

AVRIL 2018

Revue du Secteur des Sciences de la Santé de l'UCL



Louvain médical

Génétique des hémopathies malignes

Pacemakers et défibrillateurs :
apport de l'imagerie

Lombalgie : gestion biopsychosociale

Dermatologie : traitements biologiques

Infection à CMV et thrombose veineuse portale

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

D. VANPEE

► Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

M. BUYSSCHAERT

► Président de l'AMA-UCL

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DEVISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

► C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT,
O.S. DESCAMPS, J.M. MALOTEUX,
A. PASQUET.

Comité de lecture :

► M. BUYSSCHAERT	M. GRAF	J.L. MEDINA
B. BOLAND	PH. HANTSON	R. OPSOMER
Y. BOUTSEN	V. HAUFROID	D. PESTIAUX
I. COLIN	M.P. HERMANS	V. PREUMONT
E. CONSTANT	F. HOUSSIAU	C. REYNAERT
CH. DAUMERIE	J. JAMART	CH. SCAVÉE
E. DE BECKER	A. KARTHEUSER	E. SOKAL
S. DE MAEGHT	P. LALOUX	P. STARKEL
O. DESCAMPS	M. LAMBERT	C. SWINE
O. DEVUYST	CH. LEFEBVRE	D. TENNSTEDT
S.N. DIOP	A. LUTS	J.P. THISSEN
J. DONCKIER	D. MAITER	B. TOMBAL
A. FERRANT	J.M. MALOTEUX	D. VANPEE
P. GIANELLO	L. MAROT	J.C. YOMBI

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

► M. BAECK	Fr. HOUSSIAU	R.J. OPSOMER
O.S. DESCAMPS	C. MINGUET	A. PASQUET
C. HERMANS	J. MORELLE	D. VANPEE

ÉDITION

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

Président du Conseil
d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint

Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef

Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

ING - IBAN : BE91 3100 3940 0476

BIC : BBRUBEBB

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

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

Louvain Médical est la revue officielle du Secteur des Sciences
de la Santé de l'UCL (Université catholique de Louvain).
Indexée dans Elsevier, Scopus.

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

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

Revue mensuelle du Secteur des Sciences de la Santé,
de l'Association des Médecins anciens étudiants,
du Cercle médical Saint-Luc et de la Commission
d'Enseignement Continu Universitaire

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

Avril 2018

EDITORIAL

Louvain Médical se dote d'un portail de soumission des articles

Cédric Hermans 165

HÉMATOLOGIE ET ONCOLOGIE MÉDICALE

Prédisposition héréditaire aux hémopathies malignes

Salomé Dupriez, Augustin Ferrant, Marie-Christiane Vekemans, Bénédicte Brichard,
Lucienne Michaux, Thierry Connerotte, Eric Van Den Neste, Christiane Vermynen, Laurent
Knoops, Carlos Graux, Francois P Duhoux, Catherine Lambert, Xavier Poiré,
Hélène Antoine-Poirel 166

CARDIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE

Dispositifs cardiaques implantables : apport de l'imagerie médicale

Xavier Hamoir, Vincent Hamoir, Nathalie Pruvost, Jacques Kirsch 174

MÉDECINE PHYSIQUE ET RÉADAPTATION

Attitudes et croyances des soignants belges dans le domaine de la lombalgie

Amandine Poulain, Marijke Leysen, Nathalie Roussel, Anne Berquin 186

PÉDIATRIE

Néphropathie à IgA et purpura rhumatoïde d'Henoch-Schönlein : discussion et conséquences de leur probable physiopathologie commune

Marie-Julie Debuf, Elise Hennaut, Jean-Philippe Stalens 194

La paralysie périodique hypokaliémique

Elise Osterheld, Julien Mergen, Marianne Michel, Evelyne Heylen 198

DERMATOLOGIE

Dermatose bulleuse à IgA linéaire

Antoine Costenoble, Dominique Tennstedt 203

SOMMAIRE

AVRIL 2018

PEAU'SE DERMATOLOGIQUE

Les traitements biologiques en dermatologie

Caroline Colmant, Pierre-Dominique Ghislain, Marie Baeck, Laurence de Montjoye 209

MÉDECINE INTERNE

Granulomatose avec polyangéite, à propos de plusieurs complications rares et sévères

Nathan Scius, Gabriela Migali, Michel Tintillier, Charles Cuvelier, Jean-Michel Pochet 219

Cytomegalovirus infection associated with portal vein thrombosis and thrombocytopenia: a case report

Gianfranco Di Prinzio, Phung Nguyen Ung, Anne-Sophie Valschaerts, Olivier Borgniet 224

AMA CONTACTS

232

PRÉDISPOSITION HÉRÉDITAIRE AUX HÉMOPATHIES MALIGNES

Salomé Dupriez, Augustin Ferrant, Marie-Christiane Vekemans, Bénédicte Brichard, Lucienne Michaux, Thierry Connerotte, Eric Van Den Neste, Christiane Vermeylen, Laurent Knoops, Carlos Graux, Francois P Duhoux, Catherine Lambert, Xavier Poiré, Hélène Antoine-Poirel

Louvain Med 2018; 137 (4): 166-173

Les syndromes de prédisposition héréditaire aux hémopathies malignes (SPHHM) sont encore sous-diagnostiqués. Il est pourtant important de les identifier afin de sélectionner le conditionnement pré-greffe adéquat, d'exclure la présence d'une mutation familiale chez un donneur sélectionné et d'effectuer la prévention et/ou le suivi personnel et familial. À travers un recensement rétrospectif de 252 personnes appartenant à 117 familles ayant présenté plusieurs cancers dont au moins une hémopathie maligne, une mutation dans un gène de prédisposition a été identifiée dans 8 familles différentes (*GATA2* dans 2 familles, *TERT*, *FANCA*, *TP53*, *PTCH1*, *BRCA1* et *ATM* dans une seule famille chacun). Ceci a permis une prise en charge spécifique de ces patients et un dépistage pré-symptomatique chez les apparentés. Cette étude montre l'importance d'une identification précoce des SPHHM et d'une étroite collaboration entre l'hématologue et le généticien. Enfin, nous proposons un ensemble de recommandations afin de reconnaître et de suivre de façon la plus optimale possible les SPHHM sur base de la littérature et de nos observations.

DISPOSITIFS CARDIAQUES IMPLANTABLES : APPORT DE L'IMAGERIE MÉDICALE

Xavier Hamoir, Vincent Hamoir, Nathalie Pruvost, Jacques Kirsch

Louvain Med 2018; 137 (4): 174-185

L'objectif de cet article est de préciser la contribution de l'imagerie dans le suivi des pacemakers et défibrillateurs implantables. La mise en place de ces appareils nécessite un contrôle radiographique en post-procédural immédiat afin de s'assurer du bon positionnement des sondes et de l'absence de complication. Ces images serviront de référence pour les contrôles radiographiques à moyen et long terme, permettant parfois de détecter des anomalies pouvant expliquer certains symptômes ou troubles électriques apparaissant occasionnellement lors du suivi. Il pourra être utile alors, dans certains cas, de réaliser en complément un scanner et/ou une échographie doppler.

ATTITUDES ET CROYANCES DES SOIGNANTS BELGES DANS LE DOMAINE DE LA LOMBALGIE

Amandine Poulain, Marijke Leysen, Nathalie Roussel, Anne Berquin

Louvain Med 2018; 137 (4): 186-193

Contexte : il est connu que les attitudes et croyances des soignants concernant la lombalgie influencent le pronostic de leurs patients. Cependant, aucune information n'est disponible concernant la situation en Belgique.

Méthodes : des questionnaires validés ont été remplis par 98 participants (kinésithérapeutes, ergothérapeutes et infirmières) avant leur participation à une formation sur la lombalgie.

Résultats : les attitudes et croyances biomédicales restent très prévalentes en Belgique, même chez les participants affirmant connaître les guidelines (scores médians aux échelles biomédicale et psychosociale du *Pain Attitudes and Beliefs Scale for Physiotherapists* et au *Health Care Providers' Pain and Impairment Relationship Scale* : 31, 35 et 50 respectivement).

Discussion : cette étude souligne le besoin d'éducation permanente concernant la gestion biopsychosociale de la lombalgie.

NÉPHROPATHIE À IgA ET PURPURA RHUMATOÏDE D'HENOCH-SCHÖNLEIN : DISCUSSION ET CONSÉQUENCES DE LEUR PROBABLE PHYSIOPATHOLOGIE COMMUNE

Marie-Julie Debuf, Elise Hennaut, Jean-Philippe Stalens

Louvain Med 2018; 137 (4): 194-197

Le purpura rhumatoïde d'Henoch-Schönlein est une vasculite caractérisée par des dépôts immuns d'IgA touchant les petits vaisseaux et impliquant la peau, le tube digestif, les glomérules rénaux et les articulations. La néphropathie à IgA est une glomérulonéphrite caractérisée par des dépôts mésangiaux d'IgA et se manifeste par des épisodes d'hématurie et/ou de protéinurie survenant, la plupart du temps, après certaines infections respiratoires ou gastro-intestinales. Malgré certaines différences quant à leur âge typique d'apparition et leur histoire naturelle, il y a de plus en plus d'indices cliniques, histologiques et biochimiques suggérant que ces pathologies soient des expressions cliniques différentes d'un même processus physiopathologique, ce qui pourrait avoir des conséquences quant à leur prise en charge.

LA PARALYSIE PÉRIODIQUE HYPOKALIÉMIQUE

Elise Osterheld, Julien Mergen, Marianne Michel, Evelyne Heylen

Louvain Med 2018; 137 (4): 198-202

La paralysie périodique hypokaliémique est une pathologie rare à transmission autosomique dominante. Elle est causée par un défaut au niveau des canaux calciques ou sodiques. Certains facteurs tels que l'exercice physique intense, la prise alimentaire de glucose et le stress favorisent la survenue de ces épisodes de paralysie, qui durent de quelques heures à quelques jours.

Le but de cet article est de décrire cette pathologie et son diagnostic différentiel.

DERMATOSE BULLEUSE À IgA LINÉAIRE

Antoine Costenoble, Dominique Tennstedt

Louvain Med 2018; 137 (4): 203-208

La dermatose à IgA linéaire est une dermatose bulleuse auto-immune rare. Cependant, elle est la maladie bulleuse pédiatrique la plus fréquente et atteint surtout les enfants dans la deuxième enfance. L'aspect histopathologique de cette affection est hautement suggestif. L'analyse par immunofluorescence directe permet de mettre en évidence un dépôt linéaire intense et homogène d'anticorps IgA, signature de cette pathologie.

Classiquement, deux présentations de la maladie sont décrites : une forme primaire plutôt associée à l'enfance et une forme post-pubertaire, voire adulte, souvent secondaire à la prise de médicaments.

Cliniquement, les lésions sont assez caractéristiques, formées de vésicules ou éventuellement de bulles disposées en rosettes ou en bouquets herpétiformes. Celles-ci sont la plupart du temps retrouvées sur la partie basse du tronc et sur les organes génitaux. L'atteinte péri-orale, péri-ombilicale, auriculaire et/ou fessière est également caractéristique.

Le traitement principal de cette affection consiste en la prise de Dapsone® (diaminodiphénylsulfone), pour lequel certaines précautions préthérapeutiques doivent être prises.

On observe, dans beaucoup de cas, une rémission spontanée en trois à six ans. Les évolutions prolongées sont extrêmement rares.

LES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES EN DERMATOLOGIE

Caroline Colmant, Pierre-Dominique Ghislain, Marie Baeck, Laurence de Montjoye

Louvain Med 2018; 137 (4): 209-218

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se Dermatologique du 24 octobre 2016, organisée par le service de dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc et consacrée aux traitements biologiques en dermatologie.

Un éclairage sur les traitements biosimilaires a été apporté. Le Docteur Pierre-Dominique Ghislain nous a fait part de son expérience clinique et d'informations pratiques pour l'utilisation des biologiques en dermatologie. Enfin, quelques indications inhabituelles de traitements biologiques ont été illustrées par des cas cliniques rencontrés dans le service de dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc.

GRANULOMATOSE AVEC POLYANGÉITE, À PROPOS DE PLUSIEURS COMPLICATIONS RARES ET SÉVÈRES

Nathan Scius, Gabriela Migali, Michel Tintillier, Charles Cuvelier, Jean-Michel Pochet

Louvain Med 2018; 137 (4): 219-223

La granulomatose avec polyangéite est une vascularite systémique rare avec une morbi-mortalité importante. Le diagnostic se base sur l'association de signes cliniques (atteinte des voies aériennes supérieures et inférieures ainsi que rénale), la présence d'anticorps spécifiques (ANCA anti-PR3) et l'examen anatomopathologique.

Si le traitement actuel de la maladie a permis une forte diminution de la mortalité, la morbidité reste importante, liée à la maladie mais également aux effets secondaires du traitement.

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION ASSOCIATED WITH PORTAL VEIN THROMBOSIS AND THROMBOCYTOPENIA: A CASE REPORT

Gianfranco Di Prinzio, Phung Nguyen Ung, Anne-Sophie Valschaerts, Olivier Borgniet

Louvain Med 2018; 137 (4): 224-227

We here present the case of portal vein thrombosis in a patient exhibiting symptoms of cytomegalovirus infection, confirmed by serology and polymerase chain reaction (PCR) and complicated by thrombocytopenia. The literature reveals growing evidence that human CMV likely plays a role in thrombotic disorders. However, only 11 cases of CMV-induced visceral venous thrombosis have been described so far. On the other hand, thrombocytopenia is a well-known complication of CMV infection. The patient was successfully treated using high-dose immunoglobulins by intravenous route.

LOUVAIN MÉDICAL SE DOTE D'UN PORTAIL DE SOUMISSION DES ARTICLES

La soumission d'un article représente l'étape initiale mais au combien importante du processus de publication. Elle doit garantir que l'article soit transmis à la Rédaction dans un format standardisé, conforme aux exigences de la revue afin de permettre une évaluation rigoureuse et complète et une publication de la version révisée qui ne souffre pas de délai.

Toutes les revues médicales de renommée bénéficient d'un tel portail plus ou moins exigeant et complexe dont se dote en ce printemps 2018 le Louvain Médical.

Via le site internet de la revue, vous avez désormais l'opportunité de vous familiariser avec ce nouvel outil. Tout a été mis en œuvre pour que son accès et utilisation soit simples et intuitifs.

À travers ce portail vous serez invités à soumettre les informations pertinentes et indispensables pour permettre à l'équipe éditoriale d'évaluer l'exhaustivité de l'article et de son contenu, les éventuels conflits d'intérêt et le transmettre aux reviewers appropriés en disposant de toutes les informations nécessaires à une évaluation complète.

Certes, cela peut paraître contraignant mais l'implémentation d'un portail de soumission représente une exigence de qualité à laquelle notre revue ne peut se soustraire.

Ce portail devrait surtout permettre de professionnaliser encore davantage le fonctionnement de l'équipe éditoriale et de gagner un temps et une énergie considérables lors de mise en production, adaptation et approbation des épreuves.

Nous espérons que vous apprécierez ce nouvel outil et qu'il apportera une aide importante aux auteurs, reviewers et au comité éditorial.

Parallèlement à cette démarche, les initiatives se multiplient pour intégrer le Louvain Médical dans les bases de références internationales ainsi que pour faire en sorte que le travail d'évaluation des reviewers soit valorisé et gratifié dans Publons (<https://publons.com/home/>). Nous reviendrons vers vous à ce propos dans le courant des prochains mois.

Alors que le printemps tant attendu est enfin présent, nous vous invitons à découvrir ce numéro d'avril du Louvain Médical.

Pr. Cédric Hermans
Rédacteur en Chef

The screenshot shows the 'SOUMETTRE UN ARTICLE' (Submit an article) page on the Louvain Médical website. The page includes a navigation bar with links for 'Accueil', 'Qui sommes-nous', 'La revue Louvain Médical', 'Soumettre un article', 'Spécialités', 'Abonnement', and 'Contact'. The main content area is titled 'SOUMETTRE UN ARTICLE' and contains a form for submitting an article. The form includes fields for 'Titre de l'article', 'Titre Français', 'Titre Anglais', and 'Auteur principal'. There are also buttons for 'Soumettre un article' and 'Directives aux Auteurs'. A sidebar on the left contains a 'S'ABONNER' (Subscribe) section with details about the journal's content and a 'Soutenir à un abonnement' button.

<https://www.louvainmedical.be/fr/soumettre-un-article>

Prédisposition héréditaire aux hémopathies malignes

Salomé Dupriez¹, Augustin Ferrant¹, Marie-Christiane Vekemans¹, Bénédicte Brichard², Lucienne Michaux³, Thierry Connerotte⁴, Eric Van Den Neste¹, Christiane Vermeylen², Laurent Knoops⁵, Carlos Graux⁶, Francois P Duhoux⁷, Catherine Lambert¹, Xavier Poiré¹, Hélène Antoine-Poirel⁸

Hereditary predisposition to malignant hemopathies

Hereditary hematological malignancies syndromes (HHMS) are still underdiagnosed. Yet, it proves essential to correctly identify these disorders in order to select the most appropriate conditioning regimen before transplantation and exclude an inherited mutation in sibling donors, while ensuring personal and familial counseling. We retrospectively reviewed 252 patients from 117 families with a personal or familial history of multiple cancers, including at least one hematological malignancy. A familial mutation was identified in eight families (*GATA2*, *TERT*, *FANCA*, *TP53*, *PTCH1*, *BRCA1* and *ATM*), resulting in specific management and familial screening. This study highlights the necessity of early HHMS diagnosis through a close collaboration between hematologists and geneticists. To finish, we present recommendations to better diagnose and manage HHMS on the basis of our observations and the literature.

KEY WORDS

Malignant hemopathy, hereditary predisposition, genetics, genetic counseling

Les syndromes de prédisposition héréditaire aux hémopathies malignes (SPHHM) sont encore sous-diagnostiqués. Il est pourtant important de les identifier afin de sélectionner le conditionnement pré-greffe adéquat, d'exclure la présence d'une mutation familiale chez un donneur sélectionné et d'effectuer la prévention et/ou le suivi personnel et familial. À travers un recensement rétrospectif de 252 personnes appartenant à 117 familles ayant présenté plusieurs cancers dont au moins une hémopathie maligne, une mutation dans un gène de prédisposition a été identifiée dans 8 familles différentes (*GATA2* dans 2 familles, *TERT*, *FANCA*, *TP53*, *PTCH1*, *BRCA1* et *ATM* dans une seule famille chacun). Ceci a permis une prise en charge spécifique de ces patients et un dépistage pré-symptomatique chez les apparentés. Cette étude montre l'importance d'une identification précoce des SPHHM et d'une étroite collaboration entre l'hématologue et le généticien. Enfin, nous proposons un ensemble de recommandations afin de reconnaître et de suivre de façon la plus optimale possible les SPHHM sur base de la littérature et de nos observations.

Que savons-nous à ce propos ?

La prédisposition héréditaire aux hémopathies malignes a longtemps été sous-estimée. Grâce aux nouvelles technologies de séquençage, près d'une centaine de gènes pouvant prédisposer aux hémopathies malignes ont été identifiés à ce jour. Actuellement, on estime qu'une prédisposition héréditaire serait présente chez près de 10% des individus atteints d'une hémopathie maligne, principalement myéloïde. Leur identification a des conséquences cruciales pour la prise en charge de ces patients ainsi que pour le diagnostic pré-symptomatique. De plus, il n'existe pas ou peu de consensus et de recommandations basées sur les preuves concernant le conseil oncogénétique et la prise en charge des patients atteints d'un SPHHM et de leur famille.

Que nous apporte cet article ?

Cet article est l'occasion de faire le point sur les recommandations, le conseil oncogénétique et la prise en charge des patients atteints d'un SPHHM et de leur famille. L'étude rétrospective multicentrique réalisée dans ce cadre permet de rappeler les bénéfices de l'identification de ces syndromes de prédisposition et l'importance de la collaboration entre l'onco-hématologue et le généticien.

What is already known about the topic?

Hereditary predisposition to hematological malignancies has long been underestimated. As of today, nearly a hundred genes that likely predispose to hematological malignancies have been identified using new sequencing technologies. Currently, it is estimated that a hereditary predisposition is present in nearly 10% of individuals suffering from a hematological malignancy, mainly of the myeloid type. Their proper identification bears crucial consequences for managing these patients, as well as for the pre-symptomatic diagnosis. In addition, there is little or no consensus at all nor are there evidence-based recommendations as regards oncogenetic counseling and managing patients with HMHD and their families.

What does this article bring up for us?

This article sought to provide a review of the existing recommendations, oncogenetic counseling, and care of patients suffering from a SPHMM, along with their families. The multicenter retrospective study carried out in this context has been an opportunity for us to recall the benefits of identifying these predisposing syndromes, in addition to the relevance of a close collaboration between onco-hematologists and geneticists.

INTRODUCTION

Alors qu'il est maintenant établi que 5 à 10% des cancers solides surviennent dans un contexte de prédisposition héréditaire, celle-ci a été longtemps sous-estimée pour les hémopathies malignes (~1%) (0). Les hémopathies malignes, tout comme les cancers solides, dérivent de l'expansion clonale d'une cellule hématologique dans laquelle un ou des événements génétiques anormaux sont survenus. La plupart du temps, la mutation initiale est acquise et touche souvent des gènes clés pour l'hématopoïèse tels que *RUNX1*, *ETV6*, *CEBPA*, *GATA2*, *PAX5*... Récemment, il a été montré que ces mêmes gènes peuvent, dans de rares cas, être mutés de façon germinale. Dans ce cas, la mutation est donc transmise par les parents et touche toutes les cellules de l'individu atteint ; on parle de prédisposition héréditaire.

Il existe deux grands types de prédisposition génétique. La première, celle à déterminisme monogénique, est liée à une mutation germinale unique transmise de façon mendélienne (autosomique dominante, récessive ou liée à l'X). La mutation est de faible fréquence dans la population générale mais a une forte pénétrance (grande probabilité de développer la maladie si l'on a une mutation germinale d'un gène impliqué dans la pathologie). C'est le seul type de prédisposition recherché actuellement en pratique clinique. Le deuxième type de prédisposition est celle à déterminisme complexe qui est liée à un ensemble de variants mutationnels très peu délétères individuellement. Ces variants sont de faible pénétrance mais ont une haute fréquence dans la population.

Les SPHMM sont à ce jour pour la plupart à déterminisme monogénique. Ils prédisposent essentiellement aux hémopathies myéloïdes (1). Néanmoins, des mutations germinales au sein des gènes *TP53*, *PAX5*, *ETV6* ont également été associées au développement d'hémopathies lymphoïdes. Grâce aux nouvelles techniques de séquençage à haut débit permettant de passer de l'étude d'un gène à un ensemble de gènes (2,3), près d'une centaine de gènes ont été associés à un

syndrome de prédisposition (4). Ces prédispositions se présentent soit sous forme d'une hémopathie maligne isolée, soit sous forme syndromique (associées à des anomalies physiques, viscérales, tumeurs solides, ...) (5). Ces gènes exercent des fonctions très diverses : rôle dans la stabilité de l'ADN (*FANCA/B*, *TERT/TERC*, ...), rôle dans l'hématopoïèse (*RUNX1*, *CEBPA*, *GATA2*, *PAX5*, *ETV6*, ...), rôle dans la biogenèse des ribosomes (*RPL5*, *RPL11*, *SBDS*), gènes suppresseurs de tumeurs (*TP53*, *BRCA1/2*) ... (6,7).

L'identification de ces SPHMM présente de nombreux bénéfices. Premièrement, en hématologie, pour des pathologies telles que la LMA (leucémie myéloïde aiguë) ou le SMD (syndrome myélodysplasique), la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques reste une option thérapeutique importante. Dans ce contexte, un donneur peut être identifié dans la famille. Il devient alors nécessaire d'exclure la présence de la mutation chez le potentiel donneur afin d'éviter de réinjecter des cellules malades au receveur (7,8). Deuxièmement, dans certaines formes syndromiques comme la maladie de Fanconi ou les téloméropathies, les mutations géniques correspondantes favorisent le développement d'une instabilité génomique et entraînent une sensibilité plus importante aux traitements cytotoxiques (chimiothérapie et/ou radiothérapie). Cette information préalable permet d'éviter un excès de morbidité, voire de mortalité en cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques en réduisant l'intensité des traitements préalables à la greffe allogénique (1). Ensuite, dans certains cas, il s'agit de formes syndromiques de prédisposition aux LMA/SMD. Il est donc intéressant de les identifier afin de pouvoir surveiller/prendre en charge les autres organes/systèmes qui pourraient être atteints par ces syndromes (9). D'autre part, cela permet une meilleure prise en charge non seulement des patients atteints, mais aussi des apparentés asymptomatiques avec un diagnostic pré-symptomatique, en vue d'un suivi des porteurs en milieu spécialisé hématologique et d'un conseil génétique approprié pour le patient et les familles (10). De plus, avec l'identification de ces gènes spécifiques, on peut espérer le développement futur de thérapies ciblées visant à

pallier les conséquences de l'anomalie génétique (11). Enfin, la recherche sur ces patients porteurs de mutation est une opportunité pour essayer de mieux comprendre la physiopathologie de la genèse de ces hémopathies. Comme les gènes impliqués dans les formes familiales sont aussi fréquemment touchés par une mutation somatique dans les formes sporadiques, les découvertes de ces recherches sur les cas familiaux pourraient améliorer la prévention et le traitement pour toutes les hémopathies malignes, qu'elles soient héréditaires ou sporadiques (11).

MÉTHODE

Il s'agit d'un travail de recensement rétrospectif de familles/cas individuels présentant une/des hémopathie(s) maligne(s) (HM) qui a été réalisé de janvier 2015 à juillet 2016, via l'interview de 13 hématologues/oncologues exerçant à Bruxelles (11 personnes) ou en Wallonie (2 personnes).

Les critères de sélection des formes héréditaires sont les suivants :

- sur le plan familial : 2 pathologies malignes incluant au moins une HM (tout type, myéloïde/lymphoïde, aigu/chronique) ou une aplasie médullaire parmi les membres d'une même famille avec un lien de parenté de 1^{er} ou 2^{ème} degré unissant les membres atteints par les pathologies malignes ;
- sur le plan individuel : 2 différentes pathologies malignes incluant au moins une HM (tout type, myéloïde/lymphoïde, aigu/chronique) ou une aplasie médullaire chez la même personne.

Les informations clinico-biologiques ont été recueillies à partir du dossier médical informatisé pour les patients suivis aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

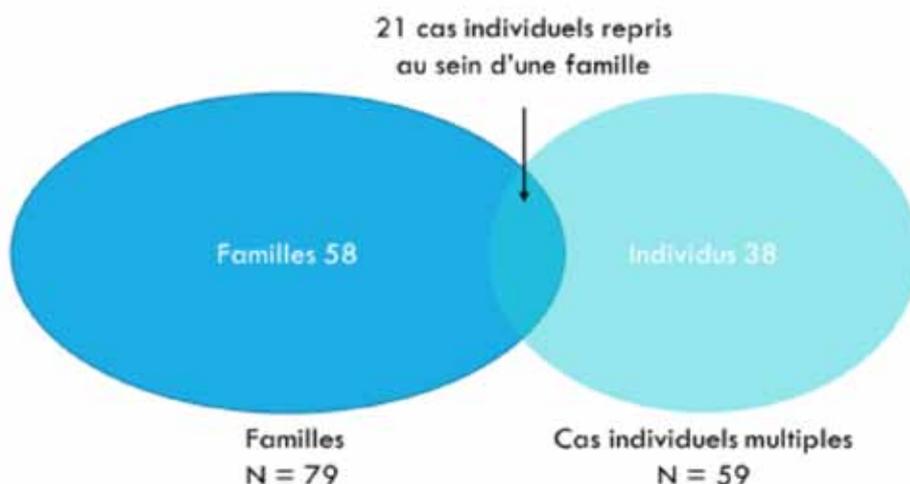
Les patients ont été classés par catégories d'hémopathies ou d'associations d'hémopathies, voire de cancers, en vue d'essayer de déterminer des gènes candidats à séquencer sur base des données récentes de la littérature. Une distinction entre les atteintes hématologiques homogènes, les atteintes hématologiques hétérogènes ainsi que les atteintes mixtes (association d'hémopathies malignes et cancers solides) a été établie. Par atteinte hématologique homogène, on entend qu'il n'y a qu'un seul type d'HM : LMA/SMD, syndrome myéloprolifératif (SMP), lymphome hodgkinien (LH), lymphome non hodgkinien (LNH) reprenant également la macroglobulinémie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique (LLC), leucémie lymphoïde aiguë (LLA), myélome multiple (MM)) que l'on rencontre à plusieurs reprises dans une famille ou chez la même personne. Les atteintes hématologiques hétérogènes signifient qu'il y a plusieurs hémopathies de type myéloïde ou lymphoïde ou encore une atteinte myéloïde et lymphoïde dans une même famille ou chez une même personne.

RÉSULTATS

Grâce à ces entretiens, 252 personnes ayant présenté un cancer solide ou une HM entre l'année 1978 et 2016 ont pu être recensées. Ces patients appartiennent à 117 « familles » au sens large dont 79 familles répondant au 1^{er} critère de sélection et 59 cas individuels répondant au 2^{ème} critère. Signalons que 21 cas individuels sont repris au sein d'une famille et répondent donc aux 2 critères de sélection. La figure 1 illustre la répartition de ces catégories.

Figure 1. Répartition des 252 individus recensés

N = 252 personnes
 - 79 familles incluant 214 personnes
 - 59 cas individuels multiples, dont 21 cas sont repris au sein d'une famille



1/ L'analyse clinique et l'anamnèse familiale faites prospectivement ont conduit à l'identification d'un gène de prédisposition dans sept familles et un cas individuel

GATA 2 : 2 familles

Dans la première famille, la survenue d'une LMA suite à une phase de neutropénie modérée à l'âge de 18 ans chez le fils aîné, porteur de verrues extensives, a amené à suspecter un SPHMM. La greffe de cellules souches hématopoïétiques provenant du frère HLA compatible mais qui présentait également une neutropénie modérée et de nombreuses verrues cutanées a donc été récusée. L'hypothèse héréditaire était renforcée par la notion d'un décès à l'âge de 36 ans d'un oncle paternel qui présentait également de très nombreuses verrues cutanées sur les mains et les pieds. Le fils aîné est décédé d'infection pulmonaire sous traitement de consolidation de sa LMA et le diagnostic de SMD hypoplasique a été posé chez le 2^{ème} fils. Une mutation du gène GATA2 a été identifiée chez les trois fils (Le 3^{ème} ne présentait presque pas de signes hématologiques, mais avait développé une méningite durant l'enfance et quelques verrues cutanées faisant suspecter un léger déficit immunitaire). La mutation a également été identifiée chez le père qui ne présente actuellement aucun signe d'hémopathie maligne. Ceci a permis notamment la mise en place d'un suivi rapproché hématologique des deux plus jeunes fils vivants, en raison des signes débutants de SMD, et de l'organisation d'une greffe de cellules souches périphériques chez le second fils quand le SMD a évolué, avant sa transformation en LMA.

Pour la seconde famille, le SPHMM a été évoqué chez un homme de 42 ans chez qui un SMD a été diagnostiqué lors du bilan d'une neutropénie asymptomatique. À l'interrogatoire, on retrouve la notion de verrues et d'infections pulmonaires à répétition, ainsi que le décès du père à 37 ans dans le décours d'une greffe médullaire pour LLA. L'analyse du gène GATA2 a identifié une mutation chez le patient. Devant l'évolutivité du SMD, le patient a été allogreffé avec les cellules souches hématopoïétiques de sa sœur, qui n'était pas porteuse de la mutation.

TERT : une aplasie médullaire a été diagnostiquée chez une femme de 23 ans. Elle se plaignait également d'une dyspnée exagérée par rapport au degré d'anémie menant au diagnostic d'un syndrome restrictif. À l'anamnèse familiale, on a appris que sa grand-mère maternelle a souffert de cancers multiples. L'analyse systématique de la taille des télomères a montré un raccourcissement anormal évocateur d'une maladie des télomères. On a en effet pu identifier une mutation de TERT chez la patiente expliquant à la fois l'aplasie médullaire et le syndrome restrictif suggérant une fibrose pulmonaire débutante. Un suivi hématologique et pulmonaire a été initié.

FANCA : une jeune fille de 15 ans a été vue en consultation de génétique pour une aplasie médullaire apparemment isolée. À l'anamnèse familiale, on apprend que le père est décédé d'un cancer du pancréas à l'âge de 47 ans et que, dans la famille maternelle, il y a de nombreux antécédents de cancers solides à des âges jeunes. À l'examen de la jeune femme, on note des taches dépigmentées. L'association

de nombreux cancers solides, d'une aplasie médullaire et de signes cutanés au sein d'une même famille a poussé à rechercher des cassures chromosomiques évocatrices d'une maladie de Fanconi. Devant un excès net de cassures induites, une mutation dans un des gènes candidats pour l'anémie de Fanconi a été recherchée. On a ainsi pu mettre en évidence une inactivation bi-allélique de FANCA chez la patiente.

TP53 : le propositus a développé un LH, sa sœur un rhabdomyosarcome, sa demi-sœur un sarcome cervical à 16 mois et 2 ostéosarcomes ainsi qu'un cancer broncho-pulmonaire. Leur mère a présenté un cancer du sein. L'association de ce type de cancers solides (sarcome des tissus mous, ostéosarcome et cancer du sein) avec un LH a fait rechercher la mutation TP53. Tous les membres de la famille précédemment cités ont été dépistés et la même mutation TP53 a été identifiée. Certaines mutations TP53, peuvent être responsables d'un syndrome de Li-Fraumeni et requièrent une surveillance particulière. Le syndrome de Li-Fraumeni, de transmission autosomique dominante, est un syndrome de prédisposition rare aux cancers multiples. Ceux-ci surviennent à un âge plus précoce que dans la population générale. Les principaux cancers (spectre étroit) sont les sarcomes, les tumeurs cérébrales, les cancers du sein et le corticosurréalome. Le spectre large comprend également les hémopathies, les cancers gastriques, les tumeurs germinales et les mélanomes (11).

BRCA1 : dans une de nos familles, l'association de plusieurs cas de cancers du sein et de l'ovaire en plus d'un LH est évocatrice d'un syndrome sein/ovaire lié à une mutation d'un des 2 gènes BRCA1 ou 2. L'analyse génétique a permis de détecter une mutation BRCA1.

ATM : chez un garçon de 4 ans, la présence d'une LLA T avec des points de cassure récurrents entre les différents gènes du TCR (*TRA - 14q11.2*, *TRB - 7q34* et *TRG - 7p14.1*), comme classiquement observé dans l'ataxie télangiectasique, a fait suspecter ce syndrome. Le patient ne présentait néanmoins aucun des autres signes cardinaux de ce syndrome, comme l'ataxie cérébelleuse et les télangiectasies. Une nouvelle mutation du gène ATM a été identifiée suggérant donc une forme atypique. Depuis, le patient est décédé d'une gliomatose cérébrale.

PTCH1 : le fils d'un homme ayant développé un LH a eu un rhabdomyosarcome récidivant dans le contexte d'un syndrome dysmorphique. Le diagnostic de syndrome de Gorlin a été diagnostiqué. Ce syndrome héréditaire se caractérise par un ensemble d'anomalies du développement ainsi qu'une prédisposition aux cancers cutanés et dans une moindre mesure aux cancers du système nerveux central (médulloblastome) et aux rhabdomyosarcomes. Le lien avec le LH n'est pas démontré actuellement.

2/ L'analyse rétrospective a conduit à évoquer une prédisposition génétique dans 22 autres familles.

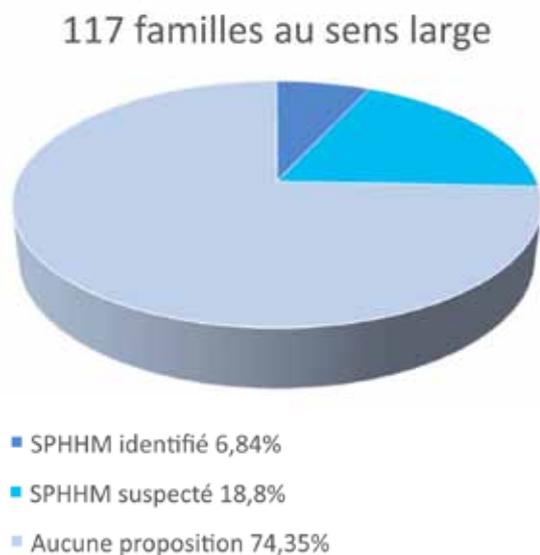
Ainsi, une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 peut être suspectée dans 5 familles et dans 13 cas individuels présentant soit une HM post chimio/radio-thérapie pour un cancer du sein, soit une HM en association avec des cancers du sein multiples à un âge jeune au sein d'une

famille, soit une HM associée à un cancer du sein bilatéral chez un même individu. Dans 3 familles et dans 2 cas individuels affectés par plusieurs cancers solides ainsi que par des lymphomes, nous suggérons d'analyser le gène *TP53* à la recherche d'un syndrome de Li-Fraumeni. Une mutation au sein des gènes *ETV6*, *PAX5* a été suggérée pour 2 familles au sein desquelles on retrouve plusieurs cas de LLA pédiatriques au 1^{er} ou 2^{ème} degré. Malheureusement, l'étude génétique n'a pas pu être proposée dans ces différentes familles, soit parce que le patient était perdu de vue, soit par absence d'ADN constitutionnel disponible en cas de décès du patient.

Par ailleurs, une inactivation bi-allélique par une mutation hotspot récurrente récessive du gène *NTHL1* a été récemment identifiée chez des patients présentant de multiples cancers (essentiellement l'adénocarcinome colorectal mais aussi le cancer de l'endomètre, du duodénum, de la peau ...). Nous avons eu l'opportunité de proposer à 13 patients ayant développé de multiples hémopathies/cancers sur une période de 1 à 29 ans de participer à l'étude du gène *NTHL1* (gène incriminé dans la survenue de cancers multiples chez une même personne, transmission autosomique récessive) (13). L'objectif de cette étude est de savoir s'il y a une extension du spectre du phénotype associé aux mutations *NTHL1* aux hémopathies malignes. Chez 8 de ces 13 patients, suffisamment de matériel génétique a pu être obtenu pour effectuer dans de bonnes conditions les tests requis. La mutation hotspot précédemment identifiée n'a pas été détectée chez ces 8 patients : le spectre phénotypique lié à une mutation bi-allélique de *NTHL1* ne comprendrait donc pas les hémopathies malignes.

Pour le reste des familles de notre recensement, au regard des connaissances actuelles et techniques à notre disposition, aucun test génétique ciblé n'a pu être envisagé.

Figure 2. Répartition des familles au sein du recensement



La figure 2 montre la répartition des familles au sens large, entre celles pour lesquelles un SPHHM a pu être identifié, celles pour lesquelles des tests génétiques ont pu être proposés et celles pour lesquelles nous n'avons rien identifié ou proposé.

PERSPECTIVES

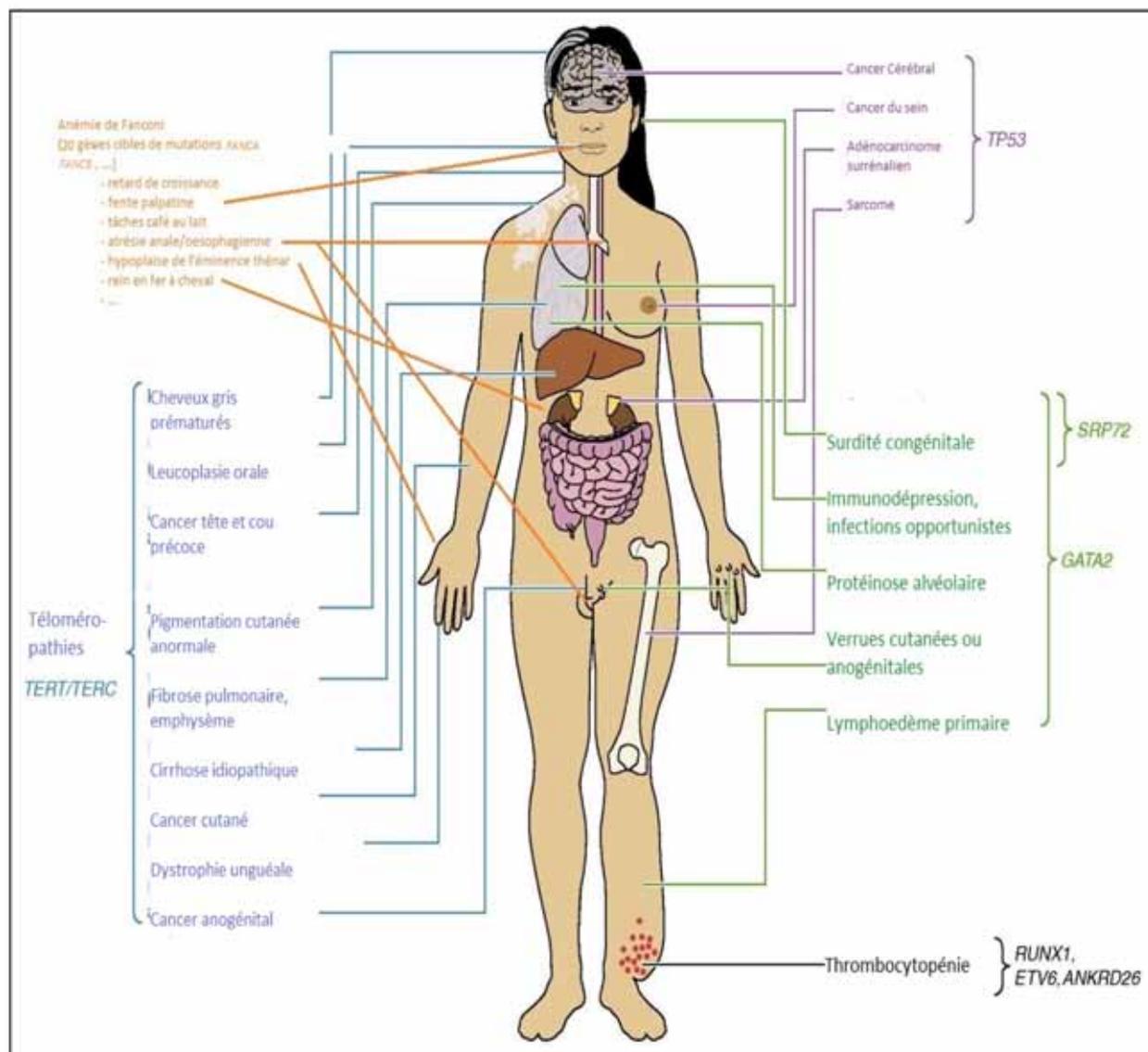
Cette étude rétrospective montre la diversité des présentations initiales des différents SPHHM identifiés, parfois sans histoire familiale apparente, expliquant leur fréquente sous-estimation en l'absence d'une recherche orientée.

C'est pourquoi, sur la base des données de la littérature et de nos résultats, nous proposons ci-dessous une série de recommandations, adaptées notamment de celles de « *The University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk Team* » et de Lucy Godley (14,16), permettant de mieux identifier et prendre en charge les SPHHM dans le cadre d'une collaboration étroite entre l'onco-hématologie et la génétique.

1. Évoquer un SPHHM devant 3 situations (1,14).
 - a. Premièrement, face à un patient atteint d'une hémopathie maligne avec une histoire familiale ou/et personnelle suggestive d'un SPHHM : diagnostic <50 ans, cancers multiples et/ou anomalies à l'héogramme individuels ou dans la famille, manifestations physiques associées aux SPHHM, sensibilité anormale à la chimio/radiothérapie, infections fréquentes...
 - b. Deuxièmement, devant un patient avec une mutation somatique dans les cellules malignes dans un gène connu pour être associé à un SPHHM (mutation germinale).
 - c. Troisièmement, on recommande d'évaluer le donneur de cellules souches hématopoïétiques en présence d'une cytopénie inexplicée, de manifestations physiques associées aux SPHHM ou d'une mobilisation périphérique difficile des CSH.

La figure 3 reprend les différentes manifestations syndromiques des SPHHM, auxquelles tout clinicien doit être attentif lors de la découverte d'une anomalie hématologique. Il est vital que l'anamnèse personnelle et familiale soit détaillée afin de détecter toutes les manifestations non hématologiques possibles car un SPHHM peut se présenter sous forme syndromique avec des atteintes multi-systémiques. Il faut être très attentif aux formes frustrées avec uniquement des signes mineurs tels que des taches café au lait, une dystrophie unguéale, une leucoplasie, ..., qui peuvent évoquer un SPHHM.

Figure 3. Manifestations rencontrées dans les syndromes de prédisposition aux hémopathies malignes myéloïdes. (A partir de : Churpek & Godley 2016).



2. Si un SPHHM est suspecté, une consultation en oncogénétique permettra de réaliser une anamnèse personnelle et familiale poussée, un arbre généalogique sur au minimum trois générations et un examen clinique axé sur les anomalies rencontrées dans les SPHHM.
3. S'ils sont disponibles pour le SPHHM suspecté, effectuer des tests de dépistage (uniquement pour l'anémie de Fanconi et les téломéropathies).
4. Il est important d'effectuer les tests génétiques sur des cellules contenant de l'ADN germlinal indemne de contamination par des cellules malignes comme par exemple une biopsie de peau suivie d'une culture

de fibroblastes, des follicules capillaires ou des coupures d'ongles (les prélèvements médullaires et sanguins ainsi que les frottis buccaux sont à éviter en cas d'hémopathies myéloïdes et/ou de formes leucémiques d'hémopathies lymphoïdes).

5. Les tests génétiques porteront sur les gènes candidats suspectés Ces gènes peuvent être testés soit successivement, soit à l'aide d'un panel de gènes.
6. Si une mutation héréditaire est identifiée, appliquer les recommandations spécifiques de prise en charge et envisager des tests génétiques pour les membres de la famille asymptomatiques dans le contexte d'un conseil oncogénétique.

CONCLUSIONS

Aujourd'hui, on estime que 10% des individus atteints d'une hémopathie maligne seraient prédisposés (5). Ce chiffre rejoint donc celui des cancers solides. Cependant, de nombreuses anomalies génétiques demeurent non-identifiées, notamment celles qui se trouvent sur des séquences non codantes, non analysées actuellement (15). De plus, dans les formes familiales sans gène candidat identifié (cf. familles de leucémie lymphoïde chronique ou de néoplasmes myéloprolifératifs), une prédisposition oligogénique peut être évoquée.

L'utilisation des nouvelles techniques de séquençage a permis d'identifier de nouveaux gènes de prédisposition qui commencent à être intégrés dans des panels utilisables dans la pratique clinique. Dans un avenir proche, le recours au séquençage de l'exome, voire du génome devrait conduire à de nouvelles découvertes.

Toutefois, il n'existe encore que très peu de consensus et de guidelines EBM pour le conseil oncogénétique et la prise en charge des familles de SPHHM, d'où l'importance capitale pour les chercheurs et cliniciens de former des registres d'hémopathies familiales pour développer les connaissances et améliorer la prise en charge (16).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Identification précoce des individus prédisposés : anamnèse personnelle et familiale complète, examen ciblé sur les anomalies rencontrées dans les SPHHM devant tout diagnostic d'une HM ou lorsqu'un SPHHM est suspecté chez un donneur de cellules souches hématopoïétiques.
- Mise en place d'un programme de suivi rapproché des patients ainsi que d'un dépistage pré-symptomatique chez les apparentés dans le cadre d'un conseil oncogénétique en collaboration étroite avec l'hématologue.

RÉFÉRENCES

0. Antoine-Poirel H., Van Den Neste E. Prédisposition héréditaire aux hémopathies malignes : de l'identification à la prise en charge. *Louvain Med.* 2013 ; 132(7) : 416-420.
1. Babushok D. V., Bessler M. Genetic predisposition syndromes: When should they be considered in the work-up of MDS? *Best Practice & Research Clinical Haematology.* 2015 ; 28(1) : 55-68.
2. Le Gall JY, Debré P. Séquençage des génomes et médecine personnalisée : perspectives et limites. *Bull. Acad. Natle Méd.* 2014 ; 198(1): 101-117.
3. Guidugli L, Johnson AK, Alkorta-Aranburu G, Nelakuditi V, Arndt K, Churpek J E, *et al.* Clinical utility of gene panel-based testing for hereditary myelodysplastic syndrome/acute leukemia predisposition syndromes. *Leukemia.* 2017; 31(5):1226-1229.
4. Stieglitz E, Loh M. L. Genetic predispositions to childhood leukemia. *Therapeutic advances in hematology.* 2013 ; 4(4) : 270-290.
5. Bannon SA, DiNardo C. D. Hereditary Predispositions to Myelodysplastic Syndrome. *Int J Molecul Sci.* 2016 ; 17(6), 838.
6. Nickels EM, Soodalter J, Churpek JE, Godley L. A. Recognizing familial myeloid leukemia in adults. *Therapeutic advances in hematology.* 2013; 4(4): 254-269.
7. Churpek J.E, Artz A, Bishop M, Liu H, Godley LA. Correspondence regarding the consensus statement from the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Standing Committee on Donor Issues. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2016 ; 22(1) :183-184.
8. Dokal I, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica.* 2010 ; 95(8) : 1236-1240.
9. West A.H, Godley LA, Churpek JE. Familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia syndromes: a review and utility for translational investigations. *Ann NY Acad Sci.* 2014 ; 1310(1) : 111-118.
10. Churpek JE, Pyrtel K, Kanchi KL, Shao J, Koboldt D, Miller CA *et al.* Genomic analysis of germ line and somatic variants in familial myelodysplasia/acute myeloid leukemia. *Blood.* 2016 ; 126(22) : 2484-2490.
11. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C *et al.* 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol.* 2009; 27(26), e108-e109.
12. DiNardo CD, Bannon SA, Routbort M, Franklin A, Mork M, Armanios M. *et al.* Evaluation of Patients and Families with Concern for Predispositions to Hematologic Malignancies Within the Hereditary Hematologic Malignancy Clinic (HHMC). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016; 16(7):417-428.e2.
13. Kuiper RP, Hoogerbrugge N. NTHL1 defines novel cancer syndrome. *Oncotarget.* 2015; 6(33): 34069-34070.
14. Churpek JE, Godley L. A. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood.* 2016 ; 128(14) : 1800-1813.
15. Kohlmann W, Schiffman JD. Discussing and managing hematologic germ line variants. *Blood.* 2016 ; 128(21) : 2497-2503.
16. Godley LA, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood.* 2017; 130(4): 424-432.

AFFILIATIONS

1. Hématologie, Cliniques universitaires Saint-Luc – UCL, B-1200 Bruxelles
2. Hématologie et oncologie pédiatrique, Cliniques universitaires Saint-Luc – UCL, B-1200 Bruxelles
3. CME-UZ Leuven, Hématologie, B-3000 Leuven
4. Onco-hématologie, Clinique Saint-Pierre, B-1340 Ottignies
5. Soins continus et palliatifs, Cliniques universitaires Saint-Luc – UCL, B-1200 Bruxelles
6. Hématologie CHU Dinant Mont-Godinne – UCL, B-5530 Yvoir
7. Oncologie médicale, Cliniques universitaires Saint-Luc – UCL, B-1200 Bruxelles
8. Centre de Génétique humaine- UCL, B-1200 Bruxelles ; Belgian Cancer Registry

CORRESPONDANCE

Mlle SALOMÉ DUPRIEZ

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Étudiante en 4^e master
salome.dupriez@gmail.com

Dispositifs cardiaques implantables : apport de l'imagerie médicale

Xavier Hamoir¹, Vincent Hamoir², Nathalie Pruvost², Jacques Kirsch¹

Implantable cardiac devices: contribution of medical imaging

This work sought to further clarify the contribution of medical imaging in the follow-up of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. Right after implementing these devices, chest radiography must be performed in order to precisely evaluate the position of the leads and exclude potential complications. These images constitute the basis for early and late surveillance, thereby enabling the detection of anomalies that may explain any clinical symptoms or electric troubles. CT scanner or Doppler ultrasound may assist under certain circumstances.

KEY WORDS

Implantable cardiac device, pacemaker, defibrillator, medical imaging, radiography

What is already known about the topic?

While chest X-rays are routinely performed as part of the cardiac pacemaker monitoring, there are only few medical specialists – including radiologists – able to detect any visible complications on imaging.

What does this article bring up for us?

As part of the pacemaker monitoring program, this article sought to provide a reminder on the normal and pathological semiology in conventional thoracic radiography, as well as on potential role of ultrasound and CT.

L'objectif de cet article est de préciser la contribution de l'imagerie dans le suivi des pacemakers et défibrillateurs implantables. La mise en place de ces appareils nécessite un contrôle radiographique en post-procédural immédiat afin de s'assurer du bon positionnement des sondes et de l'absence de complication. Ces images serviront de référence pour les contrôles radiographiques à moyen et long terme, permettant parfois de détecter des anomalies pouvant expliquer certains symptômes ou troubles électriques apparaissant occasionnellement lors du suivi. Il pourra être utile alors, dans certains cas, de réaliser en complément un scanner et/ou une échographie doppler.

Que savons-nous à ce propos ?

Les radiographies du thorax réalisées dans le cadre du suivi des stimulateurs cardiaques sont des examens fréquemment réalisés en routine clinique mais peu de médecins spécialistes y compris les radiologues sont capables de déceler toutes les complications visibles en imagerie.

Que nous apporte cet article ?

Dans le cadre du suivi des stimulateurs cardiaques, il rappelle la sémiologie normale et pathologique en radiographie conventionnelle du thorax et nous précise le rôle éventuel de l'échographie et du scanner

INTRODUCTION

Les indications de pose de dispositifs cardiaques implantables (pacemakers et défibrillateurs) sont de plus en plus larges ces dernières années et dès lors, très logiquement, les complications secondaires à ces implants sont rencontrées plus fréquemment. Bon nombre de ces complications sont visibles en imagerie. Notre objectif sera de décrire la plupart de ces anomalies décelables afin de contribuer à leur détection plus précoce car si les cardiologues y sont souvent confrontés, ce n'est pas le cas de la majorité des autres praticiens qui pour la plupart y sont peu familiarisés.

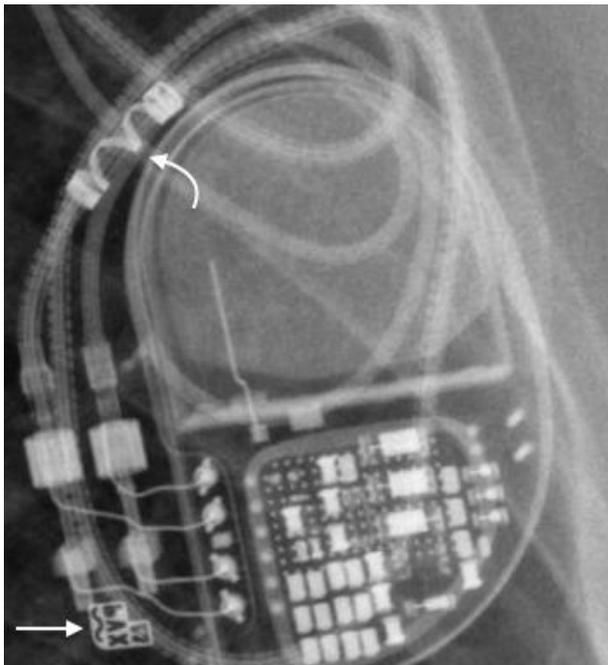
ASPECT NORMAL EN RADIOGRAPHIE DU THORAX

A) PACEMAKERS

Ils sont constitués le plus souvent d'un boîtier étanche en titane contenant un générateur d'impulsions programmable avec une batterie au lithium relié à une ou plusieurs sonde(s) qui comportent une ou plusieurs électrode(s) à leur extrémité.

Sur le boîtier du générateur, un logo radio-opaque permet d'identifier la firme de production du matériel. À proximité de ce logo, un éventuel indice radio-opaque supplémentaire confirmera ou non le caractère IRM compatible (fig.1) qui concerne la majorité des stimulateurs récents. Il est important de préciser que la réalisation d'une IRM est conditionnée non seulement à l'existence d'un boîtier compatible mais aussi à la compatibilité des sondes.

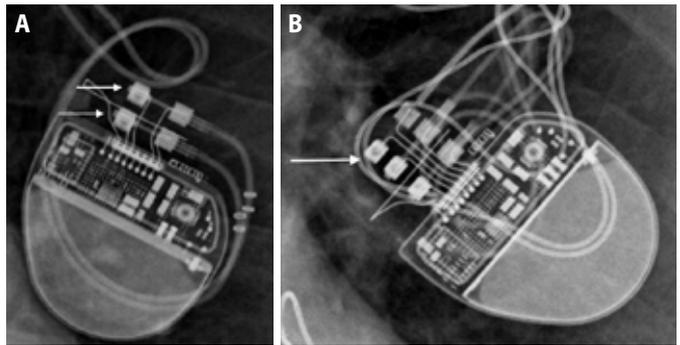
Figure 1



Agrandissement sur une radiographie du thorax de face montrant un boîtier IRM compatible attesté par le logo du constructeur (flèche droite) et une sonde IRM compatible, attestée par la spirale métallique engainant la partie proximale de cette sonde (flèche courbe).

Le générateur est habituellement placé en sous-cutané dans la fosse sous-clavière gauche. Rarement, il peut être placé dans la région sous-clavière droite, sur la ligne axillaire, en sous-mammaire ou profondément sous le muscle grand pectoral (1).

Figure 2



Agrandissements d'une radiographie du thorax de face centrés sur des boîtiers de pacemakers.

- A : deux broches (flèches) sont correctement engagées dans le boîtier : elles dépassent de quelques millimètres vers la droite le plot de branchement le plus interne.
- B : la broche de la sonde la plus craniale n'est pas suffisamment engagée (flèche) car elle ne dépasse pas le plot.

Une ou plusieurs sondes sont branchées sur le générateur dans un bloc de connexion via une broche de connexion (*terminal connector pin*) avec un engagement qui peut être vérifié en radiographie conventionnelle (fig.2).

Les sondes IRM compatibles comportent un indice radio-opaque dans leur portion proximale près du boîtier (fig.1).

Les sondes pénètrent dans la circulation veineuse via la veine sous-clavière ou plus rarement la veine céphalique ou la veine jugulaire.

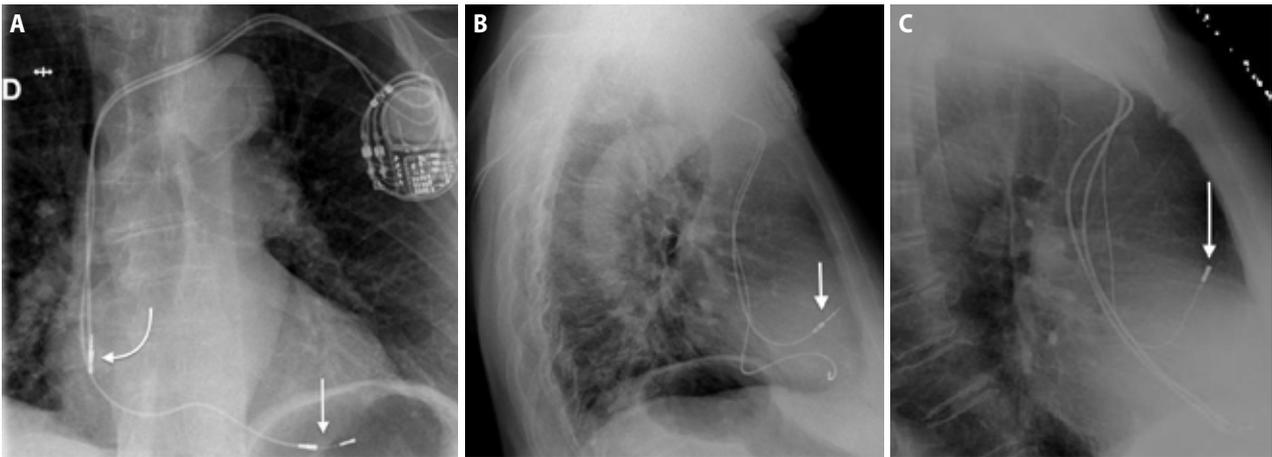
Très rarement, il n'y a pas d'abord veineux mais les sondes sont accrochées directement sur l'épicaire après sternotomie ou mini-thoracotomie.

Les sondes seront fixées à la paroi du cœur de manière passive ou active.

Quand la fixation est passive, elle sera radio-transparente (ancrage aux trabécules cardiaques par des dents, hélices, ailettes ou structures coniques avec installation d'une fibrose en six à douze semaines). Lorsque la fixation est active, elle sera radio-opaque et bien reconnaissable en radiographie standard par vissage hélicoïdal pénétrant le myocarde (2).

Les électrodes sont le plus souvent bipolaires (fig.3) et on reconnaît sur les radiographies deux pièces métalliques situées sur la portion intracardiaque de la sonde constituant 2 pôles séparés d'une distance maximale de 20 mm l'un de l'autre, le pôle proximal constituant l'anode (pôle positif) d'aspect variable, parfois en forme de bague de faible épaisseur et le pôle distal (à l'extrémité de la sonde) formant la cathode (pôle négatif). Plus rarement la sonde est unipolaire avec une électrode métallique à l'extrémité de la sonde constituant la cathode, le boîtier faisant alors fonction d'anode (fig.3).

Figure 3

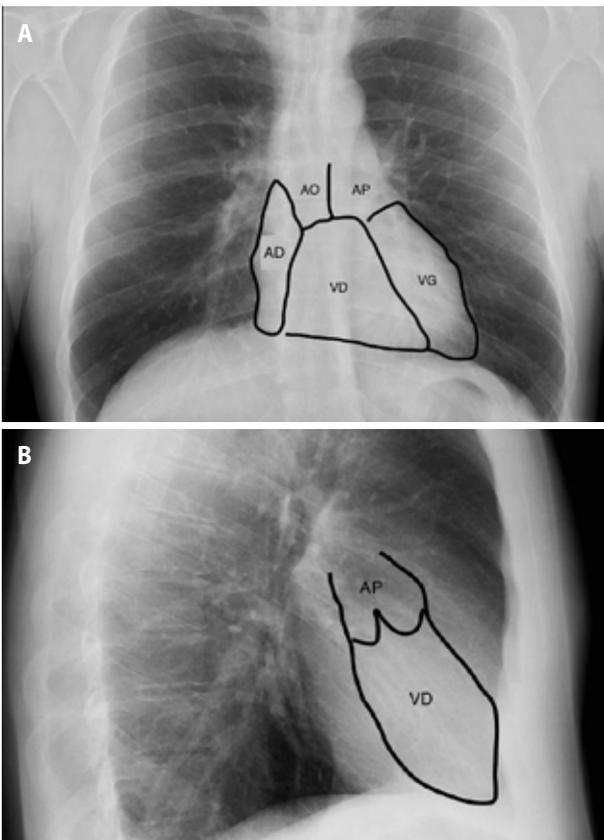


Radiographies du thorax montrant les deux types d'électrodes.

A : cliché de face montrant une sonde à électrode bipolaire (flèche droite) dans le ventricule droit et une sonde auriculaire droite dont on ne peut préciser le caractère uni ou bipolaire de l'électrode vu la superposition possible de deux poles (flèche courbe). B : chez le même patient, sur le cliché de profil, confirmation du caractère bipolaire de la sonde auriculaire droite (flèche) avec une bague métallique proximale un peu différente de la sonde ventriculaire.

C : chez un autre patient, cliché de profil montrant une électrode unipolaire à l'extrémité de la sonde auriculaire (flèche).

Figure 4



Anatomie cardiaque sur des radiographies thoraciques.

A : cliché radiographique de face montrant l'aorte (AO), l'artère pulmonaire (AP), l'atrium droit (AD), le ventricule droit (VD), et le ventricule gauche (VG).

B : cliché radiographique de profil montrant le ventricule droit (VD) et l'artère pulmonaire (AP).

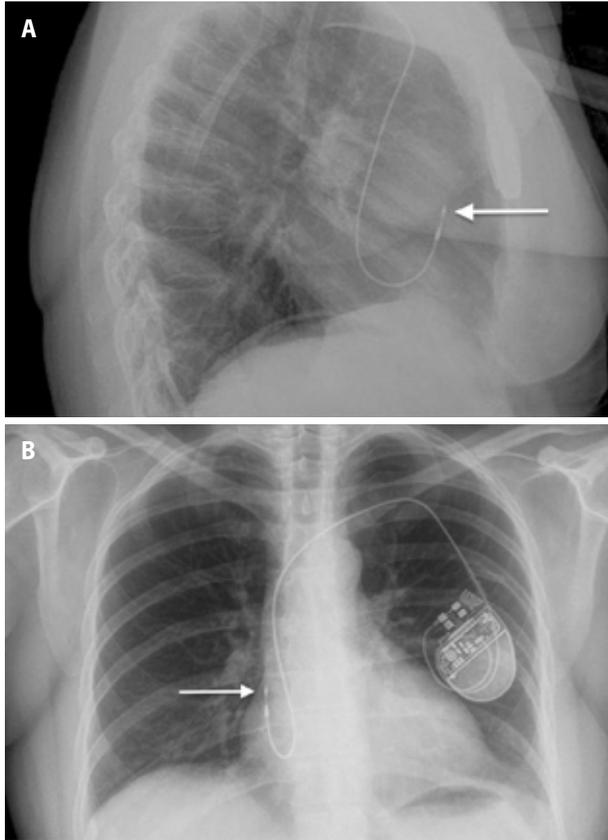
Reconnaître sur les radiographies standard les différentes structures anatomiques cardiaques permettra de vérifier le positionnement correct du matériel (fig.4).

Plusieurs configurations peuvent exister dont voici les principales.

- La première correspond à une sonde de stimulation intracardiaque unique placée au niveau de l'atrium droit (exceptionnellement dans certaines dysfonctions sinusales) ou plus fréquemment dans le ventricule droit (en particulier dans le cas de fibrillation auriculaire permanente acceptée avec conduction auriculo-ventriculaire très ralentie).

- En cas de sonde unique atriale, localisée dans l'auricule droit, site de prédilection (fig.5), la radiographie du thorax montrera classiquement sur le cliché de profil un trajet en forme de « J », l'extrémité de la sonde pointant vers le haut et l'avant dans la partie supérieure de la silhouette cardiaque. Sur le cliché de face, l'angle de courbure de la sonde paraîtra plus aigu, avec une extrémité qui pointe vers le haut à gauche ou à droite ou parfois se superposera à la composante plus proximale de la sonde (3). Elle présentera classiquement un mouvement d'essuie-glace en scopie de face. Il faut noter que les sondes atriales ne présentent pas toujours une forme classique en « J » mais parfois un aspect de « L » ou intermédiaire. Elles peuvent même occasionnellement être presque droites sans être décrochées (en ce qui concerne les sondes à fixation active). Une telle position doit toutefois être signalée au cardiologue.

Figure 5



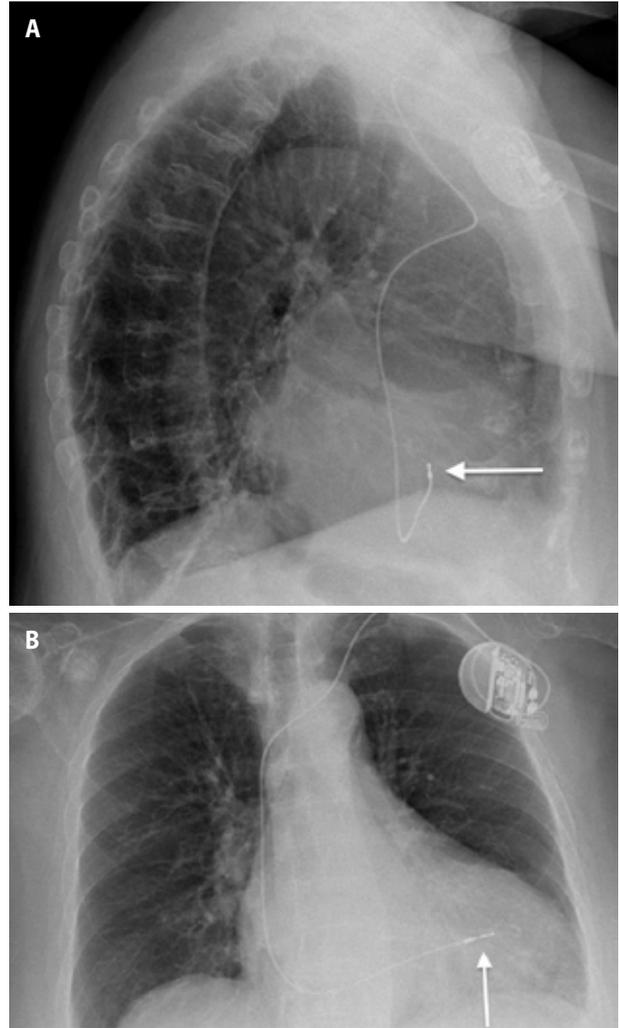
Clichés radiographiques montrant une sonde auriculaire unique correctement placée dans l'auricule droit.

- A: cliché de profil montrant une courbure en "J" de la sonde dont l'extrémité pointe vers le haut et l'avant (flèche).
- B: cliché de face montrant une des projections possibles de l'extrémité de la sonde à droite de la portion descendante de la sonde (flèche).

– En cas de sonde unique ventriculaire droite positionnée le plus souvent au niveau apical (fig.6), la radiographie du thorax montrera sur le cliché de profil une sonde se projetant dans la partie inférieure de la silhouette cardiaque avec une extrémité qui pointe en avant et sur le cliché de face une extrémité placée dans la partie inférieure gauche (apex ventriculaire droit) du cœur, à gauche de la colonne vertébrale. Rarement, si l'apex du ventricule droit ne convient pas, la sonde sera placée dans la chambre de chasse du ventricule droit ou fixée au niveau du septum interventriculaire (fig.7).

- La deuxième configuration, la plus fréquente, correspond à la stimulation bicamérale (pacemaker double chambre) avec la présence de 2 sondes d'électrostimulation, l'une placée dans le ventricule droit et l'autre placée dans l'atrium droit (en cas de bloc auriculo-ventriculaire de haut degré ou de maladie du sinus avec présence ou risque d'un tel bloc).

Figure 6

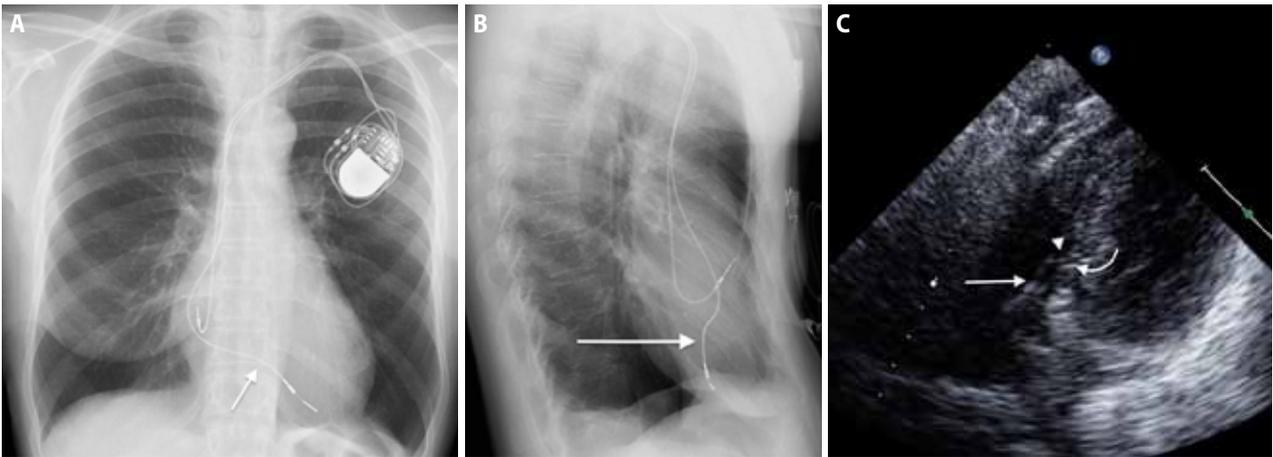


Clichés radiographiques montrant une sonde ventriculaire unique correctement placée.

- A: cliché de profil montrant une extrémité qui pointe vers le haut et l'avant (flèche).
- B: cliché de face montrant une extrémité qui pointe à gauche à distance de la ligne médiane au niveau de l'apex du ventricule droit (flèche).

- Le troisième cas de figure appelé resynchronisation ventriculaire fait appel à une stimulation biventriculaire qui correspond au placement d'une sonde supplémentaire placée le plus souvent par voie veineuse (via le sinus coronaire) au contact de la surface externe du ventricule gauche. En cas d'association d'une telle stimulation à une stimulation atriale, on obtient ainsi un pacemaker triple chambre. La sonde ventriculaire gauche permet de resynchroniser les ventricules en cas d'insuffisance cardiaque avec asynchronisme (en particulier en cas de bloc de branche gauche complet avec QRS très élargi). Sur le cliché de face, la sonde se projette sur l'atrium droit et franchit plus distalement la ligne

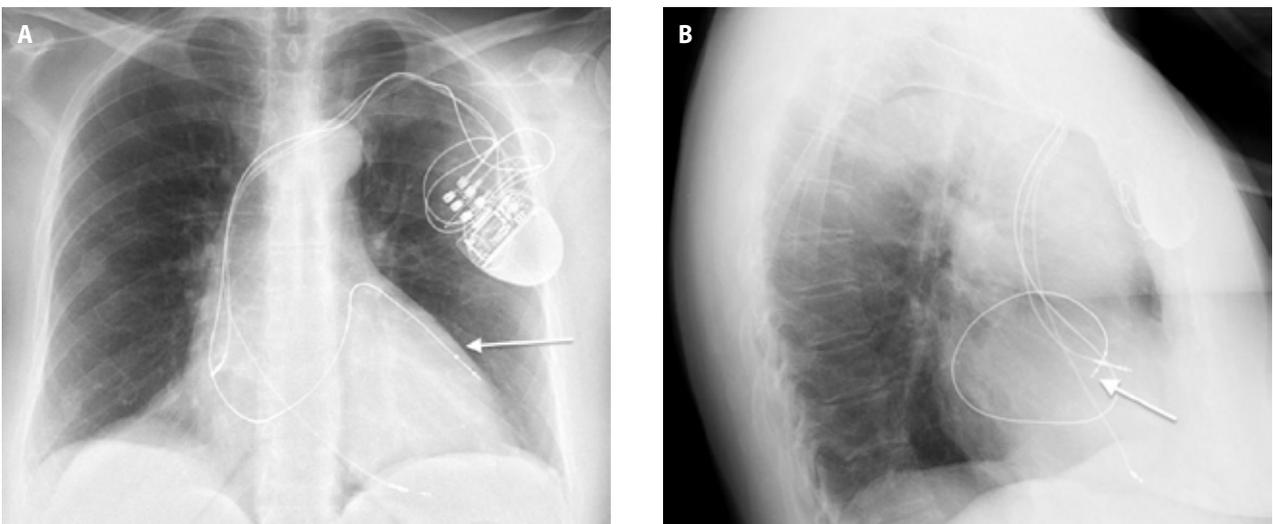
Figure 7



Radiographies du thorax et échographie montrant un patient porteur d'une sonde auriculaire droite et d'une sonde ventriculaire droite.

- A : sur le cliché de face, la sonde ventriculaire a un trajet un peu sinueux intracardiaque convexe vers le haut (flèche).
- B : sur le cliché de profil, on remarque dans le cœur un trajet inhabituel serpigneux avec une coudure et un court segment à direction postérieure suivi d'un segment à direction verticale inférieure de la sonde dont l'extrémité distale pointe vers le bas assez loin du bord antérieur du thorax (flèche) : elle correspond à une fixation distale au septum interventriculaire.
- C : l'échographie cardiaque montre la sonde ventriculaire droite (flèche) dont l'extrémité (pointe de flèche) est accolée au septum interventriculaire (flèche courbe).

Figure 8



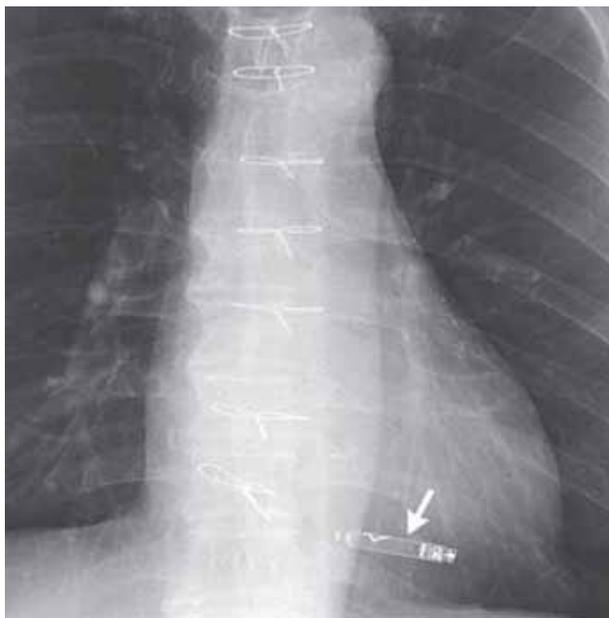
médiane vers la gauche avec un trajet serpigneux se terminant en regard de la partie supérieure ou moyenne du ventricule gauche correspondant à une veine épicaudale latérale ou postérolatérale (fig.8). De profil, elle a un trajet à direction antéro-postérieure pointant vers l'arrière dans la partie postérieure de l'ombre cardiaque.

Rarement, les sondes de resynchronisation seront épicaudales, placées directement par thoracotomie, dans des situations bien particulières comme par exemple en cas de malformation anatomique congénitale ne permettant pas l'abord habituel (4). Il faut toutefois signaler que le développement de la

Radiographies du thorax montrant en plus d'une sonde auriculaire droite et d'une sonde ventriculaire droite bien placées, la présence d'une sonde ventriculaire gauche correctement placée.

- A : cliché de face montrant une extrémité qui pointe à gauche de la ligne médiane dans la partie moyenne du cœur (flèche) après un trajet serpigneux.
- B : cliché de profil montrant une extrémité qui pointe vers l'arrière.

Figure 9



Cliché radiographique de face montrant un pacemaker à chambre unique sans sonde (flèche) appelé leadless cardiac pacemaker (LCP) placé dans le ventricule droit.

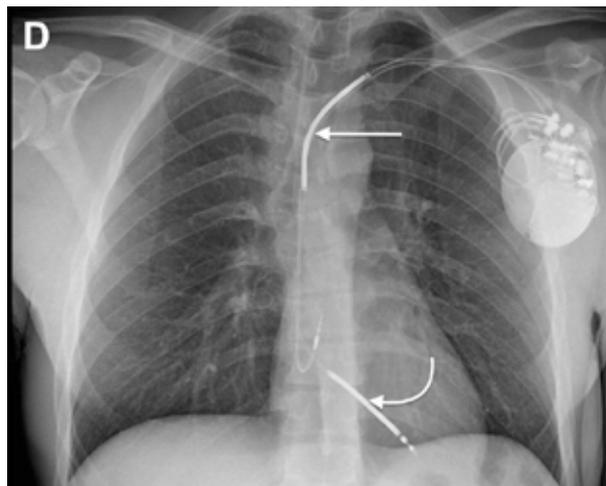
mini-thoracotomie permet actuellement un abord chirurgical plus fréquent pour la fixation épicaudique de la sonde ventriculaire gauche et cette technique n'est plus seulement réservée aux situations où l'abord endocavitaire s'avère irréalisable.

- Il existe depuis peu des pacemakers à chambre unique sans sonde appelés *leadless cardiac pacemakers* (LCP), largués et fixés dans le ventricule droit par voie veineuse fémorale (fig.9). Ils sont radio-opaques et ont une forme de cylindre de quelques centimètres de long (similaires aux piles AAA). Ils permettent de s'affranchir du maillon le plus faible de la stimulation que constitue la sonde endocavitaire (5).

B) DÉFIBRILLATEURS IMPLANTABLES

Ces dispositifs permettent d'appliquer une thérapie électrique correspondant soit à une stimulation rapide soit à un choc électrique ce qui nécessite une quantité d'énergie nettement plus importante qu'en cas de simple stimulation. Ils s'enclenchent en cas de détection d'une arythmie ventriculaire importante souvent potentiellement létale. Ils sont constitués d'un boîtier plus large que celui des pacemakers. Ils comportent le plus souvent une sonde placée par voie veineuse comme les pacemakers aboutissant dans le ventricule droit avec un trajet similaire aux sondes ventriculaires droites des pacemakers. Cette sonde est facilement reconnaissable en radiographie conventionnelle car elle comporte une ou deux bobines de choc ou *shock coils* se traduisant par

Figure 10

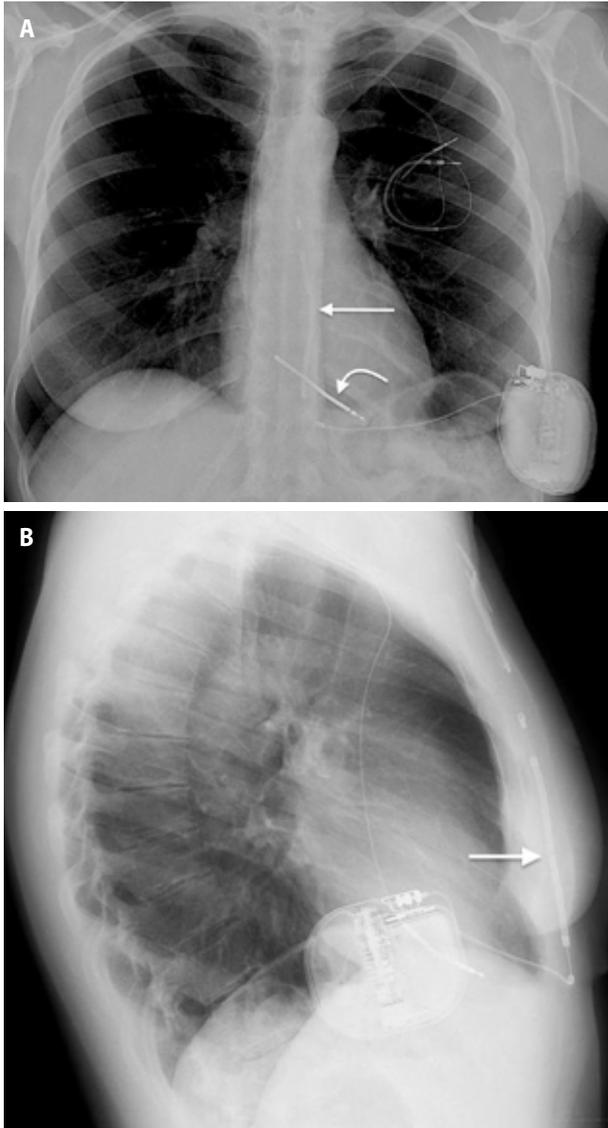


Cliché radiographique de face d'un défibrillateur cardiaque implantable avec une sonde comportant deux bobines de choc (*shock coils*) reconnues par un épaississement circouférentiel de densité métallique sur une longueur de plusieurs centimètres et placées d'une part à la jonction tronc veineux brachio-céphalique gauche-veine cave supérieure (flèche droite) et d'autre part dans le ventricule droit (flèche courbe).

un épaississement circouférentiel de densité métallique sur une longueur de plusieurs centimètres. Ces bobines sont placées d'une part à la jonction tronc veineux brachio-céphalique gauche-veine cave et d'autre part dans le ventricule droit (fig.10). Les défibrillateurs peuvent être associés à une simple possibilité de stimulation ventriculaire droite via le coil ou à une possibilité de stimulation bicamérale ou même à une resynchronisation biventriculaire.

Depuis peu existent des défibrillateurs sous-cutanés sans sonde endocavitaire qui ne nécessitent dès lors pas d'abord veineux mais qui ne permettent pas non plus de stimulation, si nécessaire (6). La sonde utilisée pour la défibrillation est tunnelisée au niveau sous-cutané entre la loge du boîtier au niveau axillaire et une petite incision réalisée au niveau de l'appendice xyphoïde. Elle est ensuite tunnelisée à partir de ce niveau, verticalement en parasternal gauche. On reconnaît la sonde radio-opaque sous-cutanée avec son coil, à gauche de la ligne médiane thoracique, tandis que le boîtier est implanté sur la ligne axillaire moyenne gauche, le plus souvent en sous-cutané. Lorsqu'une sonde de défibrillateur placée classiquement par voie veineuse est défectueuse, on peut implanter ce nouveau type de dispositif à sonde sous-cutanée tout en laissant l'ancienne sonde endocavitaire dysfonctionnelle en place mais débranchée (fig.11).

Figure 11



Radiographies du thorax chez un patient porteur d'une ancienne sonde de défibrillation défectueuse laissée en place et d'un nouveau défibrillateur avec sa sonde sous-cutanée.

A : sur le cliché de face, on visualise le coil du défibrillateur sous-cutané avec un axe vertical en paramédian gauche (flèche) et l'ancienne sonde de défibrillation non fonctionnelle (flèche courbe).

B : sur le cliché de profil, on visualise le coil du défibrillateur en sous-cutané antérieur (flèche).

COMPLICATIONS

A) PRÉCOCES

Elles sont peropératoires immédiates ou surviennent plus tardivement mais endéans le premier mois qui suit l'intervention.

La complication la plus fréquente (7) est le mauvais branchement de la broche de connexion de la sonde au bloc de connexion du boîtier (fig.2).

Le pneumothorax, peu fréquent (environ 1%), est lié à la ponction de la veine sous-clavière et n'est pas toujours suspecté cliniquement car il est le plus souvent peu important (moins de deux espaces intercostaux) et relativement bien toléré ne nécessitant qu'une surveillance clinique et radiologique conventionnelle. Il est rarement important et doit être drainé puis contrôlé par radiographie du thorax.

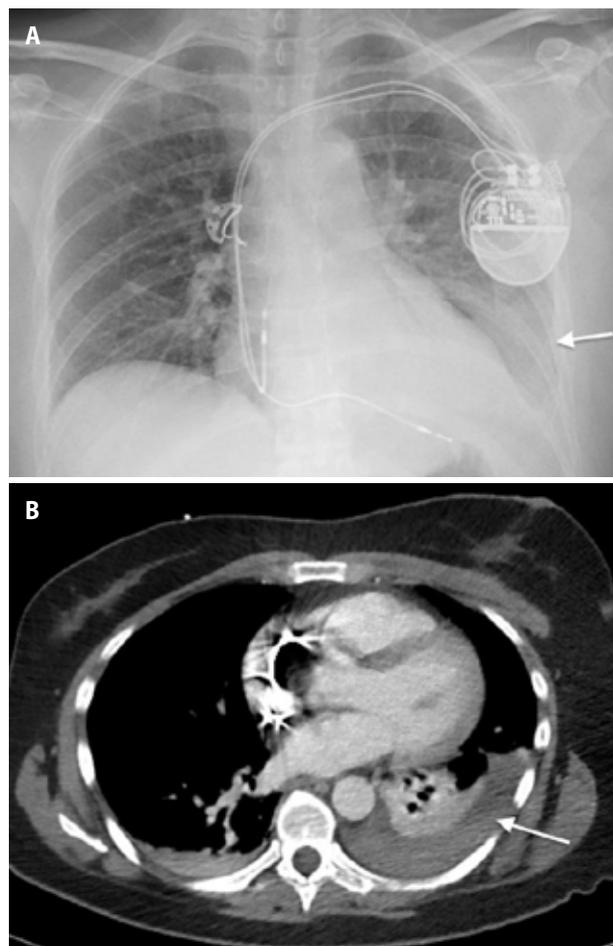
Les déplacements de sonde (dans 5 à 10 % des cas et rarement pour la sonde du ventricule droit) ne seront détectés en radiographie conventionnelle que s'ils sont suffisamment importants. Il existe en effet des petits déplacements non perceptibles en radiographie mais qui sont suspectés par un dysfonctionnement électrique constaté lors du contrôle systématique effectué par le cardiologue (en particulier un défaut ou une élévation du seuil de stimulation ou encore une mauvaise détection).

Un traumatisme vasculaire par erreur de ponction veineuse ou un traumatisme intracardiaque peuvent aboutir en peropératoire ou quelques jours après l'intervention à un épanchement hémétique péricardique et plus rarement pleural reconnu en échographie ou en radiographie conventionnelle et confirmé en scanner (fig.12). S'il y a perforation myocardique transfixiante, situation devenue très rare et qui survient le plus souvent précocement, la sonde pourra se projeter en dehors de la silhouette cardiaque sur les clichés radiographiques conventionnels et une échographie cardiaque ou un scanner (idéalement avec synchronisation à l'ECG) réalisé dans la foulée, confirmera la position de l'extrémité de la sonde dans la graisse épicaudique: dépassement en dehors de la paroi cardiaque de plus de 3mm (7). Notons cependant que l'électrode génère des artefacts métalliques importants ce qui rend difficile l'évaluation exacte de sa position : il est recommandé d'élargir le fenêtrage de visualisation des images aux alentours de 1200 UH afin de réduire ces artefacts (8). Les perforations sont à peu près cinq à six fois plus fréquentes avec les sondes de défibrillateur (0,6 à 5,2%) qu'avec les électrodes des pacemakers (8).

Parfois la sonde pourra migrer plus loin dans la plèvre ou même jusqu'en sous-cutané. Le site privilégié de ce type de complication est l'apex du ventricule droit qui est le plus fragile (fig.13). Le seuil de stimulation sera augmenté lors du contrôle cardiologique ce qui entrainera la réalisation d'examen complémentaires.

Le mauvais positionnement des sondes sera souvent bien visible en radiographie conventionnelle : trajet inhabituel.

Figure 12



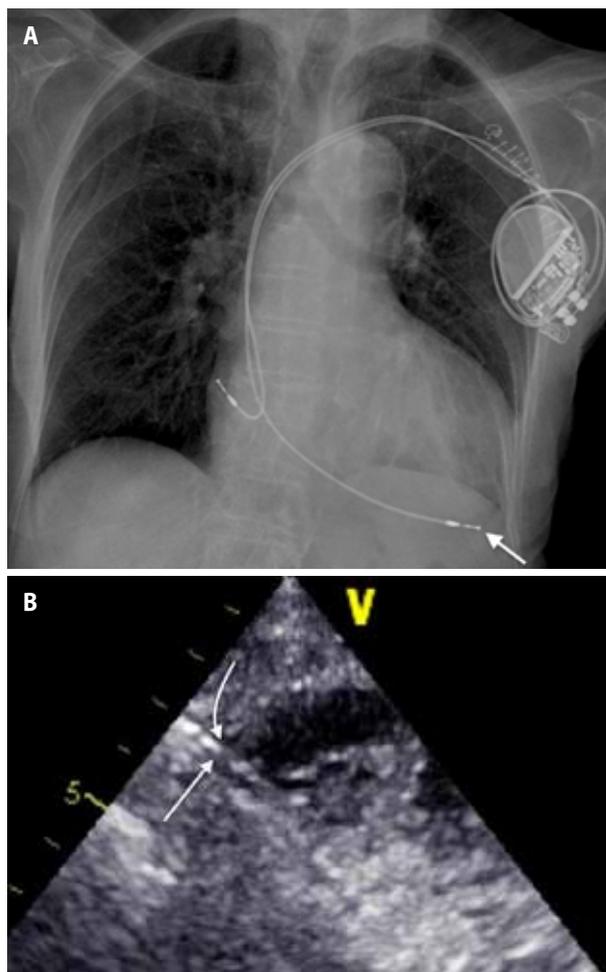
Patiente chez qui on a réalisé une imagerie immédiatement après l'implantation d'un pacemaker double chambre avec lors de la procédure une perforation de la veine sous-clavière gauche.

- A : la radiographie du thorax de face montre un voile opaque du champ pulmonaire inférieur gauche (flèche).
B : le scanner avec injection montre un épanchement pleural spontanément hyperdense compatible avec un épanchement hémattique (flèche).

- Par exemple une sonde ventriculaire droite qui n'aboutit pas à l'apex du ventricule droit mais dans la chambre de chasse du ventricule droit montrera une courbure anormale vers le haut de sa portion distale, pointant vers le haut sur les radiographies de face et de profil (7).

- Rarement, une sonde destinée au ventricule droit passera de l'atrium droit à l'atrium gauche via un foramen ovale perméable puis dans le ventricule gauche via la valve mitrale : le trajet sera modifié avec en distalité un segment, parfois court, de la sonde qui prendra une direction plus ou moins marquée vers l'arrière. L'ECG montrera un aspect de bloc de branche droit lors de la stimulation ventriculaire. L'échographie cardiaque ou le scanner confirmeront (fig.14) le positionnement inadéquat (9).

Figure 13

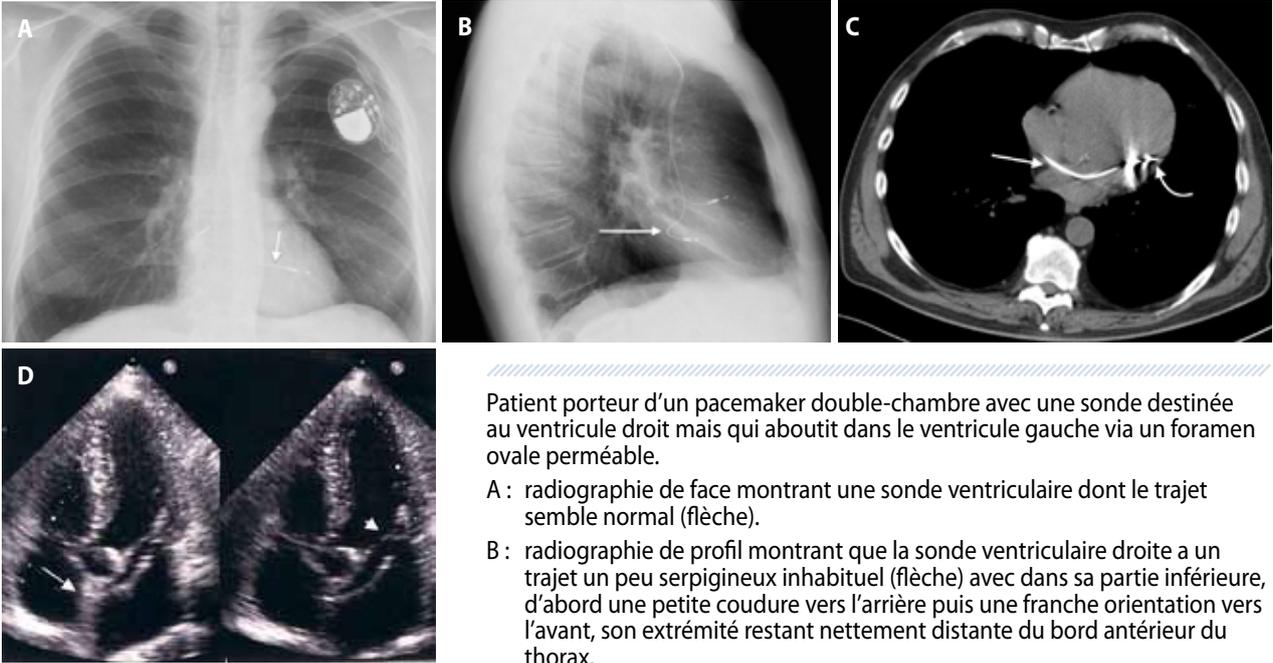


Patient porteur d'une sonde destinée au ventricule droit ayant perforé l'apex de ce même ventricule.

- A : radiographie du thorax de face montrant une sonde dont l'extrémité dépasse de quelques mm la silhouette cardiaque (flèche).
B : échographie cardiaque, réalisée car le seuil de stimulation était augmenté, montrant la sonde (flèche) dépassant la paroi du ventricule droit (flèche courbe) de quelques millimètres confirmant la perforation myocardique.

- Encore plus rarement, une sonde qui était destinée au ventricule droit sera positionnée dans une veine cardiaque moyenne (également appelée la veine interventriculaire postérieure) qui s'abouche dans le sinus coronaire aboutissant à l'atrium droit: le trajet de la sonde pourra paraître normal en radiographie (fig.15) et l'anomalie sera parfois suspectée lors du contrôle effectué par le cardiologue avec à l'ECG un aspect de bloc de branche droit en cas de stimulation du ventricule gauche. Néanmoins, le trajet de la sonde sera parfois inhabituel avec une incidence de profil montrant une direction vers l'arrière et un trajet non rectiligne plus ou moins serpiginieux (10). L'échographie cardiaque ou le scanner (idéalement avec synchronisation cardiaque) confirmeront le diagnostic.

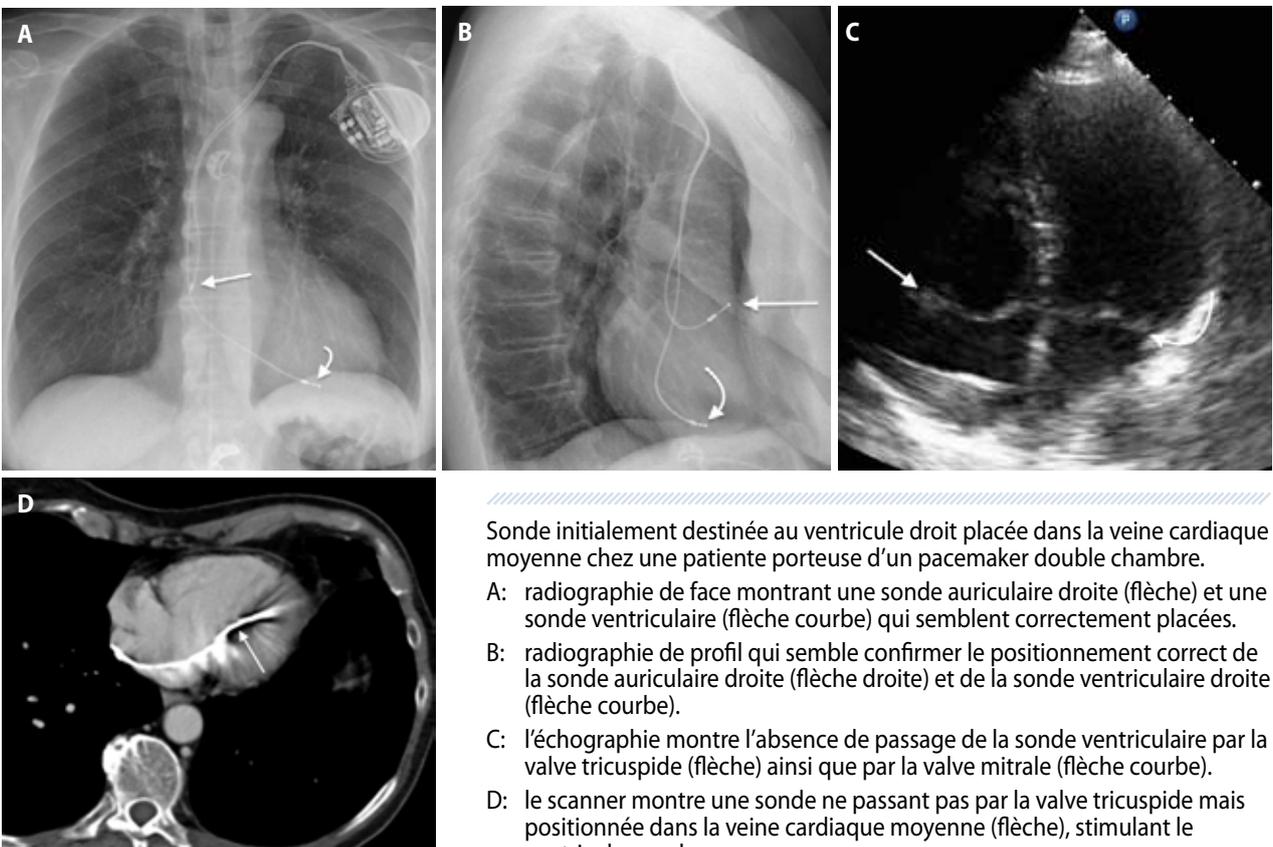
Figure 14



Patient porteur d'un pacemaker double-chambre avec une sonde destinée au ventricule droit mais qui aboutit dans le ventricule gauche via un foramen ovale perméable.

- A : radiographie de face montrant une sonde ventriculaire dont le trajet semble normal (flèche).
- B : radiographie de profil montrant que la sonde ventriculaire droite a un trajet un peu serpiginieux inhabituel (flèche) avec dans sa partie inférieure, d'abord une petite coudure vers l'arrière puis une franche orientation vers l'avant, son extrémité restant nettement distante du bord antérieur du thorax.
- C : un scanner thoracique montre une sonde qui franchit le septum interauriculaire (flèche droite) au niveau d'un foramen ovale perméable, pénétrant dans l'atrium gauche, franchissant la valve mitrale et aboutissant dans le ventricule gauche (flèche courbe).
- D : en échographie, la sonde ventriculaire passe de l'atrium droit à l'atrium gauche en franchissant la cloison interauriculaire au niveau du foramen ovale (flèche) puis elle pénètre dans le ventricule gauche en franchissant la valve mitrale (tête de flèche).

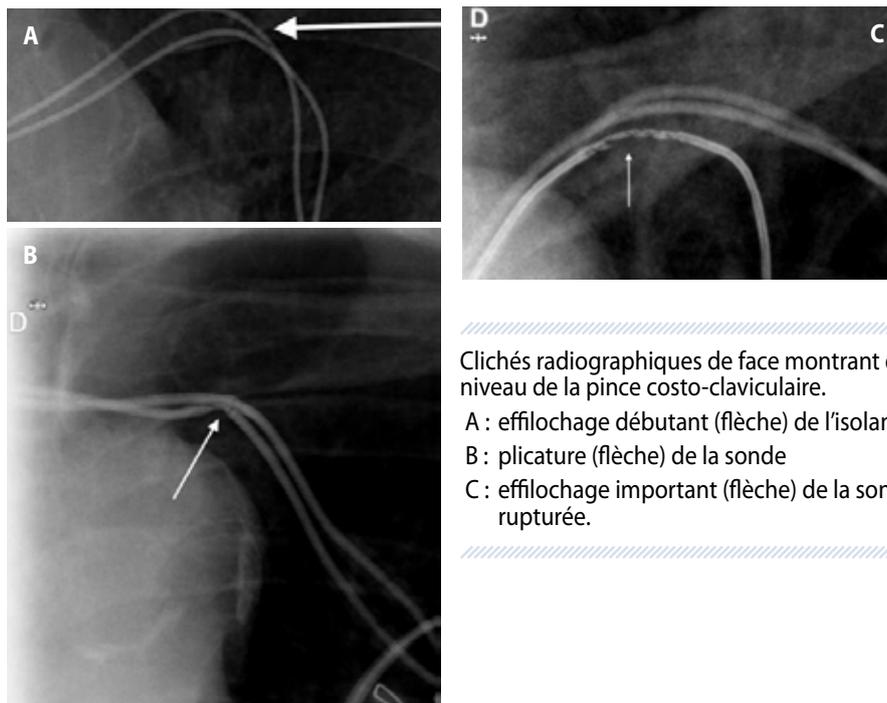
Figure 15



Sonde initialement destinée au ventricule droit placée dans la veine cardiaque moyenne chez une patiente porteuse d'un pacemaker double chambre.

- A : radiographie de face montrant une sonde auriculaire droite (flèche) et une sonde ventriculaire (flèche courbe) qui semblent correctement placées.
- B : radiographie de profil qui semble confirmer le positionnement correct de la sonde auriculaire droite (flèche droite) et de la sonde ventriculaire droite (flèche courbe).
- C : l'échographie montre l'absence de passage de la sonde ventriculaire par la valve tricuspide (flèche) ainsi que par la valve mitrale (flèche courbe).
- D : le scanner montre une sonde ne passant pas par la valve tricuspide mais positionnée dans la veine cardiaque moyenne (flèche), stimulant le ventricule gauche.

Figure 16



Clichés radiographiques de face montrant des lésions tardives des sondes au niveau de la pince costo-claviculaire.

A : effilochage débutant (flèche) de l'isolant de la sonde.

B : plicature (flèche) de la sonde

C : effilochage important (flèche) de la sonde qui est presque complètement rompue.

L'existence d'une poche d'air (*dry pocket*) dans les tissus sous-cutanés entourant le boîtier, pouvant interrompre la stimulation (si celle-ci est configurée en mode unipolaire), sera bien visible en radiographie standard (7) et nécessitera une stimulation réglée en mode bipolaire.

La dissection de l'ostium du sinus coronaire peut se rencontrer lorsqu'on tente de positionner une sonde de stimulation ventriculaire gauche endocavitaires via le sinus coronaire pour resynchronisation. La procédure sera immédiatement stoppée et le rôle de l'imagerie sera de s'assurer, un mois plus tard par angioscanner avec technique de synchronisation cardiaque, de l'absence de sténose du sinus coronaire afin de permettre une nouvelle tentative de placement.

B) TARDIVES

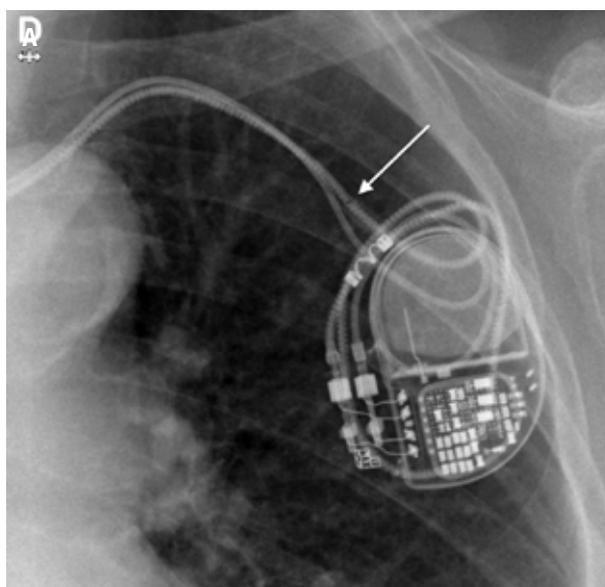
Elles surviennent au-delà d'un mois après l'intervention

L'isolant des sondes peut être endommagé avant leur pénétration dans le système veineux dans leur trajet entre la clavicule et la première côte par les structures anatomiques comprenant notamment le ligament costo-claviculaire et le muscle sous-clavier. Il s'agit du syndrome de la pince costo-claviculaire (11-12).

En radiographie conventionnelle, on verra un effilochage de la sonde pouvant aller jusqu'à la rupture complète ou un pincement avec une plicature de la sonde (fig.16).

Moins fréquemment, l'isolant peut aussi être endommagé dans la portion proximale de la sonde un peu au-dessus du boîtier si le système de fixation (radiotransparent) de la sonde à la paroi est trop serré (fig.17).

Figure 17



Agrandissement sur un cliché radiographique de face montrant une rupture proximale (flèche) de la sonde causée par un système de fixation pariétale (radiotransparent) trop serré.

Les déplacements de sonde (fig.18) sont beaucoup plus rares au-delà de six semaines après l'implantation.

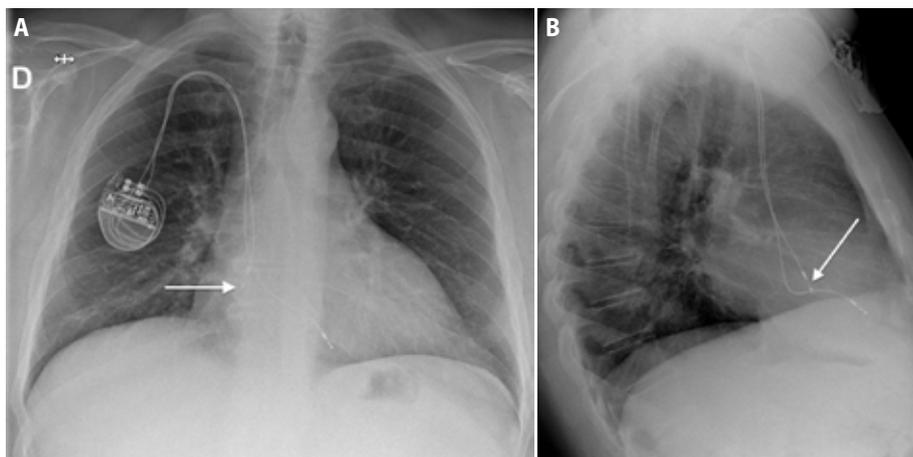
Les perforations cardiaques peuvent rarement survenir tardivement et le diagnostic est souvent fait lors d'un contrôle réalisé à partir de six mois après le placement du matériel (8).

Dans le syndrome de Twiddler, le patient mobilise lui-même, consciemment ou non, le boîtier en le faisant tourner sur lui-même ce qui aboutit à une déconnexion des sondes bien visible en radiographie conventionnelle (6-7).

La thrombose veineuse est fréquente (veine sous-clavière, tronc veineux brachio-céphalique et moins souvent la veine cave supérieure) mais dans la plupart des cas asymptomatique. Rarement, la symptomatologie sera franche avec syndrome cave supérieur (13). Le diagnostic sera confirmé par l'écho-doppler et surtout l'angioscanner (fig.19).

L'infection du matériel (moins de 1%) pourra s'accompagner de végétations au niveau des sondes et/ou ailleurs en endocavitaire, en particulier au niveau de la valve tricuspide, ce qui pourra être observé par le cardiologue en échographie transthoracique et surtout transoesophagienne.

Figure 18

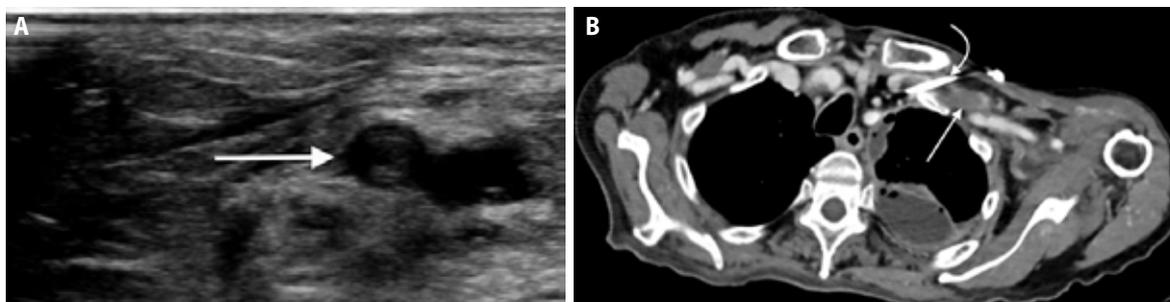


Radiographies du thorax montrant un patient porteur d'un pacemaker double-chambre avec une sonde auriculaire droite et une sonde ventriculaire droite. La sonde auriculaire droite s'est décrochée (déplacement) de l'auricule droit et flotte dans l'atrium droit.

A : sur le cliché de face, l'extrémité de la sonde pointe vers le bas sans courbure préalable (flèche).

B : sur le cliché de profil, on ne retrouve pas la courbure en "J" typique mais une extrémité de la sonde bien droite à direction inférieure verticale (flèche).

Figure 19



Thrombose aiguë de la veine sous-clavière gauche au contact d'une sonde de pacemaker.

A: image échographique montrant en incidence perpendiculaire transversale par rapport au grand axe du vaisseau une thrombose aiguë (flèche) dans la veine sous-clavière gauche.

B: coupe transversale dans le plan d'acquisition de l'angio-scanner confirmant la thrombose aiguë de la veine sous-clavière gauche (flèche droite) au contact de la sonde (flèche courbe) du pacemaker.

SUIVI PAR IMAGERIE

En routine, le suivi par imagerie sera le suivant.

- Le jour même de la procédure un examen radiographique conventionnel du thorax devra être réalisé comprenant impérativement une incidence de face et une incidence de profil.

- Cet examen sera répété quatre à six semaines après l'implantation et ensuite dans la phase de maintenance tous les six à douze mois.

- Les autres examens d'imagerie (échographie, scanner) ne seront réalisés éventuellement qu'en cas de suspicion

de complication sur base clinique ou électrique et si la simple radiographie du thorax s'avère insuffisamment contributive.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Sur les radiographies du thorax réalisées de façon systématique de face et de profil, on vérifiera le positionnement et l'intégrité des sondes dans les cavités cardiaques, leur branchement correct au boîtier ainsi que l'absence de pneumothorax ou d'hémithorax. Les autres examens d'imagerie seront prescrits en cas de suspicion de complication particulière.

RÉFÉRENCES

1. Burney K, Burchard F, Papouchado M, Wilde P. Cardiac pacing systems and implantable cardiac defibrillators (ICDs) : a radiological perspective of equipment, anatomy and complications. *Clin Radiol.* 2004;59:699-708.
2. Costelloe CM, Murphy WA Jr, Gladish GW, Rozner MA. Radiography of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199:1252-1258.
3. Hertzberg BS, Chjiles C, Ravin CE. Right atrial appendage pacing : radiographic considerations. *AJR.* 1985;145:31-33
4. Reddy VY, Knops RE, Sperzel J, Miller MA, Petru J, Simon J *et al.* Permanent leadless cardiac pacing : Results of the LEADLESS trial. *Circulation.* 2014;129:1466-1471.
5. Reynolds D, Duray GZ, Razali O, Soejima K, Neuzil P, Zhang S *et al.* A leadless intracardiac transcatheter pacing system. *N Engl J Med.* 2016 ;374 :533-541.
6. Torres-Ayala SC, Santacana-Laffitte G, Maldonado J. Radiography of cardiac conduction devices : a pictorial review of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. *J Clin Imaging Sci.* 2014;4:74.
7. Aguilera AL, Volokhina YV, Fisher KL. Radiography of cardiac conduction devices : A comprehensive review. *Radiographics.* 2011;31:1669-1682.
8. Kirchgessner T, Ghaye B, Marchandise S, Le Polain de Waroux JB, Coche E. Iatrogenic cardiac perforation due to pacing lead displacement: Imaging findings. *Diagn Interv Imaging.* 2016;97 (2):233-238.
9. Hamoir V, Hamoir X, Kirsch J. Particular location of a cardiac pacemaker lead. *JBR-BTR.* 2011; 94(6):352.
10. Solnon A, Daubert JC. Complications des stimulateurs cardiaques. In : *EMC :1-7 (11-036-F-30)*, Elsevier Masson SAS, Issy-les -Moulineaux, 2010.
11. Femenia F, Diez JC, Arce M, Baranchuk A. Subclavian crush syndrome : a cause of pacemaker lead fracture. *Cardiovasc J Afr.* 2011;22:201-202.
12. Mirza B, Vanek VW, Kupensky DT. Pinch-off syndrome : case report and collective review of the littérature. *Am Surg.* 2004;70:635-644.
13. Hamoir V, Bazi A, De Plaen JL. Syndrome Veine Cave Supérieure et électrostimulateur cardiaque. *Acta Clinica Belgica.* 1982;37 (6): 383-385.

AFFILIATIONS

1. Imagerie Médicale

2. Cardiologie

Centre Hospitalier de Wallonie Picarde, Avenue Delmée 9, B7500 Tournai, Belgique

CORRESPONDANCE

Dr. XAVIER HAMOIR

Centre Hospitalier de Wallonie Picarde
Imagerie Médicale
Avenue Delmée 9
B-7500 Tournai, Belgique

Attitudes et croyances des soignants belges dans le domaine de la lombalgie

Amandine Poulain¹, Marijke Leysen^{2,3}, Nathalie Roussel², Anne Berquin⁴

Attitudes and beliefs of Belgian caregivers concerning low back pain

Background: Health care practitioners' attitudes and beliefs concerning low back pain (LBP) have been reported to influence their patients' prognosis. No specific information is available concerning Belgian caregivers.

Methods: Validated questionnaires were filled in by 98 participants, such as physiotherapists, occupational therapists, and nurses, prior to attending educational programs about LBP.

Results: Biomedical attitudes and beliefs are widely prevalent in Belgium, even among participants claiming to understand the guidelines, with median scores on the biomedical and psychosocial scales of the Health Care Providers' Pain and Impairment Relationship Scale and of the Pain Attitudes and Beliefs Scale for Physiotherapists of 31, 35, and 50, respectively.

Discussion: This study highlights the need of continuous education on biopsychosocial management of LBP patients.

KEY WORDS

Low back pain, prevention, yellow flags

Contexte : il est connu que les attitudes et croyances des soignants concernant la lombalgie influencent le pronostic de leurs patients. Cependant, aucune information n'est disponible concernant la situation en Belgique.

Méthodes : des questionnaires validés ont été remplis par 98 participants (kinésithérapeutes, ergothérapeutes et infirmières) avant leur participation à une formation sur la lombalgie.

Résultats : les attitudes et croyances biomédicales restent très prévalentes en Belgique, même chez les participants affirmant connaître les guidelines (scores médians aux échelles biomédicale et psychosociale du *Pain Attitudes and Beliefs Scale for Physiotherapists et au Health Care Providers' Pain and Impairment Relationship Scale* : 31, 35 et 50 respectivement).

Discussion : cette étude souligne le besoin d'éducation permanente concernant la gestion biopsychosociale de la lombalgie.

Que savons-nous à ce propos ?

De nombreux soignants dans le monde gardent des représentations et croyances biomédicales fortes concernant la lombalgie, ce qui favorise des recommandations inadéquates susceptibles d'influencer négativement l'évolution de leurs patients. Il n'existe pas d'étude analysant les représentations et croyances des soignants en Belgique.

Que nous apporte cet article ?

Cette étude confirme les observations réalisées dans d'autres pays occidentaux : la persistance, malgré un consensus international scientifiquement fondé, de représentations et croyances biomécaniques dont l'impact sur les patients est potentiellement sévère. Ceci souligne les besoins de formation.

What is already known about the topic?

Many caregivers around the world maintain strong biomedical representations and beliefs about LBP, which results in inappropriate recommendations that negatively affect their patients' evolution and progression. To date, there is no study available analyzing the representations and beliefs of Belgian caregivers.

What does this article bring up for us?

This study confirms the observations made in other Western countries, namely the persistence of biomechanical representations and beliefs with potential severe impact on patients, despite a scientifically-based international consensus achieved. This study outcome highlights further training needs.

INTRODUCTION

La première recommandation de bonne pratique « moderne » concernant la prise en charge de la lombalgie, élaborée par une Task Force québécoise, a été publiée en 1987 (1). Trente ans plus tard, le Centre Fédéral d'Expertise Belge (KCE) vient de publier une adaptation au contexte belge de recommandations élaborées en Grande-Bretagne (2). On peut s'étonner – ou se rassurer, selon le point de vue – de constater que les grandes lignes de ces dernières recommandations restent fort proches de celles de 1987 : importance de l'éducation, de la réassurance, promotion de l'activité, place limitée des examens paracliniques (dont l'imagerie) et des approches invasives. Malgré ce consensus largement partagé, fondé sur de nombreuses études cliniques, le recours aux examens paracliniques et aux procédures invasives continue à croître (3). Pire, les douleurs rachidiennes ont le triste privilège d'être restées, de 1990 à 2015, la première cause d'invalidité dans le monde (4).

COMMENT EXPLIQUER CETTE SITUATION ?

Il est connu que l'existence et la diffusion de recommandations de bonne pratique clinique ne suffisent pas à assurer leur mise en œuvre par les soignants (5). Dans le domaine de la lombalgie, un obstacle majeur est probablement le décalage – tant chez les patients que chez les soignants – entre d'une part la persistance de croyances biomécaniques fortes, largement renforcées par les médias, sur les causes et les mécanismes du mal de dos et d'autre part les représentations scientifiques actuelles, qui mettent l'accent sur une vision plus large, biopsychosociale, des lombalgies (6). Ainsi, les dernières recommandations du KCE et de NICE pour la lombalgie commune insistent sur l'autogestion des soins (éducation, activité physique, etc.), la reprise des activités et du travail dès que possible pour tous les patients lombalgiques. Pour ceux ayant un risque modéré de chronicisation, une prise en charge en thérapie physique (mobilisations/manipulations et exercices) est recommandée ; pour ceux à haut risque une prise en charge multidisciplinaire physique et psychique (cognitivo-comportementale) est recommandée également (2). Trois questions ont été soulevées suite à ces nouvelles guidelines (7) : les patients sont-ils prêts, les thérapeutes en sont-ils capables, et le système de soins de santé (l'état) va-t-il favoriser cela ? De nombreux experts, dont ceux qui ont participé aux travaux du KCE sur la lombalgie, soulignent l'importance d'une formation adéquate des professionnels, tant de première que de seconde ligne. La mise en place d'une telle démarche sera facilitée par une meilleure connaissance des représentations, croyances et attitudes actuelles. Il n'existe à notre connaissance pas d'étude spécifique au contexte belge.

Plusieurs questionnaires validés évaluent les représentations et croyances des professionnels de la santé (leurs « connaissances pratiques », l'idée qu'ils se font d'un problème de santé et des traitements à

proposer) dans le domaine de la lombalgie. Citons en particulier le *Health Care Providers' Pain and Impairment Relationship Scale* ou HC-PAIRS (8) et le *Pain Attitudes and Beliefs Scale for Physiotherapists* ou PABS-PT (6). Le HC-PAIRS comprend 13 questions, dérivées du questionnaire PAIRS, qui évaluent les représentations et croyances de patients souffrant de douleurs chroniques. Dans la version initiale du questionnaire, quatre dimensions d'attitudes et croyances étaient distinguées. Les études ultérieures ont montré que ces dimensions se recoupaient largement et qu'il n'était pas pertinent de distinguer différents sous-scores (9). Aucun score de référence n'est donné, le score total est d'autant plus élevé que le soignant a des croyances biomécaniques fortes (lien douleur-incapacité, croyance que la douleur signale un danger de blessure, conseil d'évitement des activités quotidiennes, perçues comme dangereuses pour le dos). Le PABS-PT a quant à lui été élaboré en sélectionnant certains items de questionnaires validés évaluant des facteurs comme la kinésiophobie ou la catastrophisation chez les patients, en reformulant les phrases pour les appliquer au vécu de kinésithérapeutes. Il comprend 19 questions. Deux sous-scores sont calculés, correspondant respectivement à une orientation biomédicale et à une orientation comportementale ou biopsychosociale. En complément à ces questionnaires, une vignette clinique a été proposée pour évaluer plus pratiquement les réponses du soignant à une situation concrète, ses « attitudes » (10, 11). Après une courte vignette clinique, quatre questions sont posées, évaluant la manière dont le soignant perçoit la sévérité des symptômes, la probabilité de pathologie lésionnelle, ainsi que ses recommandations en termes d'activités physiques et professionnelles.

Ces questionnaires ont été utilisés dans divers systèmes de soins et ont montré, en général, la persistance de croyances biomécaniques fortes.

L'objectif de notre étude est d'évaluer les représentations et croyances de soignants belges francophones concernant la lombalgie. Ce travail s'inscrit dans une étude plus large, réalisée également dans la partie néerlandophone du pays, dont l'analyse est en cours.

MÉTHODES

PARTICIPANTS

Les questionnaires ont été remplis par des participants à trois formations sur la lombalgie, données d'une part lors d'une formation continue de 2 jours dans une université francophone belge, d'autre part, lors de séminaires ponctuels d'une journée dans un centre de réadaptation et d'une heure dans un hôpital général. Les participants étaient des kinésithérapeutes, des infirmières, des ergothérapeutes et un orthopédiste. Les questionnaires ont été remplis avant la formation. La formation concernait divers aspects de la douleur, en particulier la lombalgie.

MESURES

Pour évaluer les représentations et croyances des soignants, deux échelles d'évaluation ont été utilisées : HC-PAIRS (*Health Care Providers' Pain and Impairment Relationship Scale*) et PABS-PT (*Pain Attitudes and Beliefs Scale for Physiotherapist*). HC-PAIRS (8) comprend treize questions évaluant le lien entre douleur et handicap scorées de 1 à 7 (1 = totalement en désaccord et 7 = totalement en accord). Le score total se situe entre 0 et 90. Plus le résultat est élevé plus la croyance est forte d'une association entre douleur, lésion et handicap fonctionnel. PABS-PT (6, 9) comprend dix-neuf questions qui se divisent en deux scores : biomédical (PABS-PT BM, dix questions) et biopsychosocial (PABS-PT PS, 9 questions). Ces dernières sont scorées de 1 à 6 (1 = totalement en désaccord et 6 = totalement en accord). Le score biomédical se situe entre 0 et 50 et le score biopsychosocial entre 0 et 45.

Une vignette clinique (10, 11) a également été utilisée. Elle décrit la situation d'un homme de 37 ans, en incapacité de travail suite à une lombo-sciatalgie avec protrusion discale, survenue dans le décours d'un accident. Quatre questions à choix multiple évaluent la sévérité des symptômes et de la pathologie sous-jacente, ainsi que les recommandations au niveau de l'activité en général et de l'activité professionnelle en particulier, sur une échelle de 1 à 5. Les réponses 1 ou 2 sont considérées comme étant en accord avec les guidelines, la réponse 3 est neutre et les réponses 4 ou 5 sont en désaccord avec les guidelines.

Les participants ont également rempli un questionnaire concernant leurs données personnelles : âge, sexe, profession (spécialisation ou formation particulière), années d'expérience professionnelle et avec des patients lombalgiques, lieu d'activité et connaissance des guidelines.

ÉTHIQUE

Cette enquête a été approuvée par le Comité d'Éthique de l'Hôpital universitaire de Bruxelles - Vrije Universiteit Brussel. Les participants ont rempli un formulaire de consentement éclairé.

ANALYSE STATISTIQUE

Les résultats des questionnaires étant des données ordinales et non linéaires, des tests statistiques non paramétriques ont été utilisés.

RÉSULTATS

DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

Nonante-huit questionnaires ont été analysés au total. Le tableau 1 donne les caractéristiques démographiques des différents groupes de répondants.

Au niveau de l'âge on n'observe pas de distribution normale (moyenne 32 ans et médiane 27 ans), pas de différence entre les hommes et les femmes. L'âge est plus faible pour les kinésithérapeutes (médiane 26) et ergothérapeutes (médiane 31) par rapport aux infirmières (médiane 41) ainsi que pour les participants du cours de formation continue (médiane 25) par rapport aux séminaires ponctuels (médianes 35 et 38 pour l'hôpital général et l'hôpital de réadaptation respectivement).

Concernant l'expérience et la pratique professionnelle, 57% des participants ont moins de six ans d'expérience. Environ un tiers des participants travaillent essentiellement en hospitalier, un tiers en cabinet privé et le tiers restant combine les deux activités.

Tableau 1. Données démographiques

INSTITUTION		COURS FORMATION CONTINUE	HÔPITAL GÉNÉRAL	HÔPITAL DE RÉADAPTATION	TOUS
Nombre de sujets		50	32	16	98
% hommes		50	22	13	35
Age	Médiane	25*	34.5	37.5	27
	Min	22	20	26	20
	Max	58	58	58	58
Répartition par métiers	% kinésithérapeutes	100	62	32	77
	% infirmiers	0	19	69	17
	% ergothérapeutes	0	16	0	5
	% médecins	0	3	0	1
Connaissance des guidelines	% Oui	64*	13	0	37
Groupe		A	B		

* $p < 0.0001$ par rapport aux deux autres groupes (test de Wilcoxon et test de Xhi carré)

Les données du tableau 1 suggèrent que les participants peuvent être répartis en deux groupes. Le premier (« groupe A ») comprend les répondants inscrits à la formation continue, qui constituent un groupe homogène de kinésithérapeutes assez jeunes, des deux sexes, déclarant connaître les guidelines. Le second groupe (groupe « B ») comprend les répondants ayant participé à un séminaire unique sur la lombalgie organisé sur leur lieu de travail situé dans un hôpital (deux dernières colonnes

du tableau). Ce groupe est hétérogène, il comprend des soignants de divers métiers, plus âgés, dont la connaissance déclarée des guidelines est faible.

QUESTIONNAIRES PABS-PT ET HC-PAIRS

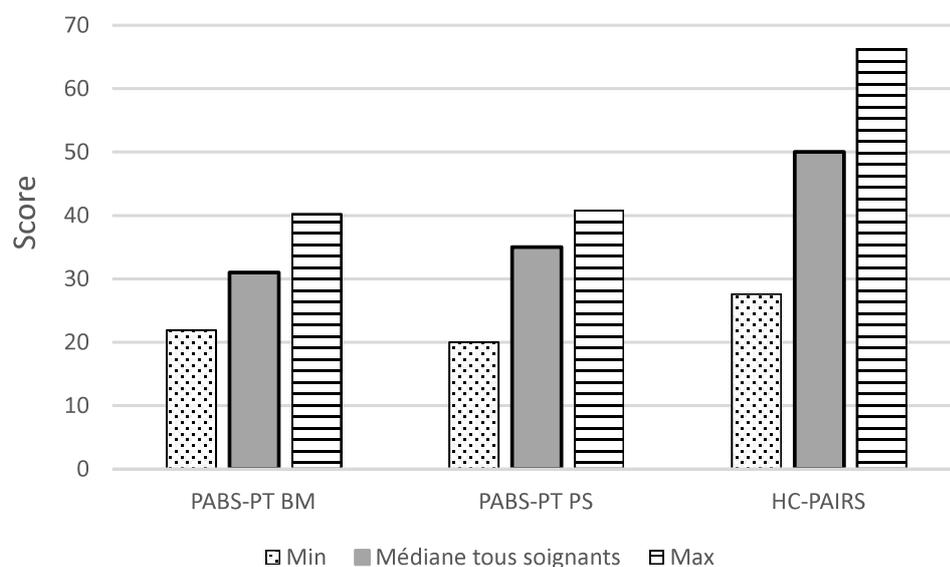
Le tableau 2 montre les scores aux questionnaires PABS-PT et HC-PAIRS, ainsi qu'une comparaison avec certaines données de la littérature. Dans la mesure où la plupart des

Tableau 2. Scores aux questionnaires PABS-PT et HC-PAIRS dans notre étude et dans la littérature.

			PABS-PT BM	PABS-PT PS	HC-PAIRS
Notre étude	Tous soignants	Moy	31.2	34.4	50.2
		Ecart type	7.25	4.94	10.01
		Med	31	35	50
	Groupe A	Moy	28.6	35.7	46.6
		Ecart type	6.01	4.29	8.96
		Med	29	36	46
	Groupe B	Moy	33.9	33.4	54
		Ecart type	7.52	5.41	9.77
		Med	32.5	33.5	52
Extrêmes observés dans la littérature		Min	21.9 ¹	20 ²	27.6 ¹
		Max	40.2 ²	40.9 ¹	66.4 ³

1. Kinésithérapeutes anglais travaillant dans un service spécialisé en pathologies musculosquelettiques, après une formation spécifique (13)
2. Kinésithérapeutes allemands (6)
3. Étudiants brésiliens en kinésithérapie (22)

Figure 1.



Scores médians aux questionnaires PABS-PT et HC-PAIRS dans notre étude et scores extrêmes relevés dans la littérature

scores n'ont pas une distribution normale, leurs valeurs moyennes et les écarts type ne sont donnés ici qu'à titre indicatif et les tests statistiques utilisés dans l'analyse des résultats sont des tests non paramétriques.

La figure 1 montre que les valeurs médianes obtenues pour l'ensemble des répondants à notre étude sont toutes situées entre les extrêmes relevés dans la littérature. La distribution des valeurs médianes aux différents scores pour les groupes A et B, est montrée figure 2. Le groupe A présente globalement une orientation plus psychosociale et moins biomédicale que le groupe B. Les différences sont statistiquement significatives (Wilcoxon $p=0.0013$ pour PABS-PT BM, 0.048 pour PABS-PT PS et 0.0005 pour HC-PAIRS), mais relativement petites en valeur absolue.

VIGNETTE CLINIQUE

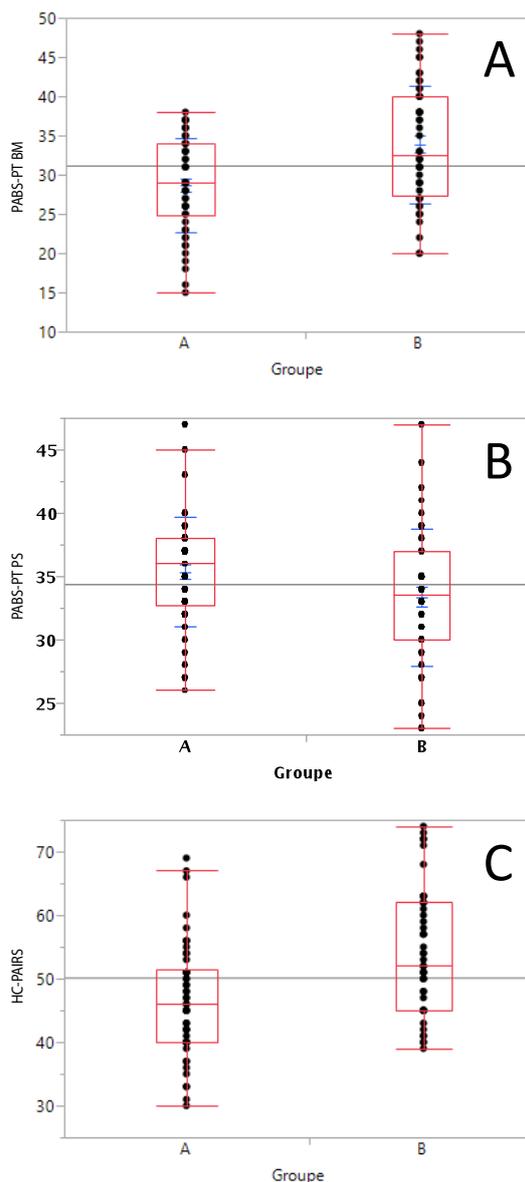
Les réponses à la vignette clinique sont données dans le tableau 3. Globalement, les réponses à la question 1, qui évalue la sévérité des symptômes, sont très rarement conformes à ce que préconisent les recommandations de bonne pratique. Les réponses aux trois autres questions (probabilité de pathologie lésionnelle, recommandations en termes d'activités physiques et professionnelles) sont plus partagées, mais le taux de réponses conformes au guidelines est habituellement inférieur à 50%, même auprès des participants du groupe A, dont la majorité déclare connaître les guidelines.

CORRÉLATIONS

On observe une tendance à l'augmentation des scores biomédicaux avec l'âge, statistiquement significative pour les deux scores PABS-PT, le score HC-PAIRS et les questions 2 et 3 de la vignette clinique.

Les comparaisons entre genres montrent des scores biomédicaux plus élevés chez les femmes que chez les hommes (significatif pour PABS-PT BM et HC-PAIRS) ainsi que chez les infirmiers et ergothérapeutes par rapport aux kinésithérapeutes (Tableau 4). Comme précédemment, les différences absolues restent faibles. Ces observations

Figure 2.



Distribution des scores médians aux questionnaires PABS-PT BM (A), PABS-PT PS (B) et HC-PAIRS (C) dans les deux groupes de notre étude

Tableau 3. Taux de réponses aux vignettes cliniques. C : réponse conforme aux guidelines, N : réponse neutre, NC : réponse non conforme.

Réponse	TOUS LES RÉPONDANTS			GROUPE A			GROUPE B		
	C	N	NC	C	N	NC	C	N	NC
Question 1	3	32	65	6	28	66	0	35	65
Question 2	32	45	23	42	46	12	29	44	35
Question 3	48	27	25	58	24	18	38	30	32
Question 4	42	23	35	47	27	27	38	19	44

Tableau 4. Scores médians en fonction du genre et du métier.

	PABS-PT BM		PABS-PT PS		HC-PAIRS	
	Médiane	p (Wilcoxon)	Médiane	p	Médiane	p
Femmes	27.5	0.001	35	n.s.	45	0.02
Hommes	33		35		51.5	
Kinésithérapeutes	29	<0.05*	35	n.s.	43	<0.005*
Infirmiers	38		33		59	
Ergothérapeutes	38		35		62	

* Kiné vs infirmiers et kiné vs ergo

doivent être nuancées par le fait que les femmes ont un âge médian plus élevé que les hommes et que les infirmières sont toutes des femmes. Notre échantillon est malheureusement trop petit pour permettre de distinguer entre un effet genre et un effet métier.

Les soignants déclarant connaître les guidelines ont des scores biomédicaux significativement plus bas et des scores psychosociaux plus élevés que ceux qui ne les connaissent pas, les différences absolues sont cependant petites (Tableau 5).

Les analyses de corrélations mutuelles entre les scores et sous-scores des questionnaires, ainsi qu'entre questionnaires et vignettes cliniques vont toutes dans le sens attendu, le détail de l'analyse n'est donc pas montré ici. Globalement, les scores et sous-scores mesurant une tendance biopsychosociale sont intercorrélés. Ils sont inversement corrélés avec les scores et sous-scores mesurant une tendance biomédicale.

Tableau 5. scores médians en fonction de la connaissance des guides de bonne pratique clinique.

	Connait les guidelines	Ne connaît pas les guidelines	p (Wilcoxon)
PABS-PT BM	29	33	0.0143
PABS-PT PS	37	34	0.0150
HC-PAIRS	45	51	0.0153

DISCUSSION

En résumé, cette étude auprès de soignants belges francophones participant à des formations concernant la lombalgie montre l'existence de deux groupes de répondants. Le groupe A est constitué uniquement de kinésithérapeutes relativement jeunes, participant à une formation continue de 2 jours. Le groupe B est plus

hétérogène et comprend des kinésithérapeutes, infirmiers et ergothérapeutes de deux hôpitaux, plus âgés, à prédominance féminine. Les kinésithérapeutes du groupe A, qui déclarent en majorité connaître les guidelines, ont des scores biomédicaux plus bas et des scores psychosociaux plus élevés que les membres du groupe B. Les différences, quoique statistiquement significatives, sont relativement faibles en valeur absolue. Les réponses aux vignettes cliniques sont globalement peu conformes aux recommandations de bonne pratique, dans les deux groupes. On observe une tendance à des scores biomédicaux plus élevés chez les femmes que chez les hommes, ainsi que chez les infirmiers et ergothérapeutes par rapport aux kinésithérapeutes, sans pouvoir préciser les contributions respectives du genre et du métier dans ces différences. Les scores aux questionnaires sont corrélés au fait de connaître (ou non) les guidelines, même si les réponses aux vignettes cliniques restent globalement assez éloignées des recommandations de bonne pratique clinique.

Les scores observés dans notre étude sont comparables avec ceux mentionnés dans la littérature. Par exemple, Bishop *et al.* (12) observent au PABS-PT un score biomédical à 31 et un score psychosocial à 33, pour une population composée de médecins généralistes et de kinésithérapeutes de première ligne. Dans une population variée de soignants de première et deuxième ligne, le score au HC-PAIRS était 52 (8).

Les auteurs des questionnaires utilisés ici ne fournissent pas de normes correspondant à une valeur « idéale » des scores, qui pourrait indiquer qu'un soignant a des attitudes et croyances adéquates concernant la lombalgie. Cependant, on peut prendre comme point de comparaison les scores obtenus par des soignants après une formation spécifique de type ACT (*Acceptance and Commitment Therapy*) (13) : 21.9 pour le PABS-PT BM, 40.9 pour le PABS-PT PS et 27.6 pour le HC-PAIRS. Par comparaison avec ces chiffres, les participants à notre étude montrent globalement des tendances biomédicales élevées aux deux questionnaires, même s'ils déclarent connaître les guidelines. Ceci est confirmé par les réponses aux vignettes cliniques.

Or, de nombreuses observations suggèrent que les représentations et croyances des soignants influencent le pronostic de leurs patients. Une étude qualitative réalisée chez des aborigènes australiens a montré l'apparition récente dans cette population de croyances biomédicales, associées à une augmentation du handicap, suite à l'influence des professionnels de la santé (14). Des entretiens semi-structurés chez des personnes souffrant de lombalgie montrent que les discours des soignants ont une influence importante et durable sur leurs représentations et croyances. De plus, ces discours sont habituellement de nature biomédicale (protéger le dos en adaptant certaines postures ou en renforçant certains muscles), laissant croire aux patients que leur dos est vulnérable. Les soignants ayant un discours plus positif sont souvent ambigus (rester actifs tout en protégeant son dos) (15). Des croyances de peur-évitement élevées chez les soignants favorisent des prescriptions de repos, de limitation du travail et une moindre adhérence du soignant aux guidelines (16, 17). Enfin, il existe une corrélation entre les croyances biomédicales des soignants, des recommandations inappropriées de repos prolongé ou d'évitement de certaines activités et une évolution moins favorable des patients (18). Ces observations soulignent l'importance d'une formation adéquate des soignants.

La littérature fournit peu d'information sur les corrélations entre les scores aux questionnaires et les informations démographiques concernant les répondants. Ostelo *et al.* (6) observent une augmentation des scores PABS-PT BM avec l'âge, comme dans notre étude, alors que d'autres auteurs ne relèvent pas de différence (19, 20). Une étude suggère que les femmes présentent des scores PABS-PT biomédicaux et psychosociaux plus élevés que les hommes (6), cependant aucune différence n'est observée par Houben *et al.* (19). Concernant le HC-PAIRS, aucune différence selon le genre n'est rapportée par Morris *et al.* (21). Notre étude observe une tendance vers des scores plus biomédicaux pour les femmes que pour les hommes. Cependant, cette observation doit être nuancée par l'hétérogénéité de notre échantillon et des facteurs confondants pourraient être le type d'activité professionnelle ou le métier des répondants. Le groupe B est constitué essentiellement de femmes, plus âgées, travaillant soit dans un centre de réadaptation soit dans un hôpital général, déclarant en grande majorité ne pas connaître les guides de bonne pratique clinique. Leur activité hospitalière pourrait influencer une approche plus biomédicale. En revanche, le groupe A comprend

des thérapeutes plus jeunes, ayant probablement reçu une formation plus *evidence-based* que leurs aînés, mieux formés au modèle biopsychosocial et possiblement plus souvent sous statut d'indépendant. À nouveau, notre échantillon est trop petit pour tester en détail les effets respectifs de ces différents facteurs. Remarquons cependant que les différences entre groupes sont relativement petites en valeur absolue.

Cette étude présente plusieurs limites. L'échantillon est relativement petit, ne permettant pas d'étude statistique multivariée détaillée. Un biais d'échantillonnage est très vraisemblable, les participants étant tous des personnes inscrites à un séminaire sur la lombalgie et donc *a priori* sensibles à cette problématique. Ils ne sont probablement pas représentatifs de la population des soignants en général. Un second biais possible est lié à la présence d'infirmiers dans l'échantillonnage, alors que dans notre pays, les infirmiers sont relativement peu impliqués dans la prise en charge de patients lombalgiques. Cependant, la majorité des infirmiers ayant répondu à la présente enquête travaillent dans des services de réadaptation, dans lesquels des patients lombalgiques sont fréquemment pris en charge. Il nous semble donc utile d'inclure ces infirmiers dans notre étude.

En conclusion, malgré ses limites, cette étude suggère que les représentations, croyances et attitudes des soignants impliqués dans la prise en charge de la lombalgie en Belgique sont encore fort marquées par un raisonnement biomédical, assez éloigné des conceptions contemporaines, biopsychosociales. Ceci souligne les besoins importants de formation. L'enjeu est important, puisque des études montrent qu'une attitude biomédicale est corrélée avec un mauvais respect des guidelines et une moins bonne évolution des patients. Par ailleurs, il serait intéressant de réaliser une étude beaucoup plus large auprès de soignants de première et deuxième ligne (MG et kinés en cabinet), orthopédistes, rhumatologues, médecins MPR et kinésithérapeutes d'hôpitaux généraux.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Il serait utile que chaque soignant s'interroge sur ses représentations et croyances concernant la lombalgie et qu'il observe ses attitudes face aux patients, avant de confronter ces observations avec une recommandation de bonne pratique récente comme celle du KCE.

RÉFÉRENCES

1. Spitzer WO, LeBlanc FE, Dupuis M, *et al.* Scientific approach to the assessment and management of activity-related spinal disorders. *Spine*. 1987; 12(suppl): 1-55.
2. Van Wambeke P, Desomer A, Ailliet L, Berquin A, Demoulin C, Depreitere B, *et al.* Low back pain and radicular pain: assessment and management. Report number: KCE 287, May 2017.
3. Deyo RA, Mirza SK, Turner JA, Martin BI. Overtreating chronic back pain: time to back off? *J Am Board Fam Med*. 2009; 22: 62-8.
4. GBD 2015, Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388(10053): 1545-1602.

RÉFÉRENCES

5. Scott NA, Moga C, Harstall C. Managing low back pain in the primary care setting: the know-do gap. *Pain Res Manag.* 2010; 15: 392-400.
6. Ostelo RW, Stomp-van den Berg SG, Vlaeyen JW, Wolters PM, de Vet HC. Health care provider's attitudes and beliefs towards chronic low back pain: the development of a questionnaire. *Man Ther.* 2003 Nov;8(4):214-22.
7. O'Sullivan K, O'Keeffe M2, O'Sullivan P. NICE low back pain guidelines: opportunities and obstacles to change practice. *Br J Sports Med.* 2017;51:1632-1633.
8. Rainville J, Bagnall D, Phalen L. Health care providers' attitudes and beliefs about functional impairments and chronic back pain. *Clin J Pain.* 1995; 11(4): 287-95.
9. Houben RM, Vlaeyen JW, Peters M, Ostelo RW, Wolters PM, Stomp-van den Berg SG. Health care providers' attitudes and beliefs towards common low back pain: factor structure and psychometric properties of the HC-PAIRS. *Clin J Pain.* 2004; 20(1):37-44.
10. Rainville J, Carlson N, Polatin P, Gatchel RJ, Indahl A. Exploration of physicians' recommendations for activities in chronic low back pain. *Spine* 2000; 25: 2210-20.
11. Domenech J, Sánchez-Zuriaga D, Segura-Ortí E, Espejo-Tort B, Lisón JF. Impact of biomedical and biopsychosocial training sessions on the attitudes, beliefs, and recommendations of health care providers about low back pain: a randomised clinical trial. *Pain.* 2011;152:2557-63.
12. Bishop A, Foster NE, Thomas E, Hay EM. How does the self-reported clinical management of patients with low back pain relate to the attitudes and beliefs of health care practitioners? A survey of UK general practitioners and physiotherapists. *Pain.* 2008 Mar;135(1-2):187-95.
13. Jacobs CM, Guildford BJ, Travers W, Davies M, McCracken LM. Brief psychologically informed physiotherapy training is associated with changes in physiotherapists' attitudes and beliefs towards working with people with chronic pain. *Br J Pain.* 2016 Feb;10(1):38-45.
14. Lin IB, O'Sullivan PB, Coffin JA, Mak DB, Toussaint S, Straker LM. Disabling chronic low back pain as an iatrogenic disorder: a qualitative study in Aboriginal Australians. *BMJ Open.* 2013; 3(4).
15. Darlow B, Dowell A, Baxter GD, Mathieson F, Perry M, Dean S. The enduring impact of what clinicians say to people with low back pain. *Ann Fam Med.* 2013; 11: 527-34.
16. Darlow B, Fullen BM, Dean S, Hurley DA, Baxter GD, Dowell A. The association between health care professional attitudes and beliefs and the attitudes and beliefs, clinical management, and outcomes of patients with low back pain: a systematic review. *Eur J Pain.* 2012; 16: 3-17.
17. Coudeyre E, Rannou F, Tubach F, Baron G, Coriat F, Brin S, *et al.* General practitioners' fear-avoidance beliefs influence their management of patients with low back pain. *Pain.* 2006; 124: 330-7.
18. Ostelo RW, Vlaeyen JW. Attitudes and beliefs of health care providers: extending the fear-avoidance model. *Pain.* 2008; 135(1-2): 3-4
19. Houben RM, Ostelo RW, Vlaeyen JW, Wolters PM, Peters M, Stomp-van den Berg SG. Health care providers' orientations towards common low back pain predict perceived harmfulness of physical activities and recommendations regarding return to normal activity. *Eur J Pain.* 2005; 9(2) :173-83.
20. Innes SI, Werth PD, Tuchin PJ, Graham PL. Attitudes and beliefs of Australian chiropractors' about managing back pain: a cross-sectional study. *Chiropr Man Therap.* 2015; 11: 23:17.
21. Morris H, Ryan C, Lauchlan D, Field M. Do medical student attitudes towards patients with chronic low back pain improve during training? a cross-sectional study. *BMC Med Educ.* 2012; 12:10.
22. Ferreira PH, Ferreira ML, Latimer J, Maher CG, Refshauge K, Sakamoto A, *et al.* Attitudes and beliefs of Brazilian and Australian physiotherapy students towards chronic back pain: a cross-cultural comparison. *Physiother Res Int.* 2004; 9(1): 13-23.

AFFILIATIONS

1. Service de médecine physique et réadaptation, CHWapi, 9 Av. Delmee, 7500 Tournai.
2. Department of Physiotherapy and Rehabilitation Sciences (REVAKI), Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Antwerp, Belgium
3. Pain in Motion (www.paininmotion.be)
4. Service de Médecine Physique et Réadaptation, Cliniques universitaires Saint-Luc, Av. Hippocrate 10/1650, 1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dr. AMANDINE POULAIN

CHwapi

Service de médecine physique et réadaptation

Av. Delmee 9

B-7500 Tournai

amandine.poulain@chwapi.be

Néphropathie à IgA et purpura rhumatoïde d'Henoch-Schönlein : discussion et conséquences de leur probable physiopathologie commune

Marie-Julie Debuf¹, Elise Hennaut², Jean-Philippe Stalens³

IgA Nephropathy and Henoch-Schönlein purpura : discussion and consequences of their likely common physiopathology

Henoch-Schönlein purpura is a vasculitis characterized by IgA immune deposits in small vessels and involving the skin, digestive tract, renal glomeruli, and joints. IgA nephropathy is a glomerulonephritis that is characterized by mesangial deposits of IgA and is associated with episodes of hematuria and/or proteinuria mainly occurring after respiratory or gastrointestinal infections. Despite some differences regarding the typical age of onset and natural history, a growing number of clinical, histological, and biochemical evidence suggests that these diseases are different clinical expressions of the same pathophysiological process, which could have consequences on their management.

KEY WORDS

IgA nephropathy, Henoch-Schönlein purpura, renal biopsy, tonsillectomy

Le purpura rhumatoïde d'Henoch-Schönlein est une vasculite caractérisée par des dépôts immuns d'IgA touchant les petits vaisseaux et impliquant la peau, le tube digestif, les glomérules rénaux et les articulations. La néphropathie à IgA est une glomérulonéphrite caractérisée par des dépôts mésangiaux d'IgA et se manifeste par des épisodes d'hématurie et/ou de protéinurie survenant, la plupart du temps, après certaines infections respiratoires ou gastro-intestinales. Malgré certaines différences quant à leur âge typique d'apparition et leur histoire naturelle, il y a de plus en plus d'indices cliniques, histologiques et biochimiques suggérant que ces pathologies soient des expressions cliniques différentes d'un même processus physiopathologique, ce qui pourrait avoir des conséquences quant à leur prise en charge.

Que savons-nous à ce propos ?

1. De plus en plus de preuves soutenant l'origine commune de la néphropathie à IgA et du purpura d'Henoch-Schönlein apparaissent dans la littérature scientifique.
2. Le diagnostic strict de la néphropathie à IgA est toujours basé sur une biopsie rénale.
3. L'amygdalectomie dans le traitement de la néphropathie à IgA reste débattue.

Que nous apporte cet article ?

1. L'article discute de la probable origine commune de ces deux pathologies.
2. Dans certains cas, la réalisation d'une biopsie rénale à visée diagnostique pourrait peut-être être évitée.
3. L'amygdalectomie pourrait être indiquée chez certains patients présentant des épisodes répétés d'insuffisance rénale aiguë avec hématurie macroscopique déclenchés par des angines.

What is already known about the topic?

1. A growing number of evidence supporting the common origin of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura can be found in the scientific literature.
2. The formal diagnosis of IgA nephropathy is always based on a renal biopsy.
3. Tonsillectomy as part of IgA nephropathy treatment remains debated.

What does this article bring up for us?

1. The article addresses the likely common origin of these two pathologies.
2. In certain cases, performing a renal biopsy for diagnostic purposes could possibly be avoided.
3. Tonsillectomy may be indicated in some patients with repeated episodes of acute renal failure associated with macroscopic hematuria triggered by pharyngitis.

INTRODUCTION

Le purpura rhumatoïde d'Henoch-Schönlein (PHS) et la néphropathie à IgA (IgAN) sont considérés comme deux pathologies liées depuis la description de leur survenue successive chez le même patient, leur apparition chez des jumeaux monozygotes, ou encore la ressemblance des anomalies biologiques et anatomopathologiques qui les caractérisent (1).

CAS CLINIQUE

Notre patient a présenté deux épisodes de purpura d'Henoch-Schönlein durant l'enfance, avec purpura bulleux au niveau des fesses et des membres inférieurs, arthralgies, sans signe d'atteinte digestive ni rénale : le premier à l'âge de 5 ans, et le deuxième à 7 ans. L'anamnèse familiale ne révéla pas d'antécédent de néphropathie. Par la suite, à 3 reprises, une hématurie microscopique occasionnelle a été signalée par examen à la tigelette, lors de visites médicales scolaires, jamais confirmée par des analyses urinaires en laboratoire réalisées quelques jours après ces bilans, signant ainsi son probable caractère intermittent.

À l'âge de 19 ans, il est hospitalisé pour fièvre, vomissements et altération de l'état général. Ses urines sont de couleur « coca-cola » depuis 48 heures. À l'examen clinique, il est fébrile (40°C), pâle, cerné et présente une angine érythématopultacée. La culture du frottis de gorge révèle la présence de l'association fusospirillaire (angine de Vincent) et un traitement par antibiotiques est instauré (Amoxicilline et Clarithromycine). Les analyses sanguines montrent une urée à 87 mg/dl (N: 10-50), une créatininémie à 2,17 mg/dl (N: 0,70-1,20), un taux de filtration glomérulaire calculé (GFR) selon l'équation MDRD Modification of Diet in Renal Disease à 44 ml/min/1,73m² (N: ≥ 60), un syndrome inflammatoire (CRP à 200mg/l (N: < 6)), un complément sérique C3 à 1740 mg/L (N: 800-1440) et C4 à 430 mg/L (N: 160-450). Le dosage du facteur anti-nucléaire est négatif ainsi que les sérologies ANCA. Le taux d'ASLO est à 100 UI/ml (N: < 200) et le taux sérique d'IgA à 313 mg/dL (N: 80-350). Dans les urines, on note une hématurie (411 globules rouges/ μ l) et une protéinurie néphrotique (6,5 g/24h). L'évolution clinique est favorable avec résolution progressive de l'hématurie et de la protéinurie, une normalisation de la créatininémie, parallèlement à la diminution du syndrome inflammatoire. Le diagnostic de néphropathie à IgA est alors évoqué.

Une dizaine de jours après l'épisode d'insuffisance rénale aiguë, il présente un purpura sur les mollets, de résolution spontanée, et non accompagné d'hématurie ni de protéinurie.

Deux mois plus tard, il récidive un épisode d'hématurie macroscopique avec fièvre et angine mais sans insuffisance rénale (créatininémie à 1,02 mg/dL).

Face à ces épisodes d'amygdalites répétées, une amygdalectomie est réalisée 4 mois plus tard. Depuis lors, il n'a plus présenté d'hématurie ni de protéinurie. Quatre

ans après l'intervention, son sédiment urinaire est normal avec un rapport protéinurie/créatinurie à 0,06 g/g (N: < 0.2) et les tests sanguins montrent une fonction rénale normale (créatininémie 0,89 mg/dl et GFR à 112 ml/min/1,73 m²).

DISCUSSION

Le purpura rhumatoïde d'Henoch-Schönlein est une vasculite caractérisée par des dépôts immuns d'IgA touchant les petits vaisseaux et impliquant typiquement la peau, le tube digestif et les glomérules rénaux. Cette pathologie est également associée à des arthralgies ou des arthrites (2, 3). Elle affecte essentiellement les enfants (3, 4).

La néphropathie à IgA (ou maladie de Berger), quant à elle, est une glomérulonéphrite caractérisée par des dépôts mésangiaux d'IgA et se manifeste par des épisodes d'hématurie microscopique ou macroscopique et/ou de protéinurie survenant, la plupart du temps, après certaines infections respiratoires ou gastro-intestinales (5). La plus grande proportion des patients en souffrant présente les premiers symptômes entre l'âge de 15 et 30 ans (1).

Malgré certaines différences quant à l'âge d'apparition et l'histoire naturelle de l'IgAN et du PHS, il y a de plus en plus d'indices cliniques, anatomopathologiques et biochimiques qui témoignent d'un lien étroit entre ces deux maladies (1, 4). Il a été suggéré que ces pathologies soient des manifestations cliniques différentes d'une même maladie, et qu'elles partagent probablement une pathogenèse identique (1).

Les observations cliniques soutenant cette hypothèse incluent l'apparition de ces deux maladies au sein d'une même famille (6) ainsi que des antécédents de rash purpurique plusieurs années avant le développement d'une IgAN (7), comme c'est le cas pour notre patient. De plus, quelques articles décrivent l'évolution d'une IgAN vers un PHS (8) et on sait aussi que des patients avec PHS et insuffisance rénale terminale qui ont bénéficié d'une greffe rénale peuvent présenter une récurrence de leur pathologie sous forme d'IgAN (4). On a aussi décrit des jumeaux monozygotes qui développent une IgAN et un PHS, respectivement et au même moment (4).

Les caractéristiques histologiques rénales du PHS sont exactement les mêmes que celles de la IgAN. Il s'agit de dépôts d'IgA dans le mésangium glomérulaire de tous les glomérules rénaux accompagnés parfois d'une prolifération cellulaire glomérulaire (9).

Sur le plan biochimique, de nombreuses anomalies de la production et du transport des IgA rapportées dans l'IgAN sont aussi présentes dans le PHS (4). Dans le PHS, le purpura est dû à une vasculite avec présence d'IgA dans la paroi des capillaires cutanés. Dans l'IgAN et dans la forme rénale de PHS, on retrouve à la biopsie rénale, des IgA dans le mésangium des glomérules rénaux (9). Ces IgA mésangiales appartiennent exclusivement à la sous-classe de type IgA1 et sont déficientes en galactose. En plus, dans la circulation des patients souffrant d'IgAN, une proportion

plus importante des IgA1 circulantes présente cette déficience en galactose (9). Habituellement, le caractère «galactose-déficient» est typique des IgA1 des muqueuses et seule une minime proportion des IgA1 circulantes présente cette déficience. La synthèse d'IgA1 galactose-déficientes chez les patients présentant une IgAN résulterait d'un déséquilibre de l'activité d'une enzyme des cellules sécrétant ces IgA1. La localisation de ces cellules pourrait également être altérée, leur permettant d'accéder aux compartiments systémiques et non plus seulement aux muqueuses (9). C'est ainsi qu'on retrouverait davantage d'IgA1 galactose-déficientes dans la circulation sanguine. Les IgA1 galactose-déficientes présentent un néo-épitope de type N-acétylgalactosamine. Les anticorps anti-glycans qui s'y fixent aboutissent à la formation de complexes immuns dans la circulation sanguine ou peut-être directement au niveau glomérulaire, après que les IgA1 galactose-déficientes s'y soient déposées (9). La cause de la formation de ces anticorps anti-glycans n'est pas encore connue. Peut-être est-elle provoquée par l'expression de N-acétylgalactosamine par certains virus ou certaines bactéries?

On ignore, à ce jour, à quoi sont dues les variations dans l'expression clinique de la maladie : une fluctuation des taux sériques d'IgA1 galactose-déficientes, des affinités de liaison différentes des anticorps anti-glycans, des facteurs influençant la formation de complexes immuns contenant des IgA1 galactose-déficientes ou une variation dans l'étendue des lésions glomérulaires rénales (médiées par des facteurs du complément ou des cytokines) (9) ? En 2011, Kiryluk et al (10) ont démontré que les taux sériques d'IgA1 galactose-déficientes présentent un caractère fortement héréditaire dans les formes pédiatriques d'IgAN et de PHS, fournissant ainsi une nouvelle preuve de la probable pathogénie commune de ces deux maladies.

Toutes ces similitudes ont conduit à proposer un modèle selon lequel ces deux entités seraient des expressions cliniques différentes d'un même processus physiopathologique. Qu'en est-il de leur diagnostic propre actuellement ?

Classiquement, le diagnostic d'IgAN et celui de la forme rénale de PHS se basent sur la mise en évidence d'IgA dans le mésangium des glomérules rénaux et nécessitent donc une biopsie rénale même si la présentation clinique est très suggestive (4). De plus, si le taux sérique d'IgA est souvent augmenté, cette donnée est trop inconstante que pour recéler une valeur diagnostique (11), et on peut retrouver à la biopsie cutanée des IgA au sein des vaisseaux en cas d'IgAN ainsi qu'en cas de PHS avec ou sans atteinte cutanée. Aucune de ces données n'est donc pathognomonique et ne permet de poser le diagnostic sans biopsie rénale. A noter que ces dépôts d'IgA peuvent également être observés en faible quantité dans des biopsies cutanées d'individus sains. Cependant, dans le PHS et la IgAN, ces dépôts sont associés à d'autres signes histologiques comme une vascularite leucocytoclasique avec nécrose fibrinoïde et infiltrat périvasculaire de neutrophiles et de cellules mononuclées (12). La biopsie cutanée peut donc s'avérer utile dans le diagnostic de PHS

mais ne nous donne pas d'information sur une éventuelle atteinte rénale. Selon les critères les plus récents proposés par Helander et al (13), le diagnostic de purpura rhumatoïde peut être fait si au moins 3 des 5 critères suivants sont présents : dépôts vasculaires dermiques d'IgA, âge < 20 ans, atteinte gastro-intestinale (douleur abdominale ou présence de sang dans les selles), infection récente des voies aériennes supérieures, présence d'une néphropathie mésangiale avec ou sans dépôts d'IgA à la biopsie.

Actuellement, nous ne disposons d'aucune technique non invasive permettant d'établir le diagnostic d'IgAN (11). La survenue d'un ou de plusieurs épisodes d'insuffisance rénale aiguë associée à une hématurie chez un patient ayant eu dans l'enfance un PHS, évoque le diagnostic d'IgAN. Ce diagnostic peut toutefois n'être considéré que comme une hypothèse en l'absence de réalisation de biopsie rénale.

Outre la discussion concernant le diagnostic formel d'IgAN, la place de l'amygdalectomie dans sa prise en charge est également sujette à controverse. L'amygdalectomie permet de diminuer la fréquence des épisodes d'hématurie lorsque les angines en sont l'infection déclenchante (4). Une étude rétrospective japonaise réalisée à long terme suggère que l'amygdalectomie pourrait réduire le risque d'insuffisance rénale (14), mais cette hypothèse n'est pas soutenue par d'autres auteurs (15). Il manque d'études cliniques randomisées et contrôlées. C'est pourquoi, ce geste chirurgical n'a pas été inclus dans les guidelines de 2012 du KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) (9). L'amygdalectomie pourrait toutefois être indiquée chez certains patients présentant des épisodes répétés d'insuffisance rénale aiguë avec hématurie macroscopique provoqués par des angines (4). Pour cette raison, elle peut être proposée mais elle ne doit pas être pratiquée dans le but de «guérir» une néphropathie à IgA.

CONCLUSION

Notre article étaye le probable lien existant entre le purpura rhumatoïde d'Henoch-Schönlein et la néphropathie à IgA. Leur physiopathologie commune, désormais mieux comprise, permettrait, chez certains patients ayant eu un PHS et qui développent des signes cliniques et biologiques évocateurs d'IgAN, d'éviter la réalisation d'une biopsie rénale pour poser ce diagnostic d'IgAN. La prise en charge de cette pathologie n'en reste pas moins controversée.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Lorsque la présentation clinique et biologique évoque une néphropathie à IgA, interroger le patient quant à un antécédent d'épisode de purpura d'Henoch-Schönlein afin de discuter de la réelle nécessité d'une biopsie rénale diagnostique.
- Si des angines sont à l'origine d'épisodes répétés d'insuffisance rénale aiguë associés à une hématurie macroscopique, l'amygdalectomie peut être envisagée.

RÉFÉRENCES

1. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Kidney Int.* 2001; 59(3):823-834.
2. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, *et al.* Nomenclature of systemic vasculitides : Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheumatol.* 1994; 37(2): 187-192.
3. Davin JC, Coppo R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Nat Rev Nephrol.* 2014; 10(10):563-573.
4. Johnson R, Feehally J, Floege J. IgA Nephropathy and Henoch-Schönlein Nephritis. In *Comprehensive Clinical Nephrology*, 270-281, Saunders, Philadelphia, 2010, 4e Edition.
5. Bene MC, Faure G, Duheille J. IgA nephropathy : characterization of the polymeric nature of mesangial deposits by in vitro binding of free secretory component. *Clin Exp Immunol.* 1982; 47(3):527-534.
6. Montoliu J, Lens X, Torras A, Revert L. Henoch-Schönlein purpura and IgA nephropathy in father and son. *Nephron.* 1990; 54(1):77-79.
7. Thorner PS, Farine M, Arbus GS, Poucell S, Baumal R. IgA nephropathy: Henoch-Schönlein purpura and Berger's disease in one patient. *Int J PediatrNephrol.* 1986; 7(3):131-136.
8. Chishiki M, Kawasaki Y, Kaneko M, Ushijima Y, Ohara S, Abe Y, *et al.* A 10-year-old girl with IgA nephropathy who 5 years later developed the characteristic features of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Fukushima J Med Sci.* 2010; 56(2):157-161.
9. Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy. *N Engl J Med.* 2013; 368 (25):2402-2414.
10. Kiryuk K, Moldoveanu Z, Sanders JT, Eison TM, Suzuki H, Julian BA, *et al.* Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Kidney Int.* 2011; 80(1):79-87.
11. Hogg RJ. Idiopathic immunoglobulin A nephropathy in children and adolescents. *PediatrNephrol.* 2010; 25(5):823-829.
12. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schonlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5):1271-8.
13. Helander SD, De Castro FR, Gibson LE. Henoch-Schonlein purpura: clinicopathologic correlation of cutaneous vascular IgA deposits and the relationship to leukocytoclastic vasculitis. *Acta Derm Venereol.* 1995; 75(2):125-9.
14. Hotta OF, Miyazaka M, Furuta T, Tomioka S, Chiba S, Horigome I, *et al.* Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38(4):736-743.
15. Rasche FM, Schwarz A, Keller F. Tonsillectomy does not prevent a progressive course in IgA nephropathy. *Clin Nephrol.* 1999; 51(3):147-152.

AFFILIATIONS

1. Université Catholique de Louvain, département de pédiatrie, Belgique. E-mail: marie-julie.debuf@student.uclouvain.be
2. Centre Hospitalier de Wallonie Picarde, département de pédiatrie, Tournai, Belgique. E-mail: elise.hennaut@chwapi.be
3. Centre Hospitalier de Wallonie Picarde, département de pédiatrie, Tournai, Belgique. E-mail: jean-philippe.stalens@chwapi.be

CORRESPONDANCE

Dr. MARIE-JULIE DEBUF

Cliniques universitaires Saint-Luc

Pédiatrie

avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

marie-julie.debuf@student.uclouvain.be

MÉDECINE GÉNÉRALE

24, 25, 26
mai 2018

Jeudi 24 mai

Vendredi 25 mai

CHIRURGIE BARIATRIQUE

- » Pour qui, pour quoi ? (*Benoît Navez*)
- » Complications et adaptations diététiques (*Jean-Paul Thissen*)
- » Table ronde

UROLOGIE

- » Cancer de la prostate : traitement moderne (*Bertrand Tombal*)
- » Lithiase rénale : comment éviter la récurrence ? (*Matthieu Lemaire*)
- » Troubles fonctionnels urinaires (*François Hervé*)

LES URGENCES EN MG (Ethique)

- » Organisation des urgences en Belgique (*Koen Van den Heede*)
- » Relation médecin généraliste / urgentiste (*Philippe Meert*)
- » Table ronde (*Karin Rondia, Dominique Lamy*)

LA HANCHE

- » Examen clinique (*Henri Nielens*)
- » Tendinopathie (*Clara Selves*)
- » Quand opérer ? (*Olivier Cornu*)

PÉDIATRIE

- » Mon bébé a mal au ventre et régurgite (*Xavier Stephenne*)
- » Mon enfant a de la fièvre (*Dominique Hermans*)
- » Mon enfant a les fesses rouges (*Dominique Tennstedt*)

LES E-OUTILS AIDENT-ILS LE MG (Ethique)

- » *Jean-Michel Longneaux*
- » *François Roucoux*
- » *Edgard Peeters*

INFECTIOLOGIE

- » Quand arrêter l'antibiotique ? (*Leila Belkhir*)
- » Traiter le VIH en 2018 (*Jean Cyr Yombi*)
- » VIH/hépatites : prévention post exposition (*Anne Vincent*)

GASTROENTÉROLOGIE

- » Crohn et RCUH : quelles stratégies thérapeutiques ? (*Olivier Dewit*)
- » Maladie coeliaque : le vrai, le faux (*Pierre Deprez*)
- » La NASH en 2018 (*Nicolas Lanthier*)

Samedi 26 mai

OUTILS DIAGNOSTIQUES

- » ECG pour les nuls (*Christophe Scavée*)
- » Prescrire et interpréter les tests biologiques (*Michel Lambert*)
- » Cancers : quel dépistage pour quel patient ? (*Yves Humblet*)

NEUROLOGIE

- » AVC : du contemplatif à l'interventionnel (*André Peeters*)
- » Maladie de Parkinson : stratégie thérapeutique (*Anne Jeanjean*)
- » Polyneuropathie : à quoi penser ? (*Vinciane Vanparijs*)

SAVE THE DATE

UCL Bruxelles

Auditoires cliniques
Roi Baudouin B
Avenue Mounier
1200 Bruxelles

Informations et inscriptions

<http://sites.uclouvain.be/ecu-ucl/>
secretariat-ecu@uclouvain.be

La paralysie périodique hypokaliémique

Elise Osterheld¹, Julien Mergen¹, Marianne Michel¹, Evelyne Heylen²

Hypokalemic periodic paralysis

Hypokalemic periodic paralysis is a rare autosomal dominant disorder, caused by a defect in calcium or sodium channels. Common triggers include intense physical activity, high carbohydrate intake, and stress. These paralysis episodes usually resolve within a few hours to a few days. The aim of this article is to describe the hypokalemic periodic paralysis and its differential diagnosis.

KEY WORDS

Paralysis, hypokalemia

What is already known about the topic?

Hypokalemic periodic paralysis is a rare genetic disorder (estimated prevalence of 1/100,000) that is too often overlooked in the differential diagnosis of acute muscular weakness. Despite the autosomal dominant transmission of the disease, family history is not always relevant due to incomplete penetrance and the occurrence of de novo mutations.

What does this article bring up for us?

In this article, we focus on the current knowledge concerning hypokalemic periodic paralysis, its differential diagnosis, and recommended management.

La paralysie périodique hypokaliémique est une pathologie rare à transmission autosomique dominante. Elle est causée par un défaut au niveau des canaux calciques ou sodiques. Certains facteurs tels que l'exercice physique intense, la prise alimentaire de glucose et le stress favorisent la survenue de ces épisodes de paralysie, qui durent de quelques heures à quelques jours.

Le but de cet article est de décrire cette pathologie et son diagnostic différentiel.

Que savons-nous à ce propos ?

La paralysie périodique hypokaliémique est une pathologie génétique rare (prévalence estimée à 1/100.000) et trop souvent oubliée dans le diagnostic différentiel d'une faiblesse musculaire aiguë. Les antécédents familiaux ne sont pas toujours contributifs malgré la transmission autosomique dominante de cette pathologie, en raison de sa pénétrance incomplète et de la survenue de mutations de novo.

Que nous apporte cet article ?

Nous reprenons dans cet article les connaissances actuelles concernant la paralysie périodique hypokaliémique, ainsi que son diagnostic différentiel et la prise en charge recommandée.

INTRODUCTION

La faiblesse musculaire est une plainte fréquente mais non-spécifique. Bien que rare, la paralysie périodique hypokaliémique est à considérer dans le diagnostic différentiel des faiblesses musculaires aiguës.

CAS CLINIQUE

N., garçon caucasien âgé de 13 ans, se présente aux urgences pour perte de force des quatre membres survenue au réveil, avec incapacité de s'asseoir ou de se lever. La symptomatologie est brutale, le patient s'étant levé pour aller uriner durant la nuit sans aucune difficulté.

Il ne présente pas d'autres plaintes si ce n'est une sensation de nausées et deux vomissements dans la matinée. Il ne se plaint d'aucun trouble sphinctérien. Il n'y a pas de notion de traumatisme.

Il y a environ un mois, N. s'était plaint d'une parésie du membre supérieur droit, qui a cependant bien évolué après deux semaines de repos sportif et sans autre traitement. N. pratique régulièrement du tennis. Il n'avait

cependant plus fait de sport depuis 10 jours au moment de sa prise en charge aux urgences.

Il n'y a pas de point d'appel infectieux hormis une rhinite il y a six semaines. Il n'y a pas de notion de piqûre de tique. On note un régime alimentaire très riche en glucides (pizzas, frites, chips) la semaine précédant l'apparition du symptôme, avec ingestion d'un paquet de bonbons la veille. N. n'a pas consommé de conserves ni d'alcool. Il n'a pris ni médicament ni toxique.

Ses antécédents médicaux sont sans particularité hormis une convulsion hyperthermique à l'âge d'un an ainsi qu'une acné pour laquelle il a été traité par Minocycline pendant 6 semaines jusqu'à la semaine précédant l'apparition des symptômes actuels.

D'un point de vue familial, on ne relève pas d'histoire de paralysie périodique connue. À noter que la grand-mère maternelle de Noah présente une hypothyroïdie.

L'examen clinique montre un patient conscient avec des paramètres cardio-respiratoires normaux et stables; N. est afebrile. Sa force musculaire est estimée à 3/5 aux membres inférieurs ainsi qu'au membre supérieur gauche, et à 2/5 au membre supérieur droit. Le déficit est plus marqué en proximal qu'en distal. Les réflexes ostéo-tendineux sont présents. Les nerfs crâniens sont intacts et la sensibilité est normale. Les muscles respiratoires ne sont pas atteints. Le reste de l'examen systématique est sans particularité.

La biologie montre une formule sanguine rassurante et une normoglycémie. L'ionogramme montre une hypokaliémie à 1,9 mmol/L (N : 3,5-5,5) et un bicarbonate à 17.3 mmol/L (N : 22-29), avec une natrémie et une chlorémie normales. Les CK sont normales. Il n'y a pas d'insuffisance rénale et les enzymes hépatiques sont normales. La CRP est indosable. La toxicologie sanguine est négative.

Le contrôle de l'ionogramme confirme l'hypokaliémie profonde à 2,1 mmol/L avec un taux de bicarbonate à 18 mmol/L ; la calcémie, phosphorémie et magnésémie sont normales. Le bilan thyroïdien s'avère normal.

Le spot urinaire exclut une perte rénale de potassium.

Le monitoring cardiaque au scope ne montre pas d'arythmie. L'ECG n'a malheureusement pas été réalisé.

Du KCl est administré IV à raison de 60 mEq. L'amélioration des symptômes cliniques confirme le diagnostic de paralysie périodique hypokaliémique. La kaliémie reste cependant basse jusqu'à l'arrêt de la perfusion glucosée, qui avait été mise dans le contexte de vomissements.

Des compléments de KCl sous forme orale sont instaurés à raison de 2g 3x/jour. L'ionogramme de contrôle réalisé huit heures plus tard montre une normalisation franche de la kaliémie à 4,8 mmol/L. Une analyse génétique à la recherche d'une mutation des gènes SNC4A et CACNL1A3 est demandée.

Du KCl à libération prolongée (Kaleorid) est prescrit au patient à sa sortie d'hospitalisation à raison d'1g/jour, ainsi qu'un régime hypoglucidique, pauvre en sel et la recommandation de poursuivre une activité physique régulière.

DISCUSSION

1. LA PARALYSIE PÉRIODIQUE HYPOKALIÉMIQUE

La paralysie périodique (PP) hypokaliémique, aussi appelée maladie de Westphal, est une cause rare de tétraparésie, avec une prévalence estimée à 1/100.000 (1). Sa transmission est autosomique dominante, avec cependant une pénétrance incomplète notamment chez les femmes, ce qui explique que cette pathologie soit plus fréquemment masculine (2). Différentes mutations sont mises en causes, la plus fréquente (70%) étant une mutation dans le gène CACNL1A3, codant pour la sous-unité alpha des canaux calciques des muscles squelettiques. Une mutation dans le gène SCN4A, codant pour les canaux sodiques des muscles squelettiques, peut également en être responsable. La pénétrance est dans ce cas plus complète (3).

La PP hypokaliémique se manifeste dans la première ou deuxième décennie de vie, avec des épisodes de faiblesse musculaire généralisée durant de quelques heures à quelques jours, et espacés souvent de plusieurs mois. Les muscles respiratoires ne sont pas ou peu atteints et la mortalité est rare (4).

Les symptômes sont précipités par un régime riche en glucides, le jeûne, le stress et le repos après l'effort et se manifestent en général quelques heures après le facteur déclenchant. En effet, le pic insulínique suivant l'ingestion de glucides induit un shift intracellulaire de potassium, résultant en une hypokaliémie. Les catécholamines majorent l'activité de la pompe Na-K-ATPase, expliquant les épisodes survenant au stress, lors d'un jeûne ou après un effort ; l'activité adrénergique est plus élevée le matin, ce qui explique la survenue d'épisodes au réveil. A noter qu'entre les épisodes aigus la kaliémie se normalise. Il n'y a généralement pas d'autre perturbation ionique (5). Le taux de créatine kinase sérique est normal (tel que dans le cas clinique décrit ici) voire augmenté (tel que le cas clinique décrit par Stapleton (6)).

Il n'y a en général pas de douleur musculaire associée. Une hypo- ou aréflexie est souvent présente, mais la présence de réflexes ostéo-tendineux n'exclut pas le diagnostic. L'EMG, lorsqu'il est réalisé, peut montrer une diminution de l'amplitude du potentiel d'action musculaire, voire un silence électrique, selon la sévérité de l'atteinte (4,7).

Les patients souffrant de PP hypokaliémique peuvent développer à long-terme une myopathie proximale, de sévérité variable.

Le diagnostic de paralysie périodique hypokaliémique est clinique et biologique, mais peut être confirmé par une analyse génétique. A noter que l'analyse génétique a une très bonne spécificité mais une mauvaise sensibilité, dans la mesure où d'autres mutations, non encore identifiées, pourraient être en cause ; un testing génétique négatif n'exclut donc pas la pathologie (6,7). Un monitoring cardiaque est également indiqué afin d'exclure une arythmie cardiaque sur hypokaliémie. La réalisation d'un

ECG permet d'exclure un QT long, suggestif d'un syndrome d'Andersen (voir section 3.2).

Bien que de nombreuses mutations génétiques puissent être à l'origine de cette pathologie, les mutations les plus fréquentes à rechercher sont celles dans les gènes CACNL1A3 et SCN4A. À noter que dans un tiers des cas, la pathologie survient suite à une mutation de novo (6) : l'histoire familiale n'est donc pas toujours relevante. En cas de doute, un test de provocation (par exercice physique, ingestion de glucose, administration d'insuline ou d'ACTH) peut être réalisé. Un bilan thyroïdien doit être réalisé en cas de paralysie périodique hypokaliémique afin d'exclure une PP thyrotoxique, dont les symptômes sont similaires mais dont la prise en charge est différente.

2. AUTRES CAUSES DE PARALYSIES PÉRIODIQUES

La PP thyrotoxique peut faire suite plusieurs anomalies génétiques distinctes, la plus fréquemment retrouvée étant la mutation du gène codant pour le canal potassique Kir2.6, dont la transcription est régulée par l'hormone thyroïdienne (8). Toutes les étiologies d'hyperthyroïdie peuvent entraîner une hypokaliémie. On note une incidence plus élevée de PP thyrotoxique chez les hommes asiatiques; la PP thyrotoxique est peu fréquente parmi la population pédiatrique (5,9). Les symptômes cliniques de l'hyperthyroïdie associée facilitent le diagnostic.

La PP hyperkaliémique est une autre canalopathie concernant la protéine SCN4A des canaux calciques du muscle squelettique et causant une symptomatologie semblable à la PP hypokaliémique. L'ionogramme lors d'un épisode aigu permet de différencier ces deux entités. Les épisodes de faiblesse musculaire sont plus fréquents dans la PP hyperkaliémique ; les deux sexes sont également atteints, contrairement à la PP hypokaliémique, dont la pénétrance est moins importante et qui concerne plus souvent les hommes que les femmes.

Le syndrome d'Andersen-Tawil est caractérisé par la triade de paralysie périodique, QT long avec arythmies cardiaques ventriculaires et dysmorphie (petite taille, scoliose, clinodactylie, brachydactylie, hypertélorisme, micrognathie, anomalies dentaires). Une mutation au niveau du gène KCNJ2, codant pour la sous-unité alpha du canal potassique cardiaque et musculaire Kir2.1, est mise en évidence dans 60% des cas. Les épisodes de paralysie peuvent être associés aussi bien à des hyper-, des hypo-, qu'à des normokaliémies.

3. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES AFFECTIONS CAUSANT UNE FAIBLESSE MUSCULAIRE AIGÛE OU SUBAIGÛE

D'autres pathologies causent également un tableau de faiblesse musculaire généralisée ou systématisée aiguë ou subaiguë et sont illustrées dans le tableau 1.

4. AUTRES CAUSES D'HYPOKALIÉMIE

L'hypokaliémie mise en évidence peut être secondaire à un autre phénomène. De façon générale, l'hypokaliémie peut s'expliquer par trois phénomènes :

- diminution des apports (malnutrition, anorexie)
- transfert du potassium vers le compartiment intracellulaire

Plusieurs facteurs induisent un shift intracellulaire de potassium. Le mécanisme primaire d'hypokaliémie dans la PP hypokaliémique est une perturbation des flux ioniques transmembranaires, liés à une mutation dans les gènes codant pour les canaux calciques ou sodiques. D'autres facteurs peuvent également entraîner une hypokaliémie, et seront donc des facteurs aggravants en cas de PP hypokaliémique. L'alcalose notamment entrainera une excrétion d'ions hydrogène H⁺ en contrepartie d'une entrée de potassium dans la cellule. L'insuline ainsi que les agonistes beta2-adrénergiques stimulent l'activité de la pompe Na⁺-K⁺-ATPase.

- majoration des pertes de potassium.

Les pertes de potassium dans une population pédiatrique sont le plus fréquemment extra-rénales : diarrhées, vomissements, malabsorption ou encore pertes cutanées (10).

Au niveau urinaire, la sécrétion de potassium au niveau tubulaire distal est couplée à une réabsorption de sodium et fait donc suite à des apports hydrosodés importants (diurétiques, ions non réabsorbables tels que le mannitol ou le bicarbonate en cas d'alcalose métabolique, apports intraveineux trop importants) ou encore à une activité minéralocorticoïde majorée, vraie ou indirecte: hypovolémie, adénome sécrétant de l'aldostérone, syndrome de Cushing, syndrome de Liddle. Certains médicaments néphrotoxiques et le syndrome de Gittelman sont des causes plus rares de pertes urinaires de potassium (10).

5. ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE

La crise de PP hypokaliémique se traite par administration de 0.5 à 1 mEq/kg de chlorure de potassium, de préférence per os. Une amélioration clinique est attendue endéans la demi-heure suivante. Dans le cas contraire, un supplément de 0.3 mEq/kg est conseillé (7). Un monitoring de la kaliémie est essentiel en cas d'administration de plus de 100 mEq de potassium, afin de vérifier l'absence d'hyperkaliémie rebond qui peut survenir après l'épisode aigu (retour du potassium dans le compartiment extracellulaire).

Il est important d'identifier les facteurs déclenchants d'une crise afin de les éviter ou de prévoir une prophylaxie (suppléments potassiques PO) en cas d'exposition. Ces facteurs varient d'une personne à l'autre, mais les plus communs sont le repos après un exercice physique intense et un régime riche en glucides.

Tableau 1. Diagnostic différentiel d'une faiblesse musculaire généralisée ou systématisée aigüe ou subaigüe.

SITE DE LA LÉSION	DIAGNOSTICS À ENVISAGER	CARACTÉRISTIQUES
causes neurologiques centrales	Accident vasculaire cérébral ou spinal, traumatisme	Déficit neurologique, altération de la conscience.
	Myélite transverse	Etiologie post-infectieuse ou auto-immune. Atteinte motrice, sensitive et sphinctérienne.
Causes neurologiques périphériques	Syndrome de Guillain-Barré	Première cause de paralysie aigüe flasque chez l'enfant. Prodrome infectieux, souvent digestif ou respiratoire. Forme classique : paresthésies distales des membres inférieurs, faiblesse musculaire ascendante et symétrique. Atteinte possible des muscles respiratoires. Atteinte autonome fréquente. Aréflexie.
	Porphyrie intermittente aigüe	Rarement pédiatrique. Faiblesse musculaire aigüe à prédominance proximale, débutant généralement au niveau des membres supérieurs et pouvant atteindre les muscles respiratoires. Possible atteinte sensitive et autonome. Facteurs déclenchants : stress, jeûne, consommation de tabac ou prise médicamenteuse
Atteinte de la jonction neuro-musculaire	Myasthénie	Etiologie auto-immune. Prédilection féminine. Fluctuant, aggravation au cours de la journée. Surtout muscles extra-oculaires, respiratoires et bulbaires.
	Botulisme	Paralysie flasque descendante et symétrique. Dysautonomie cholinergique.
	Paralysie sur tique	Faiblesse musculaire et paralysie ascendante. Trouble de la démarche. Paresthésies. Aréflexie.
Causes musculaires	Autres myopathies métaboliques	Fatigabilité, intolérance à l'effort. Parfois myoglobinurie.
	Myosite	Douleur à la palpation des muscles. Marqueurs musculaires biologiques élevés.

L'usage de certains diurétiques diminue la fréquence et l'intensité des crises à long terme (11). L'acétazolamide contribuerait d'après les études de Tricarico (12,13) à l'activation calcium-dépendante des canaux potassiques des muscles squelettiques, réduisant ainsi l'intensité des épisodes de paralysie en particulier chez les patients atteints d'une mutation affectant les canaux calciques. Les diurétiques d'épargne potassique comme la spironolactone constituent une alternative au traitement par inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (7).

CONCLUSION

La paralysie périodique hypokaliémique est à considérer dans le diagnostic différentiel d'une faiblesse musculaire aigüe. Bien qu'ayant un caractère familial de par sa transmission autosomique dominante, une mutation sporadique peut en être la cause. Le diagnostic est posé sur base d'une hypokaliémie non expliquée par des causes secondaires, et après exclusion d'une hyperthyroïdie. L'analyse génétique confirme le diagnostic.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Il convient d'exclure prioritairement d'autres affections neurologiques aiguës, telles qu'un accident vasculaire, afin d'instaurer un traitement adéquat.
- Le bilan de faiblesse musculaire doit toujours comprendre la réalisation d'un ionogramme
- Si une hypokaliémie est mise en évidence, il est important d'exclure des causes secondaires d'hypokaliémie avant d'évoquer le diagnostic de paralysie périodique hypokaliémique.

RÉFÉRENCES

1. Fontaine B. Periodic paralysis. *Adv Genet.* 2008; 63:3.
2. Ke Q, Luo B, Qi M, *et al.* Gender differences in penetrance and phenotype in hypokalemic periodic paralysis. *Muscle Nerve.* 2013; 47:41.
3. Sternberg D, Maisonobe T, Jurkat-Rott K, *et al.* Hypokalaemic periodic paralysis type 2 caused by mutations at codon 672 in the muscle sodium channel gene SCN4A. *Brain.* 2001; 124:1091.
4. Gutman L, Conwit R. Hypokalemic periodic paralysis. UpToDate 2017.
5. Soule B, Simone N. Hypokalemic Periodic Paralysis: a case report and review of the literature. *Cases J.* 2008; 1(1): 256.
6. Stapleton L. J. Hypokalaemia periodic paralysis. *Scott Med J.* 2017: 36933017727420
7. Levitt JO. Practical aspects in the management of hypokalemic periodic paralysis. *J Transl Med.* 2008;6:18.
8. Lin SH, Huang CL. Mechanism of thyrotoxic periodic paralysis. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23:985.
9. Meseeha M, Parsamehr B, Kissell K, Attia M. Thyrotoxic periodic paralysis: a case study and review of the literature. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2017; 7(2):103-106
10. Zieg, J, *et al.* Current views on the diagnosis and management of hypokalaemia in children. *Acta Paediatr.* 2016; 105(7): 762-772.
11. Sansone V, Meola G, Links T, Panzeri M, Rose MR. Treatment for periodic paralysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008, Issue 1. Art. No.: CD005045.
12. Tricarico D, Barbieri M, Camerino DC. Acetazolamide opens the muscular KCa²⁺ channel: a novel mechanism of action that may explain the therapeutic effect of the drug in hypokalemic periodic paralysis. *Ann Neurol.* 2000; 48:304.
13. Tricarico D, Barbieri M, Mele A, *et al.* Carbonic anhydrase inhibitors are specific openers of skeletal muscle BK channel of K⁺-deficient rats. *FASEB J.* 2004; 18:760.

AFFILIATIONS

1. Pédiatrie générale, Clinique Saint-Pierre, Ottignies, Belgique
2. Neuropédiatrie, Clinique Saint-Pierre, Ottignies, Belgique

CORRESPONDANCE

Dr. ELISE OSTERHELD

Cliniques Saint-Pierre
Avenue Reine Fabiola 9
B-1340 Ottignies
eliseosterheld@gmail.com

Dermatose bulleuse à IgA linéaire

Antoine Costenoble, Dominique Tennstedt¹

Linear IgA bullous dermatosis

Linear IgA bullous dermatosis is a rare autoimmune bullous disease. It proves to be the most common pediatric bullous dermatosis, affecting mainly children older than 4 years. The histopathological aspect of the lesion is highly suggestive, with direct immunofluorescence (DIF) of the perilesional skin showing intense and homogeneous linear IgA deposits on the basement membrane zone (BMZ). These deposits prove pathognomonic for the condition.

Two presentations have been classically reported : a childhood-onset and an adult-onset form, the latter being often drug-related from an etiological point of view.

Clinical lesions characterized by a vesicular or bullous eruption with a typical annular rosette-like aspect are mainly located on the lower abdomen, perineum, perioral area, and buttocks. Dapsone® (diaminodiphenylsulfone) is the first-choice treatment for this affection, although pre-therapeutic precautions must be considered. Nevertheless, a spontaneous remission may occur in many cases within 3 to 6 years, whereas prolonged clinical courses prove to be very rare.

KEY WORDS

Linear IgA dermatosis, autoimmune bullous disease, Dapsone®

La dermatose à IgA linéaire est une dermatose bulleuse auto-immune rare. Cependant, elle est la maladie bulleuse pédiatrique la plus fréquente et atteint surtout les enfants dans la deuxième enfance. L'aspect histopathologique de cette affection est hautement suggestif. L'analyse par immunofluorescence directe permet de mettre en évidence un dépôt linéaire intense et homogène d'anticorps IgA, signature de cette pathologie.

Classiquement, deux présentations de la maladie sont décrites : une forme primaire plutôt associée à l'enfance et une forme post-pubertaire, voire adulte, souvent secondaire à la prise de médicaments. Cliniquement, les lésions sont assez caractéristiques, formées de vésicules ou éventuellement de bulles disposées en rosettes ou en bouquets herpétiformes. Celles-ci sont la plupart du temps retrouvées sur la partie basse du tronc et sur les organes génitaux. L'atteinte péri-orale, péri-ombilicale, auriculaire et/ou fessière est également caractéristique.

Le traitement principal de cette affection consiste en la prise de Dapsone® (diaminodiphenylsulfone), pour lequel certaines précautions préthérapeutiques doivent être prises.

On observe, dans beaucoup de cas, une rémission spontanée en trois à six ans. Les évolutions prolongées sont extrêmement rares.

Que savons-nous à ce propos ?

- Maladie bulleuse (auto-immune) la plus fréquente en pédiatrie mais dont les errances diagnostiques sont classiques
- Aspect immunohistochimique pathognomonique
- Traitement spécifique par Dapsone®

Que nous apporte cet article ?

- Nécessité d'une biopsie pour la mise au point immunohistochimique avant un traitement spécifique long
- Nécessité d'une mise au point préthérapeutique lors de l'utilisation de Dapsone®
- Nécessité d'une collaboration dermatopédiatrique dans la prise en charge des maladies bulleuses pédiatriques

What is already known about the topic?

- Linear IgA bullous dermatosis is the most common pediatric autoimmune bullous disease with standard diagnostic errors.
- It exhibits a specific pathognomonic immunohistochemical pattern.
- Specific treatment with Dapsone® is indicated.

What does this article bring up for us?

- This article emphasizes the need of performing a biopsy for immunohistochemical analysis prior to initiating specific and long-term treatment.
- It also underlines the necessity of a pre-therapy investigation when using Dapsone®.
- A close dermatopediatric collaboration proves necessary for managing pediatric bullous diseases.

¹ Clinique universitaire Saint-Luc
Dermatologie
Avenue Hippocrate, 10,
B-1200 Bruxelles

INTRODUCTION

La dermatose à IgA linéaire est une dermatose bulleuse auto-immune rare. Cependant, elle est la maladie bulleuse pédiatrique la plus fréquente et atteint surtout les enfants dans la deuxième enfance (1-12) (quatre à six ans, en général).

Les lésions présentent des caractéristiques cliniques relativement spécifiques. Elles se présentent sous forme de vésicules ou de bulles prurigineuses, généralement disposées de manière arrondie ou arciforme, en rosettes. Leur localisation est également caractéristique : la partie basse du tronc, la région périombilicale, les membres ainsi que le périnée sont les régions les plus souvent décrites (1-12).

L'analyse par immunofluorescence directe d'une lésion biopsiée permet le diagnostic de certitude de cette pathologie. Le dépôt linéaire et homogène d'IgA mis en évidence est pathognomonique (1-6).

Le cas d'une jeune patiente présentant cette affection sera décrit et illustré. Son affection sera décrite tant sur le plan clinique qu'histologique. La prise en charge spécifique de sa maladie sera également développée. Les diagnostics différentiels à éliminer seront revus.

Deux présentations de la maladie sont reconnues : une forme primaire plutôt associée à l'enfance et une forme post-pubertaire, voire adulte, souvent secondaire à la prise de médicaments (2).

La guérison de la dermatose bulleuse à IgA linéaire est aisée mais nécessite une médication spécifique à base de Dapsone® (diaminodiphénylsulfone). Ce médicament peut cependant être à l'origine d'effets secondaires (méthémoglobinémie, anémie hémolytique aigue) et nécessite des précautions d'emploi particulières.

OBSERVATION

Une jeune patiente de 9 ans se présente « en urgence » à la consultation de dermatologie car sa maman est désespérée par la dermatose chronique de sa fille qui a débuté depuis un peu plus de deux ans. Le prurit est considérable et insomniant. De multiples médecins (pédiatres et dermatologues) ont été consultés. Aucun diagnostic précis n'a été proposé. Différents diagnostics ont été évoqués soit, une gale atypique, une urticaire systémique, une dermatite atopique « bizarre », ou encore un prurigo strophulus.

De très multiples traitements (par voie locale et/ou générale) ont été essayés en vain. Seuls les corticoïdes locaux ont permis une amélioration partielle, rapidement associés à une corticophobie de la mère qui a arrêté leur application. L'examen clinique permet de mettre en évidence de très nombreuses excoriations punctiformes parfois réparties « en rosettes » particulièrement en zone péri-ombilicale ainsi que, de manière plus diffuse, sur l'abdomen (Fig. 1 et Fig. 2). L'une ou l'autre vésicule peut s'observer (particulièrement en dermoscopie).

Figure 1. Aspect macroscopique de la dermatose bulleuse à IgA linéaire (corps)



Figure 2. Aspect macroscopique de la dermatose bulleuse à IgA linéaire (grossissement de la zone périombilicale)



Sur les membres, il existe de multiples maculo-papules arrondies ou arciformes à évolution lentement centrifuge (Fig. 3, Fig. 4, Fig. 5).

Il n'existe pas de douleur associée. La palpation des ganglions est négative.

Figure 3. Aspect macroscopique de la dermatose à IgA linéaire (cuisse)



Figure 4. Aspect macroscopique de la dermatose à IgA linéaire (cuisse, fort grossissement)



Figure 5 A et B. Aspect macroscopique de la dermatose à IgA linéaire (cuisses et genoux)



À l'anamnèse, elle aurait présenté cette éruption dans le décours d'une fièvre, provoquée par une angine importante qui n'avait cédé que grâce à une antibiothérapie par voie générale. Elle ne prend pas de médicament et aucun antécédent familial significatif n'a été mis en évidence.

La jeune patiente paraît en excellent état général. Il n'existe aucun problème concernant le tube digestif (en particulier pas d'intolérance alimentaire). La courbe de croissance est normale depuis la naissance.

Le diagnostic de dermatose à IgA linéaire a pu être posé de manière formelle suite à une biopsie cutanée révélant une image caractéristique tant en microscopie conventionnelle qu'en examen en immunofluorescence (Fig. 6, Fig. 7).

Après un essai infructueux de traitement par voie locale (émollients, corticoïdes puissants) et la mise en évidence d'une absence de déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase, un traitement par diaminodiphénylsulfone (Dapsone®) à la dose de 1 mg/kg/jour a permis une résolution rapide de l'affection. La thérapeutique a pu être arrêtée après environ 6 mois (dégression progressive). Aucune récurrence n'a été constatée pendant les deux années de suivi.

Figure 6. Examen anatomopathologique de la biopsie cutanée

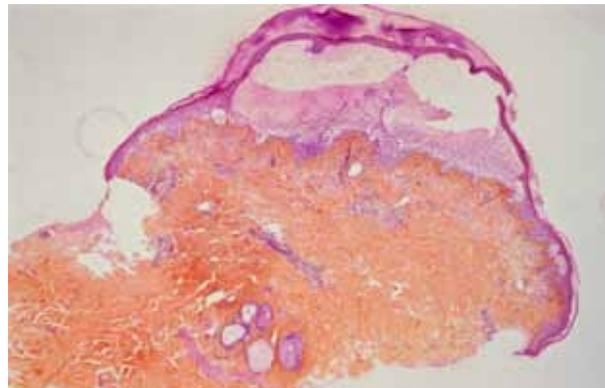
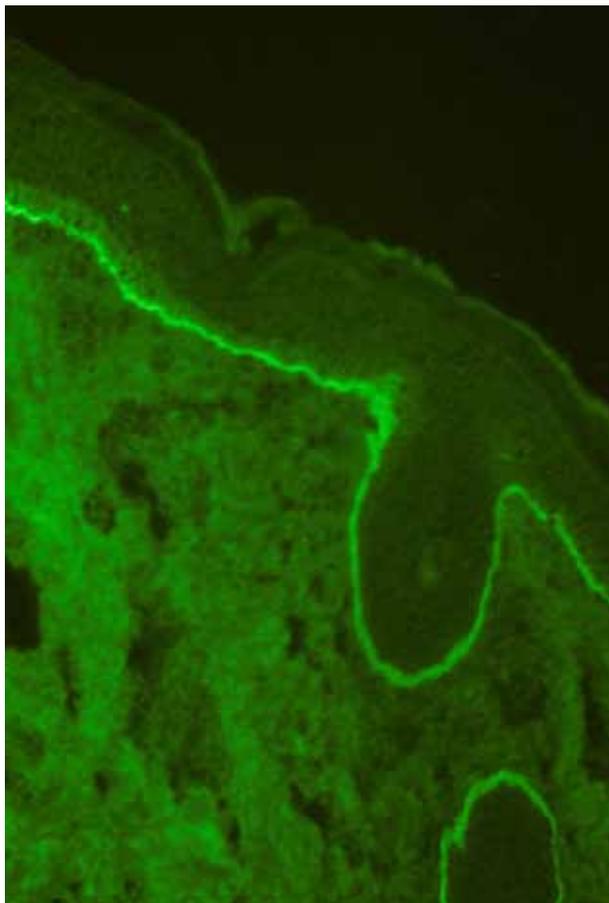


Figure 7. Examen anatomopathologique de la biopsie cutanée



DISCUSSION

La dermatose à IgA linéaire est une dermatose bulleuse auto-immune rare. L'incidence est estimée entre 0,5 et 1 cas/millions/an (1,3,4). Cependant, elle est la maladie bulleuse pédiatrique la plus fréquente et atteint surtout les enfants dans la deuxième enfance.

Les lésions, généralement prurigineuses, sont assez caractéristiques et formées de vésicules ou bulles arrondies disposées en rosettes ou en bouquets herpétiformes. Des lésions papuleuses arciformes très suggestives peuvent coexister. La disposition lésionnelle peut être symétrique ou asymétrique. Celles-ci sont, la plupart du temps, retrouvées sur la partie basse du tronc et aux organes génitaux. L'atteinte péri orale, péri ombilicale, auriculaire et/ou fessière est assez caractéristique (1,5,6,7). L'atteinte muqueuse est rare mais peut être importante. La bouche et les conjonctives sont les plus touchées.

Un retard de prise en charge peut mener à des infections cutanées secondaires et, beaucoup moins fréquemment à des sténoses pharyngolaryngées, cause de dyspnée haute. Une conjonctivite chronique associée à une perte de vision est décrite (3,7).

L'affection peut disparaître de manière spontanée pour récidiver de manière tout aussi spontanée. L'évolution est

totalemment imprévisible mais le plus souvent favorable chez l'enfant. Classiquement, en absence de traitement, une rémission spontanée est observée en trois à six ans (3). L'association de la dermatose à IgA avec certaines entéropathies est décrite dans la littérature. Aucune preuve n'a pu être apportée mais l'amélioration spontanée de l'affection dermatologique constatée après colectomie totale chez des patients atteints de rectocolite ulcéro-hémorragique suggère une stimulation antigénique commune (8,9).

Chez l'enfant, comme chez l'adulte, il existe des formes secondaires à la prise de médicaments, ou à une agression cutanée (par les UV (10) par exemple). Lors de l'instauration d'un traitement « susceptible », des lésions se développent deux à trente jours après celui-ci. Les médicaments impliqués, cités par ordre de fréquence et de manière non exhaustive sont : vancomycine (11), amiodarone, AINS (piroxicam, naproxène), pénicillines, ceftriaxone, antiépileptiques (2,4,11).

À l'arrêt de la médication responsable, la guérison spontanée est observée dans les jours, voire les semaines qui suivent.

Dans la littérature sont décrits des cas adultes de dermatose à IgA linéaire concomitante à l'apparition de néoplasmes (lymphomes non-hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique, cancer vésical) (3). Aucune preuve n'a pu être apportée quant à l'étiologie de ces cas. Il pourrait s'agir de manifestations paranéoplasiques, d'une forme liée aux médicaments anticancéreux ou d'une simple association fortuite (5).

Les manifestations dermatologiques et histologiques sont similaires dans la forme primaire ou secondaire.

PRÉSENTATION CLINIQUE

Les deux variantes cliniques de la dermatose à IgA linéaire sont la forme pédiatrique et adulte.

La forme pédiatrique aussi appelée maladie bulleuse chronique de l'enfance (*chronic bullous disease of childhood*) se déclare au cours de la deuxième enfance (vers cinq ans en moyenne) et persiste très rarement après la puberté. Les lésions apparaissent généralement brutalement et sont situées sur le périnée et les organes génitaux avant une généralisation vers le tronc et les extrémités(1-8).

La forme post-pubertaire se déclare en général au-delà de soixante ans. Les lésions se situent majoritairement au niveau du tronc mais se développent également parfois sur la face, le scalp, les membres et les extrémités. La forme adulte est généralement secondaire à la prise d'un médicament. La présentation clinique des formes tardives semble plus atypique et plus sévère que la forme primaire (2).

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de certitude est posé par l'analyse microscopique et immunohistochimique de biopsies cutanées (1-8,12).

L'examen anatomopathologique d'une bulle est caractéristique : image de bulle sous épidermique avec formation de micro abcès aux sommets des papilles dermiques (composés essentiellement de polynucléaires neutrophiles et quelques éosinophiles) (Fig. 6).

Cependant, il est difficile de distinguer avec certitude la dermatose à IgA linéaire des autres pathologies bulleuses sous-épidermiques (dermatite herpétiforme, épidermolyse bulleuse acquise, ...) avec l'unique analyse histologique.

L'immunofluorescence directe (peau péri lésionnelle), gold-standard dans le diagnostic de la pathologie, objective la présence d'un fin dépôt linéaire d'IgA situé le long de la membrane basale (et parfois d'IgG ou de C3). En immunofluorescence indirecte, il existe le plus souvent des anticorps circulants IgA anti membrane basale épidermique (Fig. 7).

PHYSIOPATHOLOGIE

Le mécanisme déclenchant la réaction auto-immunitaire est à l'heure actuelle inconnu. Une susceptibilité génétique semble exister, vu la plus grande proportion d'un haplotype particulier : HLA Cw 7. Celui-ci n'est en revanche pas strictement spécifique.

Sur le plan moléculaire, les autoanticorps IgA reconnaissent de nombreux sites antigéniques de la membrane basale. Sont classiquement décrits : le collagène VII ainsi que les antigènes 97-kDa et 120-kDa. Ces deux derniers étant les produits protéolytiques d'un domaine antigénique extracellulaire : BP-180. Ce dépôt d'anticorps IgA mène à l'activation du complément et la migration de neutrophiles. Il en résulte une perte d'adhésion de la jonction dermo-épidermique (1,6,13) et la formation de bulles.

Il est intéressant de noter que la réponse thérapeutique est différente en fonction de l'antigène reconnu par l'autoanticorps IgA, ouvrant possiblement la voie à une définition de la maladie en fonction du sous-type antigénique et d'un suivi thérapeutique spécifique (12).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les diagnostics différentiels à éliminer incluent la pemphigoïde bulleuse, la gale, le prurigo strophulus, la dermatite herpétiforme, la dermatite atopique, l'épidermolyse bulleuse acquise et le pemphigus.

TRAITEMENT

Le traitement de première intention tant chez l'enfant que chez l'adulte est la diaminodiphénylsulfone (Dapsone®) à la dose de 0,5 à 2mgr/kg/jour. Classiquement, une dose de charge de deux mois doit être recommandée suivi d'une

dégressivité progressive du traitement pendant deux à douze mois. Avant son utilisation, un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase doit systématiquement être recherché. Un hémogramme doit également être réalisé à la recherche d'une anémie hémolytique dans les premiers jours de l'instauration du traitement. Il est important de noter que, même en présence de l'enzyme, une légère hémolyse est possible. La méthémoglobinémie doit également être contrôlée. L'apparition d'une cyanose, d'une faiblesse générale ou une dyspnée doivent systématiquement être recherchées (1,3,5,6,7) (Fig. 8., Fig. 9).

Figure 8 A et B. Dermatose à IgA linéaire d'un deuxième patient (fesses)



Figure 9. Dermatose à IgA linéaire d'un deuxième patient après 15 jours de traitement par Dapsone® (la petite lésion crouteuse à la fesse droite correspond à l'endroit de la biopsie, réalisée avant la mise en route du traitement)



En cas d'échec ou de contre-indication des sulfones, le recours à la sulfapyridine peut être envisagé à la dose de 1 à 3gr/jour ou à la colchicine à la dose de 0,5 à 1mgr/jour. De manière inconstante, les dermocorticoïdes puissants peuvent avoir une certaine utilité.

Les corticostéroïdes généraux, le mycophénolate mofétyl et les immunoglobulines intraveineuses ne seront considérés qu'en dernier recours (3).

Chez l'adulte, le premier acte thérapeutique sera l'arrêt du médicament incriminé. Le recours à une médication spécifique ne sera utilisé qu'en cas de persistance des lésions.

CONCLUSION

La dermatose à IgA linéaire est une affection dermatologique qui doit être reconnue par le pédiatre ou le dermatologue. Elle est peu fréquente mais il est important d'en faire le diagnostic pour le bien être des patients atteints. Avec ce case-report, nous avons montré l'importance de cette pathologie dans le diagnostic différentiel des lésions bulleuses chez l'enfant. L'aspect des lésions et l'immunohistochimie étant

tout à fait typiques, il ne faut pas hésiter à pratiquer une biopsie cutanée avec examen histologique et en immunofluorescence qui permet d'objectiver les dépôts linéaires d'IgA à la jonction dermo-épidermique.

Il peut être également intéressant de rechercher une atteinte digestive à l'anamnèse.

Le traitement par Dapsone® (diaminodiphénylsulfone) est également spécifique mais nécessite toutefois des précautions préthérapeutiques par la recherche d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Cette affection nécessite une collaboration dermatopédiatrique importante.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Biopsie d'affections bulleuses pédiatriques en vue d'une analyse immunohistochimique
- Traitement spécifique par Dapsone® (diaminodiphénylsulfone) après précautions thérapeutiques particulières
- Chez l'adulte, vérifier les prises médicamenteuses doit être systématique

RÉFÉRENCES

1. Guide V, Marinkovich MP. Linear IgA Bullous Dermatitis. *Clinics in Dermatology*. 2001; 19: 719–27.
2. Chanal J, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Duong TA, Thomas M, Valeyrie-Allanore L, *et al.* Linear IgA bullous dermatitis: comparison between the drug-induced and spontaneous forms. *Br J Dermatol*. 2013; 169: 1041–8.
3. Fortuna G, Marinkovich MP. Linear immunoglobulin A bullous dermatitis. *Clin. Dermatol*. 2012;30: 38-50.
4. Lings K, Bygum A. Linear IgA Bullous Dermatitis: A Retrospective Study of 23 Patients in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 2015; 95: 466–71.
5. Souza BC, Fregonesi NCFP, Tebcherani AJ, Sanchez APG, Aoki V, Fernandes JC. Linear IgA bullous dermatitis: report of an exuberant case. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6 Suppl 1) : S67-70.
6. Fernandes KAP, Galvis KH, Gomes ACMS, Nogueira OM, Felix PAO, Vargas TJS. Linear IgA and IgG bullous dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2016;91: S32-4.
7. Romani L, Diociaiuti A, D'Argenio P, El Hachem M, Gargiullo L, Boldrini R, *et al.* A Case of Neonatal Linear IgA Bullous Dermatitis with Severe Eye Involvement. *Acta Derm Venereol*. 2015; 95: 1015–17.
8. Vargas TJS, Fialho M, Santos LT, Rodrigues PAJB, Vargas ALBSJ, Jeunon-Sousa MA. Linear IgA Dermatitis associated with ulcerative colitis: complete and sustained remission after total colectomy. *An Bras Dermatol*. 2013;88(4):600-3.
9. Sotiriou MC, Foo CW, Scholes CT, Zone JJ. Immunobullous disease and ulcerative colitis: a case series of six patients. *Br J Dermatol*. 2015; 173: 792–6.
10. Wozniak K, Kalinska-Bienias A, Hashimoto T, Kowalewski C. Ultraviolet-induced linear IgA bullous dermatitis: a case report and literature survey. *Br J Dermatol*. 2014; 171: 1555–608.
11. Tashima S, Konishi K, Koga H, Hashimoto T. A case of vancomycin-induced linear IgA bullous dermatitis with circulating IgA antibodies to the NC16a domain of BP180. *Int J Dermatol*. 2014; 53: e158–e239.
12. Klein PA, Callen JP. Linear IgA Dermatitis. <https://emedicine.medscape.com/article/1063590-overview> (Updated: Apr 28, 2017) Accessed: Dec 28, 2017.
13. Horva B, Niedermeier A, Podstawa E, Müller R, Hunzelmann N, Kärpäti S, Hertl M. IgA autoantibodies in the pemphigoids and linear IgA bullous dermatitis. *Experimental Dermatology*. 2010; 19: 648–53.

CORRESPONDANCE

Mr ANTOINE COSTENOBLE

Clinique universitaire Saint-Luc
Dermatologie

Avenue Hippocrate, 10 B-1200 Bruxelles

E-mail : antoine.costenoble@student.uclouvain.be

Les traitements biologiques en dermatologie

Caroline Colmant, Pierre-Dominique Ghislain, Marie Baeck, Laurence de Montjoye (1)

Biological treatments and dermatology

We report the content of the "PEAU'se dermatologique" meeting of October 26, 2016, concerning biological treatments in dermatology.

Light was also shed on biosimilars. Doctor Pierre-Dominique Ghislain shared his clinical experience and provided practical guidelines for using biological treatments in dermatology. Lastly, several unusual indications of biological treatments have been illustrated based on clinical cases from the dermatology department of the *Cliniques universitaires Saint-Luc*, Brussels, Belgium.

KEY WORDS

Biological treatment, biosimilar, bio-original, psoriasis, omalizumab, anakinra, rituximab, tocilizumab, ustekinumab, dupilumab

AFFILIATIONS

⁽¹⁾ Service de Dermatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se Dermatologique du 24 octobre 2016, organisée par le service de dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc et consacrée aux traitements biologiques en dermatologie.

Un éclairage sur les traitements biosimilaires a été apporté. Le Docteur Pierre-Dominique Ghislain nous a fait part de son expérience clinique et d'informations pratiques pour l'utilisation des biologiques en dermatologie. Enfin, quelques indications inhabituelles de traitements biologiques ont été illustrées par des cas cliniques rencontrés dans le service de dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc.

Que savons-nous à ce propos ?

Les traitements biologiques en dermatologie sont en pleine expansion, avec un nombre croissant de nouvelles molécules mises sur le marché.

Ces opportunités d'obtenir un meilleur contrôle de la pathologie ne doivent pas être négligées, mais l'abondance d'information sur le sujet et le grand nombre de molécules disponibles peuvent être à l'origine de confusion pour le praticien n'ayant pas l'habitude d'utiliser ces traitements.

De plus, depuis peu, les biosimilaires sont autorisés en Belgique.

Que nous apporte cet article ?

- Un point clair et précis sur les différents traitements biologiques disponibles en Belgique pour le traitement de pathologies dermatologiques, notamment le psoriasis.
- Une définition claire de la notion de biosimilaires et de ce que l'on peut en attendre.
- Quelques indications inhabituelles de traitements biologiques dans différentes maladies cutanées résistantes aux traitements habituels.

What is already known about the topic?

Biologic treatments are increasingly used in in dermatology, with several new molecules currently commercialized. It should be stressed that these innovative agents enable us to obtain a better control of diseases like psoriasis.

However, the abundance of information about biological, in addition to the number of new agents available, may confuse dermatologists who are not yet used dealing with these molecules.

Moreover, biosimilars have been recently authorized in Belgium.

What does this article bring up for us?

- A clear and precise summary of the biologicals available in Belgium for the treatment of dermatological diseases, including psoriasis.
- A clear definition of biosimilars, as well as on outline of what can expected from them.
- Several unusual biological agents for managing severe or recalcitrant dermatologic conditions.

LES BIOSIMILAIRES : SIMILAIRES, MAIS DIFFERENTS

INTRODUCTION

Les traitements biologiques ou biothérapies sont, par définition, des médicaments obtenus à partir d'une substance biologique (soit par extraction, soit par production). Cette substance peut être de nature humaine, animale ou micro-organique.

Les médicaments biologiques sont beaucoup plus complexes que les médicaments chimiques. De plus, leur action est beaucoup plus sélective que ceux-ci. Cette complexité et cette spécificité sont possibles grâce à des méthodes de production plus évoluées. En effet, pour les médicaments biologiques, chaque étape du processus de production détermine les caractéristiques du produit final.

Il est bien reconnu par les autorités européennes que les médicaments biologiques ne peuvent donc pas être entièrement copiés. Par conséquent, un processus spécifique d'approbation des biosimilaires a été mis en place. Pour ceux-ci, une biosimilarité clinique doit être prouvée dans une indication donnée. Ensuite, elle pourra être extrapolée à l'ensemble des autres indications du bio-original. Ce processus accéléré permet une mise sur le marché plus rapide.

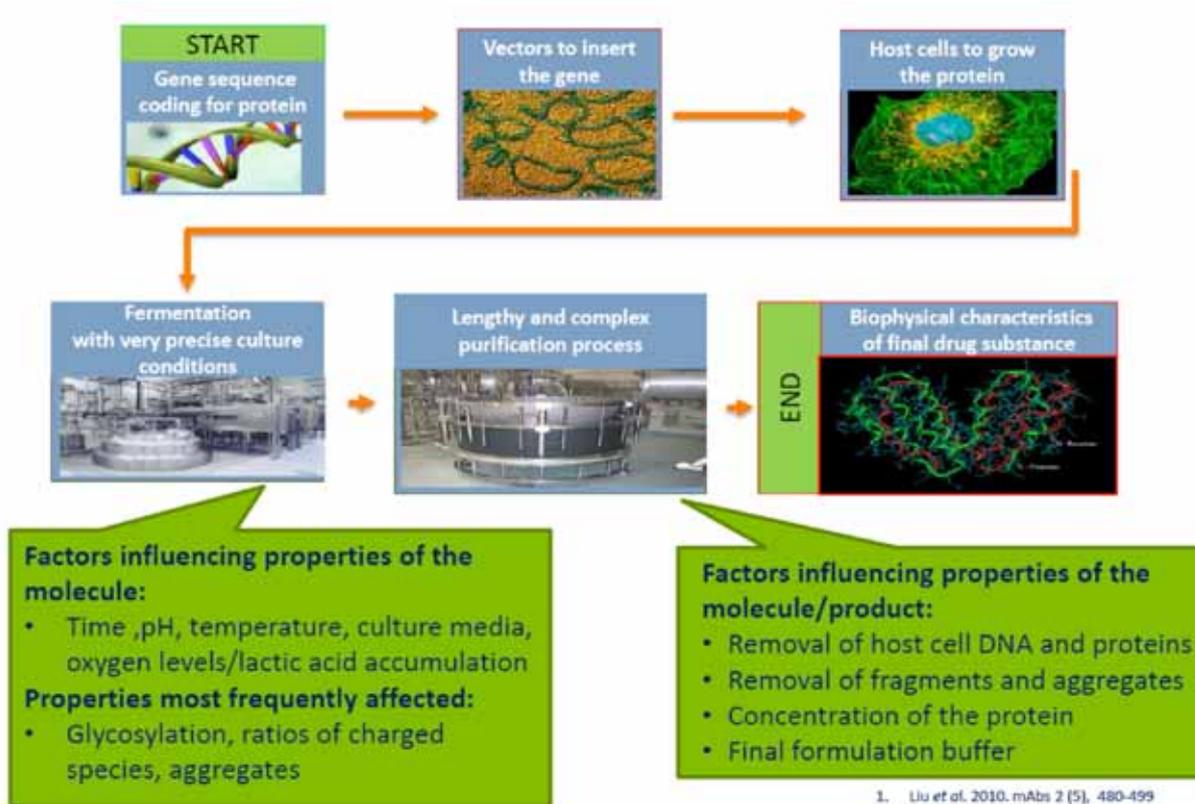
Pratiquement, à l'heure actuelle, en Belgique, il est obligatoire de prescrire les traitements biologiques sous leur nom commercial.

MODE DE PRODUCTION DES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES (FIGURE 1)

La séquence génétique codant pour la protéine du biologique est d'abord introduite dans le génome de cellules hôtes, à l'aide d'un vecteur. Celles-ci sécrètent donc la protéine souhaitée. Cette étape de fermentation est influencée par de nombreux facteurs qui retentissent sur le profil du produit final, tels que la température, le pH du tampon utilisé ou le niveau d'oxygène.

L'étape de purification de la molécule suit l'étape de fermentation. Cette étape permet d'éliminer l'ADN et les protéines de la cellule hôte, les agrégats, ainsi que de concentrer la molécule afin d'obtenir une concentration satisfaisante pour l'injection.

Figure 1. Mode de production des traitements biologiques



1. Liu et al. 2010. mAbs 2 (5), 480-499
2. Li et al. 2010. mAbs 2 (5), 466-477

LE DÉVELOPPEMENT DU BIOSIMILAIRE, ÉLABORÉ PAR INGÉNIERIE « REVERSE », ENTRAÎNE UN PROCESSUS DE PRODUCTION DIFFÉRENT

La production des biosimilaires, élaborée par ingénierie « reverse » (en partant de l'étude du produit final pour créer un processus de fabrication), commence donc avec la même séquence génétique, mais les paramètres de la fermentation diffèrent. En effet, les données du processus de production des médicaments biologiques sont protégées, et il est impossible de caractériser entièrement la composition moléculaire du bio-original, ce qui laisse la place à un certain niveau d'incertitude quant au processus de production du biosimilaire. De plus, chaque producteur possède sa propre lignée de cellules hôtes et développe donc un processus de production propre et unique.

DÉVELOPPEMENT PAR LES AUTORITÉS EUROPÉENNES D'UNE APPROCHE SPÉCIFIQUE AUX BIOSIMILAIRES POUR DÉMONTRER LEUR SIMILARITÉ

Les médicaments biologiques ne peuvent donc être copiés. Les autorités européennes étant bien conscientes de cela, elles ont créé ce terme de « biosimilaires », ainsi que de nouvelles guidelines pour l'approbation de ceux-ci. Ils spécifient qu'il n'est pas nécessaire de répéter les études d'efficacité déjà réalisées pour le bio-original, mais demandent un exercice de comparabilité obligatoire. D'une part au niveau biochimique, le producteur doit prouver une similarité de structure, d'activité biologique et de qualité. D'autre part au niveau clinique, il doit garantir une similarité de sécurité et d'efficacité, qui ne doit être étudiée que pour une ou deux indications du bio-original avant de pouvoir être extrapolée sur base d'un dossier scientifique dans les autres indications (cette extrapolation n'est pas automatique). A titre d'exemple, la biosimilarité de l'Inflextra®, biosimilaire de l'infliximab, n'a été étudiée que dans l'arthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante. Elle a ensuite été extrapolée aux autres indications du Remicade®, parmi lesquelles on retrouve le psoriasis.

Ces nouvelles « guidelines » permettent une mise sur le marché beaucoup plus rapide des biosimilaires: là où le développement d'un bio-original prend 20 à 25 ans, celui d'un biosimilaire pourra être réduit à 5 ans.

PHARMACOVIGILANCE ET PRESCRIPTION DES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES SOUS LEUR NOM COMMERCIAL

Ceci implique que, à l'heure actuelle, les données de sécurité à long terme manquent pour les biosimilaires, raison pour laquelle les autorités européennes mettent l'accent sur la pharmacovigilance. En effet, les profils biogénétiques du biosimilaire et du bio-original pouvant différer, certains effets

indésirables pourraient ne se révéler qu'après une utilisation dans une population plus large.

Il est donc capital de prescrire des traitements biologiques sous leur nom commercial et d'éviter d'utiliser le nom de la molécule afin de favoriser la traçabilité.

Ceci nécessite de faire la différence entre interchangeabilité, substitution (toutes deux non autorisées pour les biologiques en Belgique) et « switch » (autorisé chez nous).

L'interchangeabilité désigne la possibilité de passer d'un médicament à l'autre dont on attend le même effet à l'initiative ou avec l'autorisation du prescripteur. La substitution autorise la délivrance d'un autre médicament équivalent par le pharmacien sans l'autorisation du prescripteur. Le switch est une décision prise par le médecin de changer de médicament chez son patient en cours de traitement, en gardant le même objectif thérapeutique.

Pierre-Dominique Ghislain

Dans tous les domaines, dont la dermatologie, de nombreux traitements biologiques sont disponibles. L'année 2016 a apporté beaucoup de nouvelles molécules, notamment dans le psoriasis. Toutefois, chaque produit a encore sa place dans la prise en charge de cette maladie. L'année 2016 a aussi été marquée par l'arrivée chez nous des premiers biosimilaires. En 2017 et 2018, des nouveautés sont encore attendues, dans le domaine du psoriasis, mais surtout pour d'autres pathologies, comme par exemple le dupilumab pour le traitement de la dermatite atopique.

Il paraît donc essentiel de clarifier les éléments qui nous permettent de faire un choix entre les différents traitements disponibles, en prenant l'exemple du psoriasis.

ÉLÉMENTS DÉTERMINANTS DANS LE CHOIX D'UN TRAITEMENT PARMI LES BIOLOGIQUES DISPONIBLES ET CONDITIONS DE REMBOURSEMENT

Les conditions de remboursement d'un traitement par biologiques dans le psoriasis sont identiques en Belgique pour tous les traitements biologiques et pour tous les patients qui dépendent de l'INAMI. Ces critères de remboursement sont à différencier de l'AMM. Par exemple, le secukinumab et l'adalimumab ont une AMM leur permettant d'être prescrits en première intention, ce qui n'est pas possible actuellement selon les critères de remboursement de l'INAMI. En effet, ceux-ci n'autorisent la prescription d'un traitement biologique dans le psoriasis que si le psoriasis area severity index (PASI) et/ou le body surface area (BSA) reste supérieur à 10 malgré un traitement préalable adéquat ayant comporté, à moins d'une intolérance ou d'une contre-indication existante, tous les traitements systémiques suivants : une PUVA-thérapie adéquate, du méthotrexate à la dose minimum de 15 mg/semaine pendant au moins 3 mois et de la ciclosporine à la dose minimum de 2.5mg/kg pendant au moins 2 mois.

Les preuves montrant que le patient rentre bien dans les critères de remboursement peuvent être demandées par le médecin conseil, et doivent donc être à sa disposition dans le dossier médical du patient. Les données anamnestiques sont des preuves acceptables. Par exemple, si le patient affirme avoir

bénéficié auparavant d'un traitement par méthotrexate, cette information est suffisante comme preuve.

Dès lors, on peut se poser la question de l'obligation administrative d'établir une hiérarchie parmi les différents traitements biologiques. Cette obligation n'existe pas en Belgique pour les traitements biologiques du psoriasis, et il n'y a donc pas de première ligne ou deuxième ligne de traitement biologique établies par l'INAMI.

Un autre déterminant important du choix initial du traitement du psoriasis est l'**âge minimum** de remboursement. L'infliximab est, par exemple, remboursé à partir de 18 ans. Par contre, l'étanercept l'est à partir de 6 ans, l'ustekinumab à partir de 12 ans et l'adalimumab à partir de 4 ans. Rappelons que ces trois derniers médicaments biologiques ont l'AMM pour le traitement du psoriasis de l'enfant.

Concernant les pauses dans le traitement, elles sont autorisées par l'INAMI pour tous les traitements biologiques du psoriasis.

Signalons que seules trois indications dermatologiques des traitements biologiques bénéficient actuellement d'un remboursement en Belgique. Il s'agit du psoriasis, de l'urticaire chronique spontanée (UCS) et, depuis septembre 2016, de l'hidrosadénite suppurée (HS). Les conditions de remboursement de l'adalimumab dans le traitement de l'hidrosadénite suppurée sont rappelées dans le tableau 1. Le tableau 2 reprend les conditions de remboursement de l'omalizumab dans l'urticaire chronique spontanée.

Pour le psoriasis et l'urticaire, des photos cliniques ne sont pas demandées, par contre l'addition de photos au dossier est obligatoire pour l'hidrosadénite suppurée.

Les demandes de renouvellement de remboursement pour les traitements biologiques des pathologies dermatologiques peuvent être introduites maximum 2 mois à l'avance à l'INAMI.

La demande de remboursement doit être introduite tous les 6 mois pour tous les biologiques, sauf pour l'ustekinumab, qui nécessite une nouvelle demande seulement toutes les 48 semaines.

POSOLOGIES DES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES

Les posologies des traitements biologiques utilisés en dermatologie sont reprises dans le tableau 3.

Tableau 1. Conditions de remboursement de l'adalimumab dans la maladie de Verneuil

• Critères d'inclusion :

- ≥18ans
- HS active modéré à sévère
- Hurley II ou III
- ≥ 5 lésions inflammatoires
- HS-PGA score d'au moins modéré (3, 4 ou 5)
- Durée de la maladie ≥ 6 mois

+ Réponse insuffisante à l'utilisation préalable de, sauf une intolérance ou contre-indication pour

- Tétracyclines orales ≥ 4 mois ET
- Clindamycine (300mg 2x/j) + rifampicine (600mg/j) orale ≥ 10 semaines

+ Absence de tuberculose évolutive

Tableau 2. Conditions de remboursement de l'omalizumab dans l'urticaire chronique spontanée

<p>Critères de remboursement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • > 12 ans • UCS active depuis > 6 mois et insuffisamment contrôlée par un traitement anti-H1 au choix, administré à la dose journalière maximale enregistrée depuis > 6 mois • Score UAS-7 > 28 • Exclusion de l'urticaire cholinergique, physique, de contact, aquagénique, d'origine nutritionnelle et provoquée par allergène • Exclusion de l'angio-œdème héréditaire 	<p>Le prescripteur s'engage à</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arrêter le traitement après 12 semaines s'il n'est pas efficace (diminution de > 10 points de l'UAS-7) • Arrêter le traitement en cas d'efficacité maximale ($0 < \text{UAS-7} < 2$, à deux moments consécutifs avec un intervalle de 1 mois)
--	---

Tableau 3. Posologies des traitements biologiques utilisés en dermatologie remboursées en Belgique

Psoriasis	Etanercept	50 mg toutes les semaines Pas de dose de charge
	Adalimumab	40 mg toutes les 2 semaines Charge : Semaine 0 : 80 mg Semaine 1 : 40 mg
	Infliximab	5 mg/kg toutes les 8 semaines Charge : Une injection à la semaine 0, à la semaine 2 et à la semaine 6
	Ustekinumab	45 ou 90 mg (selon le poids) toutes les 12 semaines Charge : Semaine 0 : 45 ou 90 mg Semaine 4 : 45 ou 90 mg
	Secukinumab	2x 150 mg tous les mois Charge : Semaine 0 : 2x 150 mg Semaine 1 : 2x 150 mg Semaine 2 : 2x 150 mg Semaine 3 : 2x 150 mg Semaine 4 : 2x 150 mg Semaine 5 : 2x 150 mg
Psoriasis pédiatrique	Ustekinumab	0,75mg/kg ou 45 ou 90 mg (selon le poids) toutes les 12 semaines Charge : Semaine 0 : 0,75mg/kg ou 45 ou 90 mg Semaine 4 : 0,75mg/kg ou 45 ou 90 mg
	Adalimumab	15 kg à < 30 kg 20 mg toutes les 2 semaines Charge : Semaine 0 : 20 mg Semaine 1 : 20 mg ≥ 30 kg 40 mg toutes les 2 semaines Semaine 0 : 40 mg Semaine 1 : 40 mg
	Etanercept	0,8 mg/kg toutes les semaines Pas de dose de charge
Hidrosadénite suppurée	Adalimumab	40 mg toutes les semaines Charge : Semaine 0 : 160 mg Semaine 1 : pas d'injection Semaine 2 : 80 mg Semaine 3 : pas d'injection
Urticaire chronique idiopathique	Omalizumab	2x 150 mg tous les mois Pas de dose de charge

BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE ET SUIVI DES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES

Les traitements biologiques agissent sur les voies de l'inflammation et de l'immunité. Ils peuvent donc augmenter le risque d'infection et déclencher une pathologie liée à une infection latente. Par conséquent, un bilan pré-thérapeutique doit être réalisé avant d'introduire le traitement.

Celui-ci consiste en la réalisation d'un bilan biologique comprenant un hémogramme, un bilan hépatique, un bilan rénal et un dosage de la C-Reactive Protéine, ainsi que les sérologies pour le HIV et les hépatites B et C. Le dépistage d'une infection latente par *Mycobacterium Tuberculosis* sera également réalisé. L'INAMI demande pour ce faire la réalisation d'une intradermo réaction (test de Mantoux). D'un point de vue médical, le quantiféron pourrait s'y substituer. Par ailleurs, il est obligatoire de pratiquer une radiographie thoracique.

Les patients devant bénéficier d'un traitement biologique seront idéalement vaccinés contre le pneumocoque et la grippe annuelle.

Rappelons que les vaccins vivants atténués ne pourront être réalisés tant que le patient est sous traitement biologique, à moins de l'arrêter suffisamment longtemps avant et après la vaccination.

Enfin, le bénéfice attendu du traitement biologique devra être soigneusement pesé chez les patients ayant un antécédent de tumeur maligne.

Il n'existe pas de recommandation spécifique pour le suivi des patients sous traitement biologique. Nous proposons la réalisation d'un bilan biologique selon la clinique, et par exemple systématiquement une fois par an, ainsi qu'une vigilance particulière quant aux symptômes d'infection.

En cas d'intervention chirurgicale, des mesures seront également à prendre, selon le traitement biologique dont bénéficie le patient.

ET L'APRÉMILAST ?

L'aprémilast n'est pas une biothérapie mais c'est également une molécule disponible depuis 2016 dans le traitement du psoriasis. La demande de remboursement doit être effectuée tous les ans.

AUTRES INDICATIONS DE TRAITEMENT BIOLOGIQUE

Cas cliniques du service de dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc

1. UNE BANALE URTICAIRE CHRONIQUE?

Un homme de 51 ans présentait de l'urticaire chronique, depuis un an, résistante aux anti-histaminiques. Le prurit était très invalidant. Un premier bilan biologique s'était révélé sans particularité.

Un traitement par omalizumab (Xolair®, 2x150 mg/4 semaines) avait été introduit. Cinq mois après l'introduction du traitement, on ne constatait aucune amélioration clinique de l'urticaire (figure 2). Par ailleurs, le patient nous signalait des douleurs articulaires d'apparition progressive et en augmentation.

Figure 2. Pas d'amélioration des lésions urticariennes après cinq mois de traitement par omalizumab



Devant ce tableau clinique, un nouveau bilan biologique était réalisé. Celui-ci montrait une bande monoclonale IgMkappa ainsi qu'un léger syndrome inflammatoire.

La conjonction d'une urticaire résistante aux traitements, associé à des arthralgies et à la présence d'une gammopathie monoclonale à IgM avait permis de faire le diagnostic de syndrome de Schnitzler. Celui-ci associe classiquement urticaire, arthralgies, fièvres récurrentes, ostéocondensations douloureuses, adénopathies et hépatomégalie avec, sur le plan biologique, un syndrome inflammatoire, une polynucléose à neutrophiles et une gammopathie monoclonale à IgM.

Un premier traitement par colchicine et anti-inflammatoires non-stéroïdiens avait été introduit. Il permettait une très légère amélioration. Les sulfones, essayés ensuite, étaient mal supportés.

Un traitement par anakinra (100 mg/jour pendant trois semaines puis 50 mg/jour) avait entraîné une rémission très rapide des lésions cutanées et des douleurs articulaires.

L'anakinra est un anticorps anti-interleukine-1 qui a montré une efficacité importante dans plusieurs syndromes auto-inflammatoires, et notamment dans le syndrome de Schnitzler (1).

Toutefois, il n'a pas encore l'AMM dans cette indication.

2. LE RITUXIMAB, UN TRAITEMENT EFFICACE DES PEMPHIGUS RÉFRACTAIRES

Un patient de 55 ans, d'origine méditerranéenne, consultait en novembre 2011 pour une aphtose buccale rapidement accompagnée de petites bulles du cuir chevelu.

Un diagnostic de pemphigus vulgaire avait été rapidement établi et différents traitements avaient été essayés: corticoïdes per os, thalidomide, mycofénoolate mofetil et azathioprine. Toutefois ceux-ci n'empêchaient pas la progression de la maladie.

En 2013, une demande d'octroi de rituximab en compassionnel à la firme Roche avait été introduite et acceptée. Le rituximab avait alors été administré, au rythme de 500 mg/semaine durant 4 semaines (figure 3).

Après deux perfusions, on constatait une augmentation et une extension des lésions, accompagnées de douleurs importantes. Le patient avait alors été réhospitalisé avec introduction d'une corticothérapie *per os*. Les perfusions de rituximab avaient ensuite été poursuivies, avec un relais par azathioprine (50 mg 2x/jour, puis 3x/ jour), en même temps qu'une diminution progressive de la corticothérapie.

Quatre mois après les 4 perfusions de rituximab, le patient constatait une très nette amélioration de son état cutané, avec uniquement la persistance de lésions hyperpigmentées cicatricielles (figure 4), mais plus de lésion active. 6 ans plus tard, le patient n'avait plus présenté aucune lésion de pemphigus.

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, efficace dans le pemphigus vulgaire ou foliacé. Il n'est actuellement pas remboursé pour le traitement du pemphigus et nécessite l'octroi en compassionnel par la firme Roche.

Deux protocoles d'administration sont les plus souvent utilisés: l'un propose des infusions de 375 mg/m² (650mg pour un

Figure 3. Lésions cutanées avant l'introduction du traitement par rituximab



Figure 4. Etat cutané 4 mois après le traitement par rituximab



adulte) à raison d'une fois par semaine pendant 4 semaines, l'autre une infusion de 1 g à répéter après deux semaines (2). D'autres protocoles existent, notamment l'utilisation de deux infusions de 500 mg à 15 jours d'intervalle. Ce dernier semble être aussi efficace que le protocole à 1 g (3).

3. UNE ÉRUPTION FÉBRILE ACCOMPAGNÉE D'ARTHRALGIES

Une patiente de 39 ans présentait depuis trois mois une éruption du visage et du décolleté. Un mois après l'apparition des lésions, elle avait développé des arthralgies et de la fièvre. Un bilan biologique révélait un facteur anti-nucléaire à 1/80, une ferritine augmentée et un syndrome inflammatoire, ayant entraîné un traitement par corticoïdes *per os* et anti-malariques. D'après la patiente, ce traitement avait aggravé son éruption.

Quand elle s'était présentée pour la première fois à notre consultation, elle était en érythrodermie (figure 5), et au niveau biologique, on notait un syndrome inflammatoire avec une ferritine augmentée. La patiente avait alors été hospitalisée pour des soins par dermocorticoïdes et des corticoïdes *per os*. Devant l'absence d'amélioration et la notion d'aggravation de son éruption sous corticoïdes, l'hypothèse d'un DRESS syndrome sur corticoïdes avait été évoquée et justifiait le remplacement de ceux-ci par de la ciclosporine. Ce dernier traitement avait permis une amélioration transitoire.

Les tests épicutanés médicamenteux, dont les corticoïdes, réalisés dans le décours étaient négatifs. Rapidement, son état général s'était à nouveau dégradé, avec recrudescence des arthralgies et de l'éruption.

L'ensemble du tableau faisait alors évoquer le diagnostic de maladie de Still de l'adulte, confirmé par une ferritine glycosylée effondrée, et un traitement par tocilizumab avait été proposé. Celui-ci avait permis une amélioration spectaculaire des lésions et de l'état général de la patiente.

La maladie de Still se caractérise par une triade comprenant une éruption urticarienne accompagnant des pics fébriles (>39°C) survenant le soir, une hyperleucocytose neutrophile et une hyperferritinémie.

Dans la littérature, plusieurs thérapeutiques ont été proposées: anti-inflammatoires non-stéroïdiens, corticothérapie par voie générale, méthotrexate, sulfasalazine, ciclosporine, infliximab, étanercept, anakinra et rituximab (4). Plus récemment, l'efficacité du tocilizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-6, a été rapportée (5). Celui-ci ne bénéficie pas encore d'une AMM dans la maladie de Still.

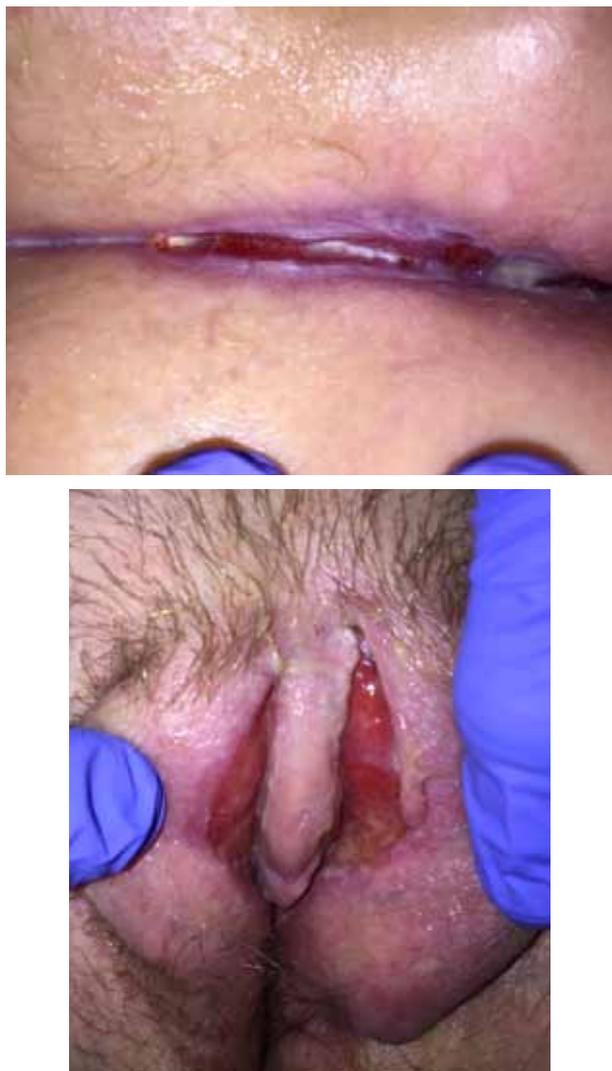
4. ATTEINTE CUTANÉE DE LA MALADIE DE CROHN

Une patiente de 27 ans, atteinte d'une maladie de Crohn, traitée par vedolizumab (anti-intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$) et méthylprednisolone 4 mg mais sans amélioration, consultait en dermatologie pour de profondes ulcérations périanales et vulvaires (figure 6). En accord avec les gastroentérologues, un traitement par ustekinumab à titre compassionnel était introduit. On constatait une nette amélioration digestive et cutanée dès la première injection (90

Figure 5. Erythrodermie lors de la première consultation



Figure 6. Profondes lésions périanales et vulvaires



5. UNE DERMATITE ATOPIQUE RÉFRACTAIRE

Une jeune fille de 19 ans souffrait d'un eczéma sévère depuis de nombreuses années. De nombreux traitements avaient déjà été essayés, sans amélioration satisfaisante: ciclosporine, dermocorticoïdes, azathioprine et mycophénolate mofetil. L'analyse histologique des lésions confirmait bien le diagnostic d'eczéma chronique. Devant la sévérité de son eczéma, une corticothérapie systémique avait été introduite.

L'arrêt de la corticothérapie avait entraîné une récurrence rapide et importante des lésions. On assistait d'ailleurs à une récurrence majeure des lésions à chaque tentative de diminution de la corticothérapie systémique.

La patiente avait alors été incluse dans une étude de phase 3 avec le dupilumab comme traitement de la dermatite atopique. Ce traitement avait permis une amélioration spectaculaire des lésions sans recours à la corticothérapie systémique.

Le dupilumab est un anticorps monoclonal qui se lie sur la chaîne α commune entre l'interleukine-4 et l'interleukine-13. Les études SOLO 1 et 2 (6) (études de phase 3), ainsi que l'étude CHRONOS (7) ont montré une efficacité par rapport au placebo. L'étude CAFE montre une efficacité du dupilumab associé aux corticoïdes topiques chez les patients ayant une réponse insuffisante à la ciclosporine, ou intolérants à la ciclosporine (8).

Son remboursement est prévu pour fin 2018 et risque de révolutionner la prise en charge des formes sévères de dermatite atopique.

mg). La deuxième injection (90mg) était malheureusement suivie d'une rechute, qui avait conduit à combiner à la reprise d'ustekinumab une corticothérapie systémique. Cette bithérapie avait permis une lente amélioration, et un sevrage de la corticothérapie fut alors possible avec poursuite de l'ustekinumab seul.

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal anti-IL12 et IL23 remboursé pour l'instant dans le traitement du psoriasis en plaque de l'adulte et de l'enfant, et dans l'arthrite psoriasique. Il a obtenu l'AMM dans le traitement de la maladie de Crohn en Europe, et est depuis peu (postérieur à ce cas clinique) remboursé dans cette indication.

Le protocole d'administration recommandé pour la maladie de Crohn est le suivant:

- Induction: Ustekinumab 6mg/kg en une perfusion IV,
- Maintenance: Ustekinumab sous-cutanée 90 mg toutes les 8 à 12 semaines.

La rechute observée chez notre patiente après la deuxième injection et la lente amélioration pouvaient s'expliquer par le fait que nous n'avions pas pu réaliser l'induction telle que recommandée, mais également par la sévérité de sa maladie.

RÉFÉRENCES

1. Martínez-Taboada VM, Fontalba A, Blanco R, Fernández-Luna JL. Successful treatment of refractory Schnitzler syndrome with. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(7):2226-7. DOI: 10.1002/art.21101.
2. Huang A, Madan RK, Levitt J. Future therapies for pemphigus vulgaris: Rituximab and beyond. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(4):746-53. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.008.
3. Wang HH, Liu CW, Li YC Huang ; LI YC, Huang YC. Efficacy of Rituximab for Pemphigus: A Systematic Review and Meta-analysis of Different Regimens. *Acta Derm Venereol.* 2015; 95(8):928-932. 5p. DOI: 10.2340/00015555-2116.
4. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(5):564-72. DOI:10.1136/ard.2005.042143.
5. Naniwa T, Ito R, Watanabe M, Hayami Y, Maeda S, Sasaki K, Iwagaitu S. Case report: successful use of short-term add-on tocilizumab for multirefractory systemic flare of adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol.* 2013; 32 Suppl 1:S103-6. doi: 10.1007/s10067-010-1562-8.
6. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, *et al.*; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016; 375(24):2335-2348. DOI:10.1056/NEJMc1700366.
7. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, *et al.* Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389(10086):2287-2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1.
8. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork M, Radin A, Zhang Q, *et al.* Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol.* 2017; doi: 10.1111/bjd.16156.

Granulomatose avec polyangéite, à propos de plusieurs complications rares et sévères

Nathan Scius, Gabriela Migali¹, Michel Tintillier¹, Charles Cuvelier¹, Jean-Michel Pochet¹.

Rare and serious complications related to granulomatosis with polyangiitis

Granulomatosis with polyangiitis is a rare systemic vasculitis with significant morbidity and mortality. The diagnosis is based on the association of clinical signs, such as involvement of upper and lower respiratory tract, as well as of the kidney, along with the presence of specific antibodies (ANCA anti-PR3), and confirmation of histopathological biopsy specimen.

Although the current treatment of the disease has resulted in significantly reduced mortality, morbidity remains very high, which is linked to both the disease itself and the undesirable effects of immunosuppressive therapy.

KEY WORDS

Granulomatosis with polyangiitis, complication, spleen infarction, atrioventricular block

What is already known about the topic?

Granulomatosis with polyangiitis proves to be a serious disease with potential multiple complications that require a complex treatment initiation.

What does this article bring up for us?

Despite early treatment and according to the recommendations, patients may develop disease manifestations of varying severity grades.

La granulomatose avec polyangéite est une vascularite systémique rare avec une morbi-mortalité importante. Le diagnostic se base sur l'association de signes cliniques (atteinte des voies aériennes supérieures et inférieures ainsi que rénale), la présence d'anticorps spécifiques (ANCA anti-PR3) et l'examen anatomo-pathologique.

Si le traitement actuel de la maladie a permis une forte diminution de la mortalité, la morbidité reste importante, liée à la maladie mais également aux effets secondaires du traitement.

Que savons-nous à ce propos ?

La GPA est une maladie sévère avec de multiples complications et un traitement contraignant et complexe.

Que nous apporte cet article ?

Malgré un traitement précoce et selon les recommandations, il n'est pas rare que le patient développe des manifestations plus ou moins sévères de la maladie.

INTRODUCTION

La granulomatose avec polyangéite (GPA) est une maladie rare avec une prévalence comprise entre 1/42000 et 1/6400 habitants et son incidence annuelle varie de 2-12 cas par million. Les séries historiques documentent une mortalité de 80% à 2 ans, en l'absence de traitement.

Au niveau anatomopathologique, c'est une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibres associant une inflammation de la paroi et des granulomes péri- et extravasculaires. La maladie atteint préférentiellement les voies aériennes (tant supérieures qu'inférieures) et le rein, mais elle peut s'étendre potentiellement à tous les organes.

Le pronostic est souvent lié à la sévérité de l'atteinte rénale.

CAS CLINIQUE

Mme V., âgée de 37 ans, est admise aux urgences dans un tableau de céphalées importantes accompagnées de nausées et de vomissements. La patiente se plaint également d'otalgies bilatérales persistantes associées à des otorrhées purulentes, malgré plusieurs traitements antibiotiques locaux et systémiques. À ses plaintes initiales s'ajoutent

une asthénie, un état subfébrile et une perte pondérale progressive (estimée à 5-6kg) sur plusieurs semaines.

Ses antécédents sont sans particularité.

L'examen clinique objective uniquement une hyperthermie à 38,3°C et une sensibilité de la nuque à la flexion, sans raideur et sans autre anomalie à l'examen neurologique.

Biologiquement, on retiendra un important syndrome inflammatoire (CRP à 45 mg/dl (VN : < 0,5) sans hyperleucocytose associée mais avec une petite anémie (Hb à 11,5 g/dl (VN entre 12 et 16 g/dl) et une thrombocytose ($660000/\text{mm}^3$ (VN : 150-400000). Les fonctions rénales (créatininémie à 0,8 mg/dl (VN < 0,9) et hépatiques ainsi que l'ionogramme sont dans les normes.

Devant ce tableau, une ponction lombaire est réalisée mais s'avère rassurante (quelques lymphocytes ($12/\mu\text{l}$), un glyco- et une protéinorachie normales, culture stériles).

Un sédiment urinaire réalisé dans le contexte fébrile met en évidence une hématurie microscopique (50 GR/champ), avec présence de globules rouges dysmorphiques et d'une protéinurie conséquente (54 mg/dl (VN 0-10)).

La radiographie de thorax est normale. Le scanner cérébral visualise une oto-mastoïdite bilatérale ainsi qu'une sinusite principalement maxillaire droite, mais pas d'atteinte du parenchyme cérébral. (Fig. 1)

Figure 1.

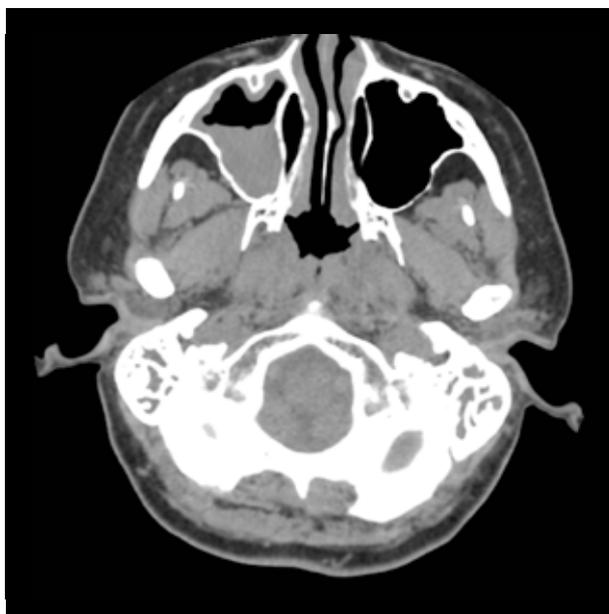


Illustration tomodensitométrique de mastoïdite bilatérale et de sinusite

Le syndrome inflammatoire important associé aux signes cliniques de méningisme fait craindre une méningite décapitée par le traitement antibiotique antérieur et la patiente est hospitalisée dans le service de médecine interne générale pour un traitement par Rocéphine et Clamoxyl intra-veineux.

Un bilan ORL sera rapidement réalisé, avec drainage de l'oreille moyenne.

Face à ce tableau d'atteinte pluri-organique et l'importance du syndrome inflammatoire, une recherche de maladie systémique est lancée. La sérologique ANCA s'avère positive, avec un titre à 1/320 (VN : < 40). Les Ac anti-MPO négatifs et des Ac anti-PR3 positifs à 191 U/ml (positif > 25, fortement positif > 80 U/ml).

En présence d'une atteinte ORL, des anomalies du sédiment urinaire et d'ANCA anti-PR3 positifs, le diagnostic de granulomatose avec polyangéite est posé et un traitement d'induction classique instauré : corticoïdes à hautes doses (Solumédrol 1g 1x/j pendant 3 jours, suivi par 48 mg de Médrol par jour) associé à du Cyclophosphamide (en pulse thérapie 750mg 1x/mois, soit 7,5mg/kg).

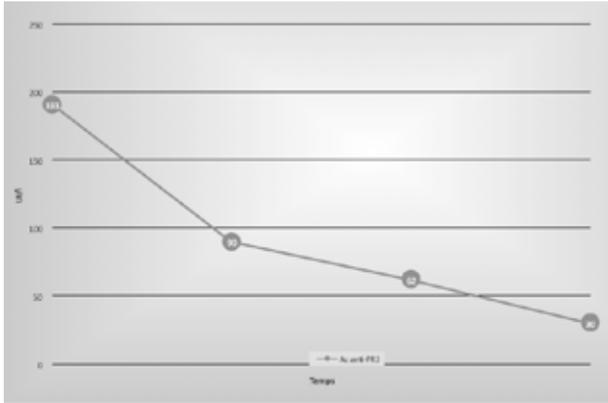
ÉVOLUTION

Endéans les 48 heures du début du traitement, la patiente développe une cécité droite correspondant, à une thrombose de l'artère centrale de la rétine droite. Une thrombophilie d'origine génétique ou auto-immune a été exclue. L'hypothèse d'une thrombose favorisée par la thrombocytose dans un contexte d'inflammation chronique est retenue. Une récupération partielle de l'acuité visuelle droite est obtenue par le traitement antiagrégant plaquettaire qui sera poursuivi au long cours.

Environ trois semaines plus tard, la patiente se présentera aux urgences pour de fortes douleurs dans le flanc et l'hypochondre gauches. Le bilan tomодensitométrique mettra en évidence un infarctus splénique étendu. Après concertation pluri-disciplinaire, décision de ne pas réaliser de splénectomie, mais d'une surveillance hospitalière et mise en route d'une anticoagulation. Durant la surveillance, et malgré une évolution favorable tant clinique (disparition des plaintes ORL initiales, disparition des douleurs abdominales) que biologique (diminution du syndrome inflammatoire et du taux d'Ac anti-PR3) (Fig. 2 et 3), la patiente signale des palpitations. Si l'ECG simple s'avère sans particularité, un Holter-ECG de 24 heures montre un bloc auriculo-ventriculaire du 3ème degré avec des pauses prolongées répétées allant jusqu'à 30 secondes (Fig. 4) justifiant l'implantation d'un stimulateur cardiaque.

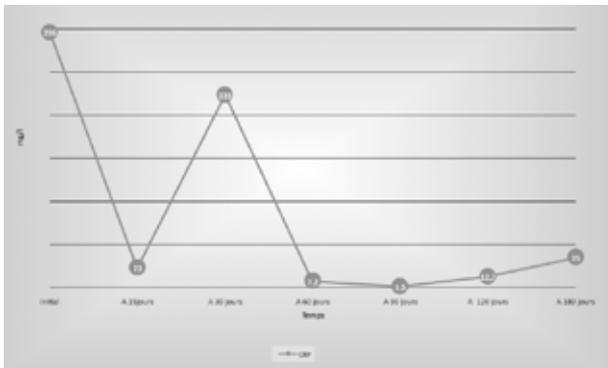
Au bout de 5 mois de traitement d'attaque une rémission clinico-biologique est atteinte et un traitement d'entretien instauré.

Figure 2.



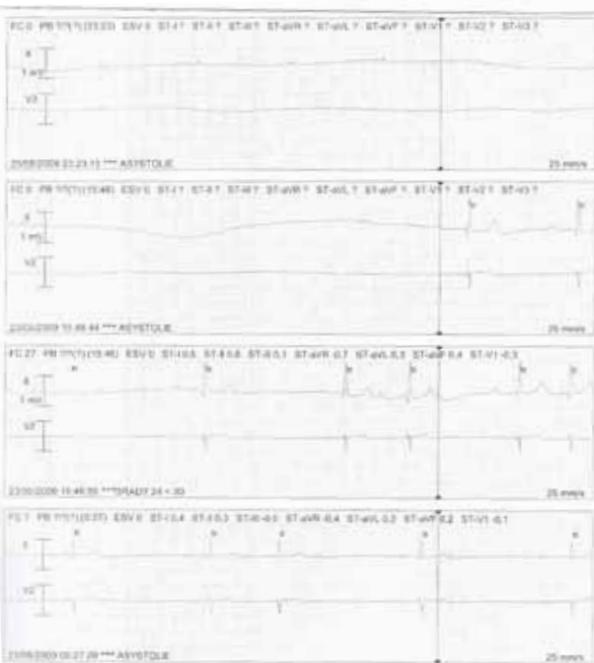
Evolution des Anticorps anti-PR3 avec le temps

Figure 3.



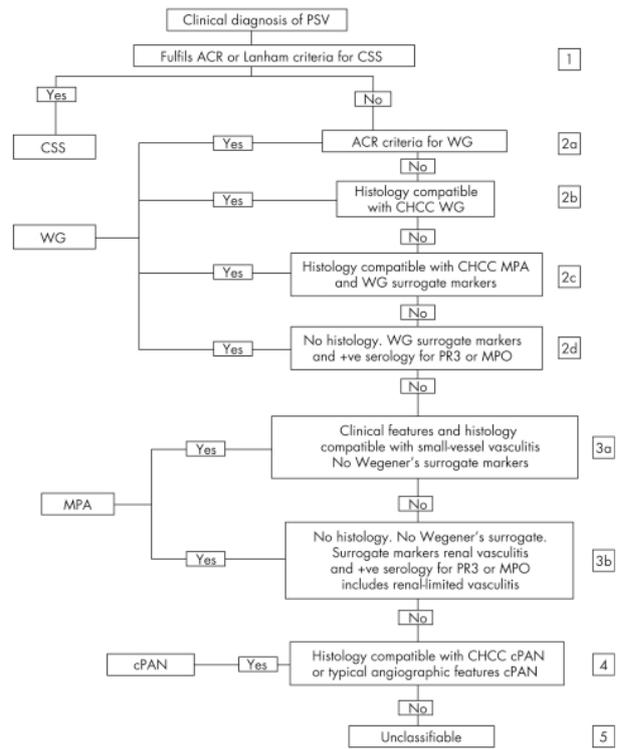
Evolution de la CRP avec le temps

Figure 4.



Tracé du Holter-ECG montrant un BAV du 3^{ème} degré

Figure 5.



Algorithme de classification des vasculites associée aux ANCA selon Watts *et al.*

DISCUSSION

Le diagnostic de granulomatose avec polyangéite est basé sur les critères établis par l'American college of rheumatology, auxquels a été ajouté la sérologie ANCA (Fig. 5)¹⁻². On retiendra par ailleurs que de nouveaux critères diagnostics (incluant les ANCA PR3) en cours d'élaboration (DCVAS study)³.

Dans notre cas, l'analyse des biopsies réalisées au niveau des sinus et du liquide de drainage auriculaire s'avérera non contributif, mais l'atteinte ORL combinée à l'atteinte rénale et à la positivité de la sérologie permettra de poser le diagnostic.

Une fois le diagnostic posé, un traitement à base de corticoïdes et de Cyclophosphamide (en pulse thérapie IV) a été décidé, sur bases des recommandations actuelles.⁴⁻⁵

Cependant, malgré la précocité du traitement et son efficacité biologique, la patient sera victime, successivement d'une thrombose de l'artère centrale de la rétine, d'un infarctus splénique et d'un bloc auriculo-ventriculaire du 3^{ème} degré.

L'atteinte ophtalmologique survient chez 30 à 50 % des patients souffrants de granulomatose avec polyangéite et peut toucher n'importe quelle partie de l'œil, allant de la simple conjonctivite jusqu'à la sclérite nécrosante, les ulcérations cornéennes ou la diplopie, en passant par les uvéites ou une névrite optique⁶.

Une atteinte vasculaire ophtalmique reste rare, avec très peu de cas décrits. Une importante revue de la littérature datant de 2007, n'évoquait, à l'époque que moins de 20 cas recensés.⁷ Il n'existe actuellement pas de traitement spécifique pour cette pathologie, et la récupération visuelle reste très variable d'un patient à l'autre.

L'atteinte splénique dans la vasculite avec polyangéite inclus différents types d'anomalies, allant de la simple splénomégalie à l'infarctus massif. Bien que fréquemment découverte lors d'autopsies, il n'existe que peu de cas rapportés chez des patients vivants, ceci pouvant s'expliquer par la fréquence élevée d'atteintes asymptomatiques ainsi, 36 cas d'infarctus splénique ont été publiés dans la littérature et seulement 8 des 16 cas où nous disposons d'informations cliniques ont été symptomatiques⁸. L'infarctus splénique prédispose également à plusieurs complications secondaires telles qu'un risque infectieux accru, des abcès ou encore une rupture spontanée de la rate⁹.

La physiopathologie de ces phénomènes thrombotiques reste actuellement peu claire, bien qu'un rôle des ANCA soit évoqué, notamment via les interactions directes sur l'endothélium et sur la réponse neutrophilique⁹. Par ailleurs, la corticothérapie à hautes doses participe également au risque thrombogène (notamment par induction du facteur VIII et de la fibrinolyse)¹⁰.

Les complications cardiaques sont présentes que chez environ 10% des malades atteints de granulomatose avec polyangéite, et se comportent principalement de péricardites, de vascularite des artères coronaires et de

myocardites. Les troubles du rythme représentent une plus faible part des atteintes cardiaques et leur gravité est très variable, allant du simple bloc de branche asymptomatique au bloc auriculo-ventriculaire complet, qui reste très rare (seulement quelques cas décrits)¹¹⁻¹⁴. De plus, l'atteinte cardiaque est reconnue comme facteur de mauvais pronostic de la maladie, notamment parce qu'elle témoigne d'une atteinte diffuse de la maladie^{11,15}.

CONCLUSIONS

Il existe dans notre cas, une réelle discordance entre l'atteinte initiale essentiellement ORL, la bonne réponse biologique au traitement initié et l'évolution de la maladie. En effet, durant le premier mois suivant le diagnostic et sous traitement d'induction, la patiente a présenté plusieurs manifestations systémiques rares et sévères. Bien qu'elles n'aient pas entraîné d'issue fatale, ces dernières ont considérablement majoré la morbidité de cette jeune patiente.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Outre l'introduction d'un traitement précoce et respectant les dernières recommandations, un suivi régulier reste capital, de même qu'un bilan minutieux de chaque plainte du patient souffrant d'une granulomatose avec polyangéite afin de ne pas grever sa morbi-mortalité.

RÉFÉRENCES

1. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, *et al.* "The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis". *Arthritis Rheum.* 1990 33 (8): 1101-7.
2. Watts R, Lane S, Hanslik T *et al.* Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:222-7.
3. Luqmani R, Watts *et al.* Nomenclature and classification of vasculitis – update on the ACR/EULAR Diagnosis and Classification of Vasculitis Study (DCVAS). *Clin Exp Immunol.* 2011 May; 164(Suppl 1): 11-13.
4. Yates M, Watts RA, Bajema IM, *et al.* EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 1583-159.
5. De Groot K, Harper L, Jayne D *et al.* "Pulse Versus Daily Oral Cyclophosphamide for Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody—Associated Vasculitis, A Randomized Trial". *Ann Intern Med.* 2009 May; 150(10):670-680.
6. Kubaisi B, Abu Samra K, Foster CS. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations; Intractable Rare Dis Res. 2016 May; 5(2): 61-69.
7. Morell-Dubois S, Quéméneur T, Bourdon F, Lambert M, Queyrel V, Launay D, Hachulla E, Labalette P, Hatron PY. « Central retinal artery occlusion in Wegener's granulomatosis ». *Rev Med Interne.* 2007 Jan; 28(1):33-7.
8. Ghinoi A, Pipitone N, Cavazza A, Boiardi L, Salvarani C. « Wegener granulomatosis with spleen infarction: case report and review of the literature ». *Semin Arthritis Rheum.* 2008 Apr; 37(5):328-33.
9. Kelley JM, Edberg JC, Kimberly RP. Wegener's granulomatosis: a model of auto-antibodies in mucosal autoimmunity. *Clin Immunol.* 2010; 134:104-112.
10. Turnbull J, Harper L. « Adverse effects of therapy for ANCA-associated vasculitis ». *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009 Jun; 23(3):391-401.

RÉFÉRENCES

11. Sarlon G, Durant C, Grandgeorge Y, Bernit E, Veit V, Hamidou M, Schleinitz N, Harlé JR. « Cardiac involvement in Wegener's granulomatosis: report of four cases and review of the literature ». *Rev Med Interne*. 2010 Feb;31(2):135-9
12. Forstot JZ, Overlie PA, Neufeld GK, Harmon CE, Forstot SL. "Cardiac complications of Wegener granulomatosis: a case report of complete heart block and review of the literature". *Semin Arthritis Rheum*. 1980 Nov;10(2):148-54.
13. Ghaussy NO, Du Clos TW, Ashley PA. Limited Wegener's granulomatosis presenting with complete heart block. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(2):115-8.
14. Elikowski W1, Baszko A, Puszczewicz M, Stachura E. Complete heart block due to Wegener's granulomatosis: a case report and literature review. *Kardiol Pol*. 2006 Jun;64(6):622-7.
15. Oliveira GH, Seward JB, Tsang TS, Specks U. "Echocardiographic findings in patients with Wegener granulomatosis". *Mayo Clin Proc*. 2005 Nov;80 (11):1435-40.

AFFILIATIONS

- 1 Service de néphrologie et médecine interne générale, CHU UCL Namur, Belgique

CORRESPONDANCE

Dr. NATHAN SCIUS

CHU UCL Namur - site Godinne
Médecine Interne Générale
Avenue G.Thérasse,1-B-5530 Yvoir

Cytomegalovirus infection associated with portal vein thrombosis and thrombocytopenia: a case report

Gianfranco Di Prinzio¹, Phung Nguyen Ung², Anne-Sophie Valschaerts², Olivier Borgniet²

CMV et Thrombose : un binôme sous-estimé

Le Cytomegalovirus (CMV) est responsable d'une infection virale commune et souvent banale chez le sujet immunocompétent, mais qui n'est pas dépourvue de complications potentiellement graves. La thrombose porte en est un exemple. Le cas que nous décrivons concerne une patiente atteinte d'une infection à CMV, s'étant révélée par une éruption cutanée et s'étant compliquée d'une thrombose porte, en l'absence de thrombophilie connue. Une thrombopénie auto-immune est la seconde complication survenue dans notre cas. Cet article a pour but de souligner l'enjeu d'un tel diagnostic et de stimuler la réflexion sur l'intérêt du dépistage échographique précoce d'une thrombose splanchnique associée à une infection par le CMV.

KEY WORDS

Thrombose veineuse, thrombose portale, purpura, infection virale, thrombocytopenie, immunoglobulines intra-veineuses.

We here present the case of portal vein thrombosis in a patient exhibiting symptoms of cytomegalovirus infection, confirmed by serology and polymerase chain reaction (PCR) and complicated by thrombocytopenia. The literature reveals growing evidence that human CMV likely plays a role in thrombotic disorders. However, only 11 cases of CMV-induced visceral venous thrombosis have been described so far. On the other hand, thrombocytopenia is a well-known complication of CMV infection. The patient was successfully treated using high-dose immunoglobulins by intravenous route.

A 36-year-old Caucasian woman was admitted to the emergency room of our hospital, complaining since several days of sore throat, cough, fever, headache, and rhinorrhea. She had been unsuccessfully treated with amoxicillin-clavulanate during the week preceding her admission. The medication was stopped owing to gastric intolerance. She also took acetaminophen up to 6 gr a day during 3 days. No improvement was noticed. Her past medical history was unremarkable, with an appendectomy in childhood and a tubal ligation. She worked as a nurse in a childcare center. She was taking rupatadine chronically. She was not on oral contraception. She used to smoke five cigarettes a day, accounting for a 3 pack-year history.

On clinical examination, her blood pressure was 144/67 mmHg, her heart rate 98 bpm, her body temperature 38.3 °C, and her O₂ saturation was 100 %. The clinical examination showed a cervical adenopathy, with no meningeal signs found. Neither liver nor spleen enlargements were present. A truncal skin rash, diagnosed a week before as Pityriasis rosea, was also present.

Serum testing revealed a mild elevation of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and lactate dehydrogenase (LDH) levels (64 U/L, 88 U/L, and 1070 U/L, respectively). A leukocytosis was also noticed (total white blood cell count of 10910 mm³) with a mild lymphocytosis (4146/ mm³) as well as a thrombocytopenia (78.000/ microl). The C-reactive protein level was of 4 mg/l.

There was no alteration of the renal function. The abdomen ultrasound was strictly normal. Because of persistent headache a CT-SCAN of the brain and an electroencephalogram were performed that were both normal.

Results of serology testing received three days after admission showed a Cytomegalovirus (CMV) seroconversion. Parvovirus B19 IgM were positive as well. Serologies for HAV, HBV, HCV, EBV, anti-Toxoplasma IgM, Rickettsiosis, Leptospirosis were negative. Antinuclear antibodies were detected at a titer of 1/320 while anti-mitochondria and anti-smooth muscle antibodies were not detected.

In the meantime, the platelet count decreased progressively from 78.000 mm³/μL on admission to 18.000/ mm³ and 28.000/mm³/μL on the fourth day of hospitalization using an anticoagulant EDTA and sodium citrate 0.109 mol/l respectively. At the meantime, a purpura appeared on the lower limbs (Figure 1). Polyvalent human immunoglobulins were administered at a dose of 1 g/kg once a day for two days. After two days, the platelet count increased to 60.000/mm³.

Figure 1. Purpura of the lower limbs

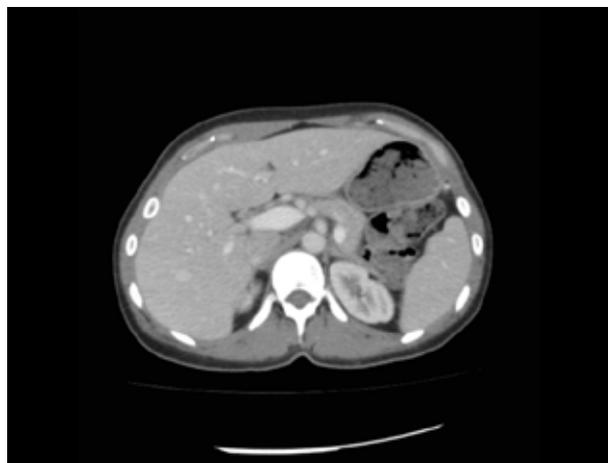


Meanwhile, a repeated abdomen ultrasound was performed just before the first administration of polyclonal immunoglobulins, revealing an extensive thrombosis of the two branches of the portal vein (Figure 2), confirmed by a CT-SCAN without any extrinsic compression. A thrombophilia screening including assays for protein C and S, factor V Leiden and G20210A prothrombin mutation, lupus anticoagulant, anti-cardiolipin antibodies was negative and the patient was given enoxaparine at a dose of 1 mg/kg twice a day, with a rapid initiation of

oral anticoagulation with acenocumarol initially 3 mg/day aiming for an INR between 2 and 3 for six months.

During the hospitalization the rash became milder and finally disappeared.

Figure 2. Portal thrombosis

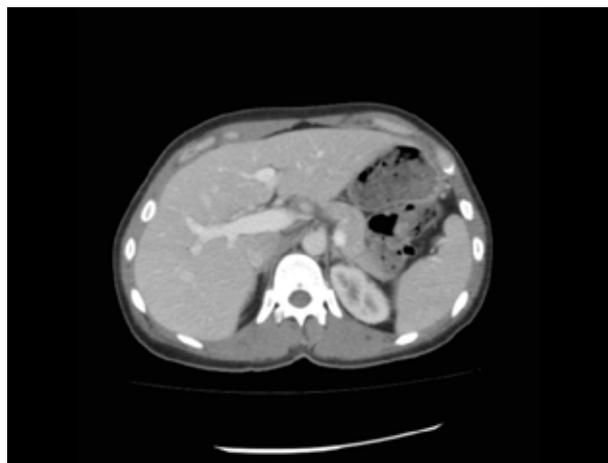


When the patient was discharged, she was still suffering from milder headaches well controlled by Ibuprofen. Aspartate aminotransferase and Alanine Aminotransferase levels were normal.

At the first follow-up visit, one month later, her platelet count was normal, headaches had totally disappeared but she was still complaining of fatigue and was stressed because of the difficulty to keep her INR in the therapeutic range. She had lost 3 kgs.

An abdominal computed tomography repeated two months after discharge showed a complete recanalization of the portal vein (Figure 3), Oral anticoagulation was discontinued.

Figure 3. Complete recanalization.



Five months later, a Polymerase Chain Reaction was performed on the preserved frozen serum of the patient, detecting 391 copies of CMV-DNA/ml, which is a relatively low titer (normal < 1250 copies/ml). The serum had been frozen several hours after it had been drawn (>12 hours) probably accounting for the decrease in viral DNA detection.

CMV INFECTION AND PORTAL THROMBOSIS

According to Squizzato's metanalysis (1) published in 2005, 11 cases of CMV related Portal Vein Thrombosis have been reported in the literature. In all cases a mild elevation of transaminases was observed, with AST ranging from 51 to 450 IU/l and ALT from 51 to 240 IU/l. A complete resolution after treatment occurred in 8 cases, while partial recanalization was shown in one case (2) and a portal cavernoma developed in two patients (3). Among the latter, two patients were affected by a coagulopathy (3) while another was on oral oestro-progestative contraception. Only three patients did not complain of abdominal pain (4) as in our report.

There is some evidence that CMV infection induces a procoagulant state *in vitro* and *in vivo*. *In vivo*, a decreased clotting time in different clotting assays was observed after CMV infection (5). Several mechanisms have been proposed such as CMV induced over-expression of CD40 (6) and of the endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) (7). Moreover purified CMV strain AD169 can express phosphatidylserine (PS)- like procoagulant activity (8) as well as facilitate the conversion of factor X/Xa in the presence of factor VII/VIIa and calcium (9).

An antiphospholipid syndrome must be ruled out, because of the association between these two entities, as shown in a case reported in Squizzato's metanalysis and elsewhere in the literature (10). Indeed the mechanism of procoagulability in CMV infection can be sought as well in the fact that human cytomegalovirus (CMV) can play a role in the generation of antiphospholipid antibodies

sharing functional properties similar to those of aPL (11). These antibodies can potentially have lupus anticoagulant activity and favor leukocytes adhesion to endothelial cells, thus enhancing thrombus formation (11).

CMV INDUCED THROMBOCYTOPENIA

CMV related thrombocytopenia is a well-known complication of CMV infection as well as of other viral infections. It has been described as a cause of myelodysplasia and autoimmune abnormalities. However, its mechanism is not well understood. The role of EBV and CMV has recently been demonstrated by Wu Z. and colleagues (12) but currently it is impossible to state whether thrombocytopenia was directly caused by CMV infection or immunomediated. The temporal relationship between the onset of symptoms and thrombocytopenia would rather suggest a cytopathic effect whereas the dramatic response to immunoglobulins is more consistent with an immunomediated mechanism although the two mechanisms could be involved. CMV has been implicated in some cases of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and hemolytic anemia as well. In a case review published by Eisenberg and Kaplan (13) corticosteroids were preferred whereas in another case (14). Ganciclovir was administered and both treatments were effective. Because of the infectious condition, we decided to administer polyvalent human immunoglobulins.

CONCLUSION

Portal Vein Thrombosis can be a rare but dangerous complication of CMV infection (15). Several patterns of thrombogenicity have been described but the underlying mechanisms are not fully understood. We suppose that the rarity of such a condition could in part be explained by underdiagnosis. The role of ultrasound as a screening test in patients presenting with CMV infection and elevation of liver enzymes should be emphasized.

RÉFÉRENCES

1. Squizzato A., Gerdes V. A., Büller H. Effects of human cytomegalovirus infection on the coagulation system. *Thromb Haemost.* 2005; 93: 403-10.
2. Arav-Boger R, Reif S, Bujanover Y. Portal vein thrombosis caused by protein C and protein S deficiency associated with cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 1995; 126: 586-8.
3. De Celis G, Mir J, Casal J, *et al.* 31-year-old woman with an enlarged tender liver. *Lancet.* 1995; 346: 1270.
4. Inacio C, Hillaire S, Valla D, *et al.* Case report: cytomegalovirus infection as a cause of portal vein thrombosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1997; 12: 287-8.
5. van Dam-Mieras MCE, Muller AD, van Hinsbergh VWM, *et al.* The procoagulant response of Cytomegalovirus infected endothelial cells. *Thromb Haemost.* 1992; 68: 364-70.
6. Maisch T, Kropff B, Sinzger C, *et al.* Upregulation of CD40 expression on endothelial cells infected with human cytomegalovirus. *J Virol.* 2002; 76: 12803-12.
7. Bolovan-Fritts CA, Wiedeman JA. Mapping the viral genetic determinants of endothelial cell tropism in human cytomegalovirus. *J Clin Virol.* 2002; 25 Suppl 2: S97-109.
8. Pryzdial ELG, Wright FJ. Prothrombinase assembly on an enveloped virus: evidence that the cytomegalovirus surface contains procoagulant phospholipids. *Blood.* 1994; 84: 3749-57.
9. Sutherland MR, Raynor CM, Leenknecht H, Wright F, Pryzdial E. L. G. Coagulation initiated on herpesviruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 94, pp. 13510-13514, December 1997

RÉFÉRENCES

- Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, Wagner KF. Cutaneous thrombosis in human immunodeficiency virus type 1-positive patients and cytomegalovirus viremia. *Arch Dermatol.* 1995; 131: 357–8.
- Gharavi AE, Pierangeli SS, Espinola RG, Liu X, Colden-Stanfield M, Harris EN. Antiphospholipid antibodies induced in mice by immunization with a cytomegalovirus-derived peptide cause thrombosis and activation of endothelial cells in vivo. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 545–52.
- Wu Z, Zhou J, Wei X, Wang X, Li Y, Peng B, Niu T. The role of Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) in immune thrombocytopenia. *Hematology.* 2013 Sep;18(5):295-9.
- M J Eisenberg and B Kaplan Cytomegalovirus-induced thrombocytopenia in an immunocompetent adult. *West J Med.* 1993 May; 158(5): 525–526.
- van Spronsen DJ, Breed WP. Cytomegalovirus-induced thrombocytopenia and haemolysis in an immunocompetent adult. *Br J Haematol.* 1996 Jan;92(1):218-20.
- Yldiz H, Zech F, Hainaut P. Venous thromboembolism associated with acute cytomegalovirus infection: epidemiology and predisposing conditions. *Acta Clin. Belg.* 2016 Aug; 71(4):231-4.

AFFILIATIONS

Centre Hospitalier Universitaire Dinant - Mont-Godinne, Rue Saint Jacques 501, B-5500 Dinant, Belgique

- 1 Division of Hematology, Cliniques universitaires Saint-Luc, Av. Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles, Belgium
- 2 Division of Gastro-Enterology, CHU Namur site Dinant, rue Saint Jacques 501, B-5500 Dinant, Belgium

CORRESPONDANCE

Dr. GIANFRANCO DI PRINZIO, MD

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'hématologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles – Belgium



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**



Louvain Medical est la revue médicale mensuelle de l'École de médecine de l'Université catholique de Louvain (UCL)

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

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

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

SOUSSION DES ARTICLES

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

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

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

ARTICLES

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

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

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

Il comprendra

- Un résumé circonstancié de 200-250 mots maximum structuré reprenant les points essentiels et/ou messages clés de l'article. Cet abstract sera la vitrine de l'article dans les bases de données internationales. Une version anglaise conforme à la version française doit être fournie.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre de manière courte et télégraphique (petit encadré) à deux questions en français et en anglais : 1. Que savons-nous à ce propos ? What is already known about the topic? 2. Que nous apporte cet article? What does this article bring up for us?

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

- **Coordonnées des auteurs**

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

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

- **Cas cliniques**

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

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

LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

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

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

Exemple :

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

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

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

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

DROITS D'AUTEUR

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

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

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

PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

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

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

CONFLITS D'INTÉRÊTS

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

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

INDICATIONS PRATIQUES

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Les manuscrits doivent être transmis par email à la rédaction :

isabelle.istasse@uclouvain.be



Louvain Médical is the monthly medical review of the medical school of the Université catholique de Louvain (UCL).

GUIDELINES FOR AUTHORS

Louvain Médical is the monthly medical review (published in paper form and online in 10 editions per year) of the medical school of the Université catholique de Louvain (UCL).

Louvain Médical publishes a range of different types of articles, each selected for their high quality and originality, primarily reviews, case reports, practical guidelines, editorials, and commentaries, as well as original research judged to be of clinical relevance.

Each manuscript submitted undergoes rigorous peer review by local and national experts.

The review's principal goal is to actively contribute to the continuing medical education and training of healthcare professionals, including undergraduate and doctorate medical students (first and third cycles), general practitioners, and specialists of all fields.

ARTICLE SUBMISSION

All manuscripts must be submitted by email to the editing team (isabelle.istasse@uclouvain.be), accompanied by a cover letter describing the type of article (literature review practical guidelines, original research article, and so on) and its subject matter, signed by the corresponding author (or lead author).

PEER-REVIEW PROCESS AND ACCEPTANCE OF ARTICLES

Each submitted article is assessed by the Editor-in-Chief, with the aid of the head editor, in terms of general quality, relevance, scope, potential bias, and adherence to ethical and confidentiality standards. Any manuscript that does not fulfil these requirements will be rejected at this stage. Each successful manuscript will then be forwarded for revision by two to three experts in the field. This evaluation usually takes three to four weeks. The reviewers' comments are gathered together by the head editor and reassessed by the Editor-in-Chief. The final decision of either rejection or major or minor revisions required is then communicated to the authors. They then have four to six weeks to submit a revised version along with a detailed description of the changes made and responses to the reviewers' comments and suggestions. This revised version is reassessed by the Editor-in-Chief, who judges whether any further changes are required and accepts the manuscript. The accepted version then sometimes undergoes a French-language revision, when necessary, and the English-language abstract is edited by native English linguists. Once an article is accepted, only minor changes to the content (such as improving coherence) and style (such as layout) can be made.

ARTICLES

The length of articles cannot exceed 25,000 characters (including spaces). Authors are highly recommended to include figures, tables, charts, and photographs to aid reader comprehension, as well as recent national and international references.

The authors guarantee that their manuscript is original and not submitted for publication in another journal.

The authors agree to the article's being published in Louvain Médical as well as on its website.

The text is to be typed in 1.5 line spacing, the text will be typed without particular layout, paginated and submitted by email.

It will include

- It is to be accompanied by a detailed summary in French of no more than 100 words and by a structured abstract in English, summarizing its key points or messages. As this abstract will be published in the international databases, it is to be considered as an excellent showcase for your article.
- In addition to your abstract, we request you to write a telegraphic-style summary of a few lines, answering the following questions: What is already known about the topic? (Que savons-nous à ce propos ?) and What does this article bring up for us? (Que nous apporte cet article ?)

GUIDELINES FOR AUTHORS

- It is to contain a “Practical Recommendations” insert of three to four lines at the end of the text.
- The tables, graphs and figures followed by their legends are to be reproduced on separate pages.
- Photos are to be saved in JPG, GIF or TIFF format in 300 dpi resolution.
NB: images taken from the internet will not be of good quality.
- Author contact details
Authors should include both first and last names (in full) as well as their professional contact details (department and institution).
For the corresponding author, the full address should be included (with telephone number and email address).
- Clinical case reports
Clinical case reports will only be accepted for publication if they provide an up-to-date and practical summary of a clinical problem of general interest introduced and illustrated by a concise clinical vignette. The abstract should summarize the general content of the manuscript and its relevant messages without detailing the clinical vignette.

All abbreviated terms should be written out in full the first time they appear in the text (except for international measurement units).

REFERENCES

Bibliographical references (maximum 15 for a case report; 20 for an original article) are to be numbered by order of appearance in the text.

Bibliography references should be cited following the model of the New England Journal of Medicine, the standard set by the NLM (U.S. Library of Medicine).

Only the first six authors are to be cited followed by *et al.* in italics.

Exemple :

Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med.* 2014; 133 (9): 634-638.
Citing books: Buyschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.
Citing chapters: Buyschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

References of internet addresses must be reliable and of a high scientific standard.

COPYRIGHT

The author is responsible for indicating and citing all sources.

The author is responsible for using scientifically-recognized sources.

Copyright authorization must be requested and presented along with the article for all figures, tables or images that have already been published in another journal or online

PROTECTING PATIENT PRIVACY

The private life of patients must be respected at all costs. Informed consent must be obtained from all patients to publish any image or clinical description that could indicate a patient's identity. All patients must also be informed of the article's publication online.

For research articles, the authors must declare that they have adhered to the principles governing patient wellbeing laid down in the Helsinki Declaration, the Belgian Act of 22 August 2002 on patients' rights, and the Belgian law of 7 May 2004 relating to experiments on human subjects.

CONFLICTS OF INTEREST

Any conflicts of interest must be reported at the end of the text.

The authors guarantee that their manuscript is original and not submitted for publication in another journal.

Each article submitted to Louvain Medical will undergo a peer review process conducted by an expert panel, the results of which will be sent to the authors. The final decision to publish the article rests with the editor at all times.

The authors agree to the article's being published in Louvain Médical as well as on its website.

www.louvainmedical.be



Louvain Médical is indexed in the search engine of Elsevier (Scopus) and Google Scholar.

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be addressed to Professor C. Hermans
Editor-in-chief
of Louvain Médical

Louvain Médical
Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
B-1200 Brussels
Belgium

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Manuscripts must be submitted by email to the editing team :

isabelle.istasse@uclouvain.be

Ama CONTACTS

Bulletin de l'Association des Médecins Alumni
de l'Université catholique de Louvain



- ▶ L'HISTOIRE DE LA NÉPHROLOGIE (2^e PARTIE)
- ▶ INTERVIEW : MICHAEL BERGMAN
- ▶ LES FRÈRES MAYO



SOMMAIRE

EDITORIAL

Dominique Pestiaux 233

HISTOIRE DE LA MEDECINE

**Histoire de la plus jeune des spécialités
médicales : la néphrologie (2^{ème} partie)**

Yves Pirson..... 235

LES INTERVIEWS DE L'AMA-UCL

Michael Bergman, MD, FACP, NYU School of
Medicine..... 246

HISTOIRE DE LA MEDECINE

Les frères Mayo ...

... ou la médecine de groupe avant l'heure

Jean-Claude Debongnie 248

EDITORIAL

Dominique Pestiaux

« The keynote of progress in the 20^{ème} century is system and organization, in other words, teamwork ».

Dr. Charlie Mayo

Dans ce numéro, vous trouverez d'abord la deuxième partie de l'histoire de la néphrologie proposée par le Pr Pirson. Richement illustré, ce texte nous permet d'appréhender l'évolution de cette discipline avec l'observation clinique soignée des malades au jour le jour, l'intégration de l'analyse d'urines et l'autopsie permettant à l'époque de faire de grands progrès. L'importance de la médecine clinique est soulignée et ne sera jamais démentie, aujourd'hui encore.

L'interview du Professeur Michael Bergman nous rappelle l'importance d'une bonne formation scientifique de base pour pratiquer une médecine qui, selon lui, est « une profession à pratiquer tout autant qu'un processus intellectuel ». L'avènement de l'intelligence artificielle ne sera sans doute pas la fin de cet effort de compréhension du patient pour lequel il souligne l'importance de dépister précocement les individus à haut risque de diabète pour en empêcher le développement. Il rappelle qu'en agissant sur le mode de vie, l'alimentation, le poids et l'activité physique, on peut réduire significativement la survenue de cette maladie aux multiples complications. L'action sur les déterminants de santé est sans doute aujourd'hui encore insuffisante au regard de la médicalisation excessive de nombreuses situations médicales.

La passionnante histoire de l'hôpital le plus prestigieux des Etats-Unis, la Mayo Clinic est édifiante à plus d'un titre et JC. Debongnie souligne entre autre l'importance accordée très tôt à la médecine de groupe, la collaboration interdisciplinaire et interprofessionnelle. Aujourd'hui plus que jamais, elle est encouragée également par le monde politique : en Belgique par le regroupement d'institutions en 25 réseaux hospitaliers prôné par la ministre M. De Block ou en France par l'appel pressant adressé récemment par la ministre française de la santé A. Buzyn à plus de 1000 généralistes réunis en congrès à Paris de pratiquer en équipe de soins coordonnée, associant des infirmiers en pratique avancée, assurant de plus la prise en charge de soins non programmés. Dans le *JAMA*, un article récent (1) est intitulé « *Can small physician practices survive ? Sharing services as path to viability.* » La diminution inéluctable du nombre de pratiques individuelles est soulignée au regard des exigences des patients et de la société, l'augmentation des soins chroniques à des populations vieillissantes et la complexification des soins et des tâches connexes. Aux Etats-Unis, entre 1983 et 2014, les pratiques solo ont diminué de 44 à 19%. Pourront-elles survivre dans le futur ? Est-ce que ce

AMA CONTACTS

Bulletin de l'Association des Médecins Alumni de
l'Université catholique de Louvain

COMITÉ DE RÉDACTION :

Martin Buyschaert, André Bosly, Roger Detry, Daniel
Vanthuyne, Dominique Pestiaux

EDITEUR RESPONSABLE :

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

COORDINATION DE L'ÉDITION :

Coralie Gennuso
Tour Vésale, niveau 0
Avenue E. Mounier 52, Bte B1.52.14
1200 Bruxelles
Tél. 02/764 52 71
Fax 02/764 52 78
secretariat-ama@uclouvain.be

COUVERTURE :

Statue des frères Mayo, "Will" et "Charlie",
devant la clinique © My American Odyssey

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'UCL (CENTAL).

sera possible au risque de voir le burn out des médecins pratiquant seuls augmenter encore ? Ne faudra-t-il pas que les facultés de médecine forment les futurs soignants à l'exercice en équipe pluridisciplinaires (interprofessional education, IPE) ? C'est ce que souligne l'article du NEJM cité dans l'histoire de la Mayo Clinic. Les étudiants précisent que ce fut l'expérience la plus importante de leurs études. Former les médecins à de meilleures compétences en travail collaboratif et en communication serait essentiel pour éviter les erreurs médicales. Ce qui nécessite une diminution des cours magistraux afin de disposer du temps nécessaire pour favoriser l'interaction entre étudiants et soignants. Ne faut-il pas également dans ce contexte donner aux médecins une vraie compétence de leadership ?

Au moment où en 2018, l'OMS souligne que la moitié de la population mondiale n'a toujours pas accès aux services de santé dont elle a besoin, l'apprentissage du travail collaboratif serait un moyen, parmi d'autres, de réduire les inégalités en santé et diminuer l'expansion des dépenses de santé notamment en procurant les soins nécessaires à chaque patient par le soignant le mieux adapté à son besoin. La success story de la Mayo Clinic semble bien encourager la communauté médicale à aller dans ce sens.

⁽¹⁾ Dhruv Khullar. Can small physician practices survive? Sharing services as a path to viability. *JAMA*. April 3, 2018 Volume 319, Number 13. 1321-1322.

Histoire de la plus jeune des spécialités médicales : la néphrologie (2^e partie)

La vérité de demain se nourrit de l'erreur d'hier

(A. de Saint-Exupéry)

History of the youngest medical specialty : nephrology (Part 2 of 4 parts)

During the two centuries running from about 1650 to 1850, two scientific innovations account for key achievements in nephrology : new microscopes, which open the door to extending anatomical knowledge to physical processes, and the emergence of chemistry revealing the composition of stones as well as providing the measurement of albumin and urea levels.

Well known for the description of the glomerular capsule, William Bowman (1816-1892) also establishes, by injection techniques, the existence of glomerular filtration. Another major contribution in the morphological field is Jacob Henle (1809-1885) whose name is perpetuated by the tubular loop joining the proximal and distal parts of the nephron.

Within four decades, the composition of urinary stones is clearly defined with attendant first therapeutical implications. Albuminuria is recognized but hardly understood. Antoine Fourcroy (1755-1809) and Nicolas Vauquelin (1763-1829) call « urée » a molecule excreted by the kidney representing the end-product of nitrogenous metabolism.

This chapter ends with a vignette focused on to three leading figures of the time : Herman Boerhaave (1668-1738), the so-called Hippocrate from Leiden ; Richard Bright (1789-1858), considered by many of us as the pioneer of clinical nephrology and Pierre Rayer (1793-1867) who signs the first exhaustive textbook devoted to kidney diseases.

DU CORPUSCULE DE MALPIGHI (1666) AU MAL DE BRIGHT (1850) : DÉCRIRE ET CORRÉLER

L'amélioration du microscope (notamment grâce à A. van Leeuwenhoek) permettant désormais d'en décupler le grossissement, les successeurs de Malpighi peuvent décrire plus avant le néphron. L'examen microscopique s'applique également à l'urine, avec l'école de Paris au-devant de la scène.

Au XVIII^{ème} siècle, le goût de l'expérimentation s'amplifie. Les sciences se séparent peu à peu de la métaphysique et la médecine se laïcise de plus en plus. Ce nouvel état d'esprit trouve son expression dans le grand mouvement de l'Encyclopédie porté par D. Diderot : de nombreux médecins y adhèrent (1). Dans ce contexte, c'est à l'avènement de la chimie -avec ses pionniers J. Priestley et A. Lavoisier- que la néphrologie doit ses progrès les plus marquants au cours des XVIII^{ème} et XIX^{ème} siècles. Le premier champ d'investigation à en bénéficier est la lithiase : depuis la découverte de l'« acide lithique » (ultérieurement rebaptisé « urique ») en 1776, 40 ans vont suffire pour que la lithiase urinaire soit entièrement démembrée, comme en témoigne la parution du premier traité général qui lui est consacré (2).

L'albuminurie est découverte en 1764 et commence à être quantifiée au début du siècle suivant. Parallèlement, une autre substance « différente de toute autre matière animale » est isolée de l'urine : Antoine Fourcroy lui donne le nom d'urée (3).

La période qui nous occupe est dominée par trois figures emblématiques : Herman Boerhaave, qui fonde à Leiden l'enseignement de la médecine au chevet du malade, et au siècle suivant, les deux synthèses vivantes de la néphrologie clinique naissante que sont Richard Bright à Londres et Pierre Rayer à Paris : en corrélant l'aspect des reins à l'autopsie, ainsi que l'examen de l'urine et bientôt du sang à l'observation clinique minutieuse, ils font de ce qui deviendra notre spécialité le fer de lance de la médecine clinique à l'entame de la 2^{ème} moitié du XIX^{ème} siècle.

LE NÉPHRON RÉVÈLE SES MÉANDRES À PAS COMPTÉS

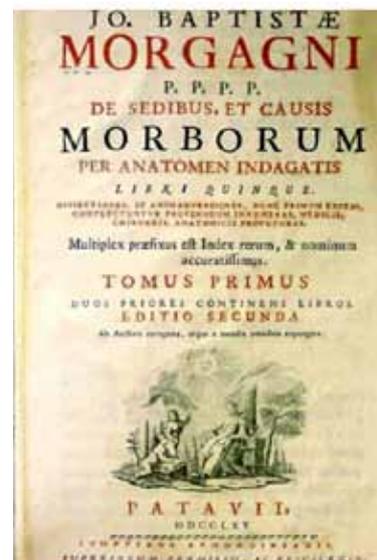
Ayant étudié à Bologne sous l'autorité de Valsalva (qui eut pour maître Malpighi), Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) est considéré comme le père de l'anatomopathologie. Curieusement, il ne s'est pourtant pas intéressé, lui, à la microscopie des organes. Il a en revanche publié, en 1761, un volumineux ouvrage intitulé « Le siège et les causes des maladies démontrées par l'anatomie » (fig 1) dans lequel, en rendant compte de plus de 600 autopsies, il établit, rétrospectivement, un lien entre la symptomatologie et les lésions qu'il découvre (1,4). Ainsi, il rapporte le cas d'un ami de Valsalva, d'allure pléthorique, décédé dans un tableau d'œdème et d'apoplexie et chez lequel l'autopsie révèle deux maladies : une lithiase vésicale et une athéromatose marquée (remarquablement décrite) des carotides et des vertébrales s'accompagnant d'une cardiomégalie, deux pathologies dont avaient souffert avant lui, ajoute-t-il, son père et son grand-père (5).

C'est à un collègue de Morgagni à Bologne, Domenico Galeazzi (1686-1775), que nous devons par ailleurs la première représentation, superbe, d'un rein polykystique (fig 2), publiée en 1757 (6).

Quant à la structure intime du néphron en aval du « corpuscule » décrit par Malpighi, elle attendra le siècle suivant avant d'être dévoilée, grâce à William Bowman pour la partie proximale et à Jacob Henle pour la partie distale. Un meilleur outil et un nouveau concept serviront puissamment leurs recherches : les nouvelles lentilles permettent en effet d'atteindre le niveau cellulaire et il apparaît que tous les organes vivants sont constitués de cellules, capables de se reproduire à l'identique. C'est un botaniste allemand, Jacob Schleiden (1804-1861), qui découvre, chez les végétaux, que les noyaux des nouvelles cellules sont issus des noyaux des anciennes. Son concitoyen, le physiologiste Théodore Schwann (1810-1882) fait la même observation dans les cellules animales (7), ce qui l'amène à publier en 1839 son célèbre article « Recherches microscopiques sur la similarité de structure et de développement des cellules animales et végétales » (fig 3). Soit dit en passant, après quelques années de production scientifique (au cours desquelles il laissera par ailleurs son nom à la gaine entourant les fibres nerveuses), Schwann ne se consacrera plus qu'à l'enseignement de l'anatomie, d'abord dans notre université (1838-1848) puis à celle de Liège (1848-1878). Un pas de plus est franchi peu après par le fameux pathologiste berlinois Rudolph Virchow (1821-1902) qui, après avoir confirmé que toute cellule provient d'une autre cellule (*Omnis cellula a cellula*, fig 4) explique en 1858 dans son traité de pathologie cellulaire que les maladies sont causées par des altérations de la cellule (4).

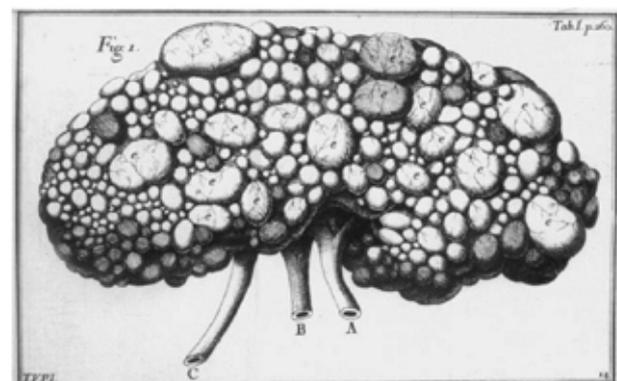
C'est avec ces nouveaux atouts que le londonien William Bowman (1816-1892) va pouvoir, près de deux siècles après Malpighi, décrire la connexion entre le glomérule

Figure 1.



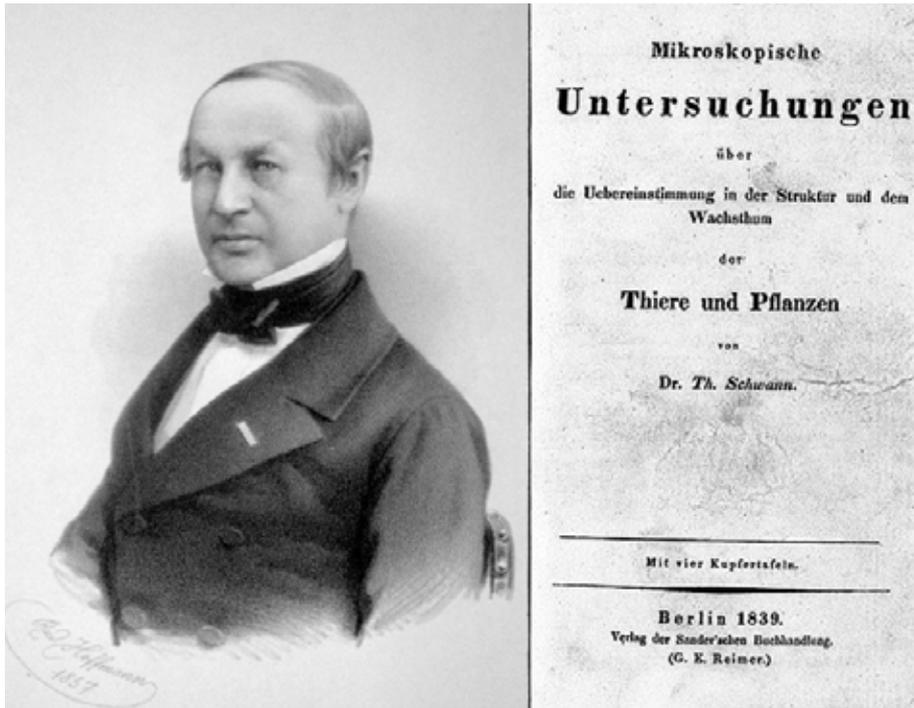
Portrait gravé de GB Morgagni et page-titre de la première édition de l'ouvrage cité dans le texte (5)

Figure 2.



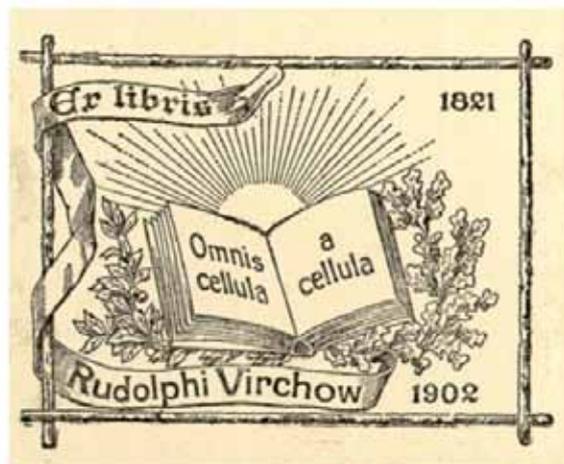
Représentation d'un rein polykystique par DG Galeazzi (6)

Figure 3.



Portrait de Théodor Schwann (wikipédia) et page-titre de son livre «*Recherches microscopiques sur la similarité de structure et de développement des cellules animales et végétales*» (1839)

Figure 4.

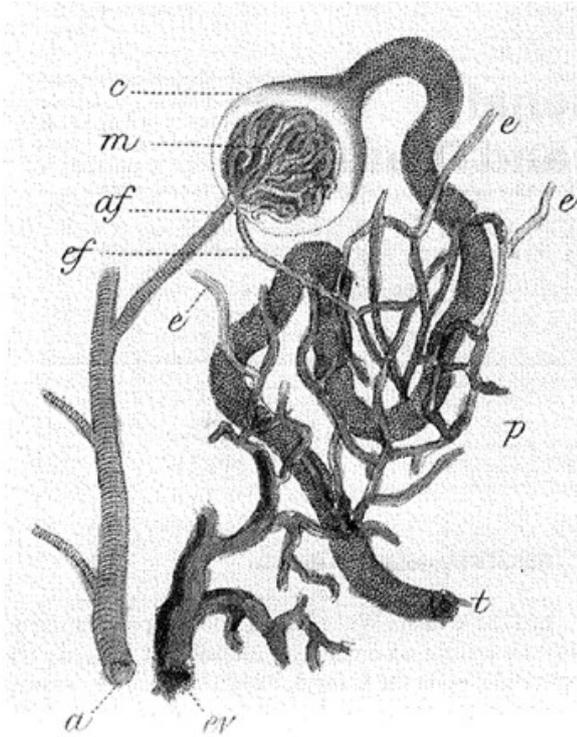


Portrait de Rudolph Virchow et formule résumant sa théorie cellulaire (wikipédia)

et l'appareil tubulaire, et esquisser le mécanisme d'ultrafiltration du glomérule. Le jeune Bowman doit son gout des sciences à son père botaniste et son talent de dessinateur à sa mère peintre (8). Son intérêt pour le rein culmine avec la description de la capsule glomérulaire qui perpétue son nom. Ses magnifiques dessins montrent très clairement le réseau des capillaires glomérulaires, l'origine de l'artériole efférente et la continuité entre la capsule et le tube proximal (fig 5). Non content de révéler la structure de l'appareil glomérulaire, il tente par diverses techniques d'injection d'en comprendre la fonction. Tout en ne rejetant pas les thèses de ses prédécesseurs qui faisaient

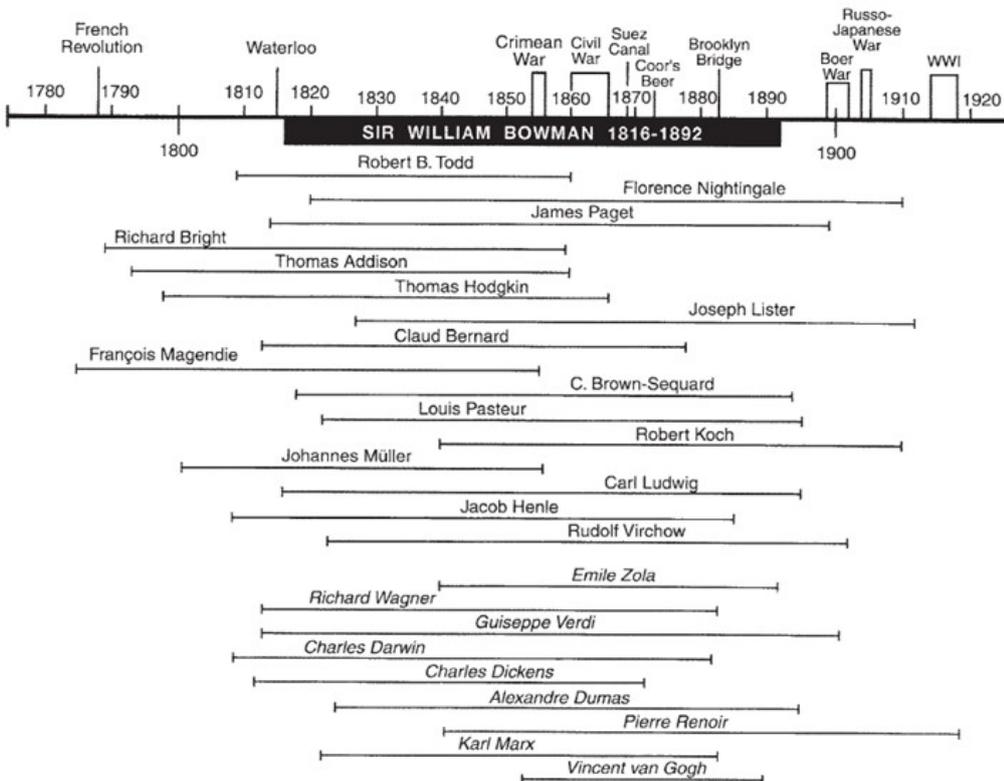
du rein un organe essentiellement sécrétoire, il ose ajouter que « différentes substances, notamment des sels, passent librement du sang dans l'urine à travers les capillaires glomérulaires... ; je pense qu'il en est de même du sucre et de l'albumine, alors que les globules rouges ne peuvent, eux, les franchir que si les capillaires sont rompus » (9). Pas étonnant que Bowman, qui va fonder en 1885 le « Journal of Physiology » soit tenu par les physiologistes britanniques comme un de leurs pionniers (8). Pour les lecteurs intéressés, une ligne du temps, que je dois à G. Eknayan, situe William Bowman parmi ses contemporains scientifiques ou artistes (fig 6).

Figure 5.



Dessin de W. Bowman représentant la partie proximale d'un néphron humain, avec l'artériole afférente (af), le glomérule, (m pour «Malpighian body»), la capsule (c) qui portera son nom, en continuité avec le tube (t) proximal, ainsi que le plexus (p) vasculaire entourant ce dernier, provenant de l'artériole éfférente (ef) (7) dont l'ensemble des branches (e) se réunissent dans une branche veineuse (ev) (9)

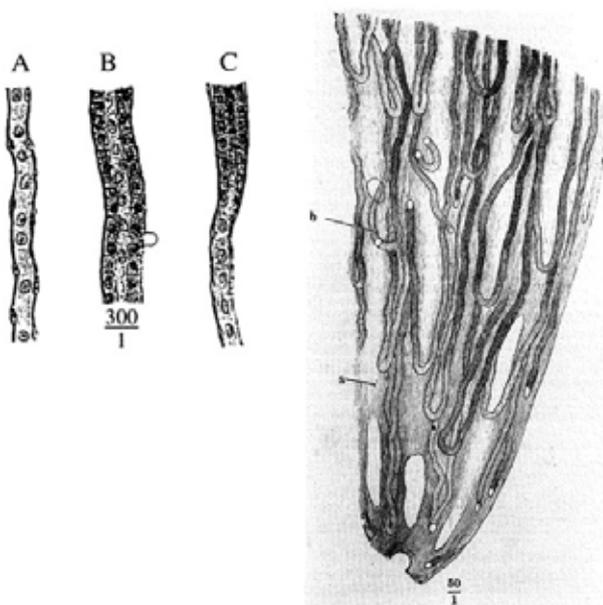
Figure 6.



Ligne du temps montrant les principaux contemporains (scientifiques et artistes) de William Bowman (8)

Entre le tube proximal et le tube collecteur, il restait à débusquer le tube distal : ce sera l'œuvre de Jacob Henle (1809-1885). Ami de Théodore Schwann et devenu professeur de physiologie à Zurich, Henle aura, auparavant, apporté sa contribution à une avancée histologique majeure : la reconnaissance du tissu épithélial, qui, venant s'ajouter aux tissus conjonctif, musculaire et nerveux, ramène à 4 variétés de base, les 21 catégories proposées auparavant par X. Bichat (10). Le tube rénal n'est d'ailleurs qu'un des épithélia minutieusement observés et dessinés par Henle. Il lui attribue un rôle à la fois de sécrétion et d'absorption. Enfin et surtout, il décrit en 1862, l'anse qui a reçu son nom, qu'il reproduit méticuleusement (fig 7). Frappé de son curieux parcours en épingle à cheveux, Henle ne comprendra pas pour autant sa fonction. Rien d'étonnant : il faudra encore un siècle de patientes recherches pour découvrir que cette anse crée un contre-courant multiplicateur expliquant le pouvoir de concentration de l'urine.

Figure 7.



Anse tubulaires d'un rein de lapin dessinées par J. Henle : on voit bien des anses courtes côtoyant des anses plus longues plongeant vers la papille ; à gauche, détails d'une partie fine (A) d'une partie épaisse (B) et d'une zone de transition (C) d'une des anses (10)

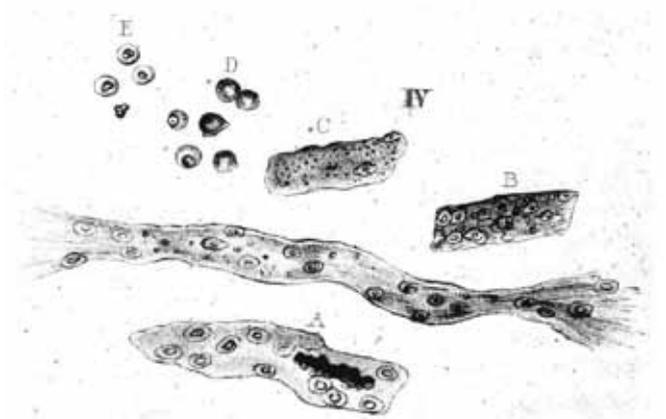
LES ÉLÉMENTS FIGURÉS DE L'URINE APPARAISSENT SOUS LE MICROSCOPE

L'on avait depuis longtemps observé des cristaux dans l'urine et suspecté qu'ils étaient à l'origine des calculs. Nous y reviendrons dans la section suivante.

Dès lors que le microscope atteint comme nous l'avons vu l'échelle cellulaire, l'examen du sédiment urinaire révèle l'existence d'éléments figurés. Et bientôt, leur caractère anormal ou excessif s'avère susceptible d'orienter le diagnostic. C'est incontestablement l'école de Paris qui donne le la dans cette matière. Pierre Rayet (1793-1867) et son jeune associé Eugène Vigla (1813-1872) soutiennent que l'examen microscopique de l'urine devrait désormais faire partie de l'investigation de tout malade atteint de néphropathie ; les éléments figurés du sédiment sont répertoriés et interprétés : ainsi, une hématurie microscopique oriente vers une « néphrite albumineuse » tandis qu'une leucocyturie abondante traduit plutôt une pyélonéphrite (11). Les auteurs expliquent comment bien préparer l'échantillon et comment utiliser le microscope, lequel est à la disposition des cliniciens à toute heure (11, 12). Vers la même époque, Alfred Donné (1801-1878) publie un « Tableau des sédiments des urines », obtient en outre les premiers clichés des sédiments par daguerréotypie et organise enfin les premiers cours de microscopie médicale (11, 12). Toujours à Paris, Alfred Becquerel (1814-1866) fait remarquer que, chez certains patients atteints du mal de Bright, les globules rouges sont « presque toujours irréguliers, déformés, échancrés, en partie détruits » : c'est la description princeps de ce que nous appelons l'hématurie glomérulaire (11).

Dans le sillage de l'école française, le chimiste berlinois Johann Simon (1807-1843), collaborateur de Johann Schönlein (dont le nom reste attaché au purpura rhumatoïde), décrit avec force détails les cylindres urinaires et Julius Vogel (1814-1880) montre que ces cylindres (fig 8) correspondent aux structures intratubulaires rapportées par Jacob Henle.

Figure 8.



Cylindres urinaires observés par Julius Vogel (11)

Les cliniciens anglais ne sont pas en reste, comme nous le verrons plus loin avec Richard Bright. Quelques années après le traité de Pierre Rayer, Golding Bird (1814-1854), du Guy's Hospital, publiera une remarquable synthèse des acquis de cette période, intitulée « *Urinary Deposits. Their Diagnosis, Pathology and Therapeutic Indications* » (11).

LES PIERRES URINAIRES LIVRENT LEUR COMPOSITION

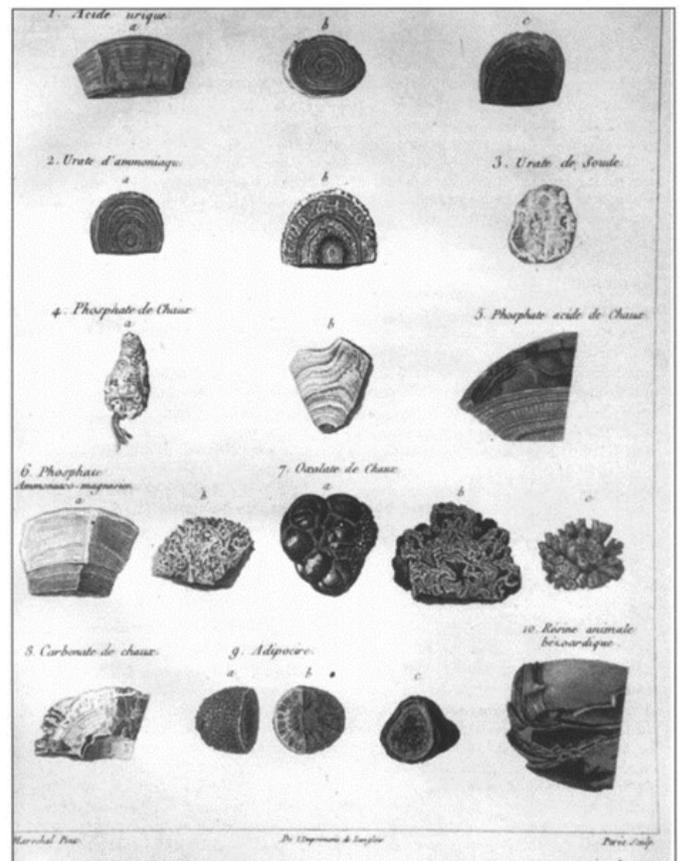
C'est dans l'effervescence de la découverte toute récente de l'oxygène et de l'azote par Priestley et Lavoisier qu'un pharmacien suédois, William Scheele (1742-1785) s'attaque à la nature chimique de la lithiase urinaire. Il identifie dans le premier calcul qu'il analyse en 1776 un acide inconnu, riche en azote, ayant une odeur ammoniacale lorsqu'il est porté à haute température et formant un précipité rougeâtre quand il est chauffé dans de l'acide nitrique. Ayant obtenu le même résultat avec d'autres calculs, il pense qu'il s'agit du constituant principal voire unique des calculs et propose de l'appeler « acide lithique » (2). Peu après, le chimiste anglais George Pearson (1751-1828) le rebaptise acide « urique » et montre qu'il n'est qu'un des composants des calculs urinaires (2). Dans leur foulée, de nombreux chimistes et médecins s'activent, surtout en France et en Angleterre, afin de décrypter au plus vite la composition des calculs.

Antoine Fourcroy (1755-1809) est l'un d'eux. Médecin réputé, autant pour ses recherches que pour son enseignement, il s'associe en 1790 à Nicolas Vauquelin (1763-1829) chimiste fameux qui dirigera la Faculté de Pharmacie de Paris. Le duo apporte une contribution majeure à la connaissance de la lithiase, d'abord en réunissant promptement plus de 700 calculs (c'est une des premières études multicentriques) et ensuite en leur appliquant les techniques d'identification les plus sophistiquées du temps. La première synthèse de leurs travaux, publiés en 1802, établit l'existence des 4 constituants majeurs des calculs : 1) l'acide urique/urate de sodium/urate d'ammonium ; 2) le phosphate de calcium ; 3) le phosphate ammoniaco-magnésien (ce dernier n'étant présent que dans l'urine « fétide ») ; 4) l'oxalate de calcium (2).

Tant Pearson que le tandem Fourcroy – Vauquelin s'attachent aussi à trouver une correspondance entre la morphologie du calcul et sa constitution chimique ; ils voient que certains dépôts sont disposés en couches concentriques, d'autres en masses juxtaposées (fig 9).

Fourcroy et Vauquelin ont en outre la curiosité d'examiner l'urine et les calculs de nombreux animaux qui peuplent le zoo du Jardin des Plantes à Paris. C'est ainsi qu'ils découvrent que l'homme est le seul mammifère à excréter de l'acide urique, propriété qu'il partage avec les oiseaux et les reptiles. Ils constatent aussi que les herbivores ne fabriquent pas les mêmes types de calculs que les carnivores (2). En visionnaire, Fourcroy veut convaincre de l'importance qu'aura désormais la chimie en médecine :

Figure 9.



Aspect macroscopique d'une variété de calculs. Plancher tirée de Fourcroy A.F. Sur le nombre, la nature et les caractères distinctifs des différents matériaux qui forment les calculs. Ann Museum 1802. 1. 93-113 (2)

en témoignent son livre « Philosophie chimique », la revue « Médecine éclairée par les sciences physiques », qu'il dédie -c'est une première- à l'enseignement post-gradué, et enfin son projet de bâtir à Paris un « hôpital clinico-chimique » (2).

De l'autre côté du Channel -à une époque où Marianne est en froid avec Albion- d'astucieux chimistes apportent aussi leur pierre... Ainsi William Hollaston (1766-1826), qui est un brillant chercheur -il découvre le palladium et le radium- est le premier à mettre en évidence de la cystine dans un calcul : c'est du même coup le premier acide aminé à être identifié. Il restera à Alexandre Marcet (1770-1822), médecin suisse installé au Guy's, à reconnaître un calcul de xanthine pour que soit complété l'inventaire chimique de la lithiase. Ainsi, 40 ans seulement après W. Scheele, Marcet peut publier « *An Essay on the Chemical History and Medical Treatment of Calculous Disorders* », qui est le premier ouvrage médical consacré à des propositions thérapeutiques fondées sur la biochimie appliquée (2).

L'ALBUMINURIE EST RECONNUE, MAIS PEINE À ÊTRE INTERPRÉTÉE

Bien difficile pour nous qui avons appris successivement et logiquement la physiologie rénale, le mécanisme de la protéinurie puis la clinique du syndrome néphrotique, de nous imaginer combien il a été difficile, pour nos prédécesseurs du XVIIIème siècle, de remonter à la source du mal qu'ils nommaient l'hydropisie. Depuis la mise en évidence du « pissement d'albumine » en 1764, il faudra deux générations de médecins (issus pour la plupart de l'école anglaise) et plus d'une fausse piste avant que Richard Bright fasse éclater la vérité. Les chausse-trappes de l'histoire de l'albuminurie nous rappellent, si besoin en était, que toute hypothèse ne reste qu'une hypothèse tant qu'elle n'a pas été vérifiée. Claude Bernard n'était pas encore advenu...

Tout commence en 1764 à Naples avec Domenico Cotugno (1736-1822), alors titulaire de la chaire d'anatomie. Il écrit :

« Je veux ici montrer que les humeurs corporelles qui ne sont pas coagulables à l'état normal, le deviennent fréquemment avec une maladie. Commençons avec l'urine ». Et il décrit un soldat de 28 ans qui développe un anasarque s'aggravant de jour en jour. Il lui prescrit diverses substances diurétiques qui s'avèrent efficaces. Il en déduit que « l'énorme quantité d'urine qui s'ensuit reflète la vidange de l'eau stockée dans les oedèmes ». Or, poursuit-il, « j'ai montré précédemment que le liquide provenant des oedèmes de sujets hydropiques contient un matériel qui coagule à la chaleur ». Et de démontrer que, dans l'urine émise sous l'effet des diurétiques apparaît également, après chauffage, une masse blanchâtre « ovi albuminis persimilem », c'est-à-dire ressemblant à du blanc d'œuf.

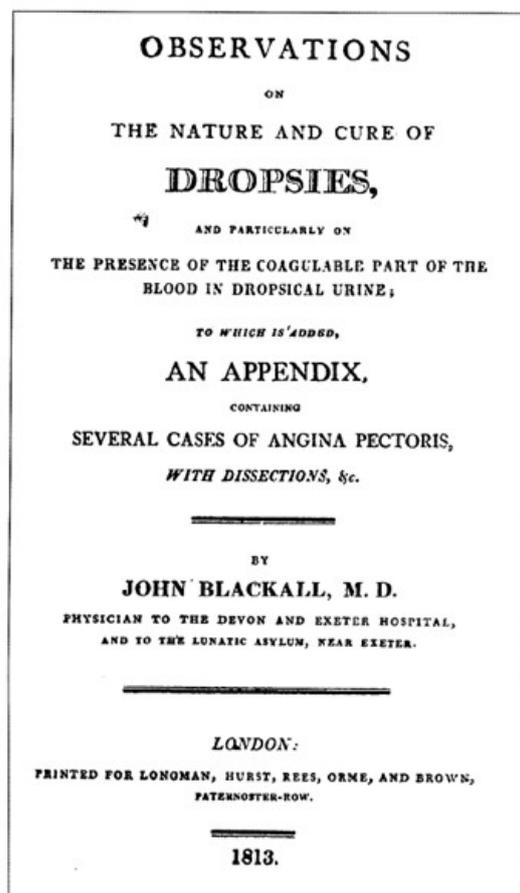
Belle démonstration de ce que l'on appelle depuis lors l'albuminurie (même si le terme ne sera couramment employé qu'au siècle suivant et que la reconnaissance de son appartenance à la « protéinurie » attendra un siècle de plus)... si ce n'est que Cotugno considère ce signe comme favorable, puisque, pour lui, le malade évacue dans l'urine ce liquide rempli d'inflammation (13). Cette interprétation aura la vie dure, comme on va le voir.

L'Écossais William Cruickshank (?-1811) ajoute que l'albuminurie peut également être détectée par de l'acide nitrique. Il apporte par ailleurs une précision importante : l'albuminurie n'est pas retrouvée chez les hydropiques dont la maladie est d'origine hépatique (14).

A partir d'environ 1800, certains médecins prennent dès lors l'habitude de tester l'urine des hydropiques par la chaleur, sans pour autant appréhender le mécanisme de l'albuminurie. Un petit pas de plus dans la bonne direction est fait par William Wells (1757-1815), lui aussi Écossais et faisant carrière au St Thomas Hospital à Londres. Ayant suivi une vaste cohorte d'hydropiques albuminuriques et ayant remarqué la coexistence, chez plusieurs d'entre eux, d'une hématurie, il écrit qu'« il y a une autre partie du sang (outre les globules rouges) que j'ai très souvent

trouvée dans l'urine : le sérum », postulant donc que l'albumine contenue dans l'urine trouve son origine dans le sang. Mais le pas suivant emprunte en revanche une impasse, puisqu'il attribue lui aussi l'excrétion d'albumine à une maladie inflammatoire générale, laquelle, pour lui, rend également compte des lésions du cortex rénal qu'il a pu observer chez ses (très rares) malades autopsiés (15). Un autre clinicien renommé à Londres, John Blackall (1771-1880) consacre, en 1813, un traité entier aux états hydropiques, en particulier « en présence de la partie coagulable du sang dans l'urine » (fig10). Il a le mérite d'en finir avec la théorie de l'anasarque, mais n'en comprend pas plus la cause que ses prédécesseurs (16). Ignoraient-ils tous les travaux de J-B Van Helmont ?... Nous verrons un peu plus loin ce qui a permis à Bright et Bostock d'apporter une réponse définitive à cette longue quête étiologique.

Figure 10.



Page-titre de la 1^{ère} édition du traité de John Blackall sur l'hydropisie (16)

L'URÉE EST DÉCOUVERTE, SYNTHÉTISÉE ET MESURÉE

La découverte de l'urée s'avère être une avancée majeure, dont le portée dépasse largement le cadre de la néphrologie, car elle entraîne deux changements de paradigme : l'un médical, l'autre philosophique. En montrant que l'urée n'est qu'excrétée par le rein, puisque son taux sanguin s'élève après binéphrectomie, J.L. Prévost et J.B. Dumas fournissent le premier exemple d'une pathologie humorale, concept jusque-là délaissé au profit de la seule pathologie lésionnelle (17). Ils en sont bien conscients quand ils écrivent dans leur « Examen du sang et de son action dans divers phénomènes de la vie » que : « Dans cette nouvelle carrière que nous venons d'ouvrir, la pathologie trouvera, nous n'en doutons pas la solution de plusieurs points difficiles ». Plus retentissante encore, en raison de son écho philosophique, est la découverte de la synthèse de l'urée par F. Wöhler (1800-1882) en 1828. Légitimement fier de sa trouvaille, il écrit à son maître : « Je peux faire de l'urée sans recourir au rein, d'homme ou de chien. Le sel d'ammonium de l'acide cyanhydrique est l'urée ». Et il poursuit, réalisant la portée de sa prouesse : « Fait d'autant plus remarquable qu'il offre un exemple de la formation artificielle d'une matière organique, et même de nature animale, au moyen de principes inorganiques » (18). Un coup dur pour les tenants -encore nombreux- de la tradition « vitaliste » pour lesquels le vivant ne pouvait être réductible aux lois physico-chimiques (19).

Reprenons l'histoire de l'urée par le menu. D'abord avec deux prédécesseurs. En 1733, Herman Boerhaave (1668-1738), avec qui nous ferons plus ample connaissance plus loin, isole de l'urine, par chauffage, puis par plusieurs cycles de filtration et de redissolution, une substance huileuse, proche du sel ammoniac, qu'il appelle « sel naturel de l'urine ». Quarante ans plus tard, Hilaire-Marie Rouelle (1718-1779), démonstrateur de chimie au Jardin du Roy, trouvera à son tour, dans l'urine « une substance particulièrement riche en azote » (3).

C'est au tandem Fourcroy-Vauquelin, que nous connaissons déjà, que revient la primeur de l'identification précise de cette molécule qu'ils baptisent « urée » en 1797 (3). Alors que l'on n'a encore aucune idée du cycle de l'urée, ils voient parfaitement juste en proposant que l'urée 1) est le produit final du métabolisme azoté ; 2) est la source de l'ammonium que Berthollet vient d'isoler de l'urine ; 3) est obligatoirement éliminée par le rein ; 4) se maintient, grâce à son excrétion urinaire, à une concentration stable dans le sang, lequel « prend et conserve l'équilibre de composition qui lui est nécessaire »..., une affirmation s'avérant aussi hardie que prémonitoire, alors que le dosage de l'urée n'est pas encore mis au point et que Claude Bernard n'est pas encore né !

L'idée qu'un organe ne fasse qu'excréter une substance sans en même temps la produire était, comme on l'a vu, assez nouvelle. Six ans après la découverte de l'urée, un jeune médecin liégeois, Joseph-Nicolas Comhaire (1778-

1837), ambitionne de tester les propositions de Fourcroy en observant l'effet de la binéphrectomie chez le chien. Il en fait son sujet de thèse. Sa conclusion principale est que « puisque les chiens ne meurent pas aussitôt après l'intervention, c'est que le rein n'est qu'indirectement nécessaire à la vie »... et d'évoquer déjà la possibilité d'une thérapeutique de suppléance : vue prophétique ! Son chimiste ne parvient malheureusement pas à mesurer l'urée de ses chiens, alors qu'il notait l'« odeur urineuse de diverses sécrétions » (17). A signaler que Comhaire deviendra ensuite le premier titulaire de la chaire de médecine de l'Université de Liège à sa fondation en 1817.

Venant 18 ans après notre valeureux liégeois et disposant d'une méthode de mesure de l'urée plus sensible, un autre brillant tandem allait reprendre avec plus de succès l'expérience de Comhaire : le chimiste Jean-Baptiste Dumas (1800-1884) et le médecin genevois Jean-Louis Prevost (1790-1850), comme nous venons de le voir en préambule.

A partir de 1850, la mesure du taux d'urée se simplifie. Grâce à une nouvelle méthode mise au point par Julius von Liebig et qu'il améliore, le strasbourgeois Joseph Picard (1834-1896) établit les normes du taux sanguin d'urée. Il est le premier à montrer en 1856, que le sang de la veine rénale contient deux fois moins d'urée que celui de l'artère (3).

On commence en clinique, à parler d'« urémie » pour désigner le cortège de symptômes accompagnant l'insuffisance rénale. Mais pouvait-on, stricto sensu, parler d'« intoxication urémique » ? Non, répondent en chœur N. Vauquelin et F.T. Frerichs, qui montrent, chacun, que l'injection d'urée n'entraîne tout au plus qu'une diurèse osmotique.

Et au fond, nous n'en savons pas beaucoup plus aujourd'hui sur la véritable nature des toxines que nous continuons à appeler « urémiques » faute de mieux...

Les portraits qui clôturent cette 2^{ème} partie concernent trois figures qui ont déjà été citées. Leur consacrer une vignette personnelle tient à la place insigne qu'ils ont occupée dans l'histoire de la néphrologie et de la médecine tout court. Ils avaient en commun ce que continuent à cultiver les néphrologues : une approche clinique holistique et le questionnement physiopathologique.

HERMAN BOERHAAVE (1668-1738), L'HIPPOCRATE DE LEIDEN

H. Boerhaave a, depuis sa jeunesse, partagé son intérêt entre la philosophie, la chimie, la botanique et la médecine. Il a d'ailleurs laissé une œuvre plus importante en botanique et en chimie qu'en médecine. Il mérite néanmoins de rester dans nos mémoires car il aura été le véritable initiateur de l'enseignement au lit du malade et le fondateur de la médecine clinique (20). Sa compétence hors-pair et son incroyable capacité de travail vont l'amener à accepter successivement, sans

renoncer à aucune, la chaire de médecine, de botanique et de chimie, soit 3 des 5 chaires que comporte la faculté de médecine de l'université de Leiden ! Convaincu de la nécessité d'apprendre la médecine au chevet des patients, il réserve une unité de 12 lits à l'Hôpital Caecilia pour y visiter les malades avec ses étudiants deux fois par semaine. Ses cours magistraux, rendus vivants par cas vécus et anecdotes ont un succès tel qu'il faut y arriver tôt pour trouver place. Sa réputation franchissant la frontière des Pays-Bas, la faculté de médecine compte bientôt près de 2000 étudiants dont 600 Anglais (à noter que tous les cours sont donnés en latin) (20).

Dans notre domaine, on retiendra, outre la découverte de l'urée, comme nous l'avons vu, l'attitude pleine de sagesse qu'il préconise dans son « Institutiones medicae » chez les malades atteints de lithiase vésicale (21). Bien que la lithotomie vésicale soit à cette époque passée des mains du barbier à celle du chirurgien, elle reste grevée d'une lourde morbidité (hémorragie, lésion péritonéale, infection...). Boerhaave recommande dès lors de ne s'y résoudre (et elle restera, dit-il, « un acte de foi »...) qu'après avoir essayé, d'abord, d'expulser le calcul en recourant à l'effet combiné d'une cure de diurèse, de bains chauds, de lavements et d'exercices physiques, ensuite, en cas d'échec, de l'extraire au moyen d'une pince-cathéter vésicale bien lubrifiée.

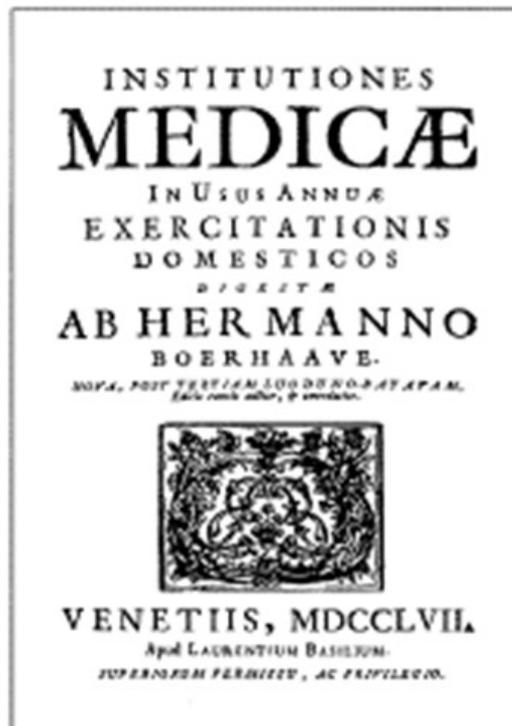
Boerhaave, sa méthode et sa pensée feront école dans le monde entier (fig 11).

RICHARD BRIGHT (1789-1858), LE GRAND PIONNIER DE LA NÉPHROLOGIE

Comme Boerhaave, Richard Bright a plusieurs cordes à son arc : grand voyageur, géologue, naturaliste et excellent écrivain, il trouve encore le temps d'être médecin,... et quel médecin, puisqu'il est souvent considéré comme un des cinq plus grands cliniciens de tous les temps (22).

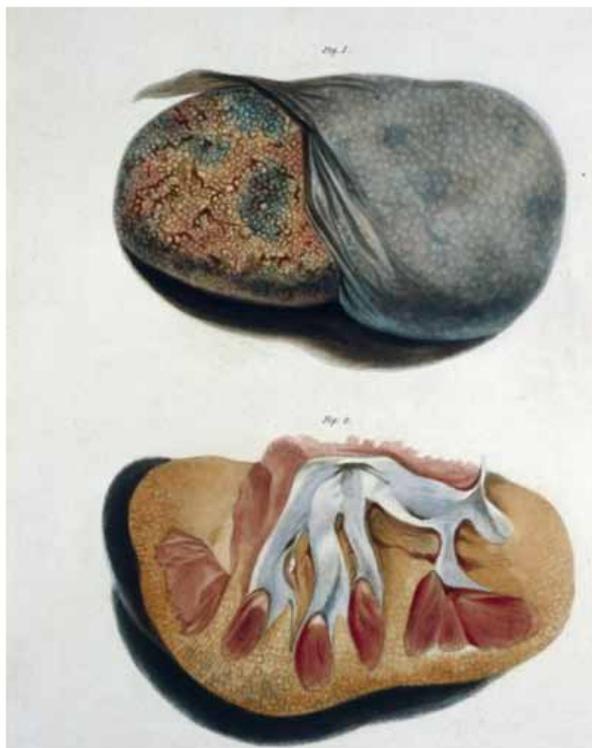
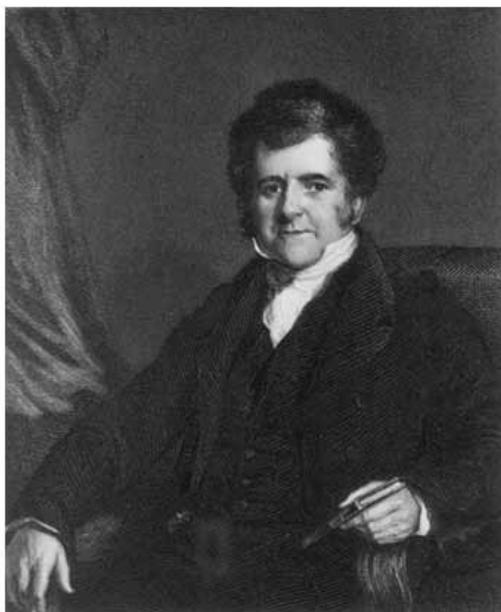
Le génie de Bright tient d'abord à sa méthode de travail : précision inégalée de l'observation clinique de ses malades au jour le jour, intégration à l'analyse d'urine et bientôt du sérum et corrélation de l'ensemble aux données de l'autopsie afin de comprendre le processus morbide. Il a en outre l'art de bien s'entourer : il recrute un excellent chimiste, John Bostock et la fine fleur des pathologistes anglais. Il conçoit enfin une unité d'un nouveau type entièrement dédiée aux malades rénaux : « Notre service comprend une section femmes de 18 lits et une section hommes de 24 lits ; une pièce entre les deux qui accueille médecins et étudiants ; et un petit laboratoire communiquant avec cette dernière ». Quand on ajoutera que les collègues de R. Bright au Guy's Hospital comptent dans leurs rangs rien moins que Thomas Addison (1793-1860) et Thomas Hodgkin (1798-1866), on comprend que toutes les conditions étaient réunies pour que s'épanouissent les talents du génie. Revenons d'abord à la minutie de ses observations : dans sa casuistique de 1827, il décrit admirablement la symptomatologie de l'urémie progressive, avec ses complications cardiovasculaires et neurologiques. Bostock complète la description clinique par la mesure de la teneur des urines et du sérum en

Figure 11.



Portrait de Herman Boerhaave et page-titre de son ouvrage médical principal « Institutiones Medicae » (21)

Figure 12.



Portrait de Richard Bright (Wikipedia) et planche anatomique montrant une néphrite granulomateuse, tirée de son «Reports of medical cases selected with a view of illustrating the symptoms and cure of diseases by a reference to morbid anatomy» (1827)

albumine et en urée (fig 12). Et quand le malade meurt, il est méticuleusement autopsié. L'examen systématique des reins va permettre à Bright de trancher définitivement la question de l'origine de l'albuminurie sur laquelle avaient buté tant de prédécesseurs : « Chez les patients décédés dans un tableau d'hydropisie avec urine coagulable, j'ai inmanquablement observé des lésions rénales... La fonction du rein -à savoir l'épuration du sang- leur faisait défaut... Nous devons garder à l'esprit qu'il n'y a pas d'émonctoire de l'organisme plus indispensable que le rein ». Le rein n'était plus la victime, mais le coupable !

Doté d'une belle délicatesse d'esprit et d'un grand charisme, R. Bright laisse après lui une génération de successeurs talentueux, qui vont s'atteler, comme nous le verrons dans la 3^{ème} partie, à démembrer la pathologie que leur vénération leur fait nommer dès 1845 le « mal de Bright » (22).

PIERRE RAYER (1793-1867), SON ATLAS ET SON FAMEUX TRAITÉ

Figure marquante de la médecine et de la biologie (il a fondé la Société de Biologie) en France au XIX^{ème} siècle, Pierre Rayer n'a eu de cesse d'introduire le laboratoire dans la pratique clinique : on l'a vu à propos de l'examen des urines. Notons que son intérêt scientifique ne se réduit pas à la sphère uro-néphrologique, comme en témoignent ses travaux portant sur la dermatologie, l'anatomo-pathologie et la chimie médicale (23).

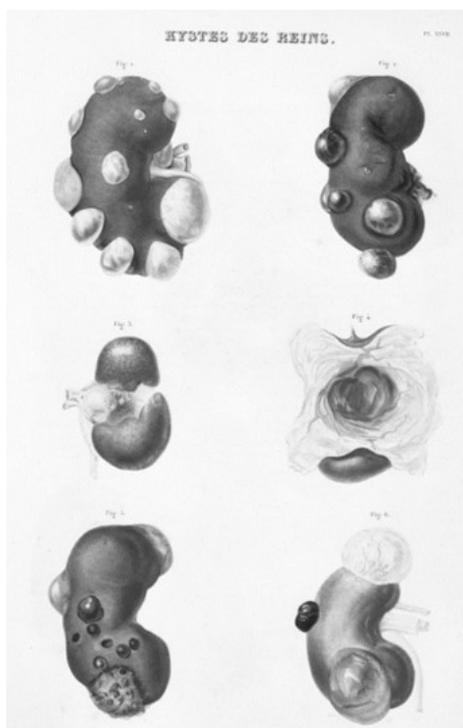
Mais son œuvre majeure concerne l'appareil urinaire. Il publie en effet entre 1839 et 1841 un « Traité des maladies des reins et des altérations de la sécrétion urinaire » en 3 volumes totalisant plus de 2000 pages, complété par un « Atlas du traité des maladies des reins », comprenant 60 planches en couleurs (fig 13). Ce traité monumental se veut à la fois exhaustif et synthétique. P. Rayer y recense par exemple avec une précision remarquable toutes les affections kystiques du rein. Il décrit et nomme l'hydronéphrose. Il donne une excellente description du rein en fer à cheval (23).

A l'instar de R. Bright, il est persuadé que le socle de la connaissance clinique repose désormais sur un trépied : la séméiologie, l'anatomie pathologique et la biochimie. Les relations entre les deux hommes étaient d'ailleurs excellentes (23,24).

Comme Bright, Rayer fut un découvreur d'hommes, « soutenant avec un intérêt plein de chaleur et de charme ceux qui étaient disposés à travailler » comme le rapporte un de ses élèves les plus connus, Edmond Littré. Parmi les autres, qu'il nous suffise de citer Charles Brown-Séquard, Jean-Martin Charcot, Marcellin Berthelot et enfin Claude Bernard... (24).

Ce dernier et d'autres allaient ouvrir au progrès médical une nouvelle voie qui marquera le siècle suivant : la méthode expérimentale au service de la connaissance physiologique.

Figure 13 .



Portrait de Pierre Rayer (Wikipedia) et planche tirée de son «Traité des Maladies des Reins» montrant différents kystes rénaux (Google Scholars)

REMERCIEMENTS

Remerciements à Mmes Cathy Nackom et Chantal Fagot pour la mise en page du manuscrit.

RÉFÉRENCES

- Sournia JC. La médecine des Lumières. Ch IX, in Histoire de la médecine et des médecins, éd Larousse, Paris, 1991.
- Richet G. The chemistry of urinary stones around 1800: a first in clinical chemistry. *Kidney Int* 1995; 48: 876-886
- Richet G. Early history of uremia. *Kidney Int* 1988; 33: 1013-1015
- Weening JJ, Jennette JC. Historical milestones in renal pathology. *Virchows Arch* 2012; 461: 3-11
- Borsatti A, Ripa-Bonati M, Antonello A. Familial hypertension in Morgagni's *De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis*. *Am J Nephrol* 1994; 14: 432-435
- Fogazzi GB. The description of polycystic kidney by Domenico Gusmano Galeazzi. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1039-1040
- Mezzogiorno A, Mezzogiorno V, Esposito V. History of the nephron. *Am J Nephrol* 2002; 22: 213-219
- Eknoyan G. Sir William Bowman: his contributions to physiology and nephrology. *Kidney Int* 1996; 50: 2120-2128
- Bowman W. On the structure and use of the Malpighian bodies of the kidney, with observations on the circulation through that gland. *Phil Trans Roy Soc London* 1842; 132:57-80
- Kinne-Saffran E, Kinne RKH. Jacob Henle: the kidney and beyond. *Am J Nephrol* 1994; 14: 355-360
- Fogazzi GB, Cameron JS. Urinary microscopy from the seventeenth century to the present day. *Kidney Int* 1996; 50: 1058-1068
- Magiorkinis E, Diamantis A. The fascinating story of urine examination: from uroscopy to the era of microscopy and beyond. *Diagn Cytopathol* 2015; 43: 1020-1036
- Cameron JS. Milk or albumin? The history of proteinuria before Richard Bright. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1281-1285
- Neild GH. William Cruickshank (FRS-1802): clinical chemist. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1885-1889
- George CR. William Charles Wells (1757-1815)-a nephrologist of the Scottish enlightenment. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2513-2517
- Fine LG, English JA. John Blackall (1771-1860): failure to see the obvious in dropsical patients with coagulable urine? *Am J Nephrol* 1994; 14: 371-376
- Richet G. Les binéphrectomies expérimentales: premier exemple d'une pathologie humorale. *Néphrologie d'Hier et d'Aujourd'hui* 1993; 1:16-19
- Richet G. Un physiologiste rénal méconnu: Friedrich Wöhler (1800-1882). *Néphrologie d'Hier et d'Aujourd'hui* 1994; 3: 21-25
- Kinne-Saffran E, Kinne RKH. Vitalism and synthesis of urea. From Friedrich Wohler to Hans A. Krebs. *Am J Nephrol* 1999; 19: 290-294
- Lindeboom GA. Herman Boerhaave. Complete dictionary of Scientific Biography. <https://www.encyclopedia.com>
- Antonello A, Bonfante L, Favaro S et al. Hermann Boerhaave and lithotomy: what he thought about it. *Am J Nephrol* 2002; 22: 290-294
- Kark RM. A prospect of Richard Bright on the centenary of his death, December 16, 1958. *Am J Med* 1958; 25: 819-824
- Androutsos G. Pierre-Francois-Olive Rayer (1793-1867): un des fondateurs de l'uro-néphrologie moderne. *Progrès en Urologie* 2001; 11: 562-565
- Richet G. From Bright's disease to modern nephrology: Pierre Rayer's innovative method of clinical investigation. *Kidney Int* 1991; 39: 787-792

Michael Bergman, MD, FACP

NYU School of Medicine



Martin Buyschaert : Could you discuss your journey as a student from the USA to Louvain and then your journey back to the USA to practice medicine?

Michael Bergman: I was young at the time, about 22 years old before coming to Louvain after completing four years of College. The question as to why did I come

to Louvain? In College, my area of concentration was psychology. However, I decided to go into medicine in the last year so rather than taking the required basic science courses in the US, I decided to attend UCL as it is amongst the best European schools where the essential premedical courses are given in the three years of candidature. I considered enrolling in KUL, have a background in German, but selected UCL since I had always wanted to learn French. I spent 5 and ½ years at UCL and then returned to the US for the stage. I liked Louvain very much and worked very hard to succeed. I also thrived being in Europe and started to learn basic French. Some colleagues returned to the US, but as I made friends here and enjoyed the experience of being in Europe attending an excellent university, I decided to stay. I appreciated the rigorous academic background with considerable course work in the basic sciences (biochemistry, physiology, ...). Furthermore, we had excellent professors and I developed a deep appreciation of learning. I felt that medicine was not just a profession to be practiced, but importantly represents an intellectual process as well. The curriculum was excellent and I was well prepared for my subsequent training when returning to the US.

M.Buyschaert : When you came back to the USA for your internship, did you feel ready to manage patients? You received an excellent theoretical background, but was it also adequate from a clinical perspective?

M.Bergman : That's an excellent question. The theoretical background in UCL was really excellent but the exposure to clinical work, even with the stage, was still less than what my American colleagues experienced

in medical school. Nonetheless, much of the basic clinical work could be learned in 6 months. The class sizes in the US are relatively smaller in comparison to UCL providing greater opportunity to obtain clinical experience during the medical school curriculum. However, I believe that if you do not develop a strong understanding of the basic sciences, this can never be subsequently learned. You can always learn to practice medicine, but there is only one chance to fully comprehend the fundamental basis upon which the practice of medicine is founded. UCL excelled in this aspect which I appreciate to the day and try to share with students in the US.

After finishing my studies at UCL, I completed three years of training in internal medicine at the University of Maryland. Of the approximately 30 interns, I was the only one accepted who had studied outside the State of Maryland. I then completed fellowship training in endocrinology and metabolism at Yale University, Columbia University and Albert Einstein College of Medicine which included considerable time spent in research, particularly in diabetes.

M.Buyschaert : During your studies, you had many examinations. Did you have any problem with the language? Were you fluent in French?

M.Bergman : I was more fluent in French than I am now. I spent six months at the Institut des Langues Vivantes, which helped. If you want to learn a language, you have to force yourself to practice. It is relatively easy to master scientific French but conversational, literary French is clearly more complicated. I deliberately moved into an apartment building where mostly European students resided in order to improve my fluency. However, they wanted to practice English as I wanted to speak French! I became very close with a family that spoke no English which made a very big difference in my fluency.

Some examinations were written although most were oral. I felt that if the professors recognized that you understood the material, this was more important than being fluent in French. Although there were exceptions, many professors had spent time abroad so they clearly had a very good comprehension of English and were tolerant.

M.Buysschaert : When you went back to the USA, you worked in Maryland, but when did your career in diabetology/endocrinology start ? What were your activities before your actual position?

M.Bergman : My interest over the years has mostly been in diabetology. I had an opportunity to do research during my residency at the University of Maryland in the laboratory of a pediatric endocrinologist with an interest in autoimmune diseases. I pursued a fellowship in endocrinology as it is the only way to develop an expertise in diabetes. Yale University had a very strong program in diabetes where I spent most of the first year doing research which I continued thereafter at Columbia and Albert Einstein.

M.Buysschaert : Now your main field of interest is diabetes, particularly pre-diabetes which was the topic of your lecture a few days ago, could you summarize the main messages ?

M.Bergman : My interest in prediabetes and diabetes prevention evolved over the years as I realized patients with diabetes could avoid often complex and unfortunate situations. Blood sugar levels rise very slowly over the course of many years before diabetes develops. Therefore, by identifying individuals at high risk very early on, it is easier to prevent progression with intervention including life style modification involving diet, exercise and weight loss, most often without the need for medication. Once diabetes develops, several medications are often required including insulin and even then glucose control remains less than ideal for many with the constant risk for the development of complications. So, prevention presents a real opportunity to make a difference by identifying individuals at risk, before diabetes develops. The challenge, of course, remains the optimal approach for identifying individuals at high risk- an area of research interest in collaboration with Professor Buysschaert and others.

M.Buysschaert : Last question concerning the studies in USA. In Belgium, it's more complicated, there is a numerus clausus but there is still a lack of doctors in general medicine. What is the system in the USA ? Is there a numerus clausus ? Are there a lot of candidates ? Is it easy to apply ?

M.Bergman : New York University (NYU), as most medical schools, has hundreds of applications for every position making it very competitive. The class sizes are generally small in the US making it difficult for many to gain admission despite having excellent credentials. The selection process is therefore rigorous and occurs *before* being accepted whereas in Belgium and other European schools, the first year class size is considerably larger as the selection process occurs *after* acceptance into the first year class. This format at least gives students an opportunity to determine if they have the ability to become physicians.

M.Buysschaert : And what is the cost of these studies ?

M.Bergman : Annual tuition for medical school approximates 55,000 USD at NYU and other medical schools in the US. Some schools may be somewhat cheaper but are still expensive considering that medical school extends for 4 years. Furthermore, college education for the baccalaureate degree is also four years and tuition in many private schools can be equally expensive. Therefore, few select internal medicine for specialty training, as opposed to radiology or surgery, and, for those that do, fewer still choose endocrinology as a subspecialty. Other subspecialties that are more profitable such as cardiology and gastroenterology are highly preferred permitting more rapid repayment of accumulated educational loans. Furthermore, many get married, have families, rent or purchase a home adding to their considerable financial burden. This explains the shortage of endocrinologists in the US particularly in rural areas.

M.Buysschaert : So, can students from lower social class get into medicine ?

M.Bergman : Yes, there are opportunities for the less fortunate to enter into medicine. Scholarships are available and bank loans can be obtained at a relatively low interest rate. Furthermore, state subsidized medical schools charge a much lower tuition. The University is sensitive about not discriminating against less fortunate students and endorses a more equitable system. For example, I recently attended a NYU fund-raising dinner which raised 5 million USD for scholarships. NYU would like to admit students that are very good but otherwise could not afford the cost.

M.Buysschaert : Thank you so much for this great interview.

Les frères Mayo ou la médecine de groupe avant l'heure.

Après une tornade dévastatrice à Rochester en 1883 dans le Minnesota (état touchant le Canada, territoire des Indiens Dakota-Sioux), le père Mayo (médecin généraliste et de l'armée au départ) se fit aider par les sœurs de Saint-François pour soigner les blessés. Ensemble, ils fondèrent le premier hôpital avec 27 lits, 2 salles d'opération et 3 chirurgiens : le père et ses deux fils, William et Charlie. William avait fait sa formation à l'université de Michigan et Charlie à celle de Chicago. Leur formation continue se faisait par des séjours auprès de grands chirurgiens européens (Kocher en Suisse par exemple). Leur activité chirurgicale se développa très vite. En 1904, 3031 interventions chirurgicales ont été réalisées. Quand, au début du 20^{ème} siècle, les deux frères envoyèrent un article relatant leurs cent premières gastrectomies à un journal médical de Philadelphie, capitale médicale de l'époque et siège de la première faculté de médecine aux USA, celui-ci fut refusé, le rédacteur en chef le refusa, ne pouvant croire qu'une telle activité était possible au milieu de nulle part, c'est-à-dire au Minnesota. Bientôt, les chirurgiens américains vinrent les voir opérer. Les chirurgiens visiteurs, parfois 20 ou 30, assistaient aux opérations le matin entre 8 et 13h (une centaine par semaine en 1908), formaient le «Surgeons club» qui se réunissait l'après-midi pour discuter des cas du matin. C'est ce club qui a donné le nom de Mayo clinic (ou Mayo Brother's clinic). L'orientation chirurgicale est restée. Il y a 40 ans, les deux hôpitaux de Rochester totalisaient pas loin de 80 salles d'opérations.

Très vite, ils s'entourèrent de collaborateurs : en 1900, ils engagèrent le Dr Plummer (celui du syndrome de Plummer-Vinson) leur premier interniste, pour examiner les patients avant la chirurgie, le Dr Wilson qui en 1905, développe les examens histopathologiques extemporanés destinés à guider les décisions en cours d'intervention chirurgicale et bien d'autres. Le Dr Henri Plummer est le complément médical des frères chirurgiens, développant tout ce qui ne concerne pas la salle d'opération. Engagé par les frères Mayo pour créer le laboratoire, il initia bien d'autres secteurs : la manipulation du premier appareil de radiologie en 1901 (à l'époque partie du laboratoire) – le montage du premier électrocardiographe en 1914 - le développement de la bronchoscopie et de l'oesophagoscopie – et surtout des contributions à la pathologie thyroïdienne. Il créa un système de dossiers médicaux centralisés (encore en usage 50 ans plus tard), le système de communication téléphonique. Enfin, il fut le bâtisseur du «Plummer

building» (en 1928- le plus haut building du Minnesota) avec son carillon et ses portes en bronze.

Ensemble, les frères Mayo développèrent les principes de base de leur activité : le souci du patient – la nécessité de l'enseignement et de la recherche – l'importance de la médecine de groupe. "Patient first. The best interest of the patient is the only interest to be considered and in order that the sick may have the benefit of advancing knowledge, union of forces is necessary"(Dr Will). Médecine spécialisée donc et c'est toujours vrai aujourd'hui, et médecine de groupe, c'était nouveau alors le concept de médecine interdisciplinaire : "The keynote of progress in the 20th century is system and organization, in other words, teamwork" (Dr Charlie). Dans ce système, les médecins étaient salariés y compris les deux frères qui estimaient que l'argent des malades devait leur revenir sous forme d'une meilleure médecine grâce à une meilleure formation médicale et grâce à la recherche. Les frères prirent leur retraite en 1928-1929 et décédèrent à quelques mois d'intervalle en 1939.

Ce souci de qualité médicale, d'enseignement et de recherche se traduit par la chronologie des nouveautés : 1900 achat du premier appareil de radiologie (les rayons X ont été découverts par Röntgen en 1895) - 1905 établissement d'une école d'infirmières 1914 isolation de la thyroxine (Kendall) – 1915 création de la première formation postgraduée aux USA en collaboration avec l'université du Minnesota (la Mayo Clinic est une organisation privée) – 1920 mesure du métabolisme basal – 1923 1^{ère} anesthésie intraveineuse – 1935 1^{ère} banque de sang – 1940 isolation de la cortisone par Kendall qui recevra le prix Nobel de médecine en 1950 – 1948 1^{ère} utilisation de la Streptomycine dans la tuberculose – 1955 développement et usage de la circulation extracorporelle etc...

L'histoire de la Mayo Clinic s'inscrit dans celle des Etats-Unis. Déjà en 1917, quand les Etats-Unis déclarèrent la guerre à l'Allemagne, les frères Mayo s'engagèrent à l'armée et furent désignés superviseurs de la partie chirurgicale des forces armées, et une base chirurgicale en France fut appelée la Mayo Unit. En 1934, le président Roosevelt vint rendre hommage aux frères Mayo. En 1938, les chercheurs de la Mayo annoncèrent la réalisation d'un nouveau masque à oxygène permettant aux aviateurs de voler plus haut. Pendant la Seconde Guerre mondiale,

l'armée construit dans l'Illinois le Mayo General Hospital de 2.300 lits et un bateau fut baptisé SS Mayo Brothers.

L'expansion de l'activité fut rapide et permanente : les salles d'opération au nombre de 2 en 1889, étaient 16 en 1947, près de 80 en 1980. Le nombre de lits : 27 au départ, 845 en 1947, plus de 1700 en 1980. Au total, plus de 30 millions de patients y ont été soigné. La Mayo Clinic a fait des "petits" en Floride, à Orlando, à Scotsdale en Arizona. Actuellement, plus de 1 million de patients annuels sont soignés par 4000 médecins et par exemple plus de 2000 transplantations de moelle et d'organe ont été réalisées en 2016. La qualité s'est maintenue : la Mayo Clinic est considérée comme le meilleur hôpital des Etats-Unis globalement et dans plusieurs secteurs dont la gastroentérologie en 2017.

Le 20^{ème} siècle a vu le développement de la médecine d'équipe en médecine générale comme en médecine hospitalière et les frères Mayo en sont un bel exemple. Le 21^{ème} siècle sera-t-il celui de la médecine

interprofessionnelle, d'une collaboration étroite et d'une communication suivie entre les professionnels de la santé : médecins - infirmiers – pharmaciens – travailleurs sociaux, etc "Interprofessional education – A foundation for a new approach to health care" est le titre d'un éditorial récent (21 août 2017) du New England Journal of Medicine. Comme exemple, il cite un module d'enseignement où étudiants en médecine et en soins infirmiers évaluent ensemble des cas de soins intensifs et apprennent à communiquer. Ou encore un cas gériatrique complexe où la rencontre de l'étudiant médecin, du travailleur social, du pharmacien et du kinésithérapeute ont permis par cette approche globale d'améliorer la santé du patient. À notre époque où les maladies chroniques (même le cancer le devient) dominent, cela devient une nécessité, une exigence de qualité, reflétant la mise à jour des objectifs des frères Mayo : patient first-team work.