

# Une complication inhabituelle de la maladie d'Osler-Rendu-Weber

Edeline Kaze<sup>1</sup>, François D'heygere<sup>2</sup>

## Unusual complication of Osler-Weber-Rendu disease

The combined syndrome of juvenile polyposis / inherited hemorrhagic telangiectasia (JD-HHT Syndrome) is rare, caused by mutations in the MADH4 gene. Affected individuals exhibit the clinical manifestations of both pathologies and are at increased risk of gastrointestinal cancer (1).

We report the case of a 41-year-old woman with Osler-Weber-Rendu disease, or hereditary hemorrhagic telangiectasia, who presented with severe pain in the right hypochondrium. The clinical investigations showed the presence of a hepatocellular adenoma, probably induced by prolonged estrogen-progestogen intake. At a later time, genetic analysis revealed that the patient carried a mutation in the MADH4 gene. Afterwards, the patient was found to suffer from colon adenocarcinoma.

Based on this unique case, we describe the features of this rare clinical entity and focus on the role of genetics in the management of patients with juvenile polyposis or Osler-Weber-Rendu disease.

### KEY WORDS

Hereditary hemorrhagic telangiectasia, juvenile polyposis, MADH4, SMAD4, colon adenocarcinoma

Le syndrome combiné polypose juvénile/télangiectasie hémorragique héréditaire (*combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia, JP-HHT Syndrome*) est un syndrome rare causé par des mutations dans le gène MADH4. Les individus atteints présentent les manifestations cliniques des deux pathologies et sont exposés à un risque augmenté de cancer gastro-intestinal (1).

Nous rapportons le cas d'une patiente de 41 ans atteinte de la maladie d'Osler-Rendu-Weber, ou télangiectasie hémorragique héréditaire, qui s'est présentée en raison d'une forte douleur à l'hypochondre droit. Le bilan a dévoilé un adénome hépatocellulaire, probablement induit par la prise prolongée d'oestro-progestatif. Plus tard, une analyse génétique a révélé que la patiente est porteuse d'une mutation dans le gène MADH4. La patiente a ensuite développé un adénocarcinome du côlon.

À partir de ce cas unique, nous décrivons cette entité rare et mettons l'accent sur le rôle de la génétique dans la prise en charge des patients atteints de la polypose juvénile ou de la maladie d'Osler-Rendu-Weber.

### Que savons-nous à ce propos ?

La polypose juvénile et la télangiectasie hémorragique héréditaire font partie d'un syndrome combiné chez certains individus porteurs d'une mutation dans le gène MADH4.

### Que nous apporte cet article ?

À partir d'une revue de la littérature, cet article nous informe sur cette entité rare et confronte les données publiées avec les données observées.

### What is already known about the topic?

Juvenile polyposis and inherited hemorrhagic telangiectasia may be part of a combined syndrome in individuals carrying a mutation in the MADH4 gene.

### What does this article bring up for us?

Based on a review of the literature, this article provides us with information on this rare clinical entity, while comparing published data and our own observations.

## INTRODUCTION

Le syndrome combiné polypose juvénile/télangiectasie hémorragique héréditaire (*combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia, JP-HHT Syndrome*) est décrit pour la première fois en 2004 par Gallione *et al.* (1). Les individus atteints présentent les manifestations cliniques des deux pathologies et sont exposés à un risque augmenté de cancer gastro-intestinal.

Cette entité rare est causée par des mutations dans le gène MADH4, qui code pour une protéine, SMAD4, impliquée dans la voie de signalisation TGF- $\beta$  (1). La prévalence de ce syndrome n'est pas connue. Toutefois, approximativement 20% des individus atteints de la polypose juvénile sont mutés pour ce gène (2). Et seuls 1 à 2% des patients avec la maladie d'Osler-Rendu-Weber sont mutés pour MADH4 (3).

Le but de cet article est de présenter ce syndrome peu connu et de souligner les implications qui en découlent dans la prise en charge des patients atteints de la polypose juvénile ou de la maladie d'Osler-Rendu-Weber.

## CAS CLINIQUE

Une patiente âgée de 41 ans, et atteinte de la HHT, est suivie en gastro-entérologie pour anémie ferriprive chronique. Depuis l'âge de 16 ans, elle présente des télangiectasies au niveau de la langue, des lèvres et des gencives (Figures 1 et 2) ainsi que des épistaxis

Figure 1 : Télangiectasies au niveau de la cavité buccale



Figure 2 : Télangiectasies au niveau de la cavité buccale

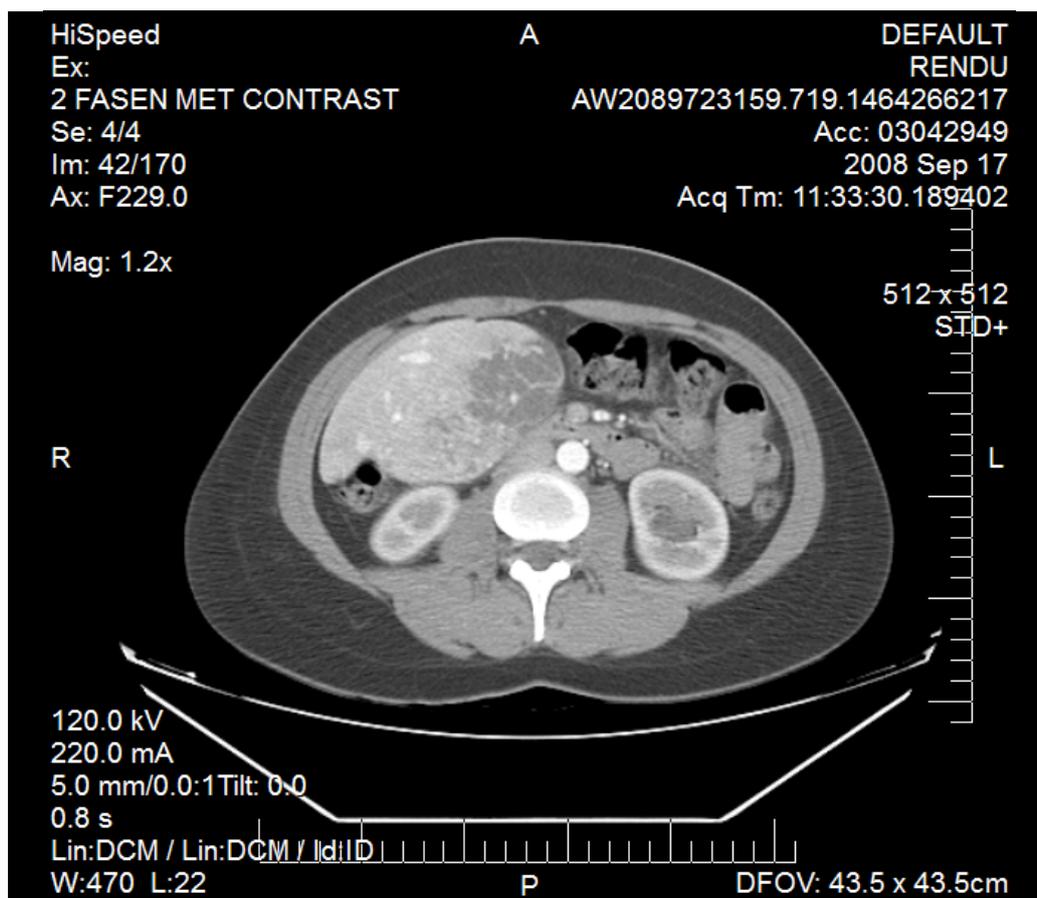


quotidiennes et des gingivorragies. La patiente a subi plusieurs cautérisations électriques pour ses épistaxis, une pilule à base d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel (Microgynon 50<sup>®</sup>) a également été instaurée. Malgré ces mesures, les saignements ne sont pas contrôlés et sont responsables d'une anémie ferriprive chronique qui justifie des injections intraveineuses de fer mensuellement. Le taux d'hémoglobine est maintenu entre 9 et 10g/dl.

En 2008, la patiente se présente à la consultation pour une douleur brutale à l'hypochondre droit. Cliniquement, on note une masse palpable au niveau du lobe droit du foie. La biologie montre une anémie ferriprive : Hb 9,8 g/dl, Ferritine 4  $\mu\text{g/l}$  (normale : 10-270 $\mu\text{g/l}$ ) Volume globulaire moyen 75  $\mu\text{m}^3$  (normale : 85-95 $\mu\text{m}^3$ ) avec des GGT augmentées à 177 U/L (normale : 11-50 U/L). Face à ce tableau, une IRM hépatique et un scanner abdominal sont réalisés. Ceux-ci objectivent une masse appendue au lobe droit du foie avec un contenu inhomogène en son centre (Figure 3). En outre, on visualise des vaisseaux hépatiques tortueux et des malformations artério-veineuses, témoins de la HHT. Un adénome compliqué, une thrombose d'une malformation artério-veineuse ou encore une pathologie tumorale sont suspectés. Une résection laparoscopique a lieu et l'analyse histologique confirme un adénome hépatocellulaire. En raison de cette découverte, la pilule oestro-progestative est arrêtée.

En 2010, une exploration digestive est réalisée. La gastro-duodénoscopie montre des lésions angiodysplasiques

Figure 3 : CT abdominal avec injection de produit de contraste montrant une volumineuse masse inhomogène au contenu hypodense appendue au segment 6 du foie



au niveau de l'estomac et du duodénum. Celles-ci sont traitées par coagulation au plasma d'argon (APC). La colonoscopie est sans particularité. Aucune hémorragie n'est visualisée.

Un an plus tard, la patiente est référée au Centre de Référence pour la maladie d'Osler-Rendu à Lyon où une analyse génétique à la recherche d'une mutation dans le gène MADH4 est effectuée. L'analyse révèle que la patiente est porteuse d'une mutation dans ce gène. Les experts recommandent une surveillance régulière du tractus digestif. L'examen endoscopique de l'estomac, de l'intestin grêle et du côlon réalisé cette année-là s'avère négatif.

En 2014, on procède à un nouveau dépistage. La gastro-duodénoscopie montre plusieurs polypes d'aspect bénin localisés dans le duodénum. Le plus gros est biopsié et se révèle être un polype hyperplasique. La colonoscopie quant à elle, met en évidence deux polypes au niveau du côlon transverse qui sont enlevés ainsi qu'une troisième lésion polypoïde de plusieurs centimètres, non résecable, à hauteur de la valvule iléo-caecale. L'analyse anatomopathologique montre que les polypes coliques sont des hamartomes, la biopsie du caecum met en évidence un adénocarcinome.

Le bilan d'extension confirme la présence d'un processus tumoral au niveau du caecum, sans métastase à distance. Le dosage du CEA est normal.

Une hémicolectomie droite par coelioscopie est alors décidée. L'examen histologique de la pièce opératoire décèle un adénocarcinome intra-muqueux de 3,5 cm de diamètre. Les marges de résection sont saines. 25 ganglions sont réséqués, aucun d'entre eux n'est envahi. Il n'y a pas de perméation lymphatique. Le stade tumoral établi est pTisN0M0.

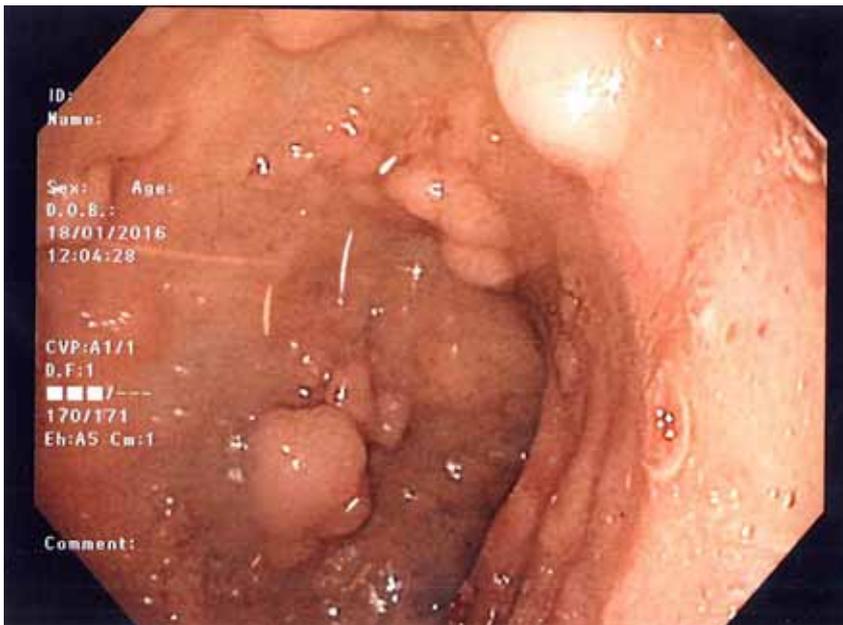
En janvier 2016, un premier contrôle post-opératoire ne montre pas de récurrence de polypes à la colonoscopie. La gastro-duodénoscopie révèle plusieurs polypes duodénaux sans malignité (figure 4). Un second contrôle, un an plus tard, se révèle rassurant.

## DISCUSSION ET CONCLUSION

La HHT est une dysplasie vasculaire à transmission autosomique dominante qui affecte une personne sur 5000 à 8000 (4-5). Elle se caractérise par des épistaxis, des télangiectasies cutanéomuqueuses et des malformations artério-veineuses (MAV) viscérales. Son expressivité est variable et sa pénétrance est liée à l'âge (6).

L'épistaxis est la manifestation la plus fréquente et atteint la grande majorité des patients. Elle est spontanée, récidivante et est due aux télangiectasies présentes dans la muqueuse nasale. Ces saignements peuvent

Figure 4 : Polypes duodénaux



mener, comme dans le cas présenté, à une anémie chronique nécessitant une supplémentation en fer ou des transfusions (7).

Les télangiectasies sont multiples et typiquement localisées sur la face, les lèvres, la cavité buccale, le nez et les doigts (6). Elles peuvent également être localisées tout au long du tractus gastro-intestinal où elles peuvent causer des hémorragies se manifestant en général à partir de 50-60 ans (8). L'atteinte gastro-intestinale se manifeste moins fréquemment par des angiodysplasies, ce qui fut le cas pour notre patiente, ou des MAV (7).

Les malformations artério-veineuses sont présentes principalement dans le poumon, le foie, le système nerveux central et le tractus gastro-intestinal (3).

Le diagnostic de HHT est un diagnostic clinique basé sur les critères de consensus international de Curaçao (9).

- (i) Épistaxis récurrentes et spontanées.
- (ii) Télangiectasies multiples localisées à des endroits typiques (lèvres, cavité orale, doigts, nez).
- (iii) Lésions viscérales (télangiectasies gastro-intestinales avec ou sans saignements, mav pulmonaire, hépatique, cérébral, spinal).
- (iv) Histoire familiale positive d'HHT (un apparenté du premier degré avec HHT).

Le diagnostic est certain lorsqu'au moins trois critères sont remplis. Il est possible ou suspecté en présence de deux critères et improbable lorsque moins de deux critères sont présents.

Le dépistage des MAV pulmonaires et cérébrales est recommandé chez tous les patients avec un diagnostic possible ou confirmé d'HHT étant donné les complications mortelles qu'elles peuvent engendrer (10).

Notre patiente présente une HHT avec épistaxis, télangiectasies cutanéomuqueuses et atteintes viscérales.

Notons que l'anamnèse familiale est négative pour la HHT.

L'atteinte hépatique reste asymptomatique chez la grande majorité des patients (11) et se caractérise par des shunts intra hépatiques (12) : trois types de shunts peuvent être observés: shunt artério-veineux (entre l'artère hépatique et les veines hépatiques) shunt artérioportale (entre l'artère hépatique et la veine porte) et shunt porto-veineux (entre le tronc porte et les veines hépatiques). Ces shunts peuvent se manifester par une insuffisance cardiaque à haut débit, une hypertension portale, une cholangiopathie ischémique ou encore une encéphalopathie. L'atteinte hépatique peut également causer une hyperplasie nodulaire régénérative ou hyperplasie nodulaire focale (12).

L'adénome hépatocellulaire n'a pas été associé à la HHT dans la littérature. Nous pensons donc que cet adénome a été induit par la pilule oestro-progestative (Microgynon 50<sup>®</sup>) que notre patiente a prise pendant une quinzaine d'années. En effet, l'adénome hépatocellulaire est fortement lié à la prise de contraceptifs oraux et le risque de développer un adénome hépatocellulaire dépend de la dose et la durée d'utilisation (13). L'incidence de l'adénome hépatocellulaire chez les femmes prenant une contraception orale hautement dosé en œstrogène a été estimée dans les années 70 à 3,4 pour 100 000 (13). Toutefois, ce chiffre est sans doute diminué depuis l'introduction de pilules plus faiblement dosées en œstrogène (14).

Jameson et Cave (15) recommandent l'emploi d'un traitement oral oestro-progestatif aux doses contraceptives pour les épistaxis chez la femme en âge de fertilité. Certes, un essai contrôlé randomisé en double aveugle (16) a montré une diminution significative des hémorragies gastro-intestinales sévères chez les patients traités par oestro-progestatif. Cependant, concernant les épistaxis, seul un essai clinique non contrôlé (17) a

montré une amélioration après traitement. Remarquons que l'hormonothérapie n'a pas été efficace pour notre patiente.

Trois gènes responsables ont été identifiés dans la HHT : ENG (18), ACVRL1 (19), MADH4 (1). Ces gènes codent tous pour des protéines impliquées dans la voie de signalisation TGF- $\beta$ . Les mutations dans le gène MADH4, qui code pour le facteur de transcription SMAD4, sont retrouvées chez 1 à 2% des individus avec HHT. Les mutations de novo sont plus fréquentes (3).

La polypose juvénile (*Juvenile polyposis*, JP) est aussi une maladie autosomique dominante qui touche une personne sur 100 000 (20). Elle se présente habituellement durant l'enfance et est caractérisée par des polypes hamartomateux dans le tractus gastro-intestinal. Ces polypes sont principalement localisés dans le côlon. Signalons qu'on peut retrouver des polypes hyperplasiques dans l'intestin grêle (21-22).

Leur nombre varie entre cinq et plusieurs centaines (23). La polypose juvénile se manifeste par des rectorragies, de l'anémie, des douleurs abdominales, de la diarrhée, une invagination ou encore une obstruction intestinale ou un prolapsus (24). Deux gènes causaux ont été identifiés : MADH4 (25) et BMPR1A (26).

Le diagnostic de la polypose juvénile est établi si l'un des critères suivants est rempli (27) :

- (i) au moins 5 polypes juvéniles au niveau colorectal ;
- (ii) multiples polypes juvéniles répartis à travers le tractus gastro-intestinal ;
- (iii) polype(s) juvénile(s) chez un individu avec une histoire familiale de polypose juvénile.

La polypose juvénile est associée à un risque accru de cancer gastro-intestinal (28) et une surveillance par colonoscopie et endoscopie haute est recommandée (29).

Plusieurs cas ont rapporté l'association de la HHT et de la polypose juvénile chez un même patient (30-32) mais ce n'est qu'en 2004 que Gallione *et al.* (1) ont démontré

que certaines mutations de SMAD4 produisent un syndrome combinant polypose juvénile et télangiectasie hémorragique héréditaire. Plus tard, Gallione *et al.* (32) rapportèrent que n'importe quelle mutation dans le gène MADH4 pouvait causer ce syndrome. Les patients avec JP/HHT ont les symptômes des deux maladies mais des critères diagnostiques précis n'ont pas été définis. Cette découverte a motivé les experts de Lyon à rechercher une mutation dans ce gène chez notre patiente, ce qui a permis de détecter précocement un adénocarcinome du côlon.

La génétique a une implication directe pour la prise en charge des patients atteints de la JP ou de la HHT (33). En effet, les patients HHT avec la mutation SMAD4 courent un risque de syndrome JP-HHT et de cancer colorectal. Ils nécessitent une surveillance endoscopique. De même, seuls les patients atteints de la polypose juvénile et mutés pour SMAD4 doivent être dépistés pour les MAV viscérales associées à HHT. Gallione *et al.* (33) recommandent donc de procéder à une analyse génétique pour chaque patient atteint de la polypose juvénile ou de la télangiectasie hémorragique héréditaire.

Signalons que récemment, plusieurs cas ont rapporté la présence de pathologies aortiques chez des patients JP-HHT (34-35).

En conclusion, ce cas clinique illustre un syndrome rare et souligne l'importance de référer les patients atteints d'une maladie rare à un centre de référence pour une prise en charge optimisée.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

En cas de pathologie rare, nous recommandons de référer le patient à un centre de référence pour sa maladie.

Chez tout patient atteint de la polypose juvénile ou de la maladie d'Osler-Rendu-Weber, il est important de disposer d'une analyse génétique afin d'identifier ceux qui sont susceptibles de développer le syndrome JP-HHT.

## RÉFÉRENCES

- (1) Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S, *et al.* A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet* 2004; 363 (9412): 852–859.
- (2) Howe JR, Sayed MG, Ahmed AF, Ringold J, Larsen-Haidle J, Merg A, *et al.* The prevalence of MADH4 and BMPR1A mutations in juvenile polyposis and absence of BMPR2, BMPR1B, and ACVR1 mutations. *J Med Genet* 2004; 41 (7):484–491.
- (3) Gallione CJ, Richards JA, Letteboer TG, Rushlow D, Prigoda NL, Leedom TP, *et al.* SMAD4 mutations found in unselected HHT patients. *J Med Genet* 2006; 43 (10):793–797.
- (4) Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, Shindo T, Otaka K, Manabe M, *et al.* Genetic epidemiology of hereditary haemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat* 2002; 19 (2): 140–148.
- (5) Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med* 1999; 245 (1): 31–39.
- (6) Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A, Robert JM. Age-related profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet* 1989; 32 (3):291–297.
- (7) Guttmacher AE, Marchuk DA, White RL, Jr Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 1995; 333 (14):918–924.
- (8) Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J* 2003; 79 (927):18–24.
- (9) Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ *et al.* Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000; 91 (1): 66–67.

## RÉFÉRENCES

- (10) Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, *et al.* International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011 ; 48 (2):73–87.
- (11) Ianora AA, Memeo M, Sabba C, Cirulli A, Rotondo A, Angelelli G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: multi-detector row helical CT assessment of hepatic involvement. *Radiology* 2004; 230 (1):250–259.
- (12) G. Garcia-Tsao, Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Hepatol* 2007; 46 (3): 499–507.
- (13) Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP *et al.* . Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979; 242 (7):644–648
- (14) Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, Cervello M, D'Alessandro N, Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089:228–236.
- (15) Jameson JJ, Cave DR. Hormonal and antihormonal therapy for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2004; 114 (4):705–709.
- (16) van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen–progesterone. *Lancet* 1990; 335 (8695):953–955.
- (17) Flessa HC, Glueck HI. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease): management of epistaxis in nine patients using systemic hormone therapy. *Arch Otolaryngol* 1977; 103 (3):148–151.
- (18) McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, *et al.* Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 1994; 8 (4): 345–351.
- (19) Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, Gallione CJ, Marondel I, Yoon SJ *et al.* Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet* 1996; 13 (2):189–195.
- (20) Burt RW, Bishop DT, Lynch HT, Rozen P, Winawer SJ. Risk and surveillance of individuals with heritable factors for colorectal cancer. WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. *Bull World Health Organ* 1990; 68 (5): 655–665.
- (21) Järvinen HJ, Sipponen P. Gastroduodenal polyps in familial adenomatous and juvenile polyposis. *Endoscopy* 1986; 18 (6): 230–234.
- (22) Lodewijk AA Brosens, Danielle Langeveld, W Arnout van Hattem, Francis M Giardiello, G Johan A Offerhaus. Juvenile polyposis syndrome. *World J Gastroenterol* 2011 ; 17 (44): 4839–4844.
- (23) Desai DC, Neale KF, Talbot IC, Hodgson SV, Phillips RK. Juvenile polyposis. *Br J Surg* Jan 1995; 82 (1):14–17.
- (24) Manfredi M. Hereditary hamartomatous polyposis syndromes: understanding the disease risks as children reach adulthood. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2010; 6 (3): 185–196.
- (25) Howe JR, Roth S, Ringold JC, Summers RW, Järvinen HJ, Sistonen P *et al.* Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis. *Science* 1998; 280 (5366): 1086–1088.
- (26) Howe JR, Bair JL, Sayed MG, Anderson ME, Mitros FA, Petersen GM *et al.* Germline mutations of the gene encoding bone morphogenetic protein receptor 1A in juvenile polyposis. *Nat Genet* 2001; 28 (2):184–187.
- (27) Jass JR, Williams CB, Bussey HJ, Morson BC. Juvenile polyposis - a precancerous condition. *Histopathology* 1988; 13 (6): 619–630.
- (28) Merg A, Howe JR. Genetic conditions associated with intestinal juvenile polyps. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004; 129C(1): 44–55.
- (29) Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW *et al.* ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110 (2): 223–262.
- (30) Cox KL, Frates RC Jr, Wong A, Gandhi G. Hereditary generalized juvenile polyposis associated with pulmonary arteriovenous malformation. *Gastroenterology*. 1980; 78 (6):1566–15670.
- (31) Inoue S, Matsumoto T, Iida M, Hoshika K, Shimizu M, Hisamoto N, *et al.* Juvenile polyposis occurring in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Sci* 1999; 317 (1): 59–62.
- (32) Prieto G, Polanco I, Sarria J, Larrauri J, Lassaletta L. Association of juvenile and adenomatous polyposis with pulmonary arteriovenous malformation and hypertrophic osteoarthropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11 (1): 133–137.
- (33) Gallione C, Aylsworth AS, Beis J, Berk T, Bernhardt B, Clark RD *et al.* Overlapping spectra of SMAD4 mutations in juvenile polyposis (JP) and JP–HHT syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2010; 152A (2):333–339.
- (34) Teekakirikul P, Milewicz DM, Miller DT, Lacro RV, Regalado ES, Rosales AM *et al.* Thoracic aortic disease in two patients with juvenile polyposis syndrome and SMAD4 mutations. *Am J Med Genet A* 2013; 161A (1):185–191.
- (35) Andrabi S, Bekheirnia MR, Robbins-Furman P, Lewis RA, Prior TW, Potocki L. SMAD4 mutation segregating in a family with juvenile polyposis, aortopathy, and mitral valve dysfunction. *Am J Med Genet A* 2011; 155A (5): 1165–1169.

## AFFILIATIONS

1. Étudiante en Master 4, Université catholique de Louvain.
2. Chef de service, service de gastro-entérologie, AZ Groeninge, 8500 Kortrijk.

## CORRESPONDANCE

EDELINE KAZE

edeline.kaze@student.uclouvain.be