


BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg

 <p>PRINTING OSSA 46, rue Gabriel Lippmann L-6947 NIEDERANVEN Tél. 45 47 03-1 - Fax 45 47 04</p>	<p>BON A TIRER Le client se reconnaît exclusivement responsable de toute faute d'orthographe figurant sur l'épreuve dont il déclare avoir vérifié le texte, la disposition et la teneur.</p> <p>2^e Epreuve du 02/08/2021</p> <p><i>Date</i> _____ <i>Signature</i> _____</p>
--	---

1

2021

Bulletin de la Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg
Publié sous la direction du Conseil d'Administration
de la Société des Sciences Médicales, Section des Sciences Médicales
de l'Institut Grand-Ducal

Conseil d'Administration de la Société des Sciences Médicales :

Président :	Prof. Guy Berchem
Vice-président :	Prof. Robert Wennig
Secrétaire général :	Dr. Marc Keipes
Trésorier :	Dr. Laurent Meyers
Membres :	Prof. Mario Dicato, Dr. Pascal Burg, Prof. Dirk Droste, Dr. Carine Federspiel, Dr Anik Sax, Prof. Charles Pull, Dr. Marc Rosch, Dr. Serge Losch
Présidents honoraires :	Prof. Mario Dicato et Prof. Henri Metz

Bulletin de la Société des Sciences Médicales :

Administration :	Dr. Marc Keipes, Secrétaire général Dr. Pascal Burg, Assistant au secrétaire GesondheetsZentrum 44, rue d'Anvers L- 1130 Luxembourg Tél. : +352 28 88 63 63 Fax : +352 28 88 49 49 E- mail : marc.keipes@hopitauxschuman.lu
Rédaction :	Dr. Guy Berchem 4, rue Barblé, L-1210 Luxembourg E-mail : berchem.guy@chl.lu Dr. Anik Sax 24, av. Victor Hugo, L-1750 Luxembourg E-mail : anik.sax@gmail.com

Copyright 2021 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Impression : Printing OSSA

Sommaire

- COVID-19 et Maladie Thrombo-Embolique
M. Dicato 9
- Prise en charge du syndrome post covid
Dr Thérèse Staub 15
- Le suivi pneumologique post covid
Gil Wirtz 19
- Suivi des pathologies vasculaires post COVID-19
Dr Gentile, Dr Schiltz, Dr Mathieu, Dr Pillet 23
- Les troubles neurologiques du « patient post-Covid »
Pierre Kolber 25
- La rééducation à l'effort chez les patients COVID-19
Patrick Feiereisen, Jean Paul Weydert 31
- Le retour au sport après COVID-19
Axel Urhausen 35
- 100 years of insulin: Past and future of type 1 diabetes mellitus
C. de Beaufort, G. Michel 39
- Stroke and TIA care in Luxemburg 2019
*Dirk W. Droste, Petra Bardea, Alvaro Bravo, Oana Costache,
Michel Hoffmann, René J. Metz, Deborah McIntyre,
Alessandro Pincherle, Monique Reiff, Ben Schloesser, Klaus Berger* 55
- Personnes en situation d'exclusion et de marginalisation
L. Schiltz 67

COVID-19 et Maladie Thrombo-Embolique

M. Dicato M.D., FRCP (Edin)

Hématologie- Oncologie
Centre Hospitalier de Luxembourg
L- 1210 Luxembourg
m.dicato@gmail.com, dicato.mario@chl.lu

ABSTRACT

La maladie thrombo-embolique fait partie de l'infection à COVID-19 et constitue un problème majeur dans la prise en charge de la maladie. Depuis le début de l'année 2020 une littérature abondante et variée, dépendante de la compréhension lors de l'évolution de la maladie, a été publiée. Un sujet permanent a été le traitement anticoagulant qui progressivement s'est établi en tenant compte de la situation des patients : patient avec COVID-19 non- hospitalisé, hospitalisé et hospitalisé en soins intensifs. Au fil de l'évolution des données et avec l'étendue de la vaccination un problème supplémentaire est apparu à savoir un syndrome thrombotique thrombocytopénique secondaire à certains vaccins à base d'adénovirus. Il s'agit là d'une complication grave auprès de jeunes patients surtout féminins, apparaissant dans les deux à quatre semaines après la vaccination. Ce problème ressemble à la thrombocytopénie induite par l'héparine et est heureusement très rare avec une incidence de 1 cas par 100000-1 million de personnes vaccinées. Le diagnostic repose sur un bilan de laboratoire comprenant une thrombocytopénie et un test PF4-ELISA. Si ces 2 tests sont positifs, il faudra anticoaguler sans héparine et on peut envisager un traitement par immunoglobulines intraveineuses et éventuellement plasmaphérèse.

Introduction

Dès le début de la pandémie à COVID-19 on s'est rendu compte que la maladie thrombo-embolique (MTE) représente une complication majeure de l'affection à SARS-CoV2. Une atteinte endothéliale avec syndrome d'hypercoagulabilité est à l'origine du risque thrombo-embolique majeur. Le virus s'attache aux cellules humaines par l'intermédiaire de sa protéine Spike qui se lie au récepteur ACE2 (angiotensin converting enzyme 2 receptor). Il est à noter que ce récepteur ne se trouve pas seulement dans les voies aériennes, mais également au niveau des vaisseaux sanguins et dans d'autres organes, cœur, cerveau ... De plus l'angiotensine II est un vasoconstricteur puissant et augmente l'hypercoagulabilité en augmentant le facteur tissulaire (Tissue Factor) et inhibe l'activation du plasminogène, donc

diminution de la fibrinolyse. Bien que la coagulation soit souvent traitée en tant que telle en médecine, il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un système qui a évolué en voies et cascades complexes et interdépendantes de coagulation, fibrinolyse, complément, cytokines, cellules hématologiques et immunitaires...

L'immunité propre joue un rôle important comme mécanisme précoce de défense contre l'infection. Toutefois la réponse non contrôlée peut initier une réponse exagérée de cytokines (IL-6, IL-8, TNF α , etc....le cytokine storm), du complément, de la cascade de la coagulation et avec l'inflammation représente surtout un problème dans les micro-vaisseaux. Cette thrombo-inflammation est une caractéristique de la MTE dans la maladie à COVID-19 (1,2). Auprès de patients avec atteinte clinique nécessitant hospitalisation une fréquence importante de MTE a été mise en évidence (3). Dès le début de la pandémie le traitement par anticoagulants fait partie de la prise en charge hospitalière de ces patients. Malgré cela beaucoup de patients ont eu des problèmes thrombo-emboliques. Des études sur autopsies ont montré que ce problème de coagulation se retrouve dans de multiples organes. (4).

Ces observations ont mené à des doses progressivement plus élevées d'héparine à bas poids moléculaire. L'énoxaparine est le produit le plus utilisé dans les différentes études, avec des dosages de 0,5 mg/kg 2x/jour ou 1 mg/kg/jour. Les problèmes hémorragiques découlant de ce traitement quoique peu fréquents peuvent néanmoins être graves. Lors du traitement anticoagulant le clinicien doit tenir compte de l'ensemble du tableau clinique et des facteurs de risque propres au patient, entre autre de l'hypertension et de l'obésité qui augmentent sensiblement le risque de MTE et de mortalité.

Concernant la fréquence de MTE de nombreuses études ont été faites avec des résultats très variables allant de quelques pourcentages à 70-80% des patients gravement atteints. En regardant les études publiées, il faut tenir compte dans les données d'incidence de l'évolution de la pandémie. Au début le diagnostic clinique et l'imagerie radiologique pulmonaire ont permis le diagnostic de MTE, par après les patients ont été divisés selon leur situation par rapport au COVID-19 : non hospitalisés, hospitalisés, hospitalisés en soins intensifs ; imagerie standard thoracique, angioscan, échographie veineuse profonde des membres inférieurs... Il en découle que les fréquences de MTE les plus élevées se trouvent auprès de patients en soins intensifs ayant bénéficiés d'investigations plus poussées. Le dosage de l'héparine est très variable dans les différentes études avec des conclusions peu homogènes. Une grande étude multicentrique n'a pas montré d'avantage à une adaptation de dose selon gravité d'atteinte avec admission en soins intensifs (5). Par contre auprès de patients avec atteinte moins grave, hospitalisés mais non en soins intensifs, une adaptation de la dose d'anticoagulant était plus efficace que la dose standard. Il est probable qu'un traitement avec dose adaptée se révèle plus efficace en début de maladie où des micro-thromboses peuvent encore être évités alors qu'en situation plus avancée des dégâts tissulaires plus important ne sont plus évitables.

Des études en cours (ATTAC, REMAP-CAP, ACTIV-4A) permettront peut-être de clarifier davantage ce problème de dosage et du timing de l'administration de l'héparine. On peut conclure actuellement, suite à une étude comprenant 1351 patients, que seulement un traitement anticoagulant prophylactique est associé à une diminution de la mortalité pendant l'hospitalisation et reste également associé à une diminution de la mortalité au jour 60 (6). Lors d'une méta-analyse avec 3342 patients avec COVID-19 l'incidence d'embolie pulmonaire était de 16,5% et de thrombose veineuse profonde de 14,8%. La fréquence d'embolie pulmonaire fut plus fréquente auprès de patients aux soins intensifs et lors d'angiographie pulmonaire. La thrombose veineuse profonde était présente auprès de 42,4% des patients avec embolie pulmonaire. Dans cette étude le taux de D-Dimers se révèle être confirmé comme un prédicteur indépendant de survie. Un taux >500, voire >1000ug/l était d'une sensibilité de >90% mais d'une faible spécificité (10-24%) pour une embolie pulmonaire. (7). A noter qu'une élévation importante du facteur VIII et du facteur von Willebrand est fréquente. Tous les paramètres de coagulation ne correspondent pas à la définition classique de coagulation intravasculaire disséminée. Toutes ces données doivent être prises avec prudence vu la différence de sévérité de l'atteinte des différents patients et vu la variabilité et l'hétérogénéité des investigations. Pour une atteinte plus grave il y aura des bilans différents. De plus vu l'hétérogénéité des études il est difficile de tirer une conclusion des D-Dimers en ce qui concerne l'attitude thérapeutique. Tout patient hospitalisé étant traité par anticoagulant, la contribution des D-Dimers paraît limitée. Toutefois à l'admission hospitalière la valeur pronostique délétère de D-Dimer élevés reste acquise. A noter que les recommandations intermédiaires de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis ont suggéré qu'une élévation des D-Dimers de 3-4 fois la norme devrait être considérée comme une indication d'hospitalisation même en l'absence de symptômes (8). En conclusion les données actuelles sont très concluantes en faveur d'une anticoagulation préventive auprès de patients hospitalisés et jusqu'au jour 60. Un manque même de 2 jours pendant l'hospitalisation diminue cet avantage sur la mortalité. Vu la situation tellement multivariée un traitement à dose prophylactique est recommandé dès l'hospitalisation en attendant les études randomisées en cours. Curieusement la littérature publiée à ce jour mentionne à peine la fibrinolyse alors que la présence de D-Dimers élevée est partout présente. Comme il y a une co-existence entre état hypercoagulable et fibrinolyse, on pourrait s'attendre à un effet favorable non seulement de l'anticoagulation mais également d'un traitement antifibrinolytique. Quelques cas individuels sont rapportés et une étude est actuellement en cours aux Etats Unis (NCT04338074).

En résumé on peut dire que :

- La coagulopathie induite par COVID est différente de la coagulopathie en septicémie avec les caractéristiques habituels d'élévation de D-Dimers et de produits de dégradation du fibrinogène/fibrine mais avec un effet minimal sur la prothrombine et l'aPTT.

- Dans le COVID-19, le taux de D-Dimers a une corrélation avec la survie et est un bon prédicteur de la réponse à l'anticoagulation lors de l'admission hospitalière.
- L'infection à COVID-19 est associée à une incidence élevée de micro- et macro-thromboses.
- Contrairement à une septicémie conventionnelle, l'anticoagulation est associée à une amélioration de la survie dans le COVID-19, mais la prophylaxie est inadéquate auprès des patients à haut risque (9).
- L'anticoagulation s'impose dès l'admission du patient en milieu hospitalier.

Syndrome Thrombotique Thrombocytopénique

Fin décembre 2020 début 2021 la vaccination à grande échelle s'est établie. Assez rapidement un problème inattendu a été noté suite à l'administration des vaccins à savoir un syndrome thrombotique thrombocytopénique (STT) la thrombocytopénie étant associée à une thrombose artérielle et veineuse parfois comme tableau de thrombose des sinus cérébraux (Cerebral Venous Sinus Thrombosis CVST) des vaisseaux splanchniques et des thromboses artérielles associées. Ces thromboses sont associées à une thrombocytopénie majeure. On a remarqué auprès de ces patients, la plupart jeunes et féminins, une ressemblance avec le syndrome de thrombocytopénie héparino-induite (HIT heparin induced thrombocytopenia). Le HIT est un état prothrombotique dû à des anticorps qui reconnaissent des complexes entre le facteur plaquettaire PF4 et des polyanions tel que l'héparine. (10). Ce STT représente une thrombocytopénie thrombotique qui ressemble au HIT et le clinicien devra tenir compte de cette dernière possibilité auprès des patients préalablement traités par de l'héparine. Toutefois ces patients n'avaient pas reçu de l'héparine mais avaient tous des anticorps anti- complexe PF4-polyanions probablement endogènes tels que phosphates et sulfates de chondroïtine induisant des anticorps anti PF4. Ce syndrome est aussi nommé thrombocytopénie thrombotique immune vaccin-induite.

En avril 2021 le Center of Disease Control américain (CDC) a fait une revue de la situation avec les vaccins utilisés aux Etats- Unis et le recensement de STT était le suivant à ce moment-là (11) avec détails sur chaque patient individuel rapportés :

- Vaccin Janssens : 6 cas sur 7,2 millions de personnes vaccinées,
- Vaccin Pfizer- BioNTech : zéro cas sur 97,9 millions de personnes vaccinées,
- Moderna (3 cas douteux et non repris) zéro sur 84,7 millions de personnes vaccinées.

Egalement en avril 2021 l'European Medical Agency (EMA) a revu les cas en Europe avec le vaccin ASTRA ZENECA : 62 cas de CVST et 24 cas de thromboses au niveau des veines splanchniques (12).

La plupart des agences des médicaments des différents pays ont conclu à un rapport bénéfice/risque favorable (d'environ 1 cas sur 100.000- 1 million de personnes vaccinées) au profit de la vaccination.

Ce syndrome était bien connu depuis des années comprenant également une revue extensive Cochrane (13, 14) avec des corrélations causales associées à une série de syndromes d'hypercoagulabilité classique tels que maladie de Vaquez, thrombocythémie essentielle, leucémies, drépanocytose, syndrome des antiphospholipides, grossesse, erythropiétine ainsi que les syndromes d'hypercoagulabilité héréditaires tels que V-Leiden, déficits de Protéine C et de Protéine S etc... Une étude multicentrique, et la seule je pense, a cherché à établir auprès de patients avec CVST la fréquence d'anticorps anti PF4 avant la pandémie COVID-19. Sur 952 patients, on a eu des taux de plaquettes auprès de 865 patients. Auprès de 93 de ces patients avec CVST une étude a pu être faite sur du sang congelé. Auprès de 8 patients il y avait une thrombocytopénie et aucun patient n'avait des anticorps anti PF4. (15)

Il faudra probablement considérer ce syndrome STT comme une entité en tant que telle, rare et avec des effets graves auprès de patients jeunes sans autre pathologie, pour laquelle les données biologiques sont encore déficitaires et des études en cours permettront probablement de clarifier davantage les mécanismes en question. Du point de vue thérapeutique pour le moment on peut suivre les recommandations récentes de l'ASH (American Society of Hematology) (16). Il est impérieux d'avoir un bilan de laboratoire avec numération complète et PF4-ELISA. Si négatifs il n'y a pas de STT et on administre un traitement anticoagulant standard pour MTE. Si toutefois ce bilan est positif on peut recommander des gammaglobulines intraveineuses à raison de 1g/kg par jour pendant 2 jours, éviter les héparines et l'aspirine, administrer des anticoagulants non-héparine. L'échange plasmatique peut être considéré et en cas de CVST nécessitant une intervention neurochirurgicale il peut être opportun d'administrer des transfusions de plaquettes (17). Il est important de souligner que pour les anticoagulants non-héparine tels que l'argatroban, le fondaparinux, les anticoagulants oraux directs et les hirudines, utilisés en HIT, il n'y a pas données actuellement en MTE COVID-19 avec thrombopénie (18). Le manque de données et d'études fait que des recommandations peuvent varier et il convient donc de suivre les publications des études en cours.

Précaution

Cet article essaie d'être à jour au moment de sa rédaction, c-à-d juin 2021, mais comme de multiples études sur cette pandémie COVID-19 sont en cours il faudra suivre toutes données nouvelles en général et sur hémostase en particulier.

Références

1. Ali M. & Spinler S. Trends in Cardiovascular Medicine 2020, online.
2. Goldman M. & Hermans C. Plos Medicine 18(5): e1003648, open access.
3. Al-Samkari H. et al. Blood 2020,36 :488-500.
4. Meuter T. Histopathology 2020, 77 : 198-209.
5. Al-Samkari H et al. Ann. Intern Med. Jan 2021.
6. Vaughn V et al. JAMA Network Open 2021.
7. Young Joo Suk et al. Radiology 2020, 00 :1-11.
8. Thachil J et al. J. Thromb. Res. 2020,18 :1023
9. Hadid T et al. Blood Reviews 2020, October online.
10. Arepally GM et al. Translational Research 2020, 225 : 131.
11. CDC : ACIP April 14, 2021.
12. EMA 7.4.2021, COVID online.
13. Stam J. New Engl J. Med 2005, 352: 1791
14. Continho J et al: Cochrane database 2011,8 : CD002005
15. Van Kammen MS et al JAMA July 2, 2021 online.
16. Bussel JB et al. ASH Hematology Org. July 9, 2021 online.
17. Pavord S et al. British Soc. Haem. EHP 2021 online.
18. Niluis H et al. Amer. J. Hematol 2021, 96: 805.

CONFERENCE « Prise en charge des patients post COVID »

Cette conférence a eu lieu au CHL avec le concours de la Société des sciences Médicales le 3 Mars 2021 et a connu un très grand succès, aussi bien en présentiel (plus de 50 participants avec distanciation sociale et jusque 300 participants online).

Domaine	Intervenant(s)	Sujet
Maladies Infectieuses	Dr Staub	Prise en charge des patients post-COVID-19
Pneumologie	Dr Wirtz	Docteur, je reste essouffé après le COVID-19; est-ce que c'est grave? Complications respiratoires post-COVID-19
Cardiologie	Dr Philippe & Dr Sow	Troponine, facteur pronostic des patients COVID-19 & la spécificité du risque thrombo-embolique et EP et sa prévention
Vasculaire	Dr Pillet & Dr Gentile	Suivi des pathologies vasculaires post-COVID-19
Endocrinologie	Dr Atlan	Diabète et COVID-19 : l'essentiel
ORL	Dr Panosetti	Perte de l'Odorat et du Goût par COVID-19
Neurologie	Dr Kolber	Troubles neurologiques du patient post-COVID-19
Psychiatrie	Dr Pieretti & Dr Piraux	Impact du COVID-19 sur la santé mentale
Radiologie	Dr Schaeffer & Dr Jonard	Intérêt de l'imagerie fonctionnelle dans les séquelles respiratoires ou inflammatoires post-COVID-19
Médecine du Sport	Dr Urhausen	Reprise du sport après COVID-19
Kinésithérapie	Patrick Feiereisen	Rééducation après COVID-19

Prise en charge du syndrome post covid

Dr Thérèse Staub, Chef de Service Centre national des maladies infectieuses, Présidente du Conseil supérieur des maladies Infectieuses du Luxembourg.

Les premiers cas de covid19 ont été décrits à Wuhan en Chine en Décembre 2019. Il s'agissait d'une maladie pulmonaire aiguë avec une mortalité importante. Jusqu'à ce jour 200 millions de cas ont été rapportés avec 2 millions de morts. Après la première vague sont apparues des formes plus chroniques avec la persistance de symptômes pendant une période prolongée.

La définition repose sur des symptômes persistants 1 à 9 mois après l'infection aiguë. Pour l'OMS la durée des symptômes est encore inconnue. Ces symptômes n'étaient parfois pas présents à la phase aiguë.

La Haute-Autorité de santé en France a publié un rapport le 12.02.2021 pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints du COVID long.

20% des patients ont encore des symptômes 5 semaines après le début de l'infection, 10% 3 mois après l'infection. En Grande-Bretagne on estime le nombre de patients ayant un COVID long à 60.000 à un moment donné, entre 153.000 et 211.000 patients en totalité.

Les symptômes sont les suivants :

- une fatigue majeure, un épuisement ;
- une dyspnée, une toux, une hyperventilation à l'effort ;
- des douleurs thoraciques, souvent à titre d'oppression, des palpitations ;
- des troubles de la concentration et de la mémoire, un manque du mot, un brouillard cérébral ;
- des céphalées, des paresthésies, des sensations de brûlures, une intolérance orthostatique ;
- des troubles de l'odorat, du goût, des acouphènes, des vertiges, une odynophagie ;
- des douleurs musculaires, tendineuses, articulaires ;
- des troubles du sommeil (insomnies) ;
- une irritabilité, une anxiété ;
- des douleurs abdominales, des nausées, une diarrhée, une baisse ou une perte d'appétit ;
- un prurit, une urticaire, des pseudo engelures ;
- une fièvre, des frissons.

Fréquemment plusieurs symptômes sont associés, parfois non présents à la phase aiguë (comme la dyspnée), ils sont d'évolution fluctuante.

L'évolution est lente, mais longue, avec une alternance de phases d'aggravation et d'amélioration. Cela provoque une interrogation et une inquiétude chez les patients.

L'état du patient n'est jamais plus grave que lors de la phase aiguë.

Il faut éliminer une complication de la phase aiguë, une décompensation de comorbidités sous-jacentes (thyroïde, diabète, BPCO), une autre cause que la COVID19.

Le COVID long a d'abord été décrit chez les patients graves ayant séjourné en réanimation puis chez des patients avec des formes moins sévères. Il n'y a pas de superposition avec les profils les plus vulnérables, le syndrome a également été observé chez des gens plus jeunes et des enfants.

La physiopathologie est encore mal connue. La persistance virale dans les sites usuels (rhinopharynx) ou autres réservoirs a été évoquée. La fatigue a été comparé à la fatigue post infectieuse décrite après une mononucléose infectieuse, le SARS-COV-1, le MERS-COV. Il pourrait s'agir d'une activation du système immunitaire

ou d'une réponse dysimmunitaire, d'une rupture du système nerveux autonome par le virus ou le système immunitaire expliquant l'intolérance à l'orthostatisme. Une autre hypothèse évoquée est l'existence d'une réponse inflammatoire inadaptée.

Les symptômes ont aussi été attribués à une décompensation de troubles psychologiques ou psychiatriques préexistants.

Le traitement repose sur une prise en charge multidisciplinaire, un traitement symptomatique, la physiothérapie. Il faut gérer l'épuisement, équilibrer des périodes d'activité et de repos, ne pas forcer, ménager des moments de repos total sans écran ni autre stimulation. La reprise du sport doit être très progressive. Effectuer un journal de bord peut être utile. Il faut veiller à la qualité et la quantité du sommeil, à la qualité et à l'équilibre de l'alimentation.

En conclusion, il s'agit d'une nouvelle maladie dont la physiopathologie est encore inconnue qui représente un problème de santé publique important en raison du nombre de patients. Il est important d'éliminer une autre cause ou une complication de la phase aiguë, du traitement (corticoïdes) et une décompensation d'une comorbidité sous-jacente. La prise en charge doit être multidisciplinaire, symptomatique, avec un rôle important de la physiothérapie.

Le suivi pneumologique post covid

Dr Wirtz Gil service de pneumologie
Centre Hospitalier du Luxembourg

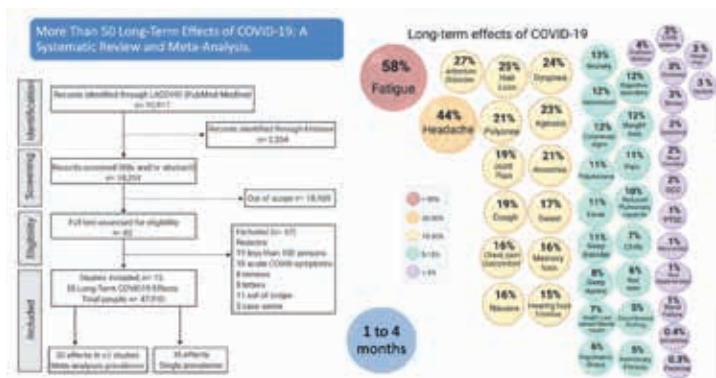
En juin 2021 le nombre de cas confirmé covid19 à l'échelle mondiale est estimé par la WHO à au moins 183 millions et au moins 3,99 millions de patients sont décédés en grande partie suite aux complications respiratoires aiguës. Les symptômes respiratoires sont généralement au premier plan lors de la phase aigüe de l'infection, mais les complications chroniques sur le long terme restent méconnues jusqu'à ce jour.

La revue de la littérature sur les séquelles à long terme du SARS-COV et MERS-COV montre que 20-40% des patients gardent des séquelles fonctionnelles respiratoires ainsi que des séquelles interstitielles fibrosantes pulmonaires à 6-12 mois après l'infection aigue.

L'atteinte pulmonaire est la première cause de morbi-mortalité chez les patients hospitalisés pour covid19. L'atteinte peut aller de la simple toux et dyspnée, au tableau gravissime de syndrome de détresse respiratoire aigue avec défaillance multi-viscérale pouvant justifier une intubation et ventilation mécanique continue voir même l'usage c'une circulation extracorporelle de type ECMO.

L'étude « post-Covid-Health » est une étude à laquelle le Centre Hospitalier du Luxembourg a participé ensemble avec plusieurs hôpitaux universitaires français et nous avons pu montrer que une grande partie des patients gardent des symptômes invalidants 3 mois après l'infection aigue : 33% des patients se plaignaient de fatigue/asthénie, 21% de troubles anxio-dépressifs de gravité variable, 21% des douleurs atypiques, 19% une dyspnée d'effort ainsi que 19% des troubles du sommeil avec surtout une insomnie persistante. La Swiss Covid19 Lung Study a montré que les patients hospitalisés pour pneumonie covid19 sévère avaient plus fréquemment un syndrome restrictif et un trouble de la diffusion persistant à 3 mois après l'infection aigue.

Une méta-analyse publiée par Lopez-Leon Sandra en janvier 2021 a montré l'envergure de la problématique des symptômes systémiques persistants après 3-4mois post covid19 :



La persistance fréquente des symptômes pendant de nombreuses semaines amène la plupart des sociétés savantes de ne pas de faire de bilan de réévaluation systématique avant 3 mois post-infection aigüe.

Chez les patients présentant des symptômes majeurs et invalidants ou qui auraient tendance à l'aggravation après la phase aigüe de l'infection, il ne faut pas méconnaître les complications suivantes :

- Complications aiguës graves :
 - **Complications thromboemboliques**, pouvant survenir au décours de la phase aigüe, mais aussi dans les premières semaines après le début des symptômes. Il s'agit fréquemment d'une embolie pulmonaire crurorique « classique » avec une atteinte thromboembolique proximale, mais elle peut aussi être beaucoup plus périphérique et marquée par une microangiopathie thrombotique sous-pleurale associée aux séquelles fibrosantes sous-pleurales. Ces complications thrombotiques fréquentes (incidence exacte méconnue et variable d'une étude à l'autre de 5-20% des patients non anticoagulés) nous a amené à proposer systématiquement une anticoagulation à base de héparine de bas poids moléculaire au moins au décours de la phase aigüe de l'infection, mais fréquemment aussi pendant les premières deux semaines après la sortie de l'hospitalisation
 - Surinfections bactériennes, compliquant fréquemment l'évolution d'une pneumonie virale, justifiant fréquemment une antibiothérapie probabiliste
- Comorbidités révélées ou décompensées en période post-covid :
 - Syndrome obésité hypoventilation chez les patients obèses
 - Décompensation cardiaque
 - Anémie aigüe
 - Exacerbations de maladies respiratoires chroniques parfois méconnues : Bronchopathie chronique obstructive, asthme, fibrose pulmonaire
 - Détérioration neurologique (exemple contexte maladie de Parkinson) avec risque de fausses routes
- Complications indirectes liées à l'infection récente ou liées à l'hospitalisation prolongée :
 - Perte musculaire, déconditionnement physique majeure
 - Tétraparésie de réanimation
 - Syndrome de glissement plurifactorielle

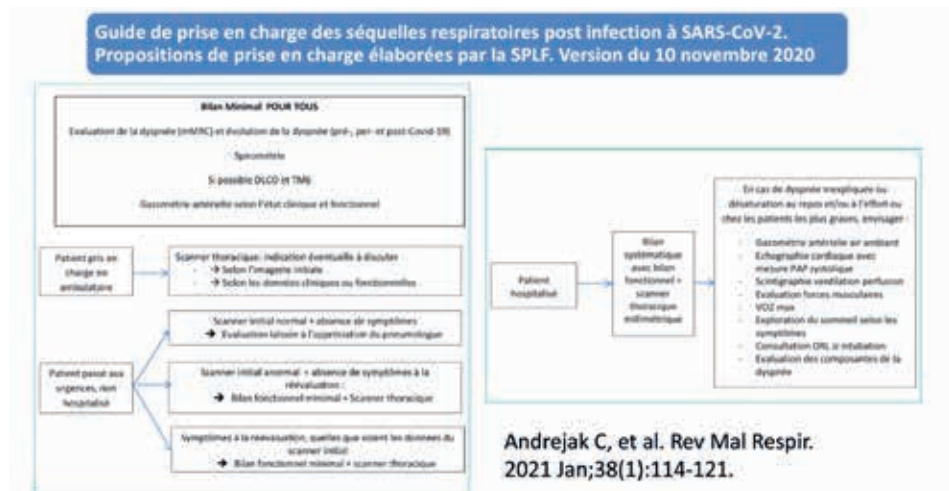
A part rechercher systématiquement les complications potentiellement graves chez un patient présentant une dyspnée ou une toux persistante au décours des 3 premiers mois post-infection aigüe, les recommandations de la société française de pneumologie ainsi que les guidelines de la British Thoracic society proposent :

- D'insister systématiquement sur l'importance de la revalidation physique, parfois encadrée par un réseau de rééducation pluridisciplinaire
- De ne pas reprendre des corticoïdes oraux
- De ne pas proposer systématiquement des corticoïdes inhalés
- De traiter les comorbidités respiratoires associées (maladie respiratoire chronique, reflux gastro-oesophagien...)
- De ne pas introduire un traitement par macrolides à visée anti-inflammatoire
- De proposer fréquemment une prise en charge psychologique et de rechercher systématiquement un syndrome d'hyperventilation (score de Nijmegen)

Il faut garder en mémoire des complications plus rares, mais qui pourraient justifier une prise en charge spécifique :

- Infection chronique prolongée à COVID-19 contexte hémopathies malignes et traitement par Rituximab
- Bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée (BOOP) marquée par des condensations alvéolaires bilatérales d'origine non infectieuses, justifiant parfois la reprise d'une corticothérapie.

Le bilan pneumologique proposé par la société pneumologique de langue française peut être résumé par le tableau suivant :



Certains patients vont garder une atteinte parenchymateuse interstitielle cicatricielle justifiant une concertation pluridisciplinaire avec le pneumologue, le radiologue et avec les réanimateurs qui ont suivis le patient au décours du séjour aux soins intensifs. Généralement les séquelles parenchymateuses ne justifient pas de prise en charge spécifique à part la poursuite de la revalidation en physiothérapie ain-

si que la surveillance sur le long terme. Certains patients gardent une atteinte alvéolaire sévère de type BOOP avec répercussion clinique de dyspnée et toux, ainsi qu'un pattern fonctionnel respiratoire restrictif avec un trouble de la diffusion plus ou moins sévère. Ces patients peuvent probablement bénéficier d'une corticothérapie. Le dernier cas de figure, qui est certainement le plus rare, est celui de la persistance d'une véritable fibrose pulmonaire qui pourrait, après concertation pluridisciplinaire, justifier la mise en route d'un traitement anti-fibrosant de type Nintenanib ou pirfenidone, si possible dans le cadre d'un protocole de recherche.

Dhawan et al. Rapportent dans un éditorial du Lancet en novembre 2020 la crainte que l'atteinte microangiopathique sous-pleurale dans le cadre d'une infection covid grave avec embolie pulmonaire, augmenterait le risque d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique. Cette crainte n'est pas validée par une véritable étude prospective, mais de nombreux spécialistes proposent de poursuivre l'anticoagulation efficace (en cas d'embolie) pendant au moins 3-6 mois et de refaire systématiquement une imagerie de contrôle par scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion ainsi qu'une surveillance sur le long terme par échographie cardiaque pour ne pas méconnaître l'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire.

En résumé nous pouvons conclure :

- Un grande partie des patients gardent des symptômes généraux et respiratoires qui persistent fréquemment pendant plusieurs mois et qui s'améliorent sans traitement spécifiquement avec le temps.
- La revalidation en physiothérapie et la prise en charge pluridisciplinaire médicale, psychologique et physiothérapeutique est au centre de la prise en charge des patients avec une symptomatologie de type long covid.
- Dans les suites d'une infection sévère avec hospitalisation, les sociétés savantes proposent systématiquement un bilan fonctionnel respiratoire ainsi que fréquemment la réalisation d'un CT thorax.
- Dans les suites d'une embolie pulmonaire au décours de l'infection Covid19, il faut rester vigilant sur l'émergence éventuelle d'une hypertension pulmonaire qui pourrait évoquer une hypertension pulmonaire thromboembolique débutante, bien que ce lien ne soit pas encore confirmé par une étude épidémiologique sur le long terme.

Suivi des pathologies vasculaires post COVID-19

Dr Gentile, Dr Schiltz, Dr Mathieu, Dr Pillet
Service de Chirurgie Vasculaire, CHL

Bien que la pathophysiologie de COVID-19 ne soit pas encore claire, le mécanisme le plus largement observé est l'inflammation systémique. Un effet cliniquement significatif de l'inflammation est la coagulopathie. En raison de cet effet, les patients présentent un risque élevé de thromboembolisme veineux ou artériel (TEV, TEA). L'incidence du TEV a été estimée entre 25% et 29% parmi les patients atteints de COVID-19 hospitalisés en réanimation. Le moment d'apparition de la TEV est extrêmement variable : la TEV n'est pas toujours une complication précoce de la pneumonie à COVID-19, elle peut survenir à n'importe quelle phase du COVID-19 (1).

Des études ont révélé l'existence de cas de maladie occlusive artérielle aiguë ou d'ischémie des membres aussi chez les patients sans antécédents médicaux. La clinique comprenait les scénarios les plus divers, de la claudication, à la présence de la main pâle et sans pouls, à la ischémie avec nécrose distale. L'anticoagulation thérapeutique avec l'héparine devrait être rapidement commencée ou une intervention chirurgicale réalisée si nécessaire (2, 3).

Une manifestation artérielle sévère de la COVID 19 extrêmement caractéristique a été représentée par les soi-disant « doigts covid ». La thrombose artérielle affecte le lit artériel des doigts même chez des sujets auparavant sans antécédents vasculaires et, malheureusement, dans la plupart des cas, elle se résout avec l'amputation des doigts ou de la main, car les tentatives chirurgicales répétées pour restaurer le flux s'avèrent finalement infructueuses (4).

A ce complexe scénario, il faut ensuite ajouter le constat que de nombreuses procédures ont dû être reportées (en raison d'une réduction du nombre des interventions, réduction de lits disponibles en soins intensifs, en raison aussi de la crainte du patient de se rendre à l'hôpital).

Cela a conduit à une aggravation des cas, qui ont finalement été traités en conditions d'urgence, lorsque les chances de succès sont moindres car la maladie est à un stade trop avancé.

Les conséquences sont la perte des pontages qui auraient pu être surveillés et sauvés à temps, ou perte d'accès vasculaire d'hémodialyse (5).

Il apparaît donc fondamental de réviser les protocoles de surveillance permettant au médecin généraliste de suivre le patient vasculaire post covid et de collaborer de la manière la plus fructueuse avec le spécialiste.

Pour les malades qui ont eu une TEV ou TEA Covid liée, l'observance du traitement anticoagulant doit être suivie scrupuleusement.

Le traitement par NOAC à long terme doit être envisagée pour les sujets ayant présentés une embolie pulmonaire. Pour les patients atteints de TEA, la double anti-agrégation plaquettaire doit être considérée pour minimum un mois.

Pour tous les patients, un follow up doit être organisé avec échodoppler artériel ou veineux à des intervalles d'un mois, puis trois mois, six mois et enfin un an, ensuite consultation avec le spécialiste.

Pour tous les malades dont les interventions ont été annulées, les services hospitaliers ou les structure de clinique monothématique (clinique du pied diabétique, clinique vasculaire, etc.) doivent recontacter les patients au mois pour la reprogrammation, ou pour la consultation avec échodoppler de contrôle.

La collaboration avec le généraliste devient alors essentielle pour assurer le suivi et la réinsertion des patients dans les programmes diagnostique et thérapeutique.

Bibliographie :

1. Iapichino et al. "Humanitas COVID-19 Task Force"
Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy". *Thromb Res.* 2020; 191: 9-14
2. Adrija Hajra et al, Management of Thrombotic Complications in COVID-19 : An Update, *Drugs* 2020 August 16 : 1-10
3. Kahlber et al, Vascular Surgery During Covid 19 Emergency in Hub Hospitals in Lombardy : Experience on 305 patients *EJVES*
4. Giuseppe P Martino, Covid fingers : another severe vascular manifestations, *EJVES*, vol 61, issue 1, P97, January 01 2021
5. Jun Jie Ng et al, The global impact of COVID-19 on vascular surgical services, *Journal of Vascular Surgery Letters to the Editor* 2183 Volume 71, Number 6

Neurological symptoms of the “post-Covid patient”

Dr Pierre Kolber

Département des Neurosciences, Service de Neurologie Centre Hospitalier de
Luxembourg, L-1210 Luxembourg, Luxembourg

The first cases of severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV)-2 infection were reported in Wuhan, China, in December 2019 and since then the pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) is still ongoing with a total of 108.2 million cases and 2.4 million cumulative deaths worldwide as reported by the WHO¹⁻⁴. Healthcare systems globally are facing tremendous challenges, both organizational and financial, in order to provide adequate care for patients suffering from COVID-19, but the whole scope of the pandemic’s long-term effects on society are merely beginning to become apparent.

During the first months of the global pandemic it has become clear that SARS-CoV-2 is not only affecting the respiratory system, but is a “multi-system disease” with a wide array of neurological complications⁵. The possible mechanisms of the neurological involvement are still not fully understood, but a possible route to the brain might be by virus-induced disruption of the blood-brain-barrier, neuro-invasion via the olfactory bulb and/or retrograde axonal transport from the respiratory and intestinal tract via the vagal nerve⁶⁻⁸. Neurodegeneration following a coronavirus infection may encompass: (i) neuronal adenosine triphosphate (ATP) crisis (following brain hypoxia secondary to cerebrovascular accidents or coagulopathy in the context of systemic inflammation) leading to necrosis, (ii) glutamate excitotoxicity and axonal damage caused by proinflammatory cytokine release by microglia and infiltrating peripheral immune cells, (iii) apoptotic oligodendrocytes and demyelination due to microglia and neutrophils accumulation, resulting thereafter in acute and chronic neuropathology^{8,9}.

In a prospective study of 4.491 hospitalized patients with a laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infections, neurologic disorders were present in 13.5% of the cases (most commonly toxic/metabolic encephalopathy, seizure, stroke and hypoxic/ischemic injury) and were associated with an increased risk mortality¹⁰. Three patients were identified in this cohort with Guillain-Barré syndrome occurring within 2-4 weeks after the SARS-CoV-2 infection. Yet, a recent case report highlights a patient with late onset post-COVID-19 Guillain-Barré syndrome (52 days after SARS-CoV-2 infections), raising the question about the underlying pathophysiology, namely a para-infectious mechanism related to an acute inflammation or

a post-infectious immune-mediated response¹¹. Furthermore, in an early review, Munhoz and colleagues underline the high prevalence (up to 34%) of headaches as an associated symptom to a SARS-CoV-2 infection¹². However, there are increasing descriptions of persistent headaches weeks after recovery from the infection, specifically new daily persistent headaches according to the International Classification of Headache Disorders 3rd edition^{13,14}. The underlying mechanism is still unclear, but an inflammatory pathway (via cytokine production and glial activation) is speculated.

Long-term consequences of COVID-19 have been observed as far as 6 months after the initial infection in a large cohort study performed in Wuhan, China¹⁵. Especially fatigue (reduced physical and/or mental performance probably due to multiple mechanisms¹⁶), sleep difficulties and anxiety/depression were observed in 64%, 26%, respectively 23% of the patients needing respiratory assistance (by means of oxygenation, non-invasive or invasive ventilation) during their hospitalization¹⁵. Fatigue might also be present in younger patients who previously had only mild to moderate COVID-19 infections¹⁷, but more severe disease courses might correlate with more neuropsychiatric and neurocognitive complications as well as a reduced quality of life¹⁸. Patients surviving a SARS-CoV-2 infection should be monitored in the following months, in order to tackle these complications early on and guide them, as these complications could further increase the society's healthcare burden.

In elderly individuals, representing a high-risk population for severe forms of COVID-19, the clinical manifestation of a SARS-CoV-2 infection can be more insidious or atypical, as (besides of the frequent comorbidities that might cause interfering symptoms and increase the risk of more severe COVID-19) the patient's symptoms and the duration of the infection might be underestimated due to communication difficulties caused by the underlying dementia¹⁹. On the other hand, besides of being associated with higher hospitalization rates and mortality, patients suffering from chronic neurological diseases such as dementia, are more vulnerable to lasting cognitive and neuropsychiatric impairments following a SARS-CoV-2 infection by mechanisms not yet fully understood²⁰. However, SARS-CoV-2 can also lead "indirectly" to cognitive and neuropsychiatric manifestations, as the forced social distancing, disruption of medical care and cancellation of cognitive stimulations programs and activities performed by individuals suffering from dementia, all contribute to isolation, loneliness and deteriorating cognitive performances²⁰. A special focus needs to be given for follow-up after a COVID-19 infection within this population group, with regular cognitive and psychiatric evaluations.

Patients suffering from Parkinson's disease (PD), seem to have worse motor and non-motor symptoms during mild to moderate COVID-19 illness, independent of age and disease duration^{21,22}. Patients with longer Parkinson's disease duration were associated with higher risk of pneumonia or hospitalization²², nevertheless PD seems not to be a risk factor by itself for COVID-19 but rather the high

prevalence of comorbidities such as hypertension, cardiovascular disease, diabetes, or chronic obstructive pulmonary disease²³. Disrupted medical care, reduced physical and social activities due to the lockdown situations, are also contributing factors for worsening of motor and non-motor symptoms in PD patients not affected by COVID-19. Similar to the dementia patients, a direct neurotrophic effect of the SARS-CoV-2 (e.g. via neuro-invasion by means of the widely spread angiotensin-converting-enzyme-2) is speculated in PD patients causing clinical deteriorations⁹, another potential underlying mechanism might be impaired pharmacokinetics of the dopaminergic therapy²¹. It is recommended to take these pharmacokinetic changes into consideration when a treatment adaptation is needed in a PD patient (e.g. correction of a dehydration before augmenting the dopaminergic therapy). Also, in this particular and vulnerable patient group (either after a COVID-19 infection, or by the indirect effects of the pandemic) a thorough long-term follow-up is paramount in order to track altering PD symptoms and to provide best medical care.

Neurological manifestations of the “post-COVID patient” are diverse and by part influenced by the underlying neurological conditions and comorbidities. In light of the currently repeating waves of SARS-CoV-2 infections and increasing COVID-19 cases, a surge of patients with neurological and neuropsychological symptoms (such as fatigue, cognitive impairment/“brain fog”, headaches, anxiety and depression, but also patients with worsening of their dementia syndrome or parkinsonism) will challenge healthcare systems worldwide furthermore.

References :

1. WHO. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause – China. 2020.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):727–733.
3. WHO. WHO Director-General’s remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. World Health Organization (WHO). 2020.
4. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update 27. World Health Organization. 2021;(February).
5. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, Jayaseelan DL, Kumar G, Raftopoulos RE, Zambeanu L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: Clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020;143(10):3104–3120.
6. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednicky J, Sordillo EM, Fowkes M. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Journal of Medical Virology*. 2020;92(7):699–702.
7. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, Laue M,

- Schneider J, Brünink S, Greuel S, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nature Neuroscience*. 2021;24(2):168–175.
8. Septyaningtrias DE, Susilowati R. Neurological involvement of COVID-19: From neuroinvasion and neuroimmune crosstalk to long-term consequences. *Reviews in the Neurosciences*. 2021;2(Feb):Epub ahead of print. PMID: 33550780.
 9. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Medical Science Monitor*. 2020;26(Nov):e928996.
 10. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, Fang T, Flusty B, Millar-Vernetti P, Snyder T, Berger S, Yang D, Granger A, et al. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City. *Neurology*. 2021;96(4):e575–e586.
 11. Raahimi MM, Kane A, Moore CE, Alareed AW. Late onset of Guillain-Barré syndrome following SARS-CoV-2 infection: part of ‘long COVID-19 syndrome’? *BMJ Case Reports*. 2021;14(1):e240178.
 12. Munhoz RP, Pedroso JL, Nascimento FA, Almeida SM de, Barsottini OGP, Cardoso FEC, Teive HAG. Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review TT - Complicações neurológicas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2: uma revisão sistemática. *Arq. neuropsiquiatr*. 2020;78(5):290–300.
 13. Olesen J, Bes A, Kunkel R, Lance JW, Nappi G, Pfaffenrath V, Rose FC, Schoenberg BS, Soyka D, Tfelt-Hansen P, et al. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629–808.
 14. Liu JWTW, de Luca RD alto., Mello Neto HO, Barcellos I. Post-COVID-19 syndrome? New daily persistent headache in the aftermath of COVID-19. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2020;78(11):753.
 15. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2021;397(10270):220–232.
 16. Rudroff T, Kamholz J, Fietsam AC, Deters JR, Bryant AD. Post-covid-19 fatigue: Potential contributing factors. *Brain Sciences*. 2020;10(12):1–7.
 17. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Zoller T, Steinbeis F, Haffke M, Rudolf G, Heidecker B, Volk H, et al. Chronic COVID-19 Syndrome and Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) following the first pandemic wave in Germany – a first analysis of a prospective observational study. *medRxiv*. 2021.
 18. Méndez R, Balanzá-Martínez V, Luperdi SC, Estrada I, Latorre A, González-Jiménez P, Feced L, Bouzas L, Yépez K, Ferrando A, et al. Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. *J Intern Med*. 2021;Feb(3):Epub ahead of print. PMID: 33533521.
 19. Yao JS, Dee EC, Milazzo C, Jurado J, Paguio JA. Letter to the editor. *Age and Ageing*. 2020;49(5):713–715.
 20. Alonso-Lana S, Marquíé M, Ruiz A, Boada M. Cognitive and Neuropsychiatric

- Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2020;12:588872.
21. Cilia R, Bonvegna S, Straccia G, Andreasi NG, Elia AE, Romito LM, Devigili G, Cereda E, Eleopra R. Effects of COVID-19 on Parkinson's Disease Clinical Features: A Community-Based Case-Control Study. *Movement Disorders*. 2020;35(8):1287–1292.
 22. Brown EG, Chahine LM, Goldman SM, Korell M, Mann E, Kinel DR, Arnedo V, Marek KL, Tanner CM. The Effect of the COVID-19 Pandemic on People with Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*. 2020;10(4):1365–1377.
 23. Richter D, Bartig D, Krogias C, Tönges L. Letter to the editor: risk comorbidities of COVID-19 in Parkinson's disease patients in Germany. *Neurological Research and Practice*. 2020;2(1):22.

La rééducation à l'effort chez les patients COVID-19

Patrick Feiereisen, kinésithérapeute, Attaché de Direction, Direction des Soins,
Centre Hospitalier de Luxembourg

Jean Paul Weydert, kinésithérapeute, Chef d'Unité Physiothérapie,
Centre Hospitalier de Luxembourg

Au début de la pandémie COVID-19, les recommandations pour la prise en charge au niveau de la kinésithérapie se sont concentrées sur la prise en charge des patients hospitalisés, qu'ils soient critiques ou en soins normaux (1). Dans un deuxième temps, des recommandations ont été publiées pour la rééducation à l'effort pour des patients ayant eu une évolution sévère de la maladie ou bien pour des patients avec des symptômes persistants, de plusieurs semaines (voire plusieurs mois) après la période aiguë de la maladie (2) (3). Ces recommandations se basent sur des consensus d'experts, mais aussi sur des expériences d'épidémies antérieures au coronavirus (SARS, 2002 et MERS 2012) et sur les protocoles de prise en charge de pneumonies ou autres infections respiratoires en kinésithérapie.

Chez les patients qui présentent des symptômes persistants, la faiblesse musculaire et la fatigue sont les plus fréquents (4). D'autres symptômes fréquemment cités sont l'essoufflement et les douleurs articulaires et musculaires (5).

Ces signes et symptômes ont en partie des similitudes avec ceux rencontrés dans les maladies respiratoires chroniques. Ils ont probablement une origine mixte : d'un côté des atteintes pulmonaires limitant les échanges gazeux et d'un autre côté des atteintes musculaires périphériques, dues à l'immobilisation, à la malnutrition (agueusie, anosmie, diarrhées) et l'activation de cytokines pro-inflammatoires.

La rééducation à l'effort et les exercices musculaires constituent un traitement de choix pour améliorer les symptômes et (en partie) les causes sous-jacentes et permettre le retour à l'emploi et le retour aux activités physiques et activités sociales.

Après la sortie d'hôpital (ou après la fin de la phase aiguë de la maladie), on recommande en général un période de 6 semaines où le patient doit essayer d'augmenter son autonomie dans la vie de tous les jours et d'augmenter son périmètre de marche. Si au-delà de cette période des difficultés persistent, une rééducation plus poussée et individualisée est indiquée.

Différents outils ont été développés dans le contexte de la pandémie COVID-19 pour sélectionner les patients qui ont le plus grand besoin d'être inclus dans un programme réentraînement à l'effort : le « Newcastle post-Covid Syndrome Fol-

low-up Screening Questionnaire, le COVID-19 Yorkshire Rehab Screening Tool, le Post-COVID Functional Status Scale ainsi que le Patient-Specific Functional Scale (le dernier n'étant pas spécifiquement conçu pour les patients COVID).

Avant d'inclure le patient dans une mesure de rééducation, il est encore important d'éliminer des contre-indications absolues et relatives (« red et yellow flags ») (figure1).

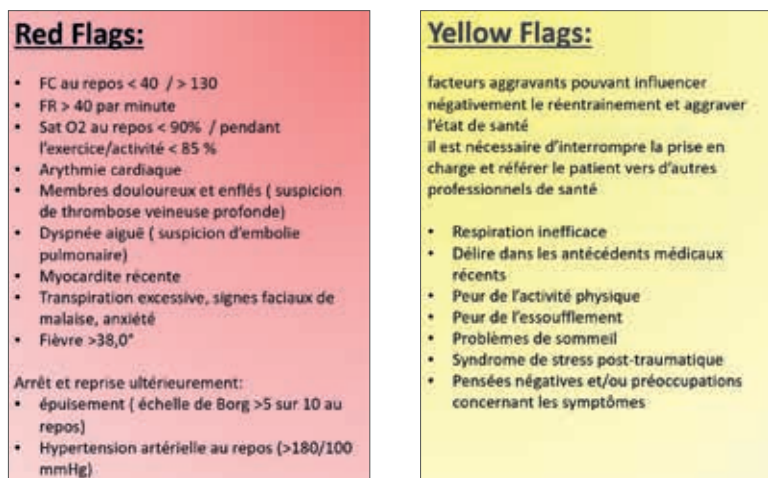


Figure 1 : Contre-indications absolues (« red flags ») et relatives (« yellow flags ») à évaluer avant l'initiation de la rééducation à l'effort des patients COVID-19 avec symptômes persistants (3).

Les entraînements proposés doivent être ciblés sur l'endurance et le renforcement musculaire. A ce stade de la maladie, les séances de kinésithérapie respiratoire « classique » ne font pas de sens. L'organisation des séances de réentraînement ressemble à celle des patients avec des pathologies pulmonaires chroniques. Afin d'obtenir une évolution favorable des capacités physiques des patients, la prescription d'exercice doit indiquer les modalités d'exercice, l'intensité des exercices, leur fréquence hebdomadaire et la durée (durée des séances et durée totale du programme de réentraînement).

Au niveau de la surveillance des patients, outre le suivi de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire et de la saturation d'oxygène, des signes cliniques qui pourraient imposer un arrêt de la séance doivent être observés (ataxie, vertige, pré-syncope, cyanose périphériques, aspect marbré, sueurs froides, peau froide).

En ce qui concerne les différents paramètres de la prescription d'exercice, au niveau des exercices d'endurance la fréquence généralement recommandée est de 2 à 3 séances par semaine de 30 à 60 minutes sur une durée de 2 à 3 mois, les exercices étant réalisées sur vélo ou tapis roulant à des intensités entre 60-80% de la fréquence cardiaque maximale ou à une intensité de 6/10 sur l'échelle de Borg modifiée. Au niveau de la saturation en oxygène, une saturation en oxygène

(SpO₂) supérieur à 90% au repos ou à 85% pendant l'effort sont préconisés. Si la SpO₂ <descend en dessous de 85% pendant l'effort, celui-ci est arrêté et le schéma suivant est appliqué :

- Reprise si SpO₂ atteint le niveau mesuré de pré-activité en 2 minutes
- Si niveau pas atteint en 2 min
 - Diminuer l'intensité
 - Éventuellement suppléer en O₂

Si effort est bien toléré, et aucun signe de désaturation n'est constaté, l'intensité de l'entraînement peut être augmentée progressivement.

Au niveau du renforcement musculaire, les grands groupes musculaires des membres inférieurs, du tronc et des bras sont à privilégier. Ces différents groupes musculaires doivent être travaillées à 50-75% de leur force maximale déterminée au préalable (mesure de la Contraction maximale volontaire (CMV) ou 1-RM (1 répétition maximale)). 3 à 4 séries sont à effectuer, (avec des durées de repos de minimum 1 minutes entre les séries), à raison de 2 à 3 séances par semaine.

L'efficacité du réentraînement à l'effort devra être évaluée en fin programme qui pourra être prolongé si nécessaire.

En conclusion : les limitations périphériques (et centrales) dans le COVID long peuvent être pris en charge par un programme personnalisé de réentraînement à l'effort qui s'adresse préférentiellement à des patients avec des symptômes persistant au-delà de 6 semaines post-hospitalisation ou post-phase aigue

Bibliographie :

1. Peter Thomas, Claire Baldwin, Bernie Bissett, Ianthe Boden, Rik Gosselink, Catherine L Granger, Carol Hodgson, Alice YM Jones, Michelle E Kho, Rachael Moses, George Ntoumenopoulos, Selina M Parry, Shane Patman, Lisa van der Lee. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *Journal of Physiotherapy* 2020; 66 (2), p73-82, <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2020.03.011>.
2. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, et al. COVID-19: interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society- and American Thoracic Society-coordinated international task force. *Eur Respir J* 2020; 56: 2002197 [<https://doi.org/10.1183/13993003.02197-2020>]
3. Royal Dutch Society for Physical Therapy (KNGF), KNGF position statement: Recommendations for physiotherapy in patients with COVID-19, July 2020, Amersfoort, the Netherlands
4. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou

X, Luo J, Huang Z, Tu S, Zhao Y, Chen L, Xu D, Li Y, Li C, Peng L, Li Y, Xie W, Cui D, Shang L, Fan G, Xu J, Wang G, Wang Y, Zhong J, Wang C, Wang J, Zhang D, Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33428867; PMCID: PMC7833295.

5. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al; Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19, *JAMA*.2020; 324(6) :603-605. doi.org/10.1001/jama.2020.12603

Le retour au sport après COVID-19

Prof. Dr med Axel URHAUSEN
Clinique du sport, CHL

Le retour à l'activité sportive après une maladie COVID-19 s'avère être un nouveau défi médical, étant donné le nombre croissant et entretemps élevé d'infections aussi chez les sportifs de tous les niveaux, bien qu'il ne s'agisse pas d'une population primaire à risque. L'objectif est d'éviter d'une part la reprise précoce de la pratique sportive avec le risque de complications aiguës ou chroniques suite au syndrome inflammatoire multi-systémique induit par l'infection virale, mais de l'autre côté de ne pas retarder inutilement la reprise avec des effets négatifs d'une interruption prolongée de l'activité sur différents aspects de la santé aussi bien physique que mentale, incluant un affaiblissement de la défense immunitaire.

Un flot d'informations et de nouvelles études apparaissant chaque jour, certaines de qualité très aléatoire, et la confrontation avec une maladie quasiment inconnue encore au début de l'année 2020, rendent difficile l'élaboration de lignes directrices pratiques valides. Les données sur d'éventuelles conséquences à long terme de cette infection virale pour les athlètes sont à ce jour largement basées sur des rapports de cas cliniques ou, au mieux, sur des études de cohorte. Dans l'espoir de pouvoir s'appuyer sur des niveaux de preuve plus élevés dans un avenir proche, les recommandations internationales actuelles sont donc largement fondées sur l'avis d'experts.

Un retour précoce à l'entraînement comporte différents risques pour l'athlète et son environnement immédiat. Il faut avant tout éviter la contagiosité pour les autres. À cette fin, selon les réglementations actuelles des autorités sanitaires nationales, l'athlète doit rester en isolement à domicile jusqu'à 10 jours après les premiers symptômes de la maladie ou dans le cas d'une maladie asymptomatique après le résultat positif du test et au plus tôt 48 heures après la disparition des symptômes.

Les séquelles pour le sportif lui-même peuvent toucher principalement les poumons, le système cardiovasculaire, mais aussi les reins, le système nerveux et le psychisme, entre autres (1). Divers algorithmes ont été proposés au niveau international pour la reprise de l'activité sportive après une infection confirmée par la COVID-19 (2-4, 6, 8). Par crainte surtout de rater une myocardite, une des causes les plus fréquentes de mort subite pendant l'activité sportive, les premières recommandations étaient très restrictives. Depuis lors, les premières expériences acquises ont permis de mieux différencier les lignes de conduite afin de respecter les ressources limitées et d'éviter une multitude d'exams inutiles avec des

inaptitudes et injustifiées. Il convient donc d'orienter l'arbre décisionnel selon la sévérité d'atteinte pendant et après la COVID-19, le risque individuel (surtout l'âge) ainsi que le niveau de pratique sportive.

Il est généralement admis que les activités sportives doivent être évitées jusqu'à au moins 10 jours après l'apparition des symptômes (ou un résultat de test positif) et jusqu'à ce que les symptômes d'infection aient complètement disparu. Même si la plupart des jeunes patients en bonne santé ne présentent plus de symptômes après 5 à 7 jours, la prudence est de mise, car une nouvelle détérioration de l'état général se produit régulièrement entre le 7^e et le 10^e jour.

Dans le cas d'une maladie asymptomatique ou n'ayant engendré que de légers symptômes et surtout pour une activité sportive non-compétitive, le retour progressif à l'activité sportive peut être permis à condition de ne plus présenter de symptômes.

Après une COVID-19 accompagnée de symptômes modérés ou sévères, la décision doit être prise au plus tôt 10 jours après la résolution des symptômes et en consultation avec le médecin. En première ligne sont recommandés l'ECG au repos, la mesure des troponines ultrasensibles et une échocardiographie (2). En ce qui concerne les examens supplémentaires épreuve d'effort, spirométrie et analyse de laboratoire (hémogramme, CRP, transaminases, CPK, créatinine, examen urinaire), le médecin décidera selon le risque individuel du patient. Pour des sportifs compétitifs, la plupart des algorithmes les considèrent comme obligatoires. Si l'on soupçonne une atteinte pulmonaire, la mesure de la teneur en oxygène du sang artérialisé à l'effort et/ou une pléthysmographie corporelle avec mesure de la diffusion sont recommandées (6). En cas de suspicion de myocardite, une IRM cardiaque est indiquée.

Les symptômes suggérant une évolution plus complexe de l'infection sont la fièvre persistante pendant plusieurs jours, les frissons, une fatigue importante, l'essoufflement et les douleurs thoraciques. Une importance particulière doit être accordée à l'interrogation d'éventuelles plaintes cardio-vasculaires. Il convient notamment de rechercher une syncope, des vertiges, des palpitations, une diminution de la tolérance à l'exercice avec des douleurs thoraciques ou un essoufflement inhabituel. Dans le cas de telles anomalies, toute activité sportive doit être précédée d'un examen médical. En général, il est recommandé de s'abstenir complètement de tout effort physique pendant les 2 ou 3 semaines qui suivent la guérison dans le cas d'une évolution aussi compliquée de la maladie. Dans le cas d'une véritable myocardite, qui semble tout de même exceptionnel malgré quelques premières publications alarmantes montrant un taux élevé de signes inflammatoires myocardiques non spécifiques dans l'IRM après une COVID-19, l'athlète doit arrêter le sport intensif pendant au moins 3 à 6 mois (5, 7).

Il est convenu de mentionner que les examens médico-sportifs de base, comme ceux dans le cadre d'un check-up par exemple annuel de l'athlète, s'avèrent très

utiles dans ces décisions, car ils permettent d'apprécier sur le plan individuel une éventuelle nouvelle apparition d'un résultat suspect.

La reprise de l'entraînement devra débiter, comme après toute autre affection virale grave, par des charges légères (exercices de stabilisation, exercices d'étirement, entraînement léger d'endurance et de force) et les augmenter progressivement. Si des symptômes cardiovasculaires ou infectieux apparaissent, la rééducation doit être interrompue et l'athlète doit être présenté de nouveau à un médecin. La compétition ne sera finalement permise qu'après avoir atteint des intensités élevées à l'entraînement sans symptômes. Il convient également d'attirer l'attention sur le risque accru de blessure si la compétition reprend trop rapidement sans préparation adéquate après une interruption de l'entraînement. Un plan concret pour une telle augmentation progressive de la charge a été publié au niveau international (3).

Bibliographie

1. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, Ellis H, Goodall D, Gough M, Lewis S, Norman J, Papadopoulou T, Roscoe D, Sherwood D, Turner P, Walker T, Mistlin A, Phillip R, Nicol AM, Bennett AN, Bahadur S. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med.* 2020 Aug;54(16):949-959. doi: 10.1136/bjsports-2020-102596. Epub 2020 May 31. PMID: 32475821; PMCID: PMC7418628.
2. Daniels CJ, Rajpal S, Greenshields JT, Rosenthal GL, Chung EH, Terrin M, Jeudy J, Mattson SE, Law IH, Borchers J, Kovacs R, Kovan J, Rifat SF, Albrecht J, Bento AI, Albers L, Bernhardt D, Day C, Hecht S, Hipskind A, Mjaanes J, Olson D, Rooks YL, Somers EC, Tong MS, Wisinski J, Womack J, Esopenko C, Kratochvil CJ, Rink LD; Big Ten COVID-19 Cardiac Registry Investigators. Prevalence of Clinical and Subclinical Myocarditis in Competitive Athletes With Recent SARS-CoV-2 Infection: Results From the Big Ten COVID-19 Cardiac Registry. *JAMA Cardiol.* 2021 May 27:e212065. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2065. Epub ahead of print. PMID: 34042947; PMCID: PMC8160916.
3. Elliott N, Martin R, Heron N, Elliott J, Grimstead D, Biswas A. Infographic. Graduated return to play guidance following COVID-19 infection. *Br J Sports Med.* 2020 Oct;54(19):1174-1175. doi: 10.1136/bjsports-2020-102637. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32571796; PMCID: PMC7371566.
4. Kim JH, Levine BD, Phelan D, Emery MS, Martinez MW, Chung EH, Thompson PD, Baggish AL. Coronavirus Disease 2019 and the Athletic Heart: Emerging Perspectives on Pathology, Risks, and Return to Play. *JAMA Cardiol.* 2021 Feb 1;6(2):219-227. doi: 10.1001/jamacardio.2020.5890. PMID: 33104154.
5. Kindermann W, Dickhuth H-H, Niess A, Röcker K, Urhausen A. Sportkardiologie-körperliche Aktivität bei Herzerkrankungen. 2. Aufl. Darmstadt: Steinkopf; 2007
6. Nieß AM, Bloch W, Friedmann-Bette B, Grim C, Halle M, Hirschmüller A, Kopp

- C, Meyer T, Niebauer J, Reinsberger C, Röcker K, Scharhag J, Scherr J, Schneider C, Steinacker JM, Urhausen A, Wolfarth B, Mayer F. Position stand: return to sport in the current Coronavirus pandemic (SARS-CoV-2 / COVID-19). *Dtsch Z Sportmed.* 2020; 71: E1-E4. doi:10.5960/dzsm.2020.437
7. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, Adami PE, Biffi A, Caselli S, La Gerche A, Niebauer J, Pressler A, Schmied CM, Serratos L, Halle M, Van Buuren F, Borjesson M, Carrè F, Panhuyzen-Goedkoop NM, Heidbuchel H, Olivotto I, Corrado D, Sinagra G, Sharma S. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J.* 2019 Jan 1;40(1):19-33. doi: 10.1093/eurheartj/ehy730. PMID: 30561613.
 8. Wilson MG, Hull JH, Rogers J, Pollock N, Dodd M, Haines J, Harris S, Loosemore M, Malhotra A, Pieleas G, Shah A, Taylor L, Vyas A, Haddad FS, Sharma S. Cardiorespiratory considerations for return-to-play in elite athletes after COVID-19 infection: a practical guide for sport and exercise medicine physicians. *Br J Sports Med.* 2020 Oct;54(19):1157-1161. doi: 10.1136/bjsports-2020-102710. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32878870; PMCID: PMC7513247.
 - 9.

100 years of insulin: Past and future of type 1 diabetes mellitus

C. de Beaufort ^{1,2,3} , G. Michel ⁴

¹ DECCP , Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg, Grand Duché de Luxembourg

² Department of Pediatric Endocrinology , UZ-VUB Brussels, Belgium

³ LCSB, University of Luxembourg, Esch, Luxembourg,

⁴ Département d'Endocrinologie/Diabétologie, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg, Grand Duché de Luxembourg

Background

A hundred years ago, the discovery of insulin changed the world for persons with type 1 diabetes mellitus (1). From a fatal disease, diabetes became a chronic disease with a lifelong treatment with injections (2). The last hundred years in diabetes care are characterized by excitement, alternating with frustration (3). Major progress has been made to improve treatment modalities, but a large number of persons have no access to the treatment at all (4). Cause and prevention are still investigated, and complications are not yet prevented (5,6).

Although the world has focused over the last 18 months on the COVID19 pandemic, the centenary of insulin's discovery is a milestone. In this document we will provide some insight in the history of the diabetes and its treatment, with as milestone the discovery of insulin and the subsequent progress in diabetes treatment. However, it is not possible to be exhaustive on the condition, the pathogenesis and treatment.

The disease

Diabetes mellitus is characterised by abnormal metabolism of glucose due to either a lack of insulin or an impaired effect of insulin, leading to hyperglycaemia. Polyuria, polydipsia, and weight loss are the classical triad, mainly seen at the diagnosis of type 1 diabetes mellitus (T1DM). Insulin deficiency will lead to hyperglycaemia and the subsequent symptoms. The cause of T1DM remains unknown, but a genetic predisposition in combination with or activated by an environmental factor(s) seems to lead to the auto immune mediated destruction of the pancreatic beta cell. Currently 3 stages of diabetes are identified:

- Stage 1: the presence of β -cell autoimmunity (presence of two or more islet autoantibodies with normoglycemia and presymptomatic),

- Stage 2: the presence of β -cell autoimmunity with dysglycemia and presymptomatic,
- Stage 3: onset of symptomatic disease (7).

The incidence of T1DM is rising worldwide, necessitating action at a global level to ensure that care and treatment can be provided.

T1DM should be differentiated from T2DM. Although T2DM is by far the most frequent form, the prevalence continues to increase as well (8).

In its first phase, it is characterized by insulin resistance. This is closely linked to lifestyle and obesity. Major changes in lifestyle and critical weight loss can lead to a very long-lasting normal glucoregulation. Symptoms at onset can be insidious and the diagnosis may be made when macro or microvascular complications are already present. In youth, the opposite may be observed. Although starting with insulin resistance, insufficient changes in glycaemic control are associated with a fast deterioration of the beta cell function, insulin deficiency and early onset of macro - microvascular complications (9,10). Diabetes mellitus in the absence of obesity and auto immune markers should be further analysed to identify potential monogenic forms of diabetes (11). Although insulin treatment may be required in all three forms, it is a lifesaving drug for people with T1DM.

Back in time: before 1921

Already around the 6th century BC Indian physicians (Sushruta/Charaka) wrote about the Madhumeha (honey-like urine), with the characteristics of the sweet taste of the urine, its sticky feeling to the touch and its ability to attract the ants (12). The detailed description of the abundance of urine, sweet urine, weight loss, impotence and ulcers and the differentiation between the hereditary, early-manifesting ‘thin’ diabetes, and later-onset, food-related ‘fat’ diabetes, suggests the distinction between T1DM and T2DM. Although the lifestyle advice for T2DM is included, no treatment is provided for the ‘thin’ diabetes.

The description of diabetes of Aretaeus of Cappadocia in the 1-2th century AD clearly focuses on type 1 insulin dependent diabetes ‘this mysterious , but not very frequent affection of men, being a melting down of flesh and limbs into urine... life is short, disgusting and painful, thirst unquenchable, death inevitable”.

Despite the introduction of a variety of diets, starvation, bleeding, drugs, alcohol and a stress-free environment, it led inevitably to death due to the metabolic decompensation, diabetes ketoacidosis, coma and death (1). This changed after 1921. The link to the pancreas was demonstrated in 1889 by Oskar Minkowski. Pancreatectomised dogs developed diabetes and died in their laboratories. When implanting a small piece of pancreas subcutaneously into pancreatectomised dogs, the symptoms of diabetes disappeared.

Some years before (1869) Paul Langerhans, (Berlin), had already observed the presence of different tissues 'islands' in the pancreas, but no link was made at that time with their function.

Many forerunners of insulin and pancreatic secretions have been documented in the incredible book on the Discovery of insulin by Michael Bliss (1). Georg Ludwig Zülzer was the closest of all the "precursors" to the discovery of insulin and its successful application for the treatment of diabetes. In 1900 he patented pancreatic extraction procedures. In 1907 he formulated the hypothesis that diabetes was caused by an imbalance between the secretion of adrenaline and the blood sugar-lowering substance from the pancreatic islets. In 15.6.1908, during a meeting on internal medicine in Berlin, Zülzer summarised his results as follows: "intravenously administered this hormone of the pancreas was able to decrease glycosuria and acetonuria for some time". Further testing by Forschbach and Zülzer on dogs and patients confirmed the glucose reduction, but the adverse events ('fever, nausea, tachycardia and a frightening prostration') in the patients were considered unacceptable. However, based on the initial work, the company Hoffman Laroche expressed interest in the work of Zülzer and together with the Luxemburg chemist Camille Reuter the work continued in their laboratory (1911). Reuter improved the extraction and provided highly effective extracts from over 100 kg of pancreas. The extracts reduced glycaemia in rabbits to barely measurable levels (dropping to 0.017%.) but with severe cramps or death. He hypothesised that the adverse effects were based on potential overdosing. Despite these findings the Hoffmann la Roche board decided not to pursue this development. The short duration of action and the potentially multiple injections would probably never be acceptable for a potential user. How wrong the future has proven them to be.

Reuter filed the results of his work in the archives of Roche in November 1914, and moved back to Luxembourg. These results were only made public when he reported them in Luxembourg (13,14).

Another researcher getting close to the discovery of the pancreas extract, was the Romanian physician and physiologist, Nicolae Paulescu. Based on his studies since the late 1890's, he actually filed for a patent based on his animal studies and received the patent 6254 on 10th April 1922, with the title: "The pancréine and the manufacture process" (15). Lack of the necessary financial support interrupted his further work. The recognised final discovery of insulin was made in Toronto, where Macleod on request of Banting, generously provided free laboratory space for the summer of 1921 to F Banting, and a medical student, C Best, and several dogs for the experiments to test Banting's hypothesis to create and cure diabetes. Probably Macleod's method to use relatively small quantities of blood to measure glucose was also made available to complement the measurements of glycosuria and ketonuria. After different changes in their approach to produce diabetes and the pancreatic extract, Banting and Best showed some success in reducing the glucose levels in the dog. After some trial and error and attempts to reduce the observed

adverse events, JB Collip was brought in to help with the extraction procedures. Their success with the dogs was presented 14 November 1921 and published in a paper in February 1922. (2)

The first human treated was the 14 year old, nearly dead Leonard Thompson, a patient at Toronto General Hospital. The first injection on 11 January 1922 - a point in time when his blood glucose was approximately 580 mg/dl (approximately 32 mmol) led to a drop in his glucose levels (about 100 mg/dl (approximately 5.5 mmol), but a sterile abscess occurred and the extract was halted.

Several days later a higher potency pancreas extract was prepared and given, leading on 23-25 January 1922 to normalised glucose values. After filing of patents, Connaught Laboratories in Toronto started the production of what would later be called "Toronto insulin" or "regular insulin". When Eli Lilly, an American pharmaceutical company in Indianapolis, became involved, further improvement of production and removal of impurities ensured that later in 1922 insulin became available to treat not only patients in Toronto but also elsewhere.

August Krogh, a Danish physician, and physiologist, visited Macleod and Banting in 1922 and returned home to Copenhagen with manufacturing rights to produce insulin at the Nordisk Laboratories. From this time onwards, manufacturing of insulin became wider spread, and the historical starvation regimen was changed to multiple injections treatment.

After 1921 Type 1 diabetes mellitus management

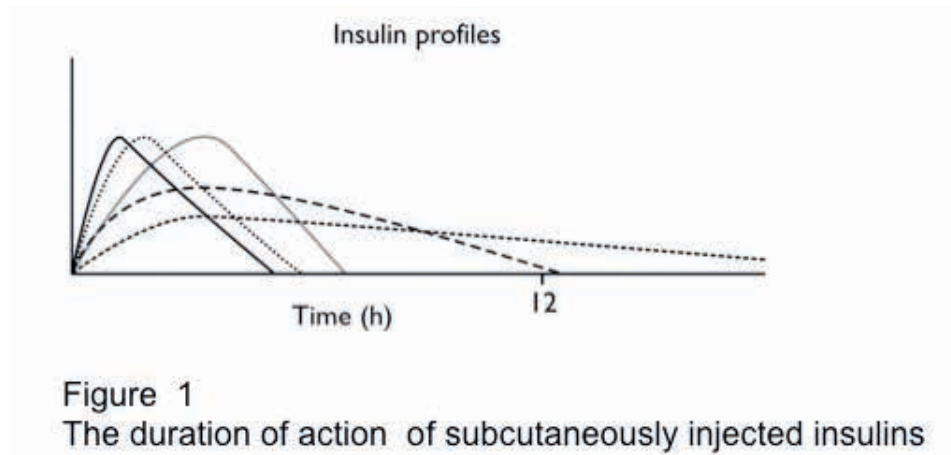
Over time it became clear, that the treatment of type 1 diabetes was a far more complex job than only injecting insulin. Insulin is vital, but to improve life expectancy and quality of life, a 24/7 diabetes management is necessary. Insulin administration and glucose control request a thorough and ongoing education and are nowadays an integrated part of the diabetes management.

Insulin

Until the 80ties beef and pig pancreata were the primary source of insulin with an ongoing effort to reduce impurities. Modifications to the molecule were made to change the duration of action of the insulin to facilitate the treatment in daily life. Around 1936 the protamine zinc was added, 10 years later the neutral protamine Hagedorn molecule (NPH), both increasing the duration of the glucose lowering effect but maintaining a peak effect.

Over time different formulations of zinc were used to change the time course of insulin. Scientific progress in the 70 ties led to the creation of semi synthetic human insulin initially starting from the animal molecule until in the 80ties modified

E.Coli or yeast cells became “factories” to produce insulin. Bioengineered human insulin became available. But progress did continue and further changes in the genetic sequences led to the creation of the rapid acting analogues with a faster initial uptake from the subcutaneous space. Shortly afterwards the long acting analogues were developed with a glucose lowering effect over 12-24 hours and no peak effect. Currently available insulins are listed in figure 1.



Drivers behind these changes were clinical observations: quality of life as well as acute and long-term complications. Low blood glucose values were feared by patients and environment, but scientific data demonstrated the importance of near normal metabolic control. The longitudinal study of Pirart, supported by the Steno and other studies pointed in the same direction (16,17).

Finally the randomised controlled Diabetes Control and Complications Trial was the landmark study which confirmed that long term outcome depended on metabolic control from diagnosis onwards (18).

Based on the importance to maintain as much as possible normoglycaemia for complication prevention/delay, insulin replacement should be as physiological as possible. Changes in insulin administration tools, the monitoring of the glucose control and the diabetes education were needed.

Insulin administration

The needles and syringes were improving progressively from the at home sterilised products to disposable products, with shorter and thinner needles. In 1985, insulin pens became available, with even shorter and finer needles, less painful and easier to carry around. The first insulin pumps became available for use in the home setting in the 70ties (19) This continuous subcutaneous insulin infusion allowed a more physiological insulin replacement, through a continuous basal (automated)

insulin administration, completed with the pre meal bolus (user initiated) insulin. Certainly in children this approach was an important way forward (20 -22).

Glucose management

To understand the impact of insulin administration and to adjust the dosing to daily life in all age groups necessitates more than the monthly performed laboratory glucose check. Urinary glucose control was already commercialised in 1908, when Benedict developed a copper reagent for urine glucose. These controls have been used in diabetes care – with some modifications- for over 100 years. The first blood glucose test strip, the Dextrostix, using glucose oxidase reaction, was initiated in 1965 initially with limited use in the doctor's office. Progressively the development of glucose measurement devices and their continuous improved quality led to the introduction of home blood glucose measurements.

After the urine strips, providing information on glucose control (presence of hyperglycaemia between 2 successive bladder voidings), the new technology with blood glucose strips became available providing information on the blood glucose value *hic et nunc*. Current guidelines in paediatric diabetes suggest between 6-10 fingerstick controls per 24 hrs to establish a good metabolic control (23).

Since the last 20 years, continuous glucose measurements (CGM) devices (either intermittently scanned (ISc), or real time (RT)) have been introduced (24,25).

Currently they are an incredible source of information for many persons with diabetes (PwDs) and their health care providers.

Linking these tools to the pump (Sensor augmented pump-SAP) was followed by the creation of hybrid closed loop, a system including CGM , insulin pump and an algorithm (26,27).

The RT-CGM is steering through an adapted algorithm the insulin infusion, regulating insulin administration. This reduces hyper and hypo glycaemic events and as such improves metabolic control and -in the long run- potentially chronic complications. Currently, regulatory challenges to obtain approval can delay the access to these devices for persons with diabetes.

Diabetes Education

Changes in insulin, in insulin administration tools, but as well the large quantity of information through home glucose monitoring request an intensive training. Diabetes education is one of the cornerstones of diabetes care (29,30).

Insulin effects but as well a multitude of factors, influencing metabolic control need to be considered: human factors, stress, body composition, skin, age, gender, diabetes duration, physical activity and food quantity and composition, the inter-

action with the microbiome etc. just to mention some.

Therapeutic patient education has become an essential part of diabetes treatment to improve skills and knowledge of diabetes management. Insulin dosing is intricately related to food intake. Each insulin bolus (user-initiated insulin dose) needs to reflect the quantity of carbohydrates he/she will eat.

Diabetes treatment is a 24/7 job without holiday, and it is not surprising that many PwDs are not content with the current progress. This has led to a new phenomenon where PwDs or their caregivers start to develop their own hybrid system. Although it is still early days, the current results of this group are impressive (31). It confirms that PwDs are key partners in diabetes care to get the best possible outcome.

Access to diabetes treatment

Although the United Nations recognize Access to Health and to Education as a Human Right and although insulin is on the essential medicine list (EML) of WHO, access to affordable insulin and diabetes care is still lacking in many countries worldwide.

Due to the recent pandemic and the focus on communicable diseases, further lack of access to supplies has been reported (32). New initiatives and extension of ongoing projects are ongoing to address this global inequality (lifeforachild.org, changing diabetes in children (CDIC), insulin for life, www.ncdipoverty.org/penplus, ACCISS etc)

Diabetes in Luxembourg since 1921

Over the last 100 years and the first indirect contribution to the development of insulin by C Reuter, Luxembourg continues to be involved in the field of diabetes.

Its location between France, Belgium, and Germany as well as its multilingualism, explain the numerous exchanges with neighbouring countries in terms of research and treatment of diabetes. After the establishment of the national incidence data, Luxembourg participated in the EURODIAB projects with data collection on incidence, prevalence and complications (Eurodiab) (33 -38). The discussion on robust process and outcome indicators in Europe to monitor diabetes was needed to allow cross border comparison (39). Ongoing epidemiology research shows a persistent increase in incidence of T1DM in childhood in Luxembourg (40). Initially best practice and outcome were evaluated in international cross sectional observational projects (41-50).). More recently Luxembourg participates in international registries to ensure benchmarking of the quality of care, as well as the epidemiology (46-50).

New and better technologies are tested in the paediatric population to identify the best therapeutic approach with reduced burden of diabetes (51 -53).

Treatment is improving, but less progress has been made in understanding the pathogenesis and preventing or delaying the onset of the disease (54-59).

Outlook to the future

Despite the major step forward in 1921 with the change from a lethal disease to a chronic condition, the incidence of type 1 diabetes mellitus still increases, chronic complications persist and PwDs continue to be faced with a reduced life expectancy (60). Cure nor prevention can be offered.

This clearly shows that we need new approaches to decipher the pathogenesis (61-65). Currently an EU wide consortium is including a large number of persons with newly onset diabetes or with stage 1 or 2 of diabetes. With a standardised approach to obtain genotyping and longitudinal deep phenotyping of the newly onset PwD or the persons with high risk, better characterization of these populations will support the initiation of targeted interventions (www.INNODIA.eu).

Potentially early life changes may determine the risk as well to develop end stage pancreas failure and insulin deficiency (66-69). This suggests that more research in the early period of life is needed to find the answer(s) and move forward to a cure.

Over a 100 years ago a Luxembourg chemist has contributed to the first steps to discovery of the molecule that has saved many lives.

Although the multiple injections have been accepted or tolerated, the 24/7 diabetes management remains a huge burden and the search for a cure should be intensified.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement

The graphic skills of Dr L Lahousse de la Louviere are gratefully acknowledged. The review of professor S Brink (www.ispad.org) has been instrumental for this report and his work as ISPAD historian is highly valued.

References

1. Bliss M. The Discovery of Insulin. Chicago: University of Chicago Press, 1982
2. Banting FR, Best C, Collip, JB, Campbell WR, Fletcher AA. Effect produced on diabetes by extracts of pancreas. *Can Med Assoc J* 1922; 12:141-6.
3. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014; 383:69–82

4. D Beran, M Ewen, R Laing Constraints and challenges in access to insulin: a global perspective *Lancet* 2016 275-285
5. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, Jacobsen LM, Schatz DA, Lernmark Å. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar 30; 3:17016. doi: 10.1038/nrdp.2017.16. PMID: 28358037.
6. DCCT/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy: the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications Research Group. *New Engl J Med* 2000; 342:381-9.
7. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Herold KC, Krischer JP, Lernmark Å, Ratner RE, Rewers MJ, Schatz DA, Skyler JS, Sosenko JM, Ziegler AG. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015 Oct;38(10):1964-74. doi: 10.2337/dc15-1419
8. Magliano DJ, Islam RM, Barr ELM, Gregg EW, Pavkov ME, Harding JL, Tabesh M, Koye DN, Shaw JE. Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review. *BMJ*. 2019 Sep 11;366: 15003. doi: 10.1136/bmj.
9. TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, Arslanian S, Cuttler L, Nathan DM, Tollefsen S, Wilfley D, Kaufman F. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Jun 14;366(24):2247-56. doi: 10.1056/NEJMoa1109333
10. Zeitler P et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines : Type 2 diabetes mellitus in youth *Pediatric Diabetes* 19 (S 27) ; 28-46
11. Hattersley AT et al The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents *Pediatric Diabetes* 19 (S 27) 47-63.
12. Frank LL. Diabetes mellitus in the texts of old Hindu medicine (Charaka, Susruta, Vagbhata) *Am J Gastroenterol*. 1957; 27:76–95)
13. Camille Reuter. La sécrétion Interne du pancréas et le traitement du diabète sucré. 1924. Section des sciences naturelles, physiques et mathématiques *Archives (Nouv Série)* 8 87-100;
14. Jörgens V. The discovery of insulin in 1914: Georg Zülzer, from Berlin, and Camille Reuter, the forgotten chemist from Luxembourg. *Diabetes Metab*. 2020 Aug 1:101180. doi: 10.1016/j.diabet.2020.07.007).
15. Paulescu NC. Recherche sur le role due pancreas dans l'assimilation nutritive. *Arc Int Physiol* 1921;17:85-109).
16. Pirart J, Lauvaux JP, Rey W. Blood sugar and diabetic complications. *N Engl J Med*. 1978 18; 298(20):1149
17. Steno study group. Effect of 6 months of strict metabolic control on eye and kidney function in insulin-dependent diabetics with background retinopathy *Lancet*. 1982 Jan 16;1(8264):121-4. PMID: 6119509.
18. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of

- intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1993; 329:683-9.
19. Pickup JC, White MC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Long-term continuous subcutaneous insulin infusion in diabetics at home. *Lancet*. 1979 Oct 27;2(8148):870-3. doi: 10.1016/s0140-6736(79)92686-2. PMID: 90966.
 20. de Beaufort CE, Bruining GJ. Continuous subcutaneous insulin infusion in children. *Diabet Med*. 1987 Mar-Apr;4(2):103-8.
 21. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1):21-39. doi:10.1002/dmrr.2653;
 22. Sundberg F, et al Managing diabetes in preschool children. *Pediatr Diabetes*. 2017; 0:1–19. <https://doi.org/10.1111/pedi.12554>
 23. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, Maahs DM. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:105-114
 24. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(S3):S25-S37. doi:10.1089/dia.2017.0035)
 25. Danne T, et al International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017 Dec;40(12):1631-1640. doi: 10.2337/dc17-1600. PMID: 29162583; PMCID: PMC6467165.)
 26. Lal RA, Ekhlaspour L, Hood K, Buckingham B. Realizing a Closed-Loop (Artificial Pancreas) System for the Treatment of Type 1 Diabetes. *Endocr Rev*. 2019;40(6):1521-1546. doi:10.1210/er.2018-00174
 27. Kropff J, DeJong J, Del Favero S, et al. Psychological outcomes of evening and night closed-loop insulin delivery under free living conditions in people with Type 1 diabetes: a 2-month randomized crossover trial. *Diabet Med*. 2017;34(2):262-271. doi:10.1111/dme.13268;
 28. Boughton CK, Hovorka R. The artificial pancreas. *Curr Opin Organ Transplant*. 2020 Aug;25(4):336-342).
 29. American Diabetes Association Standards of Medical Care in diabetes. *Diabetes Care* 2021. 44: S1
 30. Phelan H, Lange K, Cengiz E, Gallego P, Majaliwa E, Pelicand J, Smart C, Hofer SE. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes education in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:75-83. doi: 10.1111/pedi.12762.
 31. Braune et al in review 2021
 32. Elbarbary NS, Dos Santos TJ, de Beaufort C, Agwu JC, Calliari LE, Scaramuzza AE. COVID-19 outbreak and pediatric diabetes: Perceptions of health care

- professionals worldwide. *Pediatr Diabetes*. 2020 Nov;21(7):1083-1092. doi: 10.1111/pedi.13084.
33. de Beaufort CE, Michel G, Glaesener G. The incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects aged 0-19 years in Luxembourg: a retrospective study from 1977 to 1986. *Diabetologia*. 1988 Oct;31(10):758-61
 34. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009 Jun 13;373(9680):2027-33.
 35. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care*. 2008 Jul;31(7):1360-6. doi: 10.2337/dc08-0107.
 36. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, Ferriss B, Reboldi P, Michel G, Manes C, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*. 2004 Feb;27(2):530-7. doi: 10.2337/diacare.27.2.530.
 37. Schoenaker DA, Toeller M, Chaturvedi N, Fuller JH, Soedamah-Muthu SS; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Dietary saturated fat and fibre and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2012 Aug;55(8):2132-41. doi: 10.1007/s00125-012-2550-0.
 38. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Fuller JH, Toeller M; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Do European people with type 1 diabetes consume a high atherogenic diet? 7-year follow-up of the EURODIAB Prospective Complications Study. *Eur J Nutr*. 2013 Oct;52(7):1701-10. doi: 10.1007/s00394-012-0473-7.
 39. de Beaufort CE, Reunanen A, Raleigh V, Storms F, Kleinebreil L, Gallego R, Giorda C, Midthjell K, Jecht M, de Leeuw I, Schober E, Boran G, Tolis G. European Union diabetes indicators: fact or fiction? *Eur J Public Health*. 2003 Sep;13(3 Suppl):51-4. doi: 10.1093/eurpub/13.suppl_1.51..
 40. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, Rami-Merhar B, Soltész G, Svensson J, Parslow RC, Castell C, Schoenle EJ, Bingley PJ, Dahlquist G, Jarosz-Chobot PK, Marčiulionytė D, Roche EF, Rothe U, Bratina N, Ionescu-Tirgoviste C, Weets I, Kocova M, Cherubini V, Rojnic Putarek N, de Beaufort CE, Samardzic M, Green A. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia*. 2019 Mar;62(3):408-417. doi: 10.1007/s00125-018-4763-3
 41. Swift PG, Skinner TC, de Beaufort CE, Cameron FJ, Aman J, Aanstoort HJ,

- Castaño L, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, Hoey H, Kaprio EA, Kaufman F, Kocova M, Mortensen HB, Njølstad PR, Phillip M, Robertson KJ, Schoenle EJ, Urakami T, Vanelli M, Ackermann RW, Skovlund SE; Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. Target setting in intensive insulin management is associated with metabolic control: the Hvidoere childhood diabetes study group centre differences study 2005. *Pediatr Diabetes*. 2010 Jun;11(4):271-8. doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00596.
42. de Beaufort CE, Lange K, Swift PG, Aman J, Cameron F, Castano L, Dorchy H, Fisher LK, Hoey H, Kaprio E, Kocova M, Neu A, Njølstad PR, Phillip M, Schoenle E, Robert JJ, Urakami T, Vanelli M, Danne T, Barrett T, Chiarelli F, Aanstoot HJ, Mortensen HB; Hvidoere Study Group. Metabolic outcomes in young children with type 1 diabetes differ between treatment centers: the Hvidoere Study in Young Children 2009. *Pediatr Diabetes*. 2013 Sep;14(6):422-8. doi: 10.1111/j.1399-5448.2012.00922.x. Erratum in: *Pediatr Diabetes*. 2014 May;15(3):260. PMID: 22957743.
 43. Due P, de Beaufort C, Damsgaard MT, Mortensen HB, Rasmussen M, Ahluwalia N, Skinner T, Swift P; HSG and HBSC consortia. Do eating behaviours in the general population account for country variance in glycemic control among adolescents with diabetes: the Hvidoere Study Group and the Health Behaviour in School-Aged Children study. *Pediatr Diabetes*. 2013 Dec;14(8):554-61. doi: 10.1111/pedi.12038.
 44. Skinner TC, Lange KS, Hoey H, Mortensen HB, Aanstoot HJ, Castaño L, Skovlund S, Swift PG, Cameron FJ, Dorchy HR, Palmert MR, Kaprio E, Robert JJ, Danne T, Neu A, Shalitin S, Chiarelli F, Chiari G, Urakami T, Njølstad PR, Jarosz-Chobot PK, Roche EF, Castro-Correia CG, Kocova M, Aman J, Schönle E, Barrett TG, Fisher L, de Beaufort CE; Hvidoere Study Group. Targets and teamwork: Understanding differences in pediatric diabetes centers treatment outcomes. *Pediatr Diabetes*. 2018 May;19(3):559-565. doi: 10.1111/pedi.12606..
 45. Cameron FJ, Skinner TC, de Beaufort CE, Hoey H, Swift PG, Aanstoot H, Aman J, Martul P, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, Kaprio EA, Kaufman F, Kocova M, Mortensen HB, Njølstad PR, Phillip M, Robertson KJ, Schoenle EJ, Urakami T, Vanelli M, Ackermann RW, Skovlund SE; Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. Are family factors universally related to metabolic outcomes in adolescents with Type 1 diabetes? *Diabet Med*. 2008 Apr;25(4):463-8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02399.
 46. Cameron FJ, de Beaufort C, Aanstoot HJ, Hoey H, Lange K, Castano L, Mortensen HB; Hvidoere International Study Group. Lessons from the Hvidoere International Study Group on childhood diabetes be dogmatic about outcome and flexible in approach. *Pediatr Diabetes*. 2013 Nov;14(7):473-80. doi: 10.1111/pedi.12036.
 47. Phelan H, Foster NC, Schwandt A, Couper JJ, Willi S, Kroschwald P, Jones TW, Wu M, Steigleder-Schweiger C, Craig ME, Maahs DM, Prinz N; Australasian Diabetes Data Network (ADDN) Study Group, the T1D Exchange Clinic Network (T1DX) and the Prospective Diabetes Follow-up Registry (DPV) initiative.

- Longitudinal trajectories of BMI z-score: an international comparison of 11,513 Australian, American and German/Austrian/Luxembourgian youth with type 1 diabetes. *Pediatr Obes.* 2020 Feb;15(2):e12582. doi: 10.1111/ijpo.12582..
48. Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H, Bratke H, Chobot A, Coles N, Corathers S, Goksen D, Goss P, Imane Z, Nagl K, O'Riordan SMP, Jefferies C; SWEET Study Group. Glycemic Outcome Associated With Insulin Pump and Glucose Sensor Use in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. Data From the International Pediatric Registry SWEET. *Diabetes Care.* 2021 May;44(5):1176-1184. doi: 10.2337/dc20-1674.
 49. Van Loocke M, Battelino T, Tittel SR, Prahalad P, Goksen D, Davis E, Casteels K; SWEET study group. Lower HbA1c targets are associated with better metabolic control. *Eur J Pediatr.* 2021 May;180(5):1513-1520. doi: 10.1007/s00431-020-03891-2.
 50. Gerhardsson P, Schwandt A, Witsch M, Kordonouri O, Svensson J, Forsander G, Battelino T, Veeze H, Danne T. The SWEET Project 10-Year Benchmarking in 19 Countries Worldwide Is Associated with Improved HbA1c and Increased Use of Diabetes Technology in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2021 Jul;23(7):491-499. doi: 10.1089/dia.2020.0618
 51. Forsander G, Pellinat M, Volk M, Muller M, Pinelli L, Magnen A, Danne T, Aschemeier B, de Beaufort C; SWEET group. Technical solution for data collection, data safety and data privacy legislation: experiences from the SWEET study. *Pediatr Diabetes.* 2012 Sep;13 Suppl 16:39-48. doi: 10.1111/j.1399-5448.2012.00911.x.
 52. Musolino G, Dovc K, Boughton CK, Tauschmann M, Allen JM, Nagl K, Fritsch M, Yong J, Metcalfe E, Schaeffer D, Fichelle M, Schierloh U, Thiele AG, Abt D, Kojzar H, Mader JK, Slegtenhorst S, Ashcroft N, Wilinska ME, Sibayan J, Cohen N, Kollman C, Hofer SE, Fröhlich-Reiterer E, Kapellen TM, Acerini CL, de Beaufort C, Campbell F, Rami-Merhar B, Hovorka R; Kidsap Consortium. Reduced burden of diabetes and improved quality of life: Experiences from unrestricted day-and-night hybrid closed-loop use in very young children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2019 Sep;20(6):794-799. doi: 10.1111/pedi.12872
 53. Tauschmann M, Allen JM, Nagl K, Fritsch M, Yong J, Metcalfe E, Schaeffer D, Fichelle M, Schierloh U, Thiele AG, Abt D, Kojzar H, Mader JK, Slegtenhorst S, Barber N, Wilinska ME, Boughton C, Musolino G, Sibayan J, Cohen N, Kollman C, Hofer SE, Fröhlich-Reiterer E, Kapellen TM, Acerini CL, de Beaufort C, Campbell F, Rami-Merhar B, Hovorka R; KidsAP Consortium. Home Use of Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Very Young Children: A Multicenter, 3-Week, Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2019 Apr;42(4):594-600. doi: 10.2337/dc18-1881.
 54. Fuchs J, Allen JM, Boughton CK, Wilinska ME, Thankamony A, de Beaufort C, Campbell F, Yong J, Froehlich-Reiterer E, Mader JK, Hofer SE, Kapellen TM, Rami-Merhar B, Tauschmann M, Hood K, Kimbell B, Lawton J, Roze S, Sibayan J, Cohen N, Hovorka R; KidsAP Consortium. Assessing the efficacy, safety and

- utility of closed-loop insulin delivery compared with sensor-augmented pump therapy in very young children with type 1 diabetes (KidsAP02 study): an open-label, multicentre, multinational, randomised cross-over study protocol. *BMJ Open*. 2021 Feb 12;11(2): e042790. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042790.
55. Dahlquist GG, Patterson C, Soltesz G. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetes Care*. 1999 Oct;22(10):1698-702. doi: 10.2337/diacare.22.10.1698. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999 Jan;42(1):51-4. doi: 10.1007/s001250051112.
 56. Writing Group for the TRIGR Study Group, Knip M, Åkerblom HK, Al Taji E, Becker D, Bruining J, Castano L, Danne T, de Beaufort C, Dosch HM, Dupre J, Fraser WD, Howard N, Ilonen J, Konrad D, Kordonouri O, Krischer JP, Lawson ML, Ludvigsson J, Madacsy L, Mahon JL, Ormiston A, Palmer JP, Pozzilli P, Savilahti E, Serrano-Rios M, Songini M, Taback S, Vaarala O, White NH, Virtanen SM, Wasikowa R. Effect of Hydrolyzed Infant Formula vs Conventional Formula on Risk of Type 1 Diabetes: The TRIGR Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Jan 2;319(1):38-48. doi: 10.1001/jama.2017.19826.
 57. Rewers M, Hyöty H, Lernmark Å, Hagopian W, She JX, Schatz D, Ziegler AG, Toppari J, Akolkar B, Krischer J; TEDDY Study Group. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study: 2018 Update. *Curr Diab Rep*. 2018 Oct 23;18(12):136. doi: 10.1007/s11892-018-1113-2.
 58. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, Krischer JP, Linsley PS, Marks JB, Moore W, Moran A, Rodriguez H, Russell WE, Schatz D, Skyler JS, Tsalikian E, Wherrett DK, Ziegler AG, Greenbaum CJ; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):603-613. doi: 10.1056/NEJMoa1902226. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):586.
 59. Writing Committee for the Type 1 Diabetes TrialNet Oral Insulin Study Group, Jeffrey P. Krischer, Desmond A. Schatz, Brian Bundy, Jay S. Skyler, Carla J. Greenbaum. Effect of Oral Insulin on Prevention of Diabetes in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial *JAMA*. 2017 Nov 21; 318(19): 1891–1902.
 60. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, McGuire DK, Sattar N, Rosengren A, Gudbjörnsdóttir S. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Apr 13;376(15):1407-1418. doi: 10.1056/NEJMoa1608664.
 61. Battaglia M, Ahmed S, Anderson MS, Atkinson MA, Becker D, Bingley PJ, Bosi, E, Brusko TM, DiMeglio LA, Evans-Molina C, Gitelman SE, Greenbaum CJ, Gottlieb PA, Herold KC, Hessner, MJ, Knip, M, Jacobsen L, Krischer JP, Long SA, Lundgren M, Peakman M. 2020 Introducing the Endotype Concept to Address

- the Challenge of Disease Heterogeneity in Type 1 Diabetes. *Diabetes care*, 43(1), 5–12. <https://doi.org/10.2337/dc19-0880>
62. Dedrick S, Sundaresh B, Huang Q, Brady C, Yoo T, Cronin C, Rudnicki C, Flood M, Momeni B, Ludvigsson J, Altindis E. The Role of Gut Microbiota and Environmental Factors in Type 1 Diabetes Pathogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Feb 26; 11:78. doi: 10.3389/fendo.2020.00078.
 63. Roep BO, Thomaidou S, van Tienhoven R, Zaldumbide A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Mar;17(3):150-161. doi: 10.1038/s41574-020-00443-4
 64. Gamble A, Pepper AR, Bruni A, Shapiro AMJ. The journey of islet cell transplantation and future development. *Islets*. 2018 Mar 4;10(2):80-94. doi:10.1080/19382014.2018.1428511
 65. de Groot P, Nikolic T, Pellegrini S, Sordi V, Imangaliyev S, Rampanelli E, Hanssen N, Attaye I, Bakker G, Duinkerken G, Joosten A, Prodan A, Levin E, Levels H, Potter van Loon B, van Bon A, Brouwer C, van Dam S, Simsek S, van Raalte D, Stam F, Gerdes V, Hoogma R, Diekman M, Gerding M, Rustemeijer C, de Bakker B, Hoekstra J, Zwinderman A, Bergman J, Holleman F, Piemonti L, De Vos W, Roep B, Nieuwdorp M. Faecal microbiota transplantation halts progression of human new-onset type 1 diabetes in a randomised controlled trial. *Gut*. 2021 Jan;70(1):92-105. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322630.
 66. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, Parslow RC, Pozzilli P, Brigis G, Stoyanov D, Urbonaite B, Sipetić S, Schober E, Ionescu-Tirgoviste C, Devoti G, de Beaufort CE, Buschard K, Patterson CC. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. 2008 May;51(5):726-35. doi: 10.1007/s00125-008-0941-z.
 67. Wampach L, Heintz-Buschart A, Fritz JV, Ramiro-Garcia J, Habier J, Herold M, Narayanasamy S, Kaysen A, Hogan AH, Bindl L, Bottu J, Halder R, Sjöqvist C, May P, Andersson AF, de Beaufort C, Wilmes P. Birth mode is associated with earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential. *Nat Commun*. 2018 Nov 30;9(1):5091. doi: 10.1038/s41467-018-07631-x.
 68. Lundgren M, Ellström K, Elding Larsson H; DiPiS study group. Influence of early-life parental severe life events on the risk of type 1 diabetes in children: the DiPiS study. *Acta Diabetol*. 2018 Aug;55(8):797-804. doi: 10.1007/s00592-018-1150-y. Epub 2018 May 12. PMID: 29752553; PMCID: PMC6060880.
 69. Nucci AM, Virtanen SM, Cuthbertson D, Ludvigsson J, Einberg U, Huot C, Castano L, Aschemeier B, Becker DJ, Knip M, Krischer JP; TRIGR Investigators. Growth and development of islet autoimmunity and type 1 diabetes in children genetically at risk. *Diabetologia*. 2021 Apr;64(4):826-835. doi: 10.1007/s00125-020-05358-3..

Stroke and TIA care in Luxembourg 2019

Dirk W. Droste¹, Petra Bardea², Alvaro Bravo², Oana Costache², Michel Hoffmann³, René J. Metz¹, Deborah McIntyre³, Alessandro Pincherle², Monique Reiff¹, Ben Schloesser³, Klaus Berger⁴

¹ Department of Neurology, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg, Luxembourg

² Department of Neurology, Hôpitaux Robert Schuman, Luxembourg, Luxembourg

³ Department of Neurology, Centre Hospitalier du Nord, Ettelbrück, Luxembourg

⁴ Institute of Epidemiology and Social Medicine, University of Münster, Münster, Germany

ABSTRACT

Introduction

Data on stroke or transient ischemic attack (TIA) prevalence and treatment in Luxembourg is scarce. We used descriptive data from 2019 of stroke/TIA registries from 3 out of the 4 stroke units (Ettelbrück; Hôpitaux Robert Schuman, Centre Hospitalier, both in Luxembourg City) including the majority of stroke/TIA patients in the Grand Duchy of Luxembourg to assess hospitalisation frequency, care and outcome of stroke and TIA patients in comparison to a benchmark in order to pinpoint areas that need improvement.

Patients and methods

The Qualitätssicherungsprojekt Schlaganfall Nordwestdeutschland (Stroke Register of Northwestern Germany) is a voluntary network of 194 hospitals in 8 German states and also of 3 hospitals in Luxembourg. A main objective of the project is to collect baseline characteristics on stroke and TIA patients, their treatment and outcome and to give the participating clinics a biannual feedback on their own characteristics in comparison to the pooled characteristics of the whole cohort.

Results

In 2019, data from 707 patients were collected in the database from Luxembourg, 125 381 in the whole project. Compared to the other centres fewer patients in Luxembourg had an MRI scan (17.6%) compared to the whole project (48.3%).

The time interval between admission and initial brain imaging was longer in Luxembourg (median 55.5 min versus 35 min) and also the interval between the start of thrombolysis and groin puncture for thrombectomy (median 105 min in Luxembourg vs. 45 min in the other centres). Statin therapy was initiated or maintained in 73% of the patients in Luxembourg, in 82.9% in the whole project. Physiotherapy/occupational therapy on day 1 and 2 was performed in 66.1% of the patients with paresis in Luxembourg vs. 90.8% in the whole project; speech therapy in 53.6% of the patients with speech or swallowing disorder in Luxembourg and in 81.7% of the patients in the whole project.

Discussion

Stroke care in Luxembourg needs improvement, especially reductions of process related delays in access to acute brain namely MRI imaging, and transfer to thrombectomy, and improvements in statin therapy as well as speech therapy, physiotherapy and occupational therapy during the first days following stroke.

Conclusion

Our study confirms that participation in a stroke/TIA registry with benchmarking helps to pinpoint domains where improvement is necessary and strengthens collaboration between stroke units.

KEYWORDS Registry, quality assessment, stroke, thrombolysis, thrombectomy

Introduction

Luxembourg is a small country in the centre of Europe with 613 894 inhabitants as of the 1st January 2019. Luxembourg has a diverse and international community with 47.5% of residents having citizenship other than Luxembourgish and 15.6% of the whole population are of Portuguese origin, the largest foreign community in the country. A particularity is that in 2018 there were 197 000 cross border commuters working in Luxembourg, but residing mostly in the three neighbouring countries France, Belgium and Germany and covered by the Luxembourgish health insurance system. If these people suffer a stroke at work or even at home, they may also be treated in a Luxembourgish hospital and thus be included in the statistics.

There are 4 stroke units in the country, one in the north (Ettelbrück, 3 beds), one in the south (Esch-sur-Alzette, 4 beds) and two in the centre in the City of Luxembourg (Hôpital Kirchberg 4 beds and Centre Hospitalier de Luxembourg, 6 beds) the two latter alternating the on calls (every other day during the week and every other weekend). All 4 stroke units perform intravenous thrombolysis. At the

Centre Hospitalier, in addition to thrombolysis, craniectomies are performed by the neurosurgical department and thrombectomies are performed by 3 neurointerventionalists (two neuroradiologists, one vascular neurosurgeon) if necessary, also following transfer from the 3 other stroke units (24/7). There is a well organised national emergency service (Corps grand-ducal d'incendie et de secours) including ambulances with paramedics and ambulances with a doctor and helicopters (Luxembourg Air Rescue).

Data on stroke prevalence and treatment in Luxembourg is scarce, mainly relying on codifications from routine data and little has been published on stroke in Luxembourg. 1-3

The Qualitätssicherungsprojekt Schlaganfall Nordwestdeutschland (Stroke Register of Northwestern Germany) is a voluntary network of 194 hospitals in 8 German states, but also of 3 hospitals in Luxembourg. This register is part of the German Stroke Registers Study Group (ADSR).⁴⁻⁶ A main objective of the project is to collect baseline characteristics on stroke and TIA patients, their treatment and outcome and to give the participating clinics a semi-annual feedback on their own characteristics in comparison to the pooled characteristics of the whole cohort. This helps the participating clinics to understand local particularities and if possible to adjust local treatment strategies.

Using the 2019 data from 3 out of the 4 stroke units in Luxembourg (Centre Hospitalier du Nord in Ettelbrück, Hôpitaux Robert Schuman in Luxembourg City, Centre Hospitalier de Luxembourg in Luxembourg City) we aimed to analyse hospitalisation frequencies, care and outcome of the majority of these patients in Luxembourg to pinpoint areas that need improvement.

Patients and methods

All stroke and TIA patients admitted to one of the three stroke units, the general neurological ward (e.g. patients that had suffered a TIA 2 weeks ago), and the intensive care unit of the participating hospitals (e.g. with a very severe stroke with respiratory distress) entered the register. We assessed patient characteristics including age, gender, NIHSS at admission, the 10th International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) classification of the event (G45 – TIA, I60 subarachnoid haemorrhage, I61 – intracerebral haemorrhage, I63 – brain infarction, other ICD-10 classification), time of onset of symptoms until time of entering the hospital, presumed infarct aetiology (atherothrombotic, cardioembolic, microangiopathic, cryptogenic), clinical symptoms at admission, and comorbidities. Diagnostic and therapeutic procedures are also documented in the register including: Cranial CT or MRI, vascular imaging, presence of large arterial occlusion, transfer to another hospital (mainly for thrombectomy or craniectomy). Parameters concerning the work flow are documented such as median time from admission to the hospital until brain imaging, number of patients un-

dergoing thrombolysis and thrombectomy, strokes with thrombolysis if admitted within 3h after onset of symptoms, door-to-needle time ≤ 30 min and ≤ 60 min, door-to-puncture time ≤ 60 min and ≤ 90 min (only patients directly admitted to the Centre Hospitalier, not transfer from other hospitals), percentage of recanalisations following thrombectomy (TICI IIb and III), time between imaging and begin of transfer to another hospital, whether prolonged ECG monitoring of at least 24h and a standardised swallowing test were performed, whether an anticoagulation and a statin therapy were initiated, respectively maintained, whether physiotherapy/occupational therapy and speech therapy were initiated within 2 days. These diagnostic and therapeutic indices are critically important for the improvement of stroke care. Outcome measures included length of stay (including stroke unit and post-stroke stay in the same clinic), Rankin scale at admission and discharge, a modified Barthel index (including bladder function, bed to chair transfer, and mobility) at admission and discharge,⁷ whether there were complications such as pneumonia and symptomatic cerebral haemorrhage, percentage of patients needing in or outpatient rehabilitation afterwards, and patients discharged into a nursing home.

Results

Table 1 summarizes the patient characteristics, table 2 the diagnostic and therapeutic procedures, and table 3 the outcome measures from the time period January to December 2019.

Table 1 General characteristics of the patients

	3 stroke units from Luxembourg (pooled data)	194 clinics from Germany and Luxembourg (pooled data)
Total number of strokes/TIAs	707	125381
Mean age (years)	70.4	73.0
Men (%)	50.9	51.6
Classification of the event (%)		
TIA (G45)	28.6	26.7
Subarachnoid haemorrhage (I60)	0.7	0.7
Intracerebral haemorrhage (I61)	3.4	5.1
Ischaemic brain infarction (I63)	58.4	66.9
Other ICD-10 classification	8.2	0.6

Time from onset of symptoms to hospital admission (%)		
≤1h	8.5	8.4
>1-2h	16.3	17.8
>2-3h	10.8	11.2
>3-4h	7.7	6.9
>4-5h	5.1	4.7
>5-6h	4.4	4.7
>6h	38.1	39.1
Infarct aetiology (%)		
Atherothrombotic	24.0	22.2
Cardioembolic	29.9	30.3
Microangiopathic	13.7	20.3
Cryptogenic	24.5	17.0
Others	7.8	10.1
NIHSS at admission	5.3	6.0
Clinical symptoms upon admission (%)		
Paresis	46.9	51.7
Aphasia	24.3	26.0
Dysarthria	26.6	35.5
Swallowing disorder	21.9	15.4
Comorbidities (%)		
Diabetes	21.4	27.5
Arterial hypertension	67.8	84.2
Known atrial fibrillation	17.5	20.3
Newly detected atrial fibrillation	6.7	7.1
Previous stroke	19.2	26.0

Table 2 Diagnostic and therapeutic procedures

	3 stroke units from Luxembourg (pooled data)	194 clinics from Germany and Luxembourg (pooled data)
Brain imaging (%), CT and/or MRI		
CT	84.3	88.3
MRI	17.6	48.3
CT or MR angiography directly following brain imaging (%)	47	52
Median time between admission and first brain imaging (min)	55.5	35.0
Brain imaging <30min in patients admitted with onset of symptoms ≤6h (%)	42.4	65.3
Doppler/Duplex ultrasound of the brain supplying arteries the day of or the day after admission (%)	40.8	67.9
Occlusion of a large artery in the stroke patients, where vascular imaging (CT, MRI, or US was performed (%)	14.2	15.6
Localisation of the large artery occlusion (%)		
Carotid T	28.6	16.1
Middle cerebral artery (M1)	18.7	36.5
Middle cerebral artery (M2)	13.2	20.5
Basilar artery	7.7	5.2
Other	35.2	33.7
Thrombolysis in patients with stroke (%)	17.9	19.9
Thrombolysis of stroke patients with onset of symptoms to admission ≤ 4h (%)	71.0	68.0
Door-to-needle time < 1h (%)	50.0	77.3
Median delay imaging – start of thrombolysis (min)	24	20

Thrombectomy in patients with stroke (%)	6.8	10.7
Median time start of thrombolysis to groin puncture (min)	105.0	45.0
Door-to-puncture time \leq 90min (%)	33.3	65.1
Time between brain imaging and transfer to another hospital for thrombectomy or consideration of craniectomy		
<30 min	0.0	10.7
\geq 30min -<60min	52.0	32.0
\geq 60min -<120min	12.0	29.4
\geq 120min	28.0	17.9
Missing data	8.0	10.0
Anticoagulation in patients with atrial fibrillation without contra-indication (%)	89.6	92.4
Statin therapy (%)	73.0	82.9
Physiotherapy/occupational therapy started day 1 or 2 (%) in patients with paresis	66.1	90.8
Speech therapy started day 1 or 2 (%) in patients with speech or swallowing disorder	53.6	81.7

Table 3 Outcome (at discharge)

	3 stroke units from Luxembourg (pooled data)	194 clinics from Germany and Luxembourg (pooled data)
Rankin scale upon admission (and at discharge), (%)		
1, no symptoms	33.5 (44.2)	14.2 (30.8)
2, no significant disability	17.1 (19.9)	16.7 (20.3)
3, slight disability, able to look after his own affairs without assistance	18.2 (12.5)	21.9 (18.3)

4, moderate disability, able to walk without assistance	13.5 (9.3)	19.5 (11.3)
5, moderately severe disability, unable to walk without assistance	7.5 (6.1)	13.6 (7.8)
5, severe disability, bedridden	8.1 (3.9)	14.0 (5.7)
6, death	0.0 (2.7)	0.0 (5.6)
Bladder control at admission (and at discharge), (%)		
Continent	78.6 (78.0)	69.5 (76.4)
Occasional loss of bladder control	9.9 (12.3)	12.6 (11.9)
Incontinent	10.8 (8.7)	17.8 (11.5)
Transfer bed - chair		
Independent	56.7 (66.3)	48.4 (66.7)
Slight assistance	18.2 (16.7)	22.0 (17.2)
Strong assistance	12.5 (9.7)	13.5 (9.1)
Completely dependent	12.0 (6.3)	15.9 (6.8)
Mobility		
Independent	53.8 (63.7)	40.3 (58.4)
Walking aid	20.1 (18.2)	23.6 (20.9)
Independent with wheelchair	11.5 (9.2)	15.8 (10.6)
Completely dependent	14.0 (7.5)	20.1 (9.9)
Successful thrombectomy, TICI IIb or III (%)	56.0	84.6
Mortality following thrombolysis (%)	6.9	7.7
Mortality following thrombectomy (%)	22.2	18.9
Patients with a Rankin score of 2-5 at discharge without previous residence in a nursing home who receive rehabilitation as an in- or outpatient after discharge (%)	73.7	73.4

Discussion

This analysis of nationwide neurovascular registry data is the first to provide detailed results on acute stroke/TIA care in Luxembourg on the majority of the patients treated in the country in 2019. The recent improvement of stroke care concerning infrastructure, personnel, transparency, quality management and collaboration of the stroke units in Luxembourg is mainly driven by two factors: 1. The creation of a stroke patient's advocacy group (Blëtz) increasing the awareness for this disease, 2. mechanical thrombectomy made transfers and collaboration indispensable and even more than thrombolysis increased the awareness of the need for rapid in-hospital treatment on different levels (general public, emergency structures, hospital administration, political and health policy).

There were 707 documented strokes/TIAs in 2019 according to the reviewed quality assessment data. The actual number of strokes/TIAs in the Grand Duchy is higher as one stroke unit in Esch-sur-Alzette did not participate in our quality management project. Some stroke/TIA patients will end up in geriatric care, in neuropaediatric care, in the intensive care unit or a cardiology ward without seeing a neurologist and without entering our database. Furthermore, some stroke/TIA patients still do not seek emergency care but are treated on an ambulatory basis by their general practitioners or a neurologist. And finally, some stroke patients will die at home from their stroke before being able to seek hospital care. Adding a third of 707 for the non-participating stroke unit, we end up with 940 stroke/TIA patients and adding the other possible stroke/TIAs we estimate the number of strokes/TIAs per year in Luxembourg at about 1300. In addition, there are about 19% stroke mimics (seizures, migraine aura etc.) that often have to be treated on stroke units.⁸

The characteristics our stroke/TIA patients (age, gender, type of stroke, time from onset of symptoms to admission, infarct aetiology, severity of symptoms and comorbidities) were comparable with the data from the whole project, except for the ICD-10 codification. In Luxembourg more patients (8.2%) had another ICD-10 classification compared to the whole project (0.6%). For better comparison, we will try to harmonize the classifications G45 and I60-I64 in the future.

Concerning brain imaging, in Luxembourg fewer patients had an MRI scan (17.6%) compared to the whole project (48.3%). This fact highlights the need for more MRI availability in the acute phase of stroke. It took too long from admission to initial brain imaging in Luxembourg (median 55.5 min) as compared to the whole project (median 35 min). Patients who are eligible for thrombectomy with onset of symptoms within 6h had their initial brain imaging within 30 min done only in 42.2% (whole project 65.3%). We are currently trying to streamline procedures to shorten this delay by implementing measures such as direct call from the am-

balance and the emergency room triage nurse to the neurologist on call and thus bypassing the emergency room doctor and training of emergency room staff. The fact that only 40.8% had a Doppler/Duplex investigation of the extracranial cerebral arteries on day 1 or 2 (67.9% in the whole project) is not necessarily negative, as our national guidelines stipulate that all stroke patients should have an initial CT or MR-angiography including intracranial and cervical arteries imaging and, in our experience, this is generally performed therefore reducing the necessity for rapid ultrasound investigations.

The presence and localisation of large artery occlusions were comparable, but the study highlights severe delays in the initiation of thrombolysis and mechanical thrombectomy in Luxembourg. A door-to-needle time < 1h was only achieved in 50% of patients (whole project 77.3%). A door-to-puncture time ≤ 90min was only achieved in 33.3% (whole project 65.1%). Thrombectomy was only performed in 6.8% of the stroke patients (10.7% in the whole project). The long door-to-needle time is probably explained by the long delay before initial brain imaging. Once the neurologist is present and brain imaging is done, the procedures are, in our experience, well organised and reflected by the almost identical imaging-to-thrombolysis time. Our efforts to expedite brain imaging and the early intervention of the neurologist will hopefully reduce these delays. A median delay between the start of thrombolysis and groin puncture of 105 min in Luxembourg warrants urgent improvement, albeit transfers from other hospitals where thrombolysis was started are included. The transfer times encompass however not only transfers for thrombectomy, but also transfers for consideration of craniectomy. A separate national registry to look into more detail at the modalities to improve the delays of thrombectomy has been created.

Anticoagulation in patients with atrial fibrillation was comparable, but not statin therapy (73% in Luxembourg, 82.9% in the whole project). To address this gap, we recommend to discuss clinical practice guidelines between peers and establish internal treatment protocols. The low numbers of physiotherapy/occupational therapy on day 1 and 2 (66.1% in Luxembourg and 90.8% in the whole project) and of speech therapy (53.6% in Luxembourg and 81.7% in the whole project) reflects the multidisciplinary understaffing in Luxembourg. Hospital administrators and the national health insurance are encouraged to increase staff in order to guarantee adequate early rehabilitation. The first steps have been done to rectify this.

Concerning outcome, the results were more or less equivalent. Severity of symptoms seemed to be slightly lower at admission represented by a lower NIHSS score and the degree of improvement slightly lower. Death rate was low (2.7% versus 5.6% for the whole project). Successful thrombectomy was lower in Luxembourg (56% versus 84.6% in the whole project) and we will have a further analysis of our thrombectomy registry to identify the reasons and to improve our results.

Mortality following thrombectomy was about 20% in both groups. Rehabilitation for patients who needed it was organised in 73.7 and 73.4% respectively.

Conclusion

Stroke care in Luxemburg is not yet perfect but targets for improvement in the process of diagnostics, acute treatment and care could be identified. The Stroke Alliance for Europe strongly recommends the participation in stroke registries to improve stroke care.⁹ Our analysis of registry data confirms that participation in a stroke/TIA registry helps to pinpoint domains where improvement is necessary, strengthens collaboration between our stroke units, allows an ongoing self-analysis of performance in relation to standards and encourages us to concentrate on quality improvement initiatives, e.g. a certification process.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declare no potential conflict of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The authors disclose receipt of financial support for the research, authorship and publication of this article.

Contributorship

KB is one of the founders and the actual administrator of the whole project. All the local investigators (DWD, PB, AB, OC, MH, RJM, DM, AP, MR, BS) participated in the data collection. DWD wrote the draft of the manuscript which was revised by all the other authors.

Acknowledgements

We thank all the other junior and senior doctors and paramedical staff of our 3 hospitals who took care of stroke/TIA patients and helped to collect data and entered them into the database. The maintenance of this database is a team effort.

References

1. Droste DW, Metz R, Hoffmann M, Kruger M: [Cerebral apoplexy--importance of diagnosis and therapy in acute stroke]. *Bull Soc Sci Med Grand Duché Luxemb* 2004; 1:17-31.
2. Droste DW, Metz R.: Actual state and prospects of acute stroke treatment in the Grand-Duchy of Luxemburg. *Bull Soc Sci Med Grand Duché Luxemb* 2011; 2: 25-33.

3. Droste DW, Safo J, Metz RJ, Osada N: Stroke awareness in Luxemburg: Deficit concerning symptoms and risk factors. *Clin Med Insights: Card* 2014; 8 (Suppl 2): 9-13.
4. <https://www.medizin.uni-muenster.de/qsnowd/das-projekt.html>, accessed 23 dec. 2020.
5. Hillmann S, Wiedmann S, Rücker V et al. Stroke unit care in germany: the german stroke registers study group (ADSR). *BMC Neurol* 2017; 17: 49.
6. Bonkhoff A, Karch A, Weber R, Wellmann J, Berger K: The female stroke - sex differences in acute treatment and early outcomes of acute ischemic stroke. *Stroke* 2021; 19: 406-415.
7. Berger K, Weltermann B, Kolominsky-Rabas P, Mewes S, Heuschmann P, Böhner JW, Neundörfer B, Hense HW, Büttner T: Untersuchung zur Reliabilität von Schlaganfallskalen: Die deutschen Versionen von NIHSS, ESS und Rankin Scale. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1999; 67: 81-93.
8. McClelland G, Rodgers H, Flynn D, et al. The frequency, characteristics and aetiology of stroke mimic presentations: a narrative review. *Eur J Em Med* 2019; 26: 2-8.
9. Stevens E, McKevitt C, Emmet E, et al.: The burden of stroke in Europe. 2020, https://www.safestroke.eu/wp-content/uploads/2020/06/The-Burden-Of-Stroke-In-Europe-Report-Main-Document_ENG_All-references.pdf, accessed 23 dec. 2020.

Personnes en situation d'exclusion et de marginalisation :

Méta-analyse des résultats d'un projet de recherche séquentiel à méthodologie quantitative et qualitative intégrée

People suffering from exclusion and marginalization:

Meta-analysis of a sequential research project with an integrated quantitative and qualitative methodology

L. Schiltz

Auteur correspondant :

Lony Schiltz

Docteur en psychologie clinique, HDR,

Directrice du Laboratoire de Psychologie clinique, Hôpital Kirchberg (Hôpitaux Robert Schuman), Luxembourg

Adresse professionnelle :

Laboratoire de Psychologie clinique

Hôpital Kirchberg (Hôpitaux Robert Schuman)

9, Rue Edward Steichen L-2540 Luxembourg

Tél. 00352 433668 ; e-mail : lony.schiltz@education.lu

Résumé

Nous présentons une méta-analyse des résultats d'un projet de recherche séquentiel, portant sur différents sous-groupes de personnes en situation d'exclusion et de marginalisation : SDF et chômeurs de longue durée, toxicomanes incarcérés ou sortant de prison, réfugiés et demandeurs d'asile. Le but de l'étude était, entre autre, d'explorer les séquelles posttraumatiques existant chez les participants.

À l'aide d'une méthodologie qualitative et quantitative intégrée combinant les entretiens semi-structurés avec l'exploration psychométrique, projective et expressive, nous avons analysé le passé traumatogène des personnes, ainsi que son impact sur le fonctionnement actuel de leur personnalité. Une prise en charge adaptée, basée sur la psychothérapie à médiation artistique, a été mise en place et ses effets ont été évalués.

L'entretien semi-structuré a mis en évidence la présence de nombreux événements biographiques traumatogènes dans les antécédents des différents sous-groupes. L'impact des traumatismes se fait sentir, en particulier, au niveau du fonctionnement limite, de la pathologie de l'Idéal du Moi, du vécu anxieux et dépressif, de l'amertume posttraumatique, ainsi que des tendances dissociatives.

Des indications différentielles pour la prise en charge, de même que des pistes pour la recherche future découlent de l'étude.

Summary

Background and objectives

We are presenting a meta-analysis of the results of a sequential research project with different subgroups of excluded and marginalized people: homeless and long-term unemployed people, drug addicted prisoners and people coming out of prison, refugees and asylum seekers. The objectives of the study consisted, among others, in exploring the posttraumatic sequelae existing in participating people.

Methods

With the help of an integrated quantitative and qualitative research methodology, combining semi-structured interviews with the psychometric, projective and expressive exploration, we analyzed the traumatic past of participants, as well as its impact on the current functioning of their personality. An adapted type of follow-up, based on arts psychotherapies accompanied by a verbal elaboration in the cognitive-psychodynamic tradition was implemented and its efficiency was evaluated.

Results

The semi-structured interviews revealed the existence of a great number of biographic traumata in the different subgroups. The impact of the traumatic past appears especially at the level of borderline functioning, of the pathology of the Ego Ideal, of anxious and depressive tendencies, of posttraumatic embitterment and of dissociative tendencies.

Conclusion

Differential indications for an adequate follow-up, as well as perspectives for future research, come out of the project.

Mots clefs

Exclusion ; Pathologie limite ; Projet de recherche séquentiel ; Psychothérapie à médiation artistique ; Traumatisme.

Keywords

Arts psychotherapy; Borderline pathology; Exclusion; Sequential research design; Trauma.

1. Introduction

Nous allons présenter une méta-analyse des résultats d'un projet de recherche séquentiel, à méthodologie quantitative et qualitative intégrée, projet qui était subventionné par le Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche du Luxembourg. Les études transversales et longitudinales portaient sur plusieurs sous-groupes de personnes en situation d'exclusion et de marginalisation, à savoir des personnes en grande précarité et sans domicile fixe, des chômeurs de longue durée, des réfugiés et demandeurs d'asile, des toxicomanes incarcérés ou sortant de prison.

Entre autre, le projet de recherche tendait à vérifier l'hypothèse traumatogène du fonctionnement limite [1], hypothèse dont l'importance est également soulignée par des considérations cliniques récentes [2], ainsi qu'à développer et évaluer des méthodes de traitement appropriées [3,4], permettant une élaboration lente et non intrusive du passé traumatogène des sujets et contribuant à la restauration de leur estime de soi et à l'amélioration de leurs capacités de résilience.

2. Présentation générale du projet de recherche

2.1. Structure du projet

Le projet était basé sur un plan séquentiel comportant la structure suivante :

- Etude transversale exploratoire sur N=206 sujets
- Modélisation théorique des liens entre les événements biographiques traumatogènes vécus depuis l'enfance et le fonctionnement de la personnalité à l'âge adulte
- Etude transversale confirmatoire sur N=195 sujets
- Etudes prospectives d'évaluation de la psychothérapie à médiation artistique proposée à ceux souffrant de manifestations posttraumatiques sévères.

2.2. Méthodologie

Se plaçant dans l'approche « centrée sur la personne » [5], approche préconisant l'étude d'un grand nombre de variables par participant au lieu d'un grand nombre de participants par variable, la méthodologie de recherche combinait l'entretien biographique semi-structuré avec les échelles psychométriques, les tests projectifs

et les épreuves expressives, ainsi que des critères d'évaluation externes. Des grilles d'analyse de contenu, basées sur l'approche phénoménologico-structurale permettaient de passer de l'analyse des données qualitatives à la quantification et à l'utilisation des statistiques inférentielles et multidimensionnelles non paramétriques [6].

2.3. Questions de recherche en relation avec le traumatisme et l'exclusion

Le projet de recherche était focalisé sur les objectifs suivants :

- a) Etudier les relations existant entre le passé traumatogène des personnes en voie de marginalisation et d'exclusion (SDF et personnes en grande précarité, chômeurs de longue durée, toxicomanes incarcérés ou sortant de prison, réfugiés et demandeurs d'asile) et le fonctionnement de leur personnalité à l'âge adulte.
- b) Evaluer la présence et la sévérité des manifestations posttraumatiques dans les différents sous-groupes, et en particulier : Trouble de l'adaptation avec anxiété, Etat de stress posttraumatique, Trouble de stress posttraumatique complexe avec dissociation [7], Trouble d'amertume posttraumatique [8,9].
- c) Vérifier l'hypothèse traumatogène du fonctionnement limite [1].
- d) Explorer la proximité des concepts de clivage (mécanisme de défense fondamental du fonctionnement limite d'après la psychopathologie structurale) et de la dissociation
- e) Evaluer les effets de la psychothérapie à médiation artistique proposée à ceux qui souffraient de manifestations posttraumatiques sévères.

3. Méta-analyse des résultats

3.1. Fréquence des événements biographiques traumatogènes

Tant dans l'étude exploratoire que dans l'étude confirmatoire, elle est largement supérieure aux résultats épidémiologiques présentés dans la littérature pour la population générale [10].

3.2. Approche typologique: Dégagement de deux types de fonctionnement psychique

Au cours de la phase exploratoire du projet, l'analyse factorielle des données de l'entretien semi-structuré nous avait permis de dégager deux types de fonctionnement posttraumatique, dont l'un était lié au fait d'avoir vécu un grand nombre d'événements biographiques traumatogènes depuis l'enfance (négligence, maltraitance, ruptures répétées, etc.), l'autre au fait d'avoir subi un traumatisme grave à l'âge adulte (guerre, persécutions, catastrophes naturelles, etc.), faisant suite à un cours de vie régulier. [10,11].

L'analyse factorielle réalisée sur les données de l'entretien biographique semi-structuré lors de la phase confirmatoire du projet conduit aux mêmes résultats (Tableau 1).

Tableau 1 : Analyse factorielle : Entretien biographique semi-structuré (N = 195). Résultats de la rotation Varimax : Correlations entre les variables et les dimensions latentes

Variable	Facteur 1	Facteur 2
Ruptures répétées	.748	
Souffrance au cours de l'enfance	.742	
Rupture unique	-.703	
Famille complète	-.656	
Souffrance au cours de l'adolescence	.646	
Négligence	.612	
Catastrophes extérieures	-.538	.443
Famille monoparentale	.532	
Maltraitance	.503	
Cours de vie continu	-.349	.340
Isolation		-.853
Support social		.830
Support familial	-.319	.556

Proposition de dénomination des dimensions :

Dimension 1 : traumatismes répétés depuis l'enfance / traumatisme unique à l'âge adulte

Dimension 2 : intégration / isolement

3.3. Exploration des tendances dissociatives

Les tendances dissociatives ont été explorées sur les données du HADS [12] et du test de Rotter [13]. Tant dans l'étude exploratoire que dans l'étude confirmatoire, il est apparu que les besoins affectifs, comme la nostalgie du paradis perdu, le désir amoureux, etc., s'expriment plus fréquemment à la 3^e personne, alors que les sentiments négatifs, comme la colère, le ressentiment, la haine s'expriment plus directement à la 1^e personne [11, 14].

En ce qui concerne le HADS, les personnes présentant un Idéal du Moi hypertrophié (le Soi grandiose de Kohut) ont un niveau d'anxiété et de dépression moindre que

celles présentant un Idéal du Moi équilibré ou sous-développé. Pour l'interprétation de ces résultats, il faut tenir compte du fait qu'il s'agit d'un sentiment de supériorité au niveau conscient, mais qui est compensatoire de sentiments d'infériorité refoulés et niés. Les personnes présentant un Idéal du Moi équilibré ou sous-développé, par contre, ont un niveau d'anxiété et de dépression plus élevé.

3.4 Liens entre les dimensions diagnostiques de base et l'état de l'Idéal du Moi

Tant dans l'étude exploratoire que dans l'étude confirmatoire, la comparaison des sous-groupes a montré que les toxicomanes semblent être particulièrement concernés par des problèmes d'hypertrophie de l'Idéal du Moi [15], comparativement aux autres groupes (chômeurs/ personne en grande précarité et réfugiés/immigrés).

Rappelons que la psychologie structurale définit le fonctionnement limite par la prévalence des mécanismes de défense archaïques, tels que le clivage, l'identification projective, l'idéalisation primitive [16, 17].

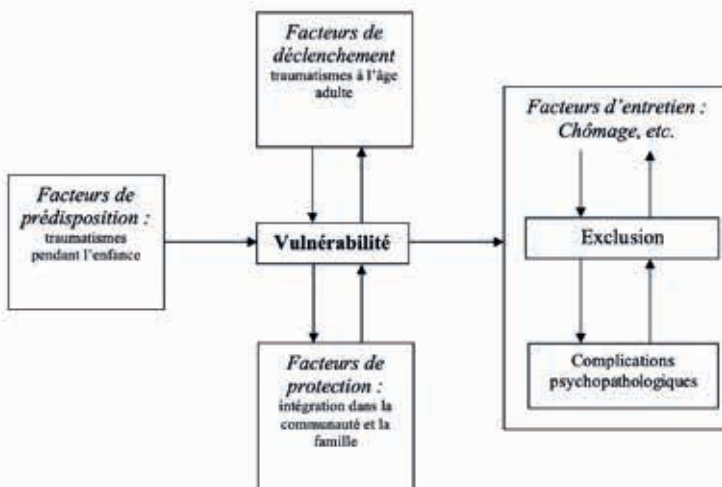
Or, l'étude du Rotter et du TAT a fait apparaître les relations suivantes : Dans nos deux échantillons, nous avons mis en évidence des liens significatifs entre l'agressivité archaïque et l'Idéal du Moi Hypertrophié, entre le narcissisme pathologique et l'Idéal du Moi hypertrophié et entre la relation d'objet anaclitique et l'Idéal du Moi sous-développé.

Soulignons que la conception du Soi grandiose de Kohut [15] est redevenue très actuelle, comme elle permet d'expliquer la radicalisation et les passages l'acte terroristes de certaines personnes vulnérables.

3.5. Modélisation théorique

La modélisation théorique élaborée après la phase exploratoire de l'étude, est soutenue également par les résultats de la phase confirmatoire (Figure 1).

Figure 1 : Modélisation des liens entre les traumatismes et l'exclusion



3.6. Evaluation de la psychothérapie à médiation artistique (N total= 147)

Nous présentons une synthèse des changements observés (comparaisons prétest-posttest) auprès des personnes ayant participé à des séances de psychothérapie à médiation artistique pendant une durée d'au moins 6 mois.

Les participants appartenaient aux sous-groupes suivants :

- SDF et personnes en grande précarité : N= 34
- Chômeurs de longue durée : N= 37.
- Toxicomanes incarcérés. N= 45
- Réfugiés et demandeurs d'asile : N= 31

La méthodologie de traitement était basée sur l'approche multimodale de l'art thérapie (musicothérapie active, production picturale et littéraire sous induction musicale), suivie d'une élaboration verbale dans la tradition cognitivo-psychodynamique, basée sur le développement des capacités de mentalisation [18]. Les séances étaient réalisées en groupes restreints comprenant 8 personnes au maximum.

Nous présentons une synthèse des résultats de la prise en charge (Tableau2).

Tableau 2 : Evolution positive liée à la reprise du processus de subjectivation

Concept théorique	Opérationnalisation à travers la production artistique
Assouplissement du fonctionnement défensif	Changement dans la répartition des types dans la production picturale
Diminution du clivage	Apparition de thèmes dépressifs dans la production picturale et littéraire
Expression de besoins affectifs inassouvis	Apparition de sentiments de nostalgie dans la production picturale et littéraire
Canalisation de l'agressivité archaïque	Changement du rapport agressivité archaïque/ agressivité élaborée dans les textes
Développement d'un narcissisme mature	Changement dans les facettes de l'Alter Ego au niveau des textes
Maturation dans le domaine objectal	Vision de l'autre comme un être différencié et insondable au niveau des textes

Socialisation	Amélioration des capacités de communication et d'écoute en musicothérapie de groupe
Intégration de la réalité	Appréciation adéquate de ses capacités et limites dans le questionnaire d'auto-évaluation
Travail sur la forme	Intégration des paramètres musicaux, création de formes musicales complexes, au niveau de l'improvisation musicale ; élaboration artistique au niveau des textes
Equilibre entre l'Idéal du Moi et le Surmoi	Apparition de préoccupations humanitaires et sociales dans les textes

4. Illustrations cliniques

Nous présentons quelques exemples de productions documentant le sentiment d'étrangeté des participants, sentiment qui met beaucoup de temps à être surmonté.

a) Dessin réalisé par un réfugié originaire d'Afrique (15^e séance)

Un sujet masculin est assis sous une lanterne, contemplant des bâtiments modernes apparaissant à l'horizon. Il se sent encore exclu de la culture du pays d'accueil (Figure 2).



Figure 2

b) Texte écrit par une femme en situation de grande précarité (33^e séance)

« Il était une fois un arbre qui habite dans la forêt. De toute façon, il ne peut pas se déplacer. C'est un arbre. Il peut seulement observer les gens qui passent. Il n'y en a pas beaucoup qui savent qu'on peut manger ses petites boules rouges mais elles sont très bonnes. Il suffit de cracher le petit noyau noir qui se trouve à l'intérieur. Des fois, il y a aussi des lutins qui passent, mais les gens ne peuvent pas les voir. L'arbre aime également, quand de temps en temps il y a des groupes de gens qui font des fêtes pendant la nuit. Ils ont de la musique très forte et dansent comme des fous. Ils exagèrent un peu dans tout ce qu'ils font. Alors là, les lutins ne peuvent pas dormir ces nuits-là. Je ne sais pas s'il vaut mieux être gens, arbre ou lutins. »

Beethoven : 3^e symphonie

c) Texte écrit par un toxicomane incarcéré (20^e séance)

« J'étais mort et j'ai ressuscité comme un phénix. Il ne me restait plus qu'à vivre, mais mes ailes sont ligotées alors que j'aimerais étendre mes ailes pour pouvoir explorer d'autres territoires de ce monde.

Je fortifie donc mon espérance dans un envol futur, envol devant me transporter haut dans les aires et je m'entraîne à la patience. Dans une prison il n'y a pas beaucoup de choses à explorer, parce qu'on est soumis à de nombreuses obligations. Mais parfois, c'est peut-être mieux d'avoir d'abord l'occasion de voir clair en soi-même, afin de découvrir le contentement plus tard.

Plus tard, j'ai réussi à délivrer l'une de mes ailes et j'avais déjà l'impression de monter un tout petit peu. Mais je gardai les yeux ouverts et je me suis compte que je pouvais seulement sautiller. Je devais donc m'avouer que je devais faire un pas après l'autre et qu'en temps voulu je pourrais libérer ma 2^e aile pour pouvoir enfin découvrir des merveilles. »

Purcell : Fairy Queen

5. Synthèse et conclusion

La méta-analyse des résultats du projet de recherche séquentiel a permis de vérifier les hypothèses suivantes :

- Liens entre le passé traumatogène et la pathologie limite.
- Proximité et recouvrement partiel des concepts de dissociation et de clivage.
- Pathologie de l'Idéal du Moi (l'Idéal du Moi grandiose de Kohut) largement répandue.
- Présence des manifestations posttraumatiques les plus sévères dans le sous-groupe des SDF et des personnes en grande précarité.
- Indications différentielles pour la psychothérapie à médiation artistique en fonction des différentes manifestations posttraumatiques.

Par rapport à ce dernier point, il faut souligner que l'expression de la détresse et de la souffrance, ainsi que la vulnérabilité aux différentes complications psychopathologiques relevées dans la littérature internationale [19-23], telles que les comportements suicidaires, les addictions aux drogues et à l'alcool, la violence hétéro-agressive, les manifestations psychotiques, est tellement massive dans notre population d'étude que des mesures de prise en charge psychothérapeutique à long terme s'imposent [4, 24]. Dans ce contexte, l'utilisation de la psychothérapie à médiation artistique peut permettre d'aborder le traumatisme d'une manière détournée, en respectant les défenses du sujet. Les contenus anxiogènes du psychisme peuvent être exprimés d'une manière métaphorique et élaborés d'un point de vue cognitif et esthétique [25]. D'autre part, la création artistique peut procurer du plaisir et contribuer à augmenter l'estime de soi des sujets. Dans la perspective de la psychologie de la santé, le travail sur les assises narcissiques de la personnalité peut favoriser le développement de stratégies d'ajustement plus fonctionnelles au stress et à l'angoisse [26,27]. Il faut cependant procéder très graduellement et éviter un effondrement trop brusque des mécanismes de défense qui ont été nécessaires à la survie psychique [7, 28], la seule issue pour les personnes souffrant d'aigreur post traumatique, suite à des injustices et des humiliations répétées, étant l'accès à la sagesse [8, 29, 30]. Ce processus de transformation présuppose une lente maturation des structures psychiques.

Vu l'évolution politique et psychosociale actuelle, le nombre de personnes en voie de marginalisation et d'exclusion risque d'augmenter à l'avenir, ce qui implique un risque accru de passages à l'acte hétéro-ou auto agressifs et la nécessité de mettre en place des méthodes de prise en charge adaptée.

L'une des pistes de recherche se dégageant du présent projet concerne le suivi longitudinal à long terme des personnes ayant participé aux séances thérapeutiques, afin de s'assurer de leur intégration sociale et professionnelle future.

Références

1. Gunderson JG, Gabbard GO, editors. *Psychotherapy for Personality Disorders*. Washington DC: American Psychiatric Press; 2002.
2. Loisel Y. *Le Complexe Traumatique-fonctionnement limite et trauma: la réalité rejoint l'affliction*. Saint-Martin-de-Blagny: MJW Fédition; 2018.
3. Lieberei B, Linden M. *Wisdom psychotherapy*. In: Linden M, Maercker A, editors. *Embitterment: Societal, psychological and clinical perspectives*. Wien, New York: Springer; 2011. p. 208-219.
4. Shalidi G, Loisel Y, Essadek A, Nicolas I, Pannetier T, De Matteis V et al. *Psychotraumatisme, fonctionnement limite et addiction à l'adolescence : réévaluation de la notion de « comorbidité » pour l'hypothèse d'un « complexe » symptomatique et une nouvelle explication des perspectives thérapeutiques*. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2018 ; 66 (7-8) : 468-475.

5. Van Eye A, Bergman LR. Research strategies in developmental psychopathology: Dimensional identity and the person-oriented approach. *Dev Psychopathol* 2003; 15(3): 553-580.
6. Schiltz L. Grilles d'analyse de contenu basées sur l'approche phénoménologico-structurale. *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb* 2006 ; 2: 265-280.
7. Vermetten E, Dorahy MJ, Spiegel D. *Traumatic Dissociation. Neurobiology and Treatment*. Washington DC: American Psychiatric Pub; 2007.
8. Linden M, Rotter M, Baumann K, Lieberei B. *Posttraumatic Embitterment Disorder. Definition, Evidence, Diagnosis, Treatment*. Göttingen: Hogrefe & Huber; 2007.
9. Dobricki M, Maercker A. Post-traumatic embitterment disorder: critical evaluation of its stressor criterion and a proposed revised classification. *Nord J Psychiatry* 2010; 64(3): 147-152.
10. Schiltz L, Ciccarello A, Ricci-Boyer L, Schiltz J. Grande précarité, psycho traumatisme, souffrance narcissique: Résultats d'une recherche-action à méthodologie quantitative et qualitative intégrée. *Ann Med Psychol* 2014 ; 172(7): 513-518.
11. Schiltz L, Houbre B, Martiny C. Précarité sociale, marginalisation et pathologie limite : étude comparative de plusieurs groupes de sujets en rupture de projet de vie. *L'évolution psychiatrique* 2007; 72: 453-468.
12. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67(6): 361-370.
13. Rotter JB, Willerman B. The incomplete test as a method of studying personality. *J Consult Psychol* 1949: 44-48.
14. Schiltz L, Schiltz J. Borderline functioning and life trauma: a structural approach. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy* 2016; 18(2): 12-21.
15. Kohut H. *The Restoration of the Self*. New York: International Universities Press; 1977.
16. Bergeret J. *La personnalité normale et pathologique*. Paris: Dunod; 1996.
17. Dulz B, Schneider A. *Borderline Störungen Theorie und Therapie*. Stuttgart: Schattauer; 1996..
18. Fonagy P, Gergely G, Jurist EL, Target M. *Affect Regulation, Mentalization, and the Development of the Self*. London, New York: Karnac; 2004
19. Kovess-Masfety V. *Précarité et santé mentale*. Rueil-Malmaison: Doin; 2001.
20. Alezrah C, Cabrol M, Benayed J. Psychotiques et sans-abri: quelles réponses? *Revue Française de Psychiatrie et de Psychologie Médicale* 2002; VI, 54: 73-78.
21. Paul KI, Moser K. Unemployment Impairs Mental Health: Meta-analyses. *J Vocat Behav* 2009; 74(3): 264-282.
22. Roelfs DJ, Shor E, Davidson KW, Schwartz JE. Losing life and livelihood: a systematic review and meta-analysis of unemployment and all-cause mortality. *Social Science and Medicine* 2011; 72: 840-854.
23. Matheson K., Foster MD, Bombay A, Mc Quaid RJ, Anisman H. *Traumatic*

- experiences, perceived discrimination, and psychological distress among members of various socially marginalized groups. *Front Psychol* 2019; 10: 416.
24. Bouchard JP. Psycho traumatologie : prendre en charge les traumatismes psychiques. *Ann Med Psychol* 2019; 177 (7): 717-727.
 25. Levine SK. *Trauma, Tragedy, Therapy. The Arts and Human Suffering*. London: Jessica Kingsley; 2009.
 26. Southwick SM, Litz BT, Charney D, Friedman MJ. *Resilience and Mental Health: Challenges across the Lifespan*. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
 27. April KA, Dharani B, Peters K. Impact of Locus of Control Expectancy on Level of Well-Being. *Rev Eur Stud* 2012; 4 (2): 124-137.
 28. Schiltz L, Schiltz J. When the Foundations of Life have been Upset.... An integrated Clinical and Experimental Study with Refugees and Asylum Seekers. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy* 2013; 2: 53-62.
 29. Schiltz L. Les chômeurs de longue durée : population à risque pour le développement d'un Trouble d'amertume posttraumatique. *European Journal of Trauma and Dissociation* 2018; 3(2): 89-94.
 30. Linden M, Rotter M. Spectrum of Embitterment Manifestations. *Psychol Trauma* 2018; 10 (1): 1-6.