



Covid-19
Une leçon de modestie



SOMMAIRE

OCTOBRE 2020

EDITORIAL

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

INTERVIEW

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

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

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

MÉDECINE

L'éosinophilie sévère ou la mise en évidence fortuite
d'un potentiel marqueur diagnostique du COVID-19
Fabio Andreozzi, Jean-Cyr Yombi, Cédric Hermans... 495

L'infection à SARS-CoV-2 cause une dysfonction
tubulaire proximale du rein
Johann Morelle, Alexis Werion, Leila Belkhir,
Zhiyong Chen, Michel Jadoul, Olivier Devuyst..... 496

POINT DE VUE

Conduire avec de la buée sur les vitres
Carl Vanwelde 500

ART ET MÉDECINE

Le Cri de Edvard Munch
Chantal Daumerie 501

EDITORIAL

Covid-19. Une leçon de modestie

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

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

AMA CONTACTS

Bulletin des médecins anciens
de l'Université catholique de Louvain

COMITÉ DE RÉDACTION

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

ÉDITEUR RESPONSABLE

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

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

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

COUVERTURE

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

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

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

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

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

Dominique Pestiaux, Jean-Claude Debongnie

Références

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Partager les incertitudes concernant le virus

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

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

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

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

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

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

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

Maurice Einhorn et Dominique Pestiaux

Les épidémies, une histoire sans fin ?

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

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

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

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

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

-430 LA PESTE D'ATHÈNES OU LE TYPHUS

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

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

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

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

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

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

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

165 – PESTE ANTONINE – LA VARIOLE

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

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

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

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

1347 – LA GRANDE PESTE OU LA PESTE NOIRE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1492 – L'INVASION DES GERMES EN AMÉRIQUE

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

1832 – LE CHOLÉRA

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

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

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

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

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

1918 – GRIPPE (dite à tort) ESPAGNOLE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Jean-Claude Debongnie

Références

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

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

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

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

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

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

nombre de patients inclus.

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

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

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

Fabio Andreozzi¹, Jean-Cyr Yombi², Cédric Hermans¹

Références

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

AFFILIATIONS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

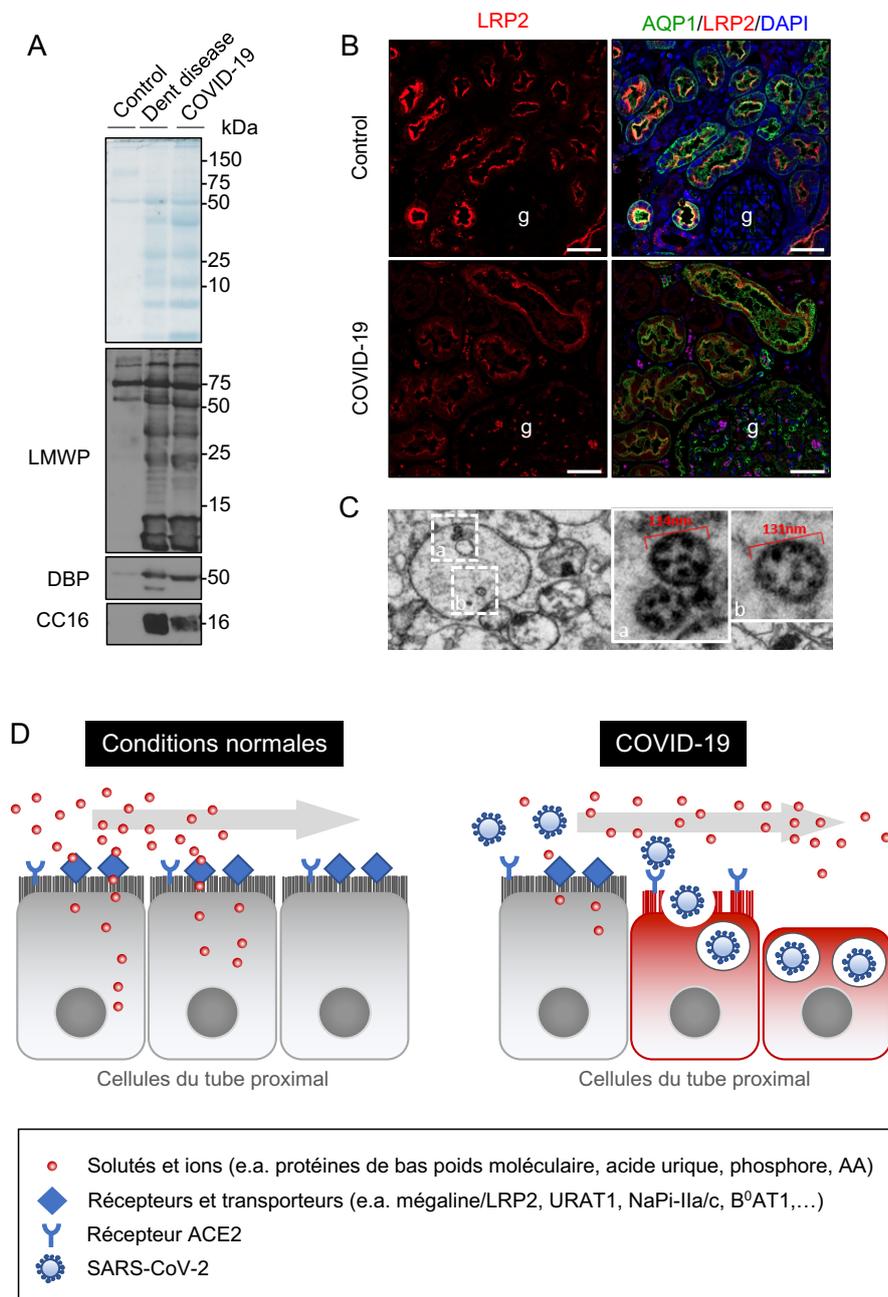
Afin de tester l'hypothèse d'une tubulopathie proximale associée à la COVID-19, nous avons recherché la présence d'anomalies biologiques caractéristiques dans une cohorte de 49 patients (âge médian 64 ans, 69% d'hommes) infectés par le SARS-CoV-2 et hospitalisés aux Cliniques universitaires Saint-Luc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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

Atteintes congénitales (génétiques)	Atteintes acquises
<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Donnai-Barrow (<i>LRP2</i>) • Syndrome d'Imerslund-Gräsbeck (<i>CUBN, AMN</i>) • Maladie de Dent (<i>CLCN5, OCRL</i>) • Cystinose (<i>CTNS</i>) • Syndrome oculocérébral de Lowe (<i>OCRL</i>) • MODY3 (<i>HNF1A</i>) • Maladies mitochondriales • Maladies métaboliques : tyrosinémie de type 1, galactosémie, maladie de Wilson, intolérance héréditaire au fructose, acidémie méthylmalonique 	<ul style="list-style-type: none"> • Médicaments : aminoglycosides, cisplatine, ifosfamide, acide valproïque, deferasirox, cidofovir, tenofovir • Métaux lourds : plomb, mercure, cadmium • Gammopathies monoclonales/myélome multiple • Maladies auto-immunes (Sjögren et autres) • COVID-19

Les symboles des principaux gènes impliqués sont indiqués en italique.

CONCLUSIONS

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

REMERCIEMENTS

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

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

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

Références

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

AFFILIATIONS

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

Conduire avec de la buée sur les vitres

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

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

Le chauffeur est sympa

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

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

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

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

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

Carl Vanwelde

Le Cri Edvard Munch

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

Mais que représente le CRI ?

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

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

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

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

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

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

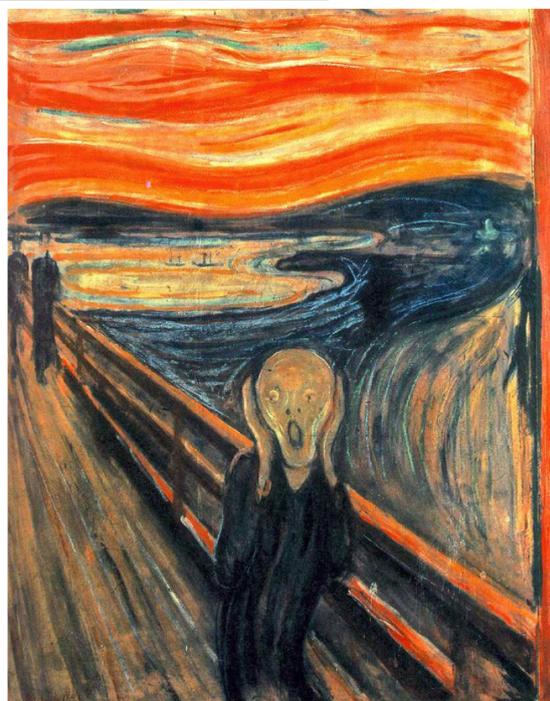
Il est aujourd'hui considéré comme un grand maître de l'Art moderne, et précurseur de l'expressionnisme, cette mouvance artistique qui vise à la projection d'une subjectivité déformant le réel pour engendrer une réaction émotionnelle chez le spectateur.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

Chantal Daumerie



DR. GABRIELLE
CREMER
CONSULTING

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL TRANSLATION

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

MEDICAL WRITING

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

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

INFO@CREMERCONSULTING.COM

14 rue Sleidan · F-67000 Strasbourg

Tel. : +33 (0)3 88 35 14 72 · Mobile : +33 (0)6 24 63 03 40

www.cremerconsulting.com

 [CREMERCONSULTINGSARL](https://www.facebook.com/cremerconsultingsarl)