

COMPLICATION DIGESTIVE MALIGNE CHEZ UN PATIENT CŒLIAQUE ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

N. Zekhnini^a, Ph. Hainaut^b

Malignant digestive complication in a coeliac patient and literature review

We report the case of a 78-year-old patient with celiac disease, presenting severe iron-deficiency anemia despite good adherence to a gluten-free diet. The patient's recent clinical history, the disease control as confirmed by additional tests, as well as the imaging results were all in favor of a small bowel neoplasia, which turned out to be an adenocarcinoma. The description of the diagnostic approach that we followed in this case proves interesting, as it provided us the opportunity to review and summarize the recent literature data pertaining to malignant digestive complications of coeliac disease. While these complications are uncommon, they are often serious and must always be excluded when facing a difficult clinical situation.

What is already known about the topic?

It is known that celiac disease is an inflammatory bowel disease that is induced by the ingestion of gluten in genetically predisposed patients. Whereas malignant digestive complications are rare, they are often serious.

What does this article bring up for us?

This article provides a synthesis of these malignant complications and highlights their distinctive features, as they mainly manifest themselves as a symptomatic celiac disease in spite of optimal adherence to a gluten-free diet.

KEY WORDS

Celiac disease, coeliac disease, iron-deficiency anemia, malignant complications, adenocarcinoma, lymphoma.

Nous rapportons ici le cas d'un patient de 78 ans, connu cœliaque depuis un an, présentant une anémie ferriprive sévère malgré un régime sans gluten bien suivi. L'histoire clinique récente de ce patient, un contrôle adéquat de la maladie objective par des examens complémentaires et les résultats d'imagerie ont orienté le diagnostic vers une pathologie néoplasique du grêle qui s'est avérée être un adénocarcinome. L'intérêt de la démarche diagnostique suivie permet de synthétiser d'après une revue de la littérature les complications digestives cancéreuses de la maladie cœliaque, peu fréquentes mais graves.

Que savons-nous à ce propos ?

La maladie cœliaque est une maladie inflammatoire intestinale secondaire à l'ingestion de gluten chez les patients génétiquement prédisposés et ses complications digestives malignes sont peu fréquentes mais graves.

Que nous apporte cet article ?

Cet article permet de faire la synthèse de ces complications et d'en rappeler les points importants, à travers la démarche diagnostique poursuivie autour d'un cas de cœliaque symptomatique malgré un régime sans gluten correctement suivi.

INTRODUCTION

La maladie cœliaque est une maladie inflammatoire intestinale secondaire à l'ingestion de gluten et dont une prédisposition génétique (HLA DQ2/DQ8) a été établie. On retrouve deux pics de fréquence, l'un durant l'enfance, l'autre à l'âge adulte, mais les formes à révélation tardive sont en constante augmentation suite aux progrès des méthodes de dépistage. La prévalence de la maladie est estimée à environ 1/100 en Europe et aux États-Unis. Le diagnostic repose essentiellement sur la présence d'une atrophie villositaire de l'intestin grêle proximal et d'anticorps sériques spécifiques (anti-gliadine, anti-transglutaminase et anti-endomysium). Plusieurs anomalies biologiques peuvent être engendrées par cette maladie. Citons pour exemples une anémie par carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12, un déficit en facteurs vitamine K dépendants, une hypoalbuminémie et une hypocalcémie. Le traitement est l'éviction à vie du gluten de certaines céréales (blé, seigle, orge) (1). Les principales complications de la maladie cœliaque peuvent être de nature nutritionnelle, hématologique, endocrinienne, neurologique, cardiovasculaire, digestive ou encore auto-immune (2). Tout l'intérêt du cas clinique présenté ici réside à la fois dans la démarche diagnostique poursuivie et dans l'opportunité qu'elle offre de rappeler les complications digestives malignes potentielles de la maladie cœliaque, complications peu fréquentes mais redoutables.

CAS CLINIQUE

Un patient de 78 ans a été admis dans le service de médecine interne générale pour une anémie microcytaire avec une hémoglobine à 5,9 g/dL et une ferritine à 9 µg/L. On lui connaissait depuis un an une maladie cœliaque, diagnostiquée sur base d'anticorps anti-gliadine élevés et de biopsies duodénales positives. Quatre mois avant l'admission, le patient avait présenté une anémie microcytaire régénérative ferriprive attribuée au non suivi de son régime sans gluten. Depuis lors, il disait respecter son régime et prenait quotidiennement 695 mg de gluconate de fer (Losferron®).

À l'anamnèse, on retenait une dyspnée en augmentation progressive depuis quelques semaines, sans douleur thoracique, ni toux, ni expectoration. Il n'y avait pas de notion de fièvre ni de perte de poids significative. Aucune extériorisation de sang n'avait été objectivée. Il n'y avait pas de symptôme digestif excepté une tendance à la constipation depuis environ un mois.

Concernant les antécédents médicaux, on notait une hypertension artérielle, une insuffisance rénale chronique, une dépression traitée, l'exérèse d'un polype adénomateux en dysplasie de bas grade du sigmoïde et une diverticulose pancolique à nette prédominance sigmoïdienne. Le patient ne fumait pas mais consommait deux unités d'alcool par jour. En outre, un mois et demi avant cet épisode, le patient avait présenté une subocclusion grêle d'allure mécanique,

située au niveau du pelvis gauche, et qui avait été traitée de façon conservatrice.

Des antécédents chirurgicaux, on retenait dix ans auparavant une plastie mitrale suite à une endocardite mitrale à staphylocoque doré multirésistant ainsi que l'embolisation d'un anévrisme mycotique rupturé de l'artère pancréatico-duodénale inférieure, l'ablation d'un flutter auriculaire douze ans plus tôt et un remplacement valvulaire mitral par une valve biologique huit mois plus tôt.

L'examen clinique mettait en évidence une tension artérielle à 151/70 mm Hg, un léger souffle mitral diastolique et des œdèmes des membres inférieurs. Le reste de l'examen était sans particularité.

La biologie sanguine à l'admission (Tableau 1) objectivait une insuffisance rénale modérée, ainsi qu'une anémie microcytaire hypochrome avec ferritine basse. Le patient a alors reçu une unité de globules rouges le jour de son admission et deux autres unités le lendemain.

Tableau 1 – Biologie sanguine à l'admission

Test	Valeurs	Références
CRP (mg/dL)	0,4	<1,0
Urée (mg/dL)	66	15-50
Créatinine (mg/dL)	1,71	0,60-1,30
GFR (mL/min/1,73m ²)	39	> 60
Hb (g/dL)	5,9	13,0-18,0
HCT (%)	19	38-54
MCV	77,3	85,0-95,0
CCMH (g/dL)	30,4	32,0-36,0
Ferritine (µg/L)	9	10-270
Acide folique sérique (ng/mL)	11,5	> 4,0
Vit. B12 sérique (pg/mL)	188	180-914

Face à cette anémie microcytaire ferriprive, il convenait d'exclure, en première intention, une perte sanguine occulte a priori d'origine digestive ainsi qu'une malabsorption.

Afin de s'assurer de l'adhésion du patient au régime pauvre en gluten, les anticorps anti-gliadine et anti-transglutaminase ont été dosés (Tableau 2). L'effondrement des valeurs des anticorps anti-gliadine par rapport aux valeurs trouvées au moment du diagnostic de cœliaque était témoin d'un régime correctement suivi (nous ne disposions malheureusement pas de la valeur initiale des anticorps anti-transglutaminase). À noter également que les taux normaux d'acide folique et de vitamine B12 sériques lors de l'admission étaient en faveur d'une absorption correcte et d'un contrôle adéquat de la maladie (Tableau 1). En outre, un test d'absorption du fer a permis d'exclure une malabsorption

Tableau 2 – Dosage des anticorps anti-gliadine et anti-transglutaminase

Test	Valeurs actuelles	Valeurs lors du diagnostic de cœliaquie	Références
Gliadine IgA (U/mL)	24	> 142	Positif si > 10
Transglutaminase IgA (U/mL)	57	/	Positif si > 10
Gliadine IgG (U/mL)	5,4	42	Négatif si < 7

du fer : le fer sérique à jeun était à 18 µg/dL et, deux heures après la prise d'un comprimé de 695 mg de gluconate de fer (Losferron®), à 226 µg/dL.

Pour exclure un saignement occulte œsophagien ou gastrique, une gastroscopie a été réalisée et s'est avérée normale. Les prélèvements de biopsies duodénales effectuées à cette occasion montraient une persistance de quelques remaniements inflammatoires de la muqueuse duodénale sans atrophie villositaire.

Rappelons l'épisode de subocclusion grêle, résolu spontanément, un mois et demi plus tôt. Les résultats radiologiques des imageries réalisées lors de cet événement confirmaient un syndrome subocclusif grêle au niveau du pelvis gauche avec une image proche de celle d'une invagination intestinale sur le scanner abdominal (Fig. 1a et Fig. 1b).



Figure 1a. Abdomen à blanc lors de la subocclusion grêle un mois et demi plus tôt : dilatation du grêle avec niveaux hydroaériques (flèches) prédominant en périombilical et au niveau de l'hypocondre gauche.

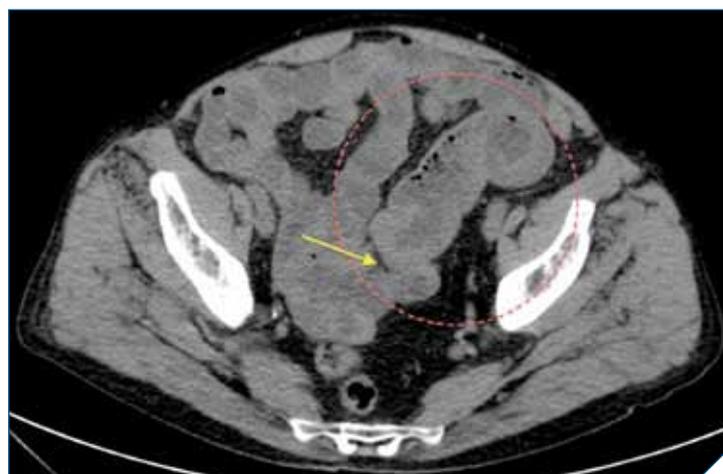


Figure 1b. Scanner abdominal lors de la subocclusion grêle un mois et demi plus tôt : on note une dilatation de l'iléon moyen (cercle en pointillés) dont le niveau de transition est situé dans la région pelvienne gauche, avec une stercoralisation du contenu de l'anse grêle situé juste avant le site subocclusif (ce dernier étant mis en évidence par une flèche). On observe également une minime infiltration du mésentère de cette anse.

Ces images récentes ont alors motivé le choix d'une exploration plus approfondie de l'intestin grêle par un entéros-canner. L'objectif de cet examen est de distendre l'ensemble de l'intestin grêle de façon homogène et suffisante à l'aide d'une sonde naso-jéjunale et d'un entéroclyseur permettant l'administration d'un agent opacifiant neutre. Vu l'insuffisance rénale chronique du patient, une perfusion de 500 cc de sérum physiologique avant et après l'examen radiologique a été effectuée.

Le scanner à blanc montrait des niveaux hydroaériques, en faveur d'un caractère subocclusif, ainsi qu'une image suspecte en fosse iliaque gauche (Fig. 2a). L'entéros-canner mettait en évidence la présence d'un épaississement pariétal circonférentiel de l'iléon moyen d'une épaisseur de 10 mm sur une longueur de 3-4 cm, au niveau du site transitionnel de la subocclusion récente (Fig. 2b). À noter qu'on n'objectivait pas d'adénopathie ni d'ascite ni de lésion osseuse focale suspecte.

Étant donné le contexte et vu l'ensemble des examens complémentaires réalisés, un lymphome ou un adénocarcinome compliquant la maladie cœliaque étaient suspectés.



Figure 2a. Scanner à blanc lors de l'épisode actuel d'anémie : présence de niveaux hydroaériques (flèches) et image suspecte en fosse iliaque gauche (cercle en pointillés).



Figure 2b. Entérosscanner lors de l'épisode actuel d'anémie : épaississement pariétal circonférentiel de l'iléon moyen au niveau du pelvis gauche (flèche). Le rehaussement est faible, homogène et prédominant en phase portale.

La masse au niveau de l'iléon moyen pouvait expliquer l'épisode récent de subocclusion comme ayant été le point de départ d'un probable processus d'invagination incomplètement occlusif.

Se posait alors la question d'une éventuelle biopsie avant d'envisager un geste chirurgical. Il fallait d'abord avoir à l'esprit que l'accès à l'iléon moyen par colonoscopie se serait avéré difficile, d'autant plus qu'il aurait pu y avoir des adhérences locales des anses grêles à la lésion tumorale. De plus, le patient était symptomatique étant donné les caractères hémorragique et sténosant de la lésion. C'est pourquoi la stratégie thérapeutique adoptée a été de proposer au patient une seule intervention au cours de laquelle seraient réalisés un examen extemporané ainsi qu'une chirurgie d'exérèse de la tumeur en effectuant une résection segmentaire grêle et un curage ganglionnaire localisé. Le patient a bien entendu été encouragé à poursuivre son régime sans gluten.

Dans le cadre du bilan initial, un PET-CT (FDG-18) a été réalisé et montrait une lésion iléale isolée, métaboliquement très active en fosse iliaque gauche, sans autre lésion ou adénopathie hypermétabolique suspecte (Fig. 3). Le dosage du CEA est revenu normal.

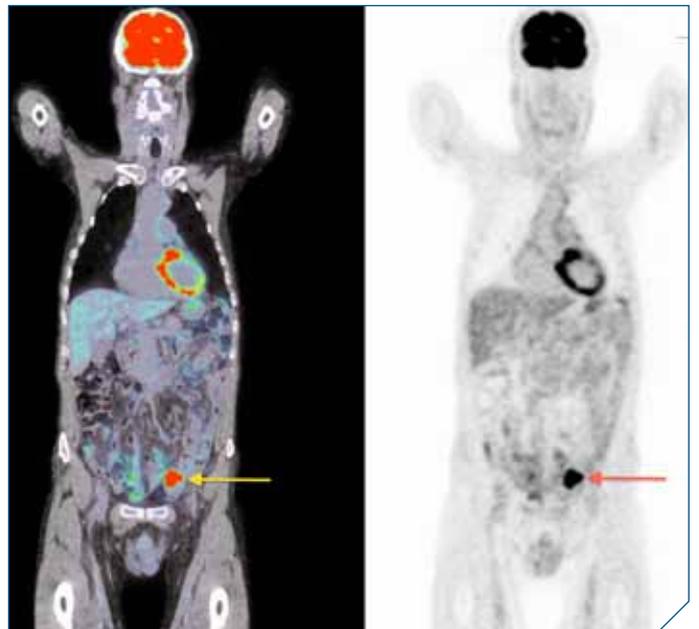


Figure 3. PET-scan lors de l'épisode actuel d'anémie : présence d'une lésion iléale isolée hypermétabolique en fosse iliaque gauche (flèches).

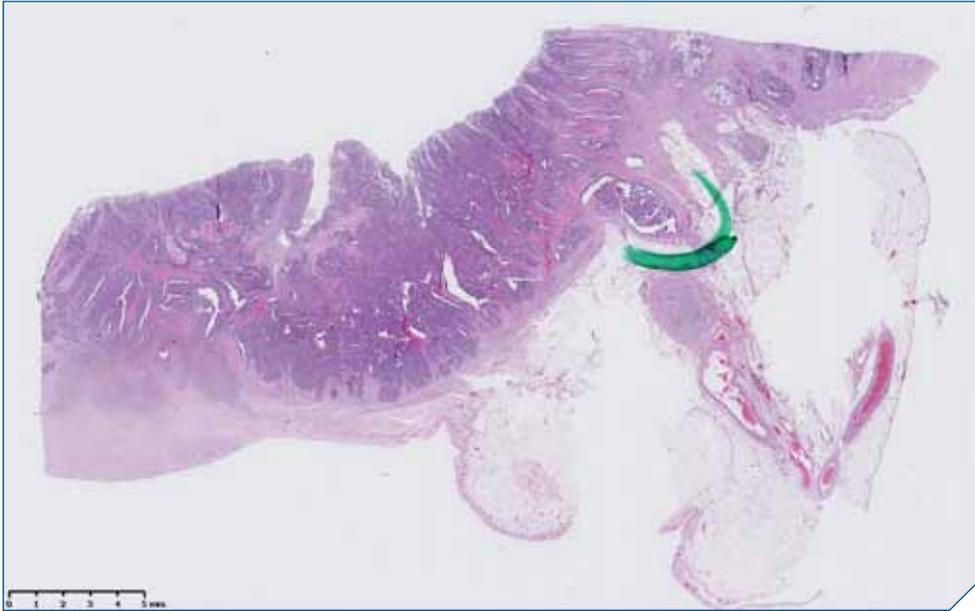


Figure 4a. Illustration de la lésion tumorale intestinale à faible grossissement : adénocarcinome moyennement différencié atteignant la séreuse. (Photo : Professeur A. Jouret-Mourin)

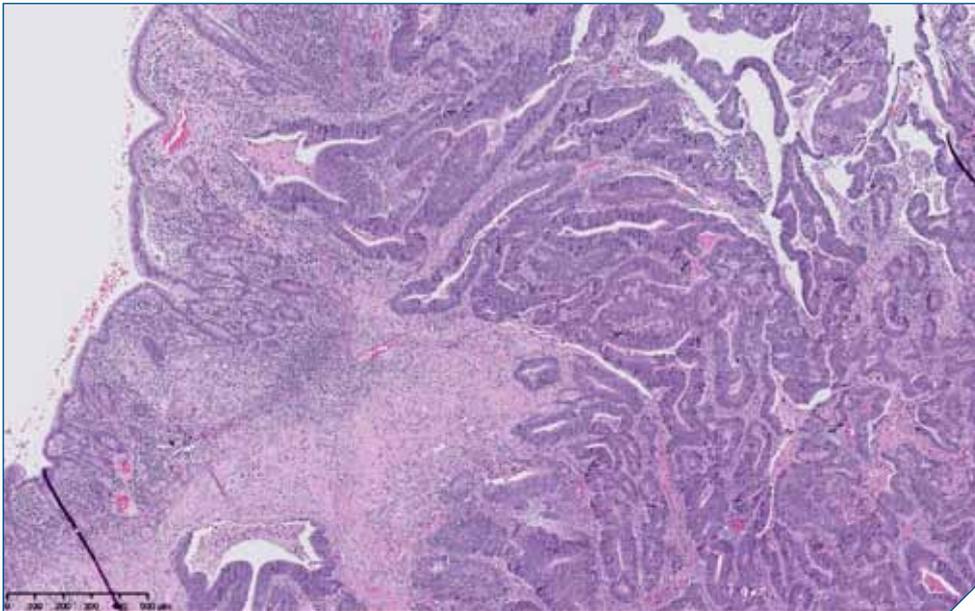


Figure 4b. Illustration de la lésion tumorale intestinale à moyen grossissement : adénocarcinome moyennement différencié avec persistance d'une atrophie villositaire, d'une hyperplasie des cryptes et d'un infiltrat lymphocytaire intra-épithélial. (Photo : Professeur A. Jouret-Mourin)

Il n'y a pas eu de carcinose objectivée lors de l'intervention chirurgicale. Les résultats de l'examen anatomopathologique décrivaient une lésion, dont les marges de résection se situaient en zones saines (R0), montrant l'aspect d'un adénocarcinome moyennement différencié qui atteignait la séreuse (Fig. 4a et Fig. 4b). Aucun des quatre ganglions réséqués n'était envahi. Le stade tumoral retenu était pT3N0M0 avec la présence de perméations lymphatiques. Après concertation oncologique multidisciplinaire, un suivi oncologique simple sans chimiothérapie a été proposé.

DISCUSSION

L'histoire clinique de ce patient de 78 ans, diagnostiqué cœliaque depuis un an, a donc révélé récemment une anémie microcytaire ferriprive sévère malgré un régime sans gluten bien suivi. La mise au point a mis en évidence une lésion tumorale iléale sténosante et hémorragique. L'étude anatomopathologique de cette lésion a démontré un adénocarcinome du grêle.

Ce cas clinique amène à revoir la littérature scientifique au sujet des complications digestives malignes de la maladie cœliaque. En effet, les personnes atteintes de maladie cœliaque présentent un risque global plus élevé d'affections malignes, consistant essentiellement en des cancers digestifs et des lymphomes, responsable d'une mortalité doublée par rapport à la population non atteinte (2-4). Ce risque global d'affections malignes n'est pas augmenté si la maladie a été diagnostiquée dans l'enfance avec initiation précoce d'un régime sans gluten, ni, du moins pendant les 20 ans qui suivent le dosage des anticorps, chez les cœliaques asymptomatiques ne suivant pas de régime sans gluten. Chez le patient adulte cœliaque et symptomatique, ce risque de cancer est diminué de façon significative par un régime sans gluten bien suivi et prolongé au moins 5 ans (2,4,5).

Parmi les cancers digestifs possiblement induits par la maladie cœliaque, on note le carcinome de l'œsophage (*standardized incidence ratio* (SIR) 2,3), le carcinome de l'oropharynx (SIR 4,2), l'adénocarcinome du grêle (SIR 10), le cancer du côlon (SIR 1,5), le carcinome hépatocellulaire (SIR 2,7) et l'adénocarcinome du pancréas (2,5). Sur base des données cliniques et radiologiques de notre cas, le diagnostic possible retenu parmi les différents cancers digestifs cités ci-dessus est l'adénocarcinome du grêle. Son développement peut s'expliquer, dans un contexte de cœliaque, par l'infiltrat lymphocytaire pouvant être à l'origine de perturbations immunologiques et de modifications pré-malignes au niveau des cellules épithéliales (6). L'adénocarcinome du grêle a été observé chez 8% des malades cœliaques, son risque relatif est estimé à 10 et la survie à 5 ans en cas de survenue de cette affection maligne varie de 14% à 33 % selon le stade tumoral (6). Cette tumeur peut se présenter radiologiquement par une lésion annulaire, une ulcération, un épaississement de la paroi intestinale ou encore une masse (7). À l'entéroscanner, l'adénocarcinome se rehausse de façon peu intense et est souvent

sténosant (8). Le traitement de l'adénocarcinome du grêle consiste en une exérèse chirurgicale complète suivie de chimiothérapie en fonction de l'extension, mais à ce jour il n'y a pas de chimiothérapie adjuvante standard définie (6).

Concernant les lymphomes, le risque relatif en cas de cœliaque est augmenté de 3 à 80 selon les études (2). Ceci peut être expliqué par le processus inflammatoire local secondaire à l'ingestion de gluten et par la stimulation antigénique des lymphocytes B et T de façon persistante qui promeuvent le développement d'un lymphome à cet endroit (9). À noter que dans un cas sur deux, le lymphome est révélateur d'une maladie cœliaque silencieuse et se manifeste par une complication chirurgicale telle une hémorragie, une perforation ou une occlusion intestinale (1). À l'imagerie, le lymphome peut être responsable d'une lumière intestinale étroite, d'une paroi intestinale épaissie, de la présence de nodules, d'une masse intraluminaire, d'une ulcération, de lymphadénopathies ou encore d'une atteinte de l'omentum (7). Le lymphome se rehausse très peu à l'entéroscanner (8). On distingue trois types de lymphomes : le lymphome B non hodgkinien, la sprue réfractaire et le lymphome T intestinal EATL (*Enteropathy-Associated T cell Lymphoma*). Le lymphome B non hodgkinien peut se localiser au niveau intestinal et une forte participation génétique a été suggérée pour expliquer son développement (2). Chez les patients atteints de maladie cœliaque, le risque relatif a été ramené à 6 d'après les dernières études (1). Le traitement repose sur la chimiothérapie associée à l'immunothérapie (10). La sprue réfractaire, quant à elle, est définie par l'absence d'amélioration clinique et par la persistance de l'atrophie villositaire après un an de régime sans gluten bien suivi, et en l'absence d'affection maligne macroscopique. Elle est observée dans 1 à 5% des maladies cœliaques de l'adulte et présente deux types distincts. Le type I est caractérisé par des lymphocytes intraépithéliaux normaux, un risque faible d'évoluer vers un lymphome invasif et un taux de survie de 93% à 5 ans. Le type II, souvent associé à une jéjuno-iléite ulcérée, présente des lymphocytes intraépithéliaux anormaux, résultat d'une prolifération monoclonale constituant un véritable lymphome cryptique, montre une survie à 5 ans de 44% et se traite par corticoïdes, immunosuppresseurs et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (2). La sprue réfractaire de type II évolue vers un lymphome T invasif dans environ 50% des cas (1). Au sujet du lymphome T intestinal, son risque individuel est de 1 pour 1 000, son incidence annuelle est de 1 pour 10 000, il est plus fréquent chez l'homme et aux alentours des 60 ans et il est généralement multifocal (2). La survie à 30 mois des personnes atteintes du lymphome T intestinal est inférieure à 20%, principalement à cause de la chimiorésistance de la maladie (1,2). Le traitement repose sur la chirurgie élective, la chimiothérapie et la transplantation de cellules hématopoïétiques autologues (10,11).

Le régime sans gluten suivi à vie protège de la survenue de la plupart des complications de la maladie cœliaque, corrige la surmortalité qui y est associée, normalise la

maladie sur les plans clinique, biologique et histologique et maintient cet état (2,4,5,12).

Actuellement, l'entéroscanner est la meilleure méthode radiologique pour l'exploration de l'intestin grêle étant donné qu'il est très performant dans l'examen des pathologies transmuraux et extramurales, en particulier tumorales (8). En effet, la sensibilité de cet examen dans le diagnostic d'une tumeur de l'intestin grêle est de 85-95%, et sa spécificité est de 90-96% (6). Dans le cas clinique présent, l'aspect radiologique à l'entéroscanner de la lésion iléale peut a priori être compatible avec un adénocarcinome ou un lymphome selon les données de la littérature reprises ci-dessus. Néanmoins, connaissant le diagnostic formel d'adénocarcinome du grêle objectivé à l'analyse anatomopathologique, nous retrouvons les caractéristiques radiologiques décrites par Buckley *et al.* (7) et Kermarrec *et al.* (8) concernant ce type de cancer : lésion annulaire, épaissement de la paroi intestinale et rehaussement peu intense à l'entéroscanner avec un caractère sténosant.

Cet adénocarcinome est caractérisé pT3N0M0 (stade 2A (6)). Le traitement approprié ici est la résection chirurgicale complète (R0) accompagnée d'un curage ganglionnaire local, sans chimiothérapie adjuvante étant donné le caractère non extensif de la tumeur (6), attitude thérapeutique adoptée ici. Connaissant à présent le stade tumoral précis (stade 2A), nous pouvons estimer la survie globale du patient à 5 ans entre 39% et 55% selon Aparicio *et al.* (6).

CONCLUSION

L'histoire clinique de ce patient met en exergue l'importance d'intégrer les symptômes cliniques du patient concomitants à sa prise en charge mais également ses

antécédents de façon à aiguiller la démarche diagnostique et les examens complémentaires. Le tableau 3 résume la démarche diagnostique appliquée dans cette situation clinique particulière. Dans le cas présent, nous retenons également que devant toute suspicion de pathologie se situant au niveau de l'intestin grêle, l'entéroscanner est la technique de choix pour son exploration. De plus, ce cas rappelle la gravité des complications malignes de la maladie cœliaque, certes rares, qu'il s'agit d'exclure devant toute cœliaque traitée par un régime approprié.

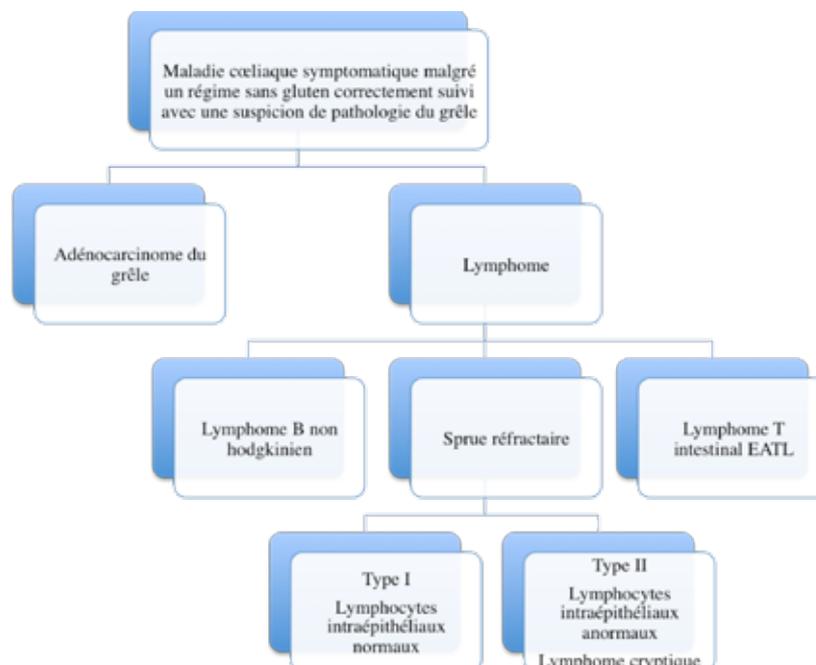
RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Face à un patient cœliaque symptomatique malgré un régime sans gluten correctement suivi, il convient d'exclure les différentes complications malignes possibles de la maladie cœliaque, principalement les cancers digestifs et les lymphomes. Plus précisément concernant les complications digestives malignes de la maladie cœliaque impliquant l'intestin grêle, on se souviendra qu'elles sont essentiellement l'adénocarcinome et le lymphome pour lequel on distingue le lymphome B non hodgkinien, la sprue réfractaire et le lymphome T intestinal.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

Facing a symptomatic coeliac patient despite a gluten-free diet correctly followed, malignant complications of coeliac disease must be ruled out, mainly digestive cancers and lymphomas. Moreover, we will have in mind that the complications involving the small intestine are primarily adenocarcinoma and lymphoma (B-cell non-Hodgkin's lymphoma, refractory sprue and intestinal T-cell lymphoma).

Tableau 3 – Organigramme diagnostique récapitulatif appliqué au cas clinique présent



RÉFÉRENCES

1. Malamut G, Cellier C. Manifestations de la maladie cœliaque de l'adulte. *Pathologie Biologie (Paris)* 2013 ; 61(3):e47-51.
2. Cosnes J, Nion-Larmurier I. Les complications de la maladie cœliaque. *Pathologie Biologie (Paris)* 2013 ; 61(2):e21-6.
3. Green PH, Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med* 2007 ; 25;357(17):1731-43.
4. Leffler D, Kelly CP. The cost of a loaf of bread in symptomless celiac disease. *Gastroenterol* 2014 ; 147:557-559.
5. Loftus CG, Loftus EV. Cancer risk in celiac disease. *Gastroenterol* 2002 ; 123:1726-1735.
6. Aparicio T, Zaanen A, Svrcek M, Laurent-Puig P, Carrere N, Manfredi S, et al. Small bowel adenocarcinoma : Epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Digest Liv Dis* 2014 ; 46(2):97-104.
7. Buckley O, Brien JO, Ward E, Doody O, Govender P, Torreggiani WC. The imaging of cœliac disease and its complications. *Eur J Radiol* 2008 ; 65(3):483-90.
8. Kermarrec E, Barbary C, Corby S, Béot S, Laurent V, Regent D. L'entérocanner : revue iconographique. *Eur J Radiol* 2007 ; 88(2):235-50.
9. Baecklund E, Smedby KE, Sutton LA, Askling J, Rosenquist R. Lymphoma development in patients with autoimmune and inflammatory disorders – What are the driving forces? *Semin Canc Biol* 2014 ; 24:61-70.
10. Freedman AS. Management of gastrointestinal lymphomas. *UpToDate*® 2014.
11. Malamut G, Chandesris O, Verkarre V, Meresse B, Callens C, Macintyre E, et al. Enteropathy associated T cell lymphoma in celiac disease : A large retrospective study. *Digest Liv Dis* 2013 ; 45(5):377-84.
12. Kurppa K, Paavola A, Collin P, Sievänen H, Laurila K, Huhtala H, et al. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterol* 2014 ; 147:610-617.

AFFILIATIONS

- (a) Candidate médecin généraliste en master complémentaire, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.
- (b) Service de Médecine Interne Générale, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

Correspondance

Dr. NORA ZEKHNINI
Avenue de Mars, 22/8
1200 Bruxelles
Belgique
nora.zekhnini@gmail.com