause une dysfonction spécifique du tube proximal, une observation confirmée de manière indépendante par des équipes chinoise et française (10,11) (Tableau). Les stigmates biologiques qui la caractérisent – en particulier l'hypouricémie

- sont associés à des formes plus sévères de COVID-19 et à un risque accru de progression vers l'insuffisance respiratoire et le besoin de mise au respirateur, suggérant leur utilité potentielle comme biomarqueurs (7).

TABEAU. Causes principales de tubulopathie proximale (syndrome de Fanconi rénal).

Atteintes congénitales (généétiques)	Atteintes acquises
• Syndrome de Donnai-Barrow (<i>LRP2</i>) • Syndrome d'Imerslund-Gräsbeck (<i>CUBN</i>, <i>AMN</i>) • Maladie de Dent (<i>CLCN5</i>, <i>OCRL</i>) • Cystinose (<i>CTNS</i>) • Syndrome oculocérébral de Lowe (<i>OCRL</i>) • MODY3 (<i>HNF1A</i>) • Maladies mitochondriales • Maladies métaboliques : tyrosinémie de type 1, galactosémie, maladie de Wilson, intolérance héréditaire au fructose, acidémie méthylmalonique	• Médicaments : aminoglycosides, cisplatine, ifosfamide, acide valproïque, deferasirox, cidofovir, tenofovir • Métaux lourds : plomb, mercure, cadmium • Gammapathies monoclonales/myélome multiple • Maladies auto-immunes (Sjögren et autres) • COVID-19

Les symboles des principaux gènes impliqués sont indiqués en italique.

CONCLUSIONS

L'infection à SARS-CoV-2 cause fréquemment une dysfonction du tube proximal du rein, caractérisée par une protéinurie de bas poids moléculaire, une fuite tubulaire d'acide urique et de phosphore, et une aminoacidurie neutre. Ces anomalies, indépendantes des comorbidités, des médicaments ou de la charge virale, sont associées à une évolution vers des formes plus sévères de COVID-19 et le besoin de ventilation mécanique invasive. Ce tableau de tubulopathie est reflété par des lésions structurelles avec altération de l'expression de récepteurs et transporteurs et la présence de particules virales à l'intérieur des cellules du tube proximal, supportant l'hypothèse d'une infection directe des cellules tubulaires par le SARS-CoV-2.

REMERCIEMENTS

Nous remercions les collègues impliqués dans ce travail, et en particulier : Marie Perrot, Gregory Schmit, Selda Aydin, Andrea Penalosa, Julien De Greef, Halil Yildiz, Lucie Pothén, Jean Cyr Yombi, Joseph Dewulf, Anais Scohy, Ludovic Gérard, Xavier Wittebole, Pierre-François Laterre, Sara E. Miller, Yvette Cnops, Sébastien Druart, Huguette Debaix, et Caroline Bouzin. Nous remercions également toutes les personnes ayant participé et participant à la prise en charge des patients COVID-19 aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

Ce travail a été financé en partie par le Fonds National pour la Recherche Scientifique, la Fondation Saint-Luc et le programme URPP-ITINERARE de l'Université de Zurich.

Johann Morelle^{1,3}, Alexis Werion^{1,3}, Leila Belkhir^{2,3}, Zhiyong Chen⁴, Michel Jadoul^{1,3}, Olivier Devuyst^{1,3,4}

Références

1. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, Bikdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer MS, Nordvig AS, Accili D, Bathon JM, Mohan S, Bauer KA, Leon MB, Krumholz HM, Uriel N, Mehra MR, Elkind MSV, Stone GW, Schwartz A, Ho DD, Bilezikian JP, Landry DW. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017-1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
2. Vijayan A, Humphreys BD. SARS-CoV-2 in the kidney : bystander or culprit. *Nat Rev Nephrol* 2020, in press. doi : 10.1038/s41581-020-00354-7.
3. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, Chilla S, Heinemann A, Wanner N, Liu S, Braun F, Lu S, Pfefferle S, Schröder AS, Edler C, Gross O, Glatzel M, Wichmann D, Wiech T, Kluge S, Püschel K, Aepfelbacher M, Huber TB. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):590-592. doi: 10.1056/NEJMc2011400.
4. Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S, Wong MN, Carsten A, Lindenmeyer MT, Nörz D, Heinrich F, Meißner K, Wichmann D, Kluge S, Gross O, Püschel K, Schröder AS, Edler C, Aepfelbacher M, Puelles VG, Huber TB. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *Lancet*. 2020 Aug 29;396(10251):597-598. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31759-1.
5. van der Wijst J, Belge H, Bindels RJM, Devuyst O. Learning Physiology From Inherited Kidney Disorders. *Physiol Rev*. 2019 Jul 1;99(3):1575-1653. doi: 10.1152/physrev.00008.2018.
6. Chen Z, Luciani A, Mateos JM, Barmettler G, Giles RH, Neuhaus SCF, Devuyst O. Transgenic zebrafish modeling low-molecular-weight proteinuria and lysosomal storage diseases. *Kidney Int*. 2020 Jun;97(6):1150-1163. doi: 10.1016/j.kint.2019.11.016.
7. Werion A, Belkhir L, Perrot M, Schmit G, Aydin S, Chen Z, Penaloza A, De Greef J, Yildiz H, Pothen L, Yombi JC, Dewulf J, Scohy A, Gérard L, Wittebole X, Laterre PF, Miller SE, Devuyst O, Jadoul M, Morelle J; CUSL COVID-19 Research Group. SARS-CoV-2 Causes a Specific Dysfunction of the Kidney Proximal Tubule. *Kidney Int*. 2020 Aug 10:S0085-2538(20)30912-1. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.019.
8. Kleta R, Romeo E, Ristic Z, Ohura T, Stuart C, Arcos-Burgos M, Dave MH, Wagner CA, Camargo SR, Inoue S, Matsuura N, Helip-Wooley A, Bockenhauer D, Warth R, Bernardini I, Visser G, Eggermann T, Lee P, Chairoungdua A, Jutabha P, Babu E, Nilwarangkoon S, Anzai N, Kanai Y, Verrey F, Gahl WA, Koizumi A. Mutations in SLC6A19, encoding B0AT1, cause Hartnup disorder. *Nat Genet*. 2004 Sep;36(9):999-1002. doi: 10.1038/ng1405.
9. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020 Mar 27;367(6485):1444-1448. doi: 10.1126/science.abb2762.
10. Liu L, He F, Cai SS, Hu KL, Yu C, Huang Y, Zeng R, Xu G. Clinical characteristics of hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease indicate potential proximal tubular dysfunction. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Aug 20;133(16):1983-1985. doi: 10.1097/CM9.0000000000000945.
11. Kormann R, Jacquot A, Alla A, Corbel A, Koszutski M, Voirin P, Garcia Parrilla M, Bevilacqua S, Schvoerer E, Gueant JL, Namour F, Levy B, Frimat L, Oussalah A. Coronavirus disease 2019: acute Fanconi syndrome precedes acute kidney injury. *Clin Kidney J*. 2020 Jun 8;13(3):362-370. doi: 10.1093/ckj/sfaa109.

AFFILIATIONS

- 1 Services de Néphrologie et de 2 Maladies Infectieuses, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles
- 3 Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, UCLouvain, B-1200 Bruxelles
- 4 Mechanisms of Inherited Kidney Disorders Group, Université de Zurich, Zurich

Conduire avec de la buée sur les vitres

On gérait la complexité, devra-t-on dorénavant prendre en charge l'incertitude ? La récente épidémie due au Coronavirus bouleverse notre démarche clinique.

Prenez la tuberculose. Pas un cadeau, mais une répartition claire : le non-malade, le primo-infecté, le tuberculeux et le vacciné. Un dépistage bien codifié, un traitement, un vaccin. Les exemples similaires pullulent, qui permirent de traiter avec des consignes claires des situations parfois lourdes de dangers. Et soudain, tout bascule avec un virus minuscule mais emblématique de notre époque chaotique, dont la rencontre ne crée pas deux catégories de patients, mais une dizaine.

Le chauffeur est sympa

Ce doit être un cauchemar : cette nuit j'ai rêvé que j'étais le chauffeur du bus ramenant chez eux ceux que l'école renvoyait pour se protéger du Covid-19. De la buée obscurcissait les vitres, je progressais, mais je ne savais où j'allais. Les consignes n'étaient pas claires, devais-je les conduire chez eux, au centre de test, aux urgences de l'hosto, ou simplement les balader quelques heures en attendant qu'ils puissent réintégrer leur classe ?

Tous embarqués de manière assez aléatoire. Trois morveux simples, sans fièvre ni toux, mais qui éternuaient et mouchaient, bref des gosses de fin septembre, à soigner par thé-miel-citron et deux-trois jours de repos. Une grande fille maigre dont on avait appris pendant la journée que son frère était testé positif, et qui serait à son tour testée puis placée en quarantaine de 14 jours. Une autre dont la classe avait été fermée car la maîtresse était atteinte. Un petit roux, voisin de banc de deux potes tous deux testés positifs : même tarif que la grande fille maigre, 14 jours et frottis. Et deux jumeaux apeurés retirés de classe par une maman anxieuse par l'annonce que le virus progresse. Jusqu'ici, paradoxalement aucun malade, ni même aucun testé positif, tous écartés par prudence. Je conduis sans crainte. Encore que je me méfie de ces deux petits vacanciers bronzés du fond du bus, rentrés hier de la zone rouge PACA et renvoyés

au test par injonction du centre de traçage. À leur côté, la nounou qui les a conduits à l'école ce matin, et qui me paraît avoir pâle mine et les yeux fiévreux, la seule que je montrerais au médecin même si elle se trouve là vraiment par hasard. Au fond, quand on y pense, le seul à être complètement *clean* dans cette carlingue ... c'est moi, le chauffeur. Complètement *clean* ? Le profil de l'hypercontaminateur, transmettant le coronavirus à dix, vingt ou trente personnes en moins d'une heure, est celui de ce porteur asymptomatique, qui s'ignore et ne se teste guère, redoutant la quarantaine car travaillant à son compte dans l'horeca, les transports ou les métiers de services. Mais c'est tout moi ça.

Exagéré bien sûr, mais à peine. Faites donc de la médecine factuelle avec pareil gloubi-boulga. S'il nous restait un espoir d'y voir clair en nous fiant aveuglément aux test PCR, ceux-ci ajoutent parfois du givre à la buée. Une sensibilité ne dépassant guère les 80%, liée en partie aux conditions de prélèvement. Des maisons de repos préservées du virus en totalité, mais où l'écouvillon ne semble pas avoir dépassé le bord des narines, des frottis revenus négatifs chez des patients à l'imagerie pulmonaire suspecte, ou encore des frottis négatifs en nasopharyngé mais positifs en oro-pharyngé. Frotter n'est jamais certain, piquer pour doser les IgG non plus.

Pour faire simple, on peut ainsi imaginer un patient totalement asymptomatique mais contagieux, non-frotté, non confiné, à sérologie négative mais néanmoins immunisé. Les experts me contrediront si je m'égare. Et s'il fallait se résoudre à aborder dorénavant la médecine sur un mode échappant aux catégories simples ? La guérilla plutôt que le choc en plaine, où toute personne apparemment saine représente parfois un danger potentiel, où un frotté négatif peut constituer un contaminateur redoutable, où une sérologie normale s'accompagne peut-être d'une immunité larvée, ou son contraire ? Et s'il fallait se résoudre à l'humilité ?

Carl Vanwelde

Le Cri Edvard Munch

Face à la crise sanitaire qui nous submerge, le sentiment d'effroi qui nous accable - légitime ou non - peut trouver dans le célèbre tableau d'Edvard Munch, une résonance prophétique.

Mais que représente le CRI ?

Pour tenter de comprendre l'œuvre, référons-nous à la vie de l'artiste.

Munch naît en 1863 au Nord de Oslo à Loten dans une modeste ferme. Il est le deuxième d'une famille de cinq enfants. Son père est médecin militaire. Dès son plus jeune âge, Edvard est confronté à la maladie et à la mort ; sa mère et une de ses sœurs sont en effet emportées par la tuberculose, source de ravages de nos jours oubliés.

Ces événements tragiques de son enfance sont à l'origine de sa tendance à la dépression et de sa vision très pessimiste de notre condition.

La maladie poursuit Munch et l'idée de mort n'aura de cesse de le hanter, fantôme inexorable.

À 30 ans, il devient l'artiste le plus controversé d'Europe du Nord.

Durant la période Nazi, les travaux de Munch sont étiquetés comme étant de l'art dégénéré et 82 œuvres sont retirées des musées allemands pour être vendues en Norvège. Ceci blesse notre auteur, antifasciste notoire, qui aurait aimé l'Allemagne comme un second pays. Il se retire en Norvège et décède en 1944 de la grippe espagnole.

Il est aujourd'hui considéré comme un grand maître de l'Art moderne, et précurseur de l'expressionnisme, cette mouvance artistique qui vise à la projection d'une subjectivité déformant le réel pour engendrer une réaction émotionnelle chez le spectateur.

Le choix de couleurs violentes, de lignes acérées participe à l'intention agressive de l'auteur soucieux de susciter au minimum une réaction, au mieux une réflexion.

Notre auteur est mondialement connu pour son œuvre le Cri (Skrik en Norvégien), un des tableaux clés dans l'histoire de la peinture, justifiant (ou non) le fait qu'il fut vendu par Sotheby's pour 120 millions de dollars, record de vente aux enchères...

Cette œuvre peinte à la tempera sur carton est en fait une version de 5 œuvres (2 peintures, 1 pastel, 1 au crayon et 1 lithographie) réalisées entre 1893 et 1917.

Le Cri représente une figure humanoïde avec une expression horrifiée, fixant le spectateur depuis un pont surplombant des eaux grises, avec un grand ciel orange s'étalant autour de lui.



Le paysage en arrière-plan est le fjord d'Oslo, vu d'Ekerberg. Pourquoi crie-t-il ? De quoi a-t-il peur ? Ce cri cache beaucoup de secrets.

En ces temps troublés, il n'est pas difficile d'y voir l'effroi glacial, mortifère, face à l'impuissance de l'Homme devant une nature impressionnante et dérangeante. Des visages actuels, pathétiques, nous invitant à prendre davantage la nature en considération peuvent s'y retrouver. Ce qui fut qualifié de « fantasmagorique » à l'époque se dote de nos jours de traits de plus en plus réels.

Pour certains, cette figure effrayée ne serait que Munch lui-même qui, en effet, explique qu'il a vécu une hallucination visuelle et auditive, traumatisme qui ne pouvait rester sans traduction artistique.

D'autres disent que c'est l'image de la personnalité tortueuse de Munch. Il habitait à côté de l'hôpital psychiatrique où une de ses sœurs était internée et ce cri serait perçu comme son anxiété et sa terreur face à ses problèmes personnels.

Des astrophysiciens américains avancent une explication scientifique. Le 27 août 1883, en Indonésie, le volcan Krakatoa subit une éruption et le bruit de plus de 172 décibels retentit à plus de 4800 Kms. Le personnage ne se prendrait pas la tête dans les mains mais se bouche les oreilles en raison du bruit assourdissant du volcan. Des cendres volcaniques se répandent un peu partout et notamment au Nord de l'Europe. Elles seraient à l'origine de couchers de soleils flamboyants dont Munch fut le témoin.

Le personnage central, dépourvu de cheveux, au visage émacié, inhumain ressemble curieusement à une momie du peuple péruvien Chachapoya, momies exposées en 1889 lors de l'exposition universelle à Paris où habitait cette année-là Munch. Munch s'en serait inspiré, comme d'ailleurs Gauguin. Universalité de la crainte de la mort.

Deux personnages se cachent dans la toile, distants ... Selon Munch, ce sont deux de ses amis qui l'accompagnaient lors d'une promenade au cours de laquelle il fut saisi, horrifié, par la force de la nature, lui ayant arraché un cri. Trois personnages sur la toile à l'instar des trois manières d'envisager la mort : la mort au niveau du « il », la mort au niveau du « tu » et la mort du « je ».

Le Cri de Munch, reflet de toute angoisse existentielle, a inspiré d'autres formes d'art comme le cinéma (par exemple un épisode de la série « la casa de Papel », où les braqueurs possèdent un masque s'inspirant du tableau). Dans la série américaine « les Simpsons », le tableau est montré à plusieurs reprises. Le Cri se retrouve dans des séries d'animation japonaises, des bandes dessinées comme celle de l'anniversaire d'Astérix et Obélix où le tableau est parodié par Uderzo. S'en emparent des jeux vidéo et même l'informatique comme le montre cet Emojis que vous avez sans doute déjà utilisé sans savoir d'où il venait.

Chantal Daumerie



DR. GABRIELLE
CREMER
CONSULTING

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL TRANSLATION

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

MEDICAL WRITING

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

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

INFO@CREMERCONSULTING.COM

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

 **CREMERCONSULTINGSARL**

Tresiba® 200 units/mL solution for injection in pre-filled pen. **Tresiba® 100 units/mL** solution for injection in cartridge. **Composition:** Tresiba 200 units/mL: One pre-filled pen contains 600 units of insulin degludec in 3 mL solution. 1 mL solution contains 200 units insulin degludec (rDNA). Tresiba 100 units/mL: One cartridge contains 300 units of insulin degludec in 3 mL solution. 1 mL solution contains 100 units insulin degludec (rDNA). **Pharmaceutical form:** Clear, colourless, neutral solution. Tresiba 200 units/mL solution for injection in pre-filled pen (FlexTouch®). Tresiba 100 units/mL solution for injection in cartridge (Penfill®). **Indications:** Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children from the age of 1 year. **Posology and method of administration:** **Posology:** This medicinal product is a basal insulin for once-daily subcutaneous administration at any time of the day, preferably at the same time every day. The potency of insulin analogues, including insulin degludec, is expressed in units. One (1) unit of insulin degludec corresponds to 1 international unit of human insulin, 1 unit of insulin glargine (100 units/mL), or 1 unit of insulin detemir. In patients with type 2 diabetes mellitus, this medicinal product can be administered alone or in any combination with oral antidiabetic medicinal products, GLP-1 receptor agonists and bolus insulin. In type 1 diabetes mellitus, Tresiba must be combined with short-/rapid-acting insulin to cover mealtime insulin requirements. Tresiba is to be dosed in accordance with the individual patient's needs. It is recommended to optimise glycaemic control via dose adjustment based on fasting plasma glucose. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Tresiba 100 units/mL and Tresiba 200 units/mL solution for injection in a pre-filled pen: Tresiba is available in two strengths. For both, the needed dose is dialled in units. The dose steps, however, differ between the two strengths of the medicinal product. With Tresiba 100 units/mL, a dose of 1–80 units per injection, in steps of 1 unit, can be administered. With Tresiba 200 units/mL, a dose of 2–160 units per injection, in steps of 2 units, can be administered. The dose is provided in half the volume of 100 units/mL basal insulin products. The dose counter shows the number of units regardless of strength and no dose conversion should be done when transferring a patient to a new strength. Flexibility in dosing time: On occasions when administration at the same time of the day is not possible, Tresiba allows for flexibility in the timing of insulin administration. A minimum of 8 hours between injections should always be ensured. There is no clinical experience with flexibility in dosing time of Tresiba in children and adolescents. Patients who forget a dose are advised to take it upon discovery and then resume their usual once-daily dosing schedule. Initiation: *Patients with type 2 diabetes mellitus:* The recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. *Patients with type 1 diabetes mellitus:* Tresiba is to be used once daily with mealtime insulin and requires subsequent individual dosage adjustments. Transfer from other insulin medicinal products: Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the following weeks. Doses and timing of concurrent rapid-acting or short-acting insulin products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted. *Patients with type 2 diabetes mellitus:* For patients with type 2 diabetes taking once-daily basal, basal-bolus, premix or self-mixed insulin therapy, changing the basal insulin to Tresiba can be done unit-to-unit based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments. A dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments should be considered when: transferring to Tresiba from twice-daily basal insulin, transferring to Tresiba from insulin glargine (300 units/mL). *Patients with type 1 diabetes mellitus:* For patients with type 1 diabetes a dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose or basal component of a continuous subcutaneous insulin infusion regimen should be considered with subsequent individual dosage adjustments based on the glycaemic response. Use of Tresiba in combination with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: When adding Tresiba to GLP-1 receptor agonists, the recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. When adding GLP-1 receptor agonists to Tresiba, it is recommended to reduce the dose of Tresiba by 20% to minimise the risk of hypoglycaemia. Subsequently, dosage should be adjusted individually. **Special populations:** *Elderly (≥65 years old):* Tresiba can be used in elderly. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. *Renal and hepatic impairment:* Tresiba can be used in renal and hepatic impaired patients. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. *Paediatric population:* There is no clinical experience with the use of this medicinal product in children below the age of 1 year. This medicinal product can be used in adolescents and children from the age of 1 year. When changing basal insulin to Tresiba, dose reduction of basal and bolus insulin needs to be considered on an individual basis in order to minimise the risk of hypoglycaemia. **Method of administration:** Subcutaneous use only. Tresiba must not be administered intravenously as it may result in severe hypoglycaemia. This medicinal product must not be administered intramuscularly as it may change the absorption. This medicinal product must not be used in insulin infusion pumps. Tresiba must not be drawn from the cartridge of the pre-filled pen into a syringe. Tresiba is administered subcutaneously by injection in the thigh, the upper arm or the abdominal wall. Injection sites are always to be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. Patients should be instructed to always use a new needle. The re-use of insulin pen needles increases the risk of blocked needles, which may cause under- or overdosing. In the event of blocked needles, patients must follow the instructions described in the instructions for use accompanying the package leaflet. **Tresiba 200 units/mL solution for injection in a pre-filled pen:** Tresiba comes in a pre-filled pen (FlexTouch) designed to be used with NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The 200 units/mL pre-filled pen delivers 2–160 units in steps of 2 units. **Tresiba 100 units/mL solution for injection in a cartridge:** Tresiba comes in a cartridge (Penfill) designed to be used with Novo Nordisk insulin delivery systems and NovoFine or NovoTwist injection needles. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:** **Summary of the safety profile:** The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. **List of adverse reactions:** Adverse reactions listed below are based on clinical trial data. **Very common:** hypoglycaemia (may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death). **Common:** injection site reactions (including injection site haematoma, pain, haemorrhage, erythema, nodules, swelling, discolouration, pruritus, warmth and injection site mass. These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment). **Uncommon:** lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipatrophy. Continuous rotation of the injection site within the particular injection area may help to reduce the risk of developing these reactions), peripheral oedema. **Rare:** hypersensitivity, urticaria. With insulin preparations, allergic reactions may occur. Immediate-type allergic reactions to either insulin itself or the excipients may potentially be life-threatening. With Tresiba, hypersensitivity (manifested with swelling of tongue and lips, diarrhoea, nausea, tiredness and itching) and urticaria were reported rarely. **Paediatric population:** Tresiba has been administered to children and adolescents up to 18 years of age for the investigation of pharmacokinetic properties. Safety and efficacy have been demonstrated in a long term trial in children aged 1 to less than 18 years. The frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the general diabetes population. **Other special populations:** Based on results from clinical trials, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Federal Agency for Medicines and Health Products: www.fagg-frmp.be. **Way**

FlexTouch® U200 3 x 3ml € 62,58

Penfill® U100 5 x 3ml € 53,25

TRESIBA®

insulin degludec [rDNA origin] injection

A BASAL INSULIN WITH >42H DURATION OF ACTION*

GET HbA_{1c} DOWN WITH CONTROL

Tresiba® once daily:

- Successful reduction in HbA_{1c}^{2,3}
- Significant 53% reduction of severe nocturnal hypoglycaemia vs insulin glargine U100⁴
- Flexible dosing time from day-to-day when needed^{1*}



For patients
with T1D
and T2D¹

8.5%

7.4%

7.0%

of delivery: medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/12/807/013 (200 units/mL, 3 FlexTouch), EU/1/12/807/007 (100 units/mL, 5 Penfill). **Date of revision of the text:** 11/2018.

Tresiba®, FlexTouch®, Penfill®, NovoFine® and NovoTwist® are registered trademark owned by Novo Nordisk A/S, Denmark

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

* A minimum of 8 hours between injections should always be ensured

BE19TSM00003 – 01 May 2019



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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

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

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

SOUSSION DES ARTICLES

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

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

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

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

ARTICLES

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

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

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

Il comprendra

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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

- Coordonnées des auteurs

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

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

- Cas cliniques

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

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

LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

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

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

Exemple :

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

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

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

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

DROITS D'AUTEUR

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

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

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

PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

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

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

CONFLITS D'INTÉRÊTS

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

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

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

INDICATIONS PRATIQUES

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

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

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

Une expertise financière adaptée aux professions libérales

Degroof Petercam peut se prévaloir d'une longue tradition en matière de protection des intérêts financiers. Exerçant des activités de banque privée, de banque d'investissement et de gestion d'actifs depuis près de 150 ans, Degroof Petercam s'est forgée une très solide réputation dans ces domaines. De plus, elle fait également partie des meilleurs élèves depuis des décennies dans le segment de plus en plus populaire des investissements durables.

La position d'acteur de référence de Degroof Petercam sur le marché repose avant tout sur son expertise et son modèle unique et multidisciplinaire. « Nous avons la plus large gamme de solutions sur mesure du marché », déclare Marc Vankeirsbilck, Head of Independent Professionals. « Nous accompagnons nos clients non seulement dans la gestion de leur patrimoine professionnel, mais également privé. Outre la gestion de leurs actifs, nous réfléchissons ensemble à leur planification afin d'assurer une tranquillité d'esprit à nos clients lorsque leurs actifs seront transmis aux générations futures. En tant que profession libérale, vous en apprendrez davantage sur les solutions fiscalement avantageuses telles que les revenus définitivement taxés (RDT) et les engagements individuels de pension pour constituer votre réserve de pension. Toute cette expertise est disponible en interne chez Degroof Petercam. Notre modèle d'entreprise est adapté aux professions libérales et garantit une communication fluide entre nos différentes expertises. Nous proposons à chaque client des solutions qui prennent en compte toutes les facettes de son patrimoine ».

Notre approche durable combine rendements et résultats durables ”

PLUS PROCHE QUE JAMAIS

Les défis auxquels le secteur bancaire est confronté en 2020 sont de taille : une réglementation plus stricte, des conditions économiques difficiles, la transparence et la digitalisation. Dominique Broucke, Directeur Private Banking Wemmel, le confirme : « Degroof Petercam a également beaucoup investi ces dernières années pour respecter tous ces engagements. Mais nous avons aussi fait de la néces-



Marc Vankeirsbilck,
Head of Independent Professionals



Dominique Broucke,
Directeur Private Banking Wemmel

sité une vertu et nous avons modernisé nos services. Notre principale ambition est de forger un lien très étroit avec nos clients et d'offrir notre large expertise locale. L'ouverture de notre bureau à Wemmel début 2020 en est un bon exemple : notre public cible a un emploi du temps chargé et les questions patrimoniales sensibles sont traitées plus facilement dans l'intimité d'un bureau confortable. C'est pourquoi un lieu facilement accessible comme Wemmel est un must absolu pour nous. »

UNE OFFRE DURABLE SUR MESURE

Depuis deux décennies, Degroof Petercam est l'un des pionniers de la durabilité. « Nos premiers fonds d'investissement éthiques remontent à 2001 », poursuit Dominique Broucke. « L'expertise de Degroof Petercam en matière d'investissement durable combine rendements et résultats durables. Notre approche est donc bénéfique non seulement pour les générations futures, mais aussi pour les investisseurs d'aujourd'hui. »

« Nous disposons d'une offre sur mesure spécifiquement destinée aux professions libérales », ajoute Marc. « Sur base d'un check-up patrimonial, nous examinons l'état financier du client. Notre équipe pluridisciplinaire élabore ensuite des solutions globales qui lui permettent d'améliorer durablement sa situation. »

Intéressé par un check-up patrimonial ? N'hésitez pas à nous contacter ou suivez-nous sur blog.degroofpetercam.com pour connaître nos différentes expertises.

Saxenda®

liraglutide injection

Conditionnement	Prix public	Prix patient
5 stylos 6 mg/ml	€ 244.99	€ 244.99

Maintenant avec
un programme de suivi
personnalisé **GRATUIT**
d'un an pour vos patients

Inscription des patients sur
www.liva-start.com/fr



Vos patients atteints d'obésité ont la **volonté**.
Vous pouvez leur donner les **moyens**.



LINDA, institutrice, âge 40 ans, IMC 36 - Portrait de patient illustratif

Saxenda® 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli. **Composition** : 6 mg/ml de liraglutide (peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1) ADN). Un stylo prérempli contient 18 mg de liraglutide dans 3 ml. **Forme pharmaceutique** : Solution injectable. Solution isotonique, incolore ou presque incolore et limpide ; pH = 8,15. **Indications** : Saxenda est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients adultes ayant un indice de Masse Corporelle (IMC) initial ≥ 30 kg/m² (obésité), ou ≥ 27 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie ou un syndrome d'apnée obstructive du sommeil. Le traitement par Saxenda doit être interrompu après 12 semaines à la dose de 3,0 mg/jour si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % de leur poids initial. **Posologie et mode d'administration** : Posologie : La dose initiale est de 0,6 mg une fois par jour. La dose doit être augmentée jusqu'à 3,0 mg une fois par jour, par paliers de 0,6 mg espacés d'au moins une semaine, pour améliorer la tolérance gastro-intestinale (voir tableau). Si l'augmentation à la dose supérieure n'est pas tolérée pendant deux semaines consécutives, l'arrêt du traitement doit être envisagé. Une dose quotidienne supérieure à 3,0 mg n'est pas recommandée. **Schéma d'augmentation de la dose** :

	Dose	Semaines
Augmentation de la dose sur 4 semaines	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Dose d'entretien	3,0 mg	

Doses oubliées : Si une dose est oubliée dans les 12 heures qui suivent l'heure d'administration habituelle, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible. S'il reste moins de 12 heures avant la dose suivante, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et doit reprendre la dose suivante prévue selon le schéma d'administration quotidienne. Une dose supplémentaire ou une dose plus importante ne doit pas être prise pour compenser la dose oubliée. Patients ayant un diabète de type 2 : Saxenda ne doit pas être utilisé en association à un autre agoniste des récepteurs du GLP-1. Au début du traitement par Saxenda, une réduction de la dose d'insuline ou des sécrétagogues de l'insuline (tels que les sulfamides hypoglycémiants) administrés de façon concomitante doit être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une autosurveillance glycémique est nécessaire pour ajuster la dose d'insuline et des sécrétagogues de l'insuline. Populations particulières : **Sujets âgés** (≥ 65 ans) : 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 et l'utilisation chez ces patients n'est pas recommandée. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min). Saxenda n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), y compris les patients présentant une insuffisance rénale terminale. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Saxenda n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de Saxenda chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP mais aucune recommandation posologique ne peut être faite. **Mode d'administration** : Saxenda doit être administré par voie sous-cutanée uniquement. Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Saxenda doit être administré une fois par jour, quel que soit le moment de la journée, indépendamment des repas. Il doit être injecté dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection et le moment de l'injection peuvent être modifiés sans ajustement de la dose. Toutefois, il est préférable d'effectuer les injections de Saxenda à peu près au même moment de la journée, après avoir choisi l'heure la plus adaptée. **Contre-indications** : Hypersensibilité au liraglutide ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : La sécurité de Saxenda a été évaluée au cours de 5 essais en double aveugle, contrôlés versus placebo dans lesquels ont été inclus 5 813 patients obèses ou en surpoids présentant au moins une comorbidité liée au poids. Dans l'ensemble, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées lors du traitement par Saxenda étaient les réactions gastro-intestinales (67,9%). Liste des effets indésirables : **Très fréquent** : nausées, vomissements, diarrhées, constipation. **Frequent** : hypoglycémie (basée sur les symptômes rapportés par les patients eux-mêmes et non confirmée par une mesure de la glycémie - rapportée chez les patients ne présentant pas de diabète de type 2 traités par Saxenda en association à un régime alimentaire et de l'activité physique), insomnie (principalement observée pendant les 3 premiers mois de traitement), vertiges, dysgueusie, sécheresse buccale, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien, douleur abdominale haute, flatulences, éructation, distension abdominale, lithase biliaire, réactions au site d'injection, asthénie, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée. **Peu fréquent** : déshydratation, tachycardie, pancréatite, vidange gastrique retardée (issu d'essais cliniques contrôlés de phase 2, 3a et 3b), cholestyrite, urticaire, malaise. **Rare** : réaction anaphylactique, insuffisance rénale aiguë, insuffisance

rénale. **Description de certaines réactions indésirables** : **Hypoglycémie chez les patients ne présentant pas de diabète de type 2** : Lors des essais cliniques menés chez des patients obèses ou en surpoids sans diabète de type 2 et traités par Saxenda en association à un régime alimentaire et de l'activité physique, aucun événement hypoglycémique sévère (nécessitant l'intervention d'un tiers) n'a été rapporté. Des symptômes d'hypoglycémie ont été rapportés par 1,6 % des patients traités par Saxenda et par 1,1 % des patients du groupe placebo ; néanmoins, ces événements n'ont pas été confirmés par une mesure de la glycémie. La majorité de ces événements était d'intensité légère. **Hypoglycémie chez les patients ayant un diabète de type 2** : Lors d'un essai clinique mené chez des patients obèses ou en surpoids ayant un diabète de type 2 et traités par Saxenda en association à un régime alimentaire et de l'activité physique, une hypoglycémie sévère (nécessitant l'intervention d'un tiers) a été rapportée par 0,7 % des patients traités par Saxenda et uniquement chez les patients traités de façon concomitante par sulfamide hypoglycémiant. De plus, chez ces patients, une hypoglycémie symptomatique documentée a été rapportée par 43,6 % des patients traités par Saxenda et par 27,3 % des patients recevant un placebo. Parmi les patients qui ne prenaient pas de traitement concomitant par sulfamide hypoglycémiant, 15,7 % des patients traités par Saxenda et 7,6 % des patients recevant un placebo ont rapporté des événements hypoglycémiques symptomatiques documentés (définis par une glycémie $\leq 3,9$ mmol/l et la présence de symptômes). **Hypoglycémie chez les patients ayant un diabète de type 2 traités par une insuline** : Lors d'un essai clinique mené chez des patients obèses ou en surpoids ayant un diabète de type 2 et traités par une insuline et liraglutide 3,0 mg/jour en association à un régime alimentaire, de l'activité physique et jusqu'à 2 antidiabétiques oraux, une hypoglycémie sévère (nécessitant l'intervention d'un tiers) a été rapportée par 1,5 % des patients traités par liraglutide 3,0 mg/jour. Dans cette étude, une hypoglycémie symptomatique documentée (définie par une glycémie $\leq 3,9$ mmol/l et la présence de symptômes) a été rapportée par 47,2 % des patients traités par liraglutide 3,0 mg/jour et par 51,8 % des patients recevant un placebo. Parmi les patients traités de façon concomitante par sulfamide hypoglycémiant, 60,9 % des patients traités par liraglutide 3,0 mg/jour et 60,0 % des patients recevant un placebo ont rapporté des événements hypoglycémiques symptomatiques documentés. **Réactions indésirables gastro-intestinales** : La majorité des événements gastro-intestinaux était d'intensité légère à modérée, transitoire et n'a pas nécessité l'arrêt du traitement. Ces réactions survenaient généralement pendant les premières semaines de traitement et diminuaient au bout de quelques jours ou semaines de poursuite du traitement. Les patients ≥ 65 ans peuvent être davantage sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par Saxenda. Les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min) peuvent être davantage sujets aux effets gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par Saxenda. **Insuffisance rénale aiguë** : Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par des agonistes des récepteurs du GLP-1. La majorité des événements rapportés est survenue chez des patients ayant présenté des nausées, des vomissements ou des diarrhées entraînant une déshydratation. **Réactions allergiques** : Quelques cas de réactions anaphylactiques associées à des symptômes tels qu'une hypotension, des palpitations, une dyspnée et des œdèmes, ont été rapportés lors de la commercialisation du liraglutide. Les réactions anaphylactiques peuvent potentiellement engager le pronostic vital. Si une réaction anaphylactique est suspectée, le liraglutide doit être arrêté et le traitement ne doit pas être administré à nouveau. **Réactions au site d'injection** : Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez des patients traités par Saxenda. Ces réactions étaient habituellement légères et transitoires et disparaissaient généralement lors de la poursuite du traitement. **Tachycardie** : Lors des essais cliniques, des cas de tachycardie ont été rapportés chez 0,6 % des patients traités par Saxenda et chez 0,1 % des patients recevant un placebo. La majorité des événements était d'intensité légère ou modérée. Ces événements étaient isolés et la majorité d'entre eux s'est résolue lors de la poursuite du traitement par Saxenda. **Population pédiatrique** : Saxenda n'est pas recommandé dans la population pédiatrique. Les troubles gastro-intestinaux sont les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans deux études d'escalade de dose réalisées jusqu'à présent. **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** : Préparation médicale. **Titulaire des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : EU/1/15/992/003 (5 stylos). **Date de mise à jour du texte** : 12/2019.

Saxenda® 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.ets.ltu

changing
obesity™

BE20SX00006 - MAR 2020

