

# DECEMBRE 2018

Revue de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'UCL



# Louvain médical

**ALCOOL ET TRAVAIL**

**PÉDIATRIE : HÉPATITE C**

**OBSERVATIONS CLINIQUES**

- Cardio-vasculaire
- ORL-Endocrinologie
- Infectiologie
- Locomoteur

**PEAU'SE DERMATOLOGIQUE**

**AMA CONTACTS : HONNEUR AUX ÉMÉRITES 2018**

## COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSIAU

► 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. MALOTEAUX,  
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. HOUSIAU     | C. REYNAERT  |
| CH. DAUMERIE     | J. JAMART      | CH. SCAVÉE   |
| E. DE BECKER     | A. KARTHEUSER  | E. SOKAL     |
| S. DE MAEGHT     | P. LALOIX      | 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. MALOTEAUX | 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    | C. MINGUET   | D. VANPEE      |
| O.S. DESCAMPS | J. MORELLE   | J.M. MALOTEAUX |
| C. HERMANS    | R.J. OPSOMER |                |
| Fr. HOUSIAU   | A. PASQUET   |                |

## 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 macs : 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](http://www.louvainmedical.be)

Un accès personnalisé est offert aux étudiants de master ainsi  
qu'aux assistants de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> année.

## CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

## CONSULTANT

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

E-mail : [jean.pierre.felix@skynet.be](mailto:jean.pierre.felix@skynet.be)

Louvain Médical est la revue de la Faculté de médecine  
et médecine dentaire 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 de la Faculté de médecine et médecine dentaire,  
de l'Association des Médecins anciens étudiants,  
du Cercle médical Saint-Luc et de la Commission  
d'Enseignement Continu Universitaire

[www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be)

# SOMMAIRE

DECEMBRE 2018

## MÉDECINE DU TRAVAIL

### L'alcool au boulot, que peut faire le médecin du travail ?

Françoise Verstraete ..... 687

## PÉDIATRIE

### Prise en charge de l'hépatite C chronique chez l'enfant

Pauline Van Gyseghem, Etienne Sokal ..... 696

## OBSERVATIONS CLINIQUES

### Cardio-vasculaire

#### Fistule atrio-oesophagienne post ablation par radiofréquence: une complication rare et souvent fatale

Emilie Evrard, Dan Gusu, Pierre Hausman, Denis Glorieux. .... 702

#### « Autoresuscitation » après un arrêt cardiaque : le phénomène de Lazare

Michèle J. Yerna, Cristian R. Tarta, Juline A. Verjans, Renaud A. Verjans,  
Amir S. Aouachria ..... 708

#### Anomalous right coronary artery from the pulmonary artery

Morgane Slaedts, Alain Poncelet, Stéphane Moniotte ..... 714

## ORL-Endocrinologie

### Découverte fortuite d'une masse nasopharyngée dans un contexte d'insuffisance antéhypophysaire

Lara Delcour, Marie-Anne Labaisse, Carine Hinkeltz ..... 719

## Infectiologie

### Une rhabdomyolyse d'origine peu commune : la pneumonie à Mycoplasma pneumoniae

Laurent Truffaut, Caroline Vincent, Yves Coyette, Pierre Hanotier ..... 727

# SOMMAIRE

DECEMBRE 2018

## Locomoteur

### Traumatic bipolar dislocation of the clavicle

Alain Colette, Arnaud Toussaint, Guillaume Vandemeulebroecke ..... 732

## PEAU'SE DERMATOLOGIQUE

### Maladies bulleuses auto-immunes

Pamela El Nemnom, Marie Baeck, Claire Dachelet, Liliane Marot. .... 737

## AMA CONTACTS

### L'Ama Contacts met à l'honneur les émérites 2018

Georges Bordage, Diane Clavet ..... 748

## L'ALCOOL AU BOULOT, QUE PEUT FAIRE LE MÉDECIN DU TRAVAIL ?

Françoise Verstraete

*Louvain Med* 2018; 137 (11): 687-695

En Belgique, la consommation de drogues et d'alcool sur les lieux de travail est réglementée par une Convention Collective de Travail, appelée CCT 100. En théorie, chaque employeur a l'obligation d'établir une politique préventive en la matière. Pourtant, sur le terrain, il arrive que l'employeur s'adresse en urgence au médecin du travail, désarmé face à une consommation excessive d'alcool de l'un de ses travailleurs. Lors de la consultation de médecine du travail, le médecin tentera soit d'informer et d'orienter préventivement le travailleur, soit dans le cas d'une activité à risque, de statuer sur son aptitude à exercer cette fonction déterminée. Le rôle du médecin du travail est strictement cadré par la législation du travail mais il doit pouvoir collaborer avec tous les intervenants médicaux dans le respect du secret professionnel. Cet article reprend quelques cas pratiques qui situent précisément la place du médecin du travail face à la problématique de l'alcool au travail.

## PRISE EN CHARGE DE L'HÉPATITE C CHRONIQUE CHEZ L'ENFANT

Pauline Van Gyseghem, Etienne Sokal

*Louvain Med* 2018; 137 (11): 696-701

Avec environ 11 millions d'enfants porteurs chroniques de l'affection dans le monde, l'Hépatite C demeure une préoccupation importante en pédiatrie. Chez les enfants, la principale source de transmission est verticale de la mère à l'enfant autour de la naissance. 80% des enfants infectés développeront une infection chronique et parmi eux, 1 à 2% évolueront vers la cirrhose. Le but des traitements en pédiatrie est d'éradiquer le virus pour réduire les risques de transmission et prévenir les dommages tissulaires au long cours. Les traitements classiques à base d'Interféron Pégylé et de Ribavirine permettent d'obtenir une éradication durable du virus dans 45 à 95 % des cas (1), mais ne sont plus d'actualité en raison de l'apparition des agents à action directes, bien plus efficaces et dénués d'effets secondaires. Chez l'adulte, ces nouvelles thérapies (DAA) ont été approuvées depuis quelques années et sont maintenant utilisées en première ligne. Deux études ont testé leur efficacité dans une population pédiatrique ont rapporté un taux d'éradication durable dans 97 à 100% des cas. Avec un tel taux de guérison, l'éradication de la maladie dans la population pédiatrique est envisageable et permettrait de supprimer ce réservoir, source de nouvelles contaminations et de maladies chroniques du foie.

## FISTULE ATRIO-OESOPHAGIENNE POST ABLATION PAR RADIOFRÉQUENCE : UNE COMPLICATION RARE ET SOUVENT FATALE

Emilie Evrard, Dan Gusu, Pierre Hausman, Denis Glorieux

*Louvain Med* 2018; 137 (11): 702-707

La fistule atrio-oesophagienne (FAO) est une complication rare des procédures d'ablation pour fibrillation auriculaire. Cette complication est généralement fatale, avec un taux de mortalité supérieur à 80% (1), tandis que son incidence ne dépasse pas 0,3% (1). C'est la deuxième cause de mortalité de cette procédure après la tamponnade (2). La FAO résulte de la proximité entre l'oesophage et l'oreillette gauche (3), ainsi que de lésions thermiques au niveau de la muqueuses de l'oesophage (4).

Nous vous présentons le cas d'un homme de 65 ans qui développa des symptômes neurologiques et septiques 31 jours après une seconde ablation des veines pulmonaires. Lors du transfert dans l'unité de réanimation suite à une dégradation neurologique rapide, une hémorragie digestive haute massive survint et le patient dut être réanimé. Après stabilisation, une gastroscopie révéla la présence de 2 ulcérations muqueuses oesophagiennes. Un CT scanner thoracique confirma le diagnostic de fistule atrio-oesophagienne par la présence notamment, d'une bulle d'air située entre l'oesophage et l'oreillette gauche.

### « AUTORESUSCITATION » APRÈS UN ARRÊT CARDIAQUE : LE PHÉNOMÈNE DE LAZARE

Michèle J. Yerna, Cristian R. Tarta, Juline A. Verjans, Renaud A. Verjans, Amir S. Aouachria

*Louvain Med* 2018; 137 (11):708-713

Le phénomène de Lazare consiste en une récupération spontanée d'une activité circulatoire après l'arrêt des manœuvres de réanimation cardiopulmonaire (RCP). Le mécanisme physiopathologique reste indéterminé. Nous rapportons le cas d'un homme de 61 ans victime d'un arrêt cardiaque après avoir développé un choc anaphylactique sur piqûres d'hyménoptères. Le protocole Advanced Life Support (ALS) a été initié dans les 10 minutes suivantes et, pendant 60 minutes, une alternance de rythmes choquables et non choquables a été notée. Après administration intraveineuse de 14 mg d'épinéphrine et 6 chocs électriques externes (CEE), devant la persistance d'une asystolie réfractaire, la RCP est stoppée. Le monitoring est laissé en place et après 5 minutes, une activité électrique spontanée est notée avec récupération d'un pouls palpable. Malgré la reprise d'un traitement agressif, le patient décédera 12 h plus tard en état de choc réfractaire.

### ANOMALOUS RIGHT CORONARY ARTERY FROM THE PULMONARY ARTERY

Morgane Slaedts, MD, Alain Poncelet, PhD, Stéphane Moniotte, PhD.

*Louvain Med* 2018; 137 (11): 714-718

The anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery (ARCAPA) is a rare congenital heart disease, with an incidence of 0.002%. Often asymptomatic upon childhood, the diagnosis is easily missed, with the anomaly often diagnosed incidentally. Nevertheless, ARCAPA may lead to myocardial ischemia or sudden cardiac death, even in early childhood.

### DÉCOUVERTE FORTUITE D'UNE MASSE NASOPHARYNGÉE DANS UN CONTEXTE D'INSUFFISANCE ANTÉHYPOPHYSAIRE

Lara Delcour (1), Marie-Anne Labaisse (2), Carine Hinkeltz (3)

*Louvain Med* 2018; 137 (11): 719-726

Le diagnostic différentiel des masses nasopharyngées est large et regroupe principalement trois catégories de lésions : les masses bénignes avec les tumeurs bénignes et les lésions inflammatoires, les tumeurs malignes et les lésions congénitales. L'âge du patient, son contexte clinique, les symptômes associés à la masse et les données iconographiques sont des informations essentielles pour s'orienter parmi les différentes étiologies possibles. Dans un contexte de malformation de l'axe hypothalamo-hypophysaire et en se référant aux origines embryologiques de l'hypophyse, l'hypothèse du tissu hypophysaire ectopique extra-crânien est, bien que rare, une étiologie à évoquer devant une masse nasopharyngée. Cependant, la biopsie avec la réalisation d'un examen anatomopathologique est la seule technique permettant de confirmer l'origine histologique d'une lésion.

### UNE RHABDOMYOLYSE D'ORIGINE PEU COMMUNE : LA PNEUMONIE À MYCOPLASME PNEUMONIAE

Laurent Truffaut, Caroline Vincent, Yves Coyette, Pierre Hanotier

*Louvain Med* 2018; 137 (11): 727-731

Nous rapportons le cas d'une patiente de 97 ans atteinte d'une pneumonie hypoxémiante à *Mycoplasma pneumoniae* compliquée d'une rhabdomyolyse majeure. Le diagnostic est basé sur le tableau clinique associé à la sérologie en ayant exclu les autres étiologies évidentes de rhabdomyolyse. L'évolution clinique et biologique est rapidement favorable après une antibiothérapie ciblée. Nous rapportons une étiologie peu commune de rhabdomyolyse dans une unité de Gériatrie et motivons à rechercher et traiter les bactéries atypiques quand le tableau clinique et radiologique l'évoque.

### TRAUMATIC BIPOLAR DISLOCATION OF THE CLAVICLE

Alain Colette, Arnaud Toussaint, Guillaume Vandemeulebroecke

*Louvain Med* 2018; 137 (11): 732-736

While acromio-clavicular dislocations are common lesions, the association with sterno-clavicular joint dislocation proves to be very rare, with less than fifty cases reported worldwide.

We have herein presented the case of a 56-year-old man with a traumatic postero-superior acromio-clavicular and anterior sterno-clavicular dislocation following a car accident. Due to late presentation, he received a conservative treatment with excellent results regarding pain, mobility, and strength, yet with poor cosmetic outcome.

In spite of the current trend towards surgical reduction and lesion stabilization, conservative treatment of bipolar clavicle dislocation proves to be a safe and easy means to obtain functional recovery. Of note is that this measure does not correct esthetic deformity, with uncertain long-term consequences.

### MALADIES BULLEUSES AUTO-IMMUNES

Pamela El Nemnom, Marie Baeck, Claire Dachelet, Liliane Marot

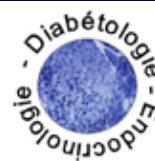
*Louvain Med* 2018; 137 (11): 737-747

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique des Cliniques universitaires Saint-Luc du 13 novembre 2017 qui portait sur les maladies bulleuses auto-immunes. Après un bref rappel des différentes présentations cliniques, les caractéristiques anatomopathologiques ont été rappelées. Les dernières nouveautés thérapeutiques ont été annoncées. Nous retiendrons le remboursement du rituximab pour les pathologies bulleuses auto-immunes compliquées.



# 16e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie

**Samedi 23 mars 2019**  
**Auditoire Roi Baudouin B**  
**Avenue Mounier à 1200 Bruxelles**



Accueil - Café à partir de 8h30

8h55: **Introduction**  
Pr D. Maiter (CUSL Bruxelles)

## Session de Diabétologie (Partie 1)

Modérateurs: Pr J-P. Thissen & Dr A. Loumaye

9h00: **Équilibre glycémique et satisfaction des patients sous auto-surveillance par capteurs**  
Drs S. Rouhard & V. Preumont (CUSL Bruxelles)

9h25: **Pied de Charcot et artérite diabétique: une réalité à double face**  
Dr L. Orioli & Pr B. Vandeleene (CUSL Bruxelles)

9h50: **Comment guérir un insulinome sans l'opérer?**  
Prs P. Deprez & I. Borbath (CUSL Bruxelles)

10h15: **Pause café et visite des stands**

## Session de Diabétologie (partie 2)

Modérateur: Pr B. Vandeleene

## **Traitements du diabète de type 2 en 2019: un même rapport coût - bénéfices?**

10h45: **Le point de vue du diabétologue**  
Pr M.P. Hermans (CUSL Bruxelles)

11h10: **Le point de vue du cardiologue**  
Pr C. Beauloye (CUSL Bruxelles)

11h35: **Le point de vue du néphrologue**  
Dr J-F. Cambier (GHDC Charleroi)

## XXVe Lecture AE Lambert (avec le soutien du groupe de recherche Servier)

Modérateur: Pr M. Buysschaert

12h00: **La diabétologie pionnière pour un changement de paradigme**  
Pr G. Reach (Paris)

12h45: **Lunch & visite des stands**

## Lecture en Endocrinologie

Modérateur: Pr D. Maiter

14h00: **Cancer médullaire de la thyroïde: comment en faire le diagnostic en 2019?**  
Pr V. Rohmer (Angers, Liège)

## Session de Thyroïdologie

Modérateurs: Pr O. Alexopoulou & Dr R. Furnica

14h45: **Doit-on opérer tous les nodules thyroïdiens de plus de 3 cm?**  
Pr B. Corvilain (Hôpital Erasme Bruxelles)

15h10: **Faut-il s'inquiéter d'un nodule thyroïdien positif au PET-scan?**  
Pr F. Jamar (CUSL Bruxelles)

15h35: **Peut-on proposer la simple surveillance d'un microcancer papillaire?**  
Dr C. Burlacu (CUSL Bruxelles)

16h00: **Clôture**

**Informations:** Roxane Lecocq - Service Endocrinologie & Nutrition - Avenue Hippocrate 10 - 1200 Bruxelles - 02/764 54 74 - fax: 02/ 764 54 18 - roxane.lecocq@uclouvain.be

**Parking gratuit** à disposition des participants (parking gravier en face de l'hôtel Tangla)

## **Accréditations:**

- **Matin:** éthique & économie (rub 6): demandée
- **Après-midi:** réunion nationale (rub 3): demandée



# L'alcool au boulot, que peut faire le médecin du travail ?

Françoise Verstraete

## Alcohol at work, what can the occupational physician do?

In Belgium, drug and alcohol consumption at the workplace is regulated by a Collective Labor Agreement called CCT 100. In theory, all employers are required to assume a preventive policy concerning this issue. Yet, in the field, employers sometimes call on occupational physician as a matter of urgency, distraught by one of their employee's excessive alcohol consumption. During the medical consultation, the occupational physician should attempt to provide preventive information and guidance to the employee or, in case of high-risk activity, to assess the employee's ability to perform the specific duties. The role of the occupational physician is strictly regulated by labor legislation, although he is invited to collaborate with all medical stakeholders, while observing professional secrecy. This article presents a few practical cases that precisely outline the role of the occupational physician as regards to alcohol consumption at work.

### KEY WORDS

Alcohol, addiction, occupational physician, CLA 100

En Belgique, la consommation de drogues et d'alcool sur les lieux de travail est réglementée par une Convention Collective de Travail, appelée CCT 100. En théorie, chaque employeur a l'obligation d'établir une politique préventive en la matière. Pourtant, sur le terrain, il arrive que l'employeur s'adresse en urgence au médecin du travail, désarmé face à une consommation excessive d'alcool de l'un de ses travailleurs. Lors de la consultation de médecine du travail, le médecin tentera soit d'informer et d'orienter préventivement le travailleur, soit dans le cas d'une activité à risque, de statuer sur son aptitude à exercer cette fonction déterminée. Le rôle du médecin du travail est strictement cadré par la législation du travail mais il doit pouvoir collaborer avec tous les intervenants médicaux dans le respect du secret professionnel. Cet article reprend quelques cas pratiques qui situent précisément la place du médecin du travail face à la problématique de l'alcool au travail.

## Que savons-nous à ce propos ?

Tous les employeurs en Belgique doivent définir une politique préventive en matière d'alcool et de drogues (CCT 100). Le médecin du travail doit veiller à aider et à orienter les travailleurs éprouvant des difficultés avec la consommation d'alcool au travail. Il occupe une place dans le chemin thérapeutique du patient/travailleur. Ce rôle du médecin du travail, qui est très réglementé par la législation, reste pourtant méconnu des autres intervenants médicaux mais aussi des employeurs et travailleurs.

## Que nous apporte cet article ?

À travers trois cas concrets, les différents rôles du médecin du travail face à une problématique de consommation d'alcool sont évoqués dans son cadre législatif. Soit en prévention individuelle lors de la consultation, soit en cas de problème dans l'entreprise (avant ou lors du retour au travail). L'article évoque aussi les types de collaboration possibles entre confrères.

## What is already known about the topic?

In Belgium, all employers must assume a preventive policy regarding drug and alcohol consumption (CCT 100). The occupational physician must provide assistance and guidance to employees facing difficulties with alcohol consumption at work. The physician is clearly involved in the patient/employee's therapeutic pathway. This role, which is highly regulated by legislation, is still poorly understood by other medical stakeholders, as well as by employers and employees alike.

## What does this article bring up for us?

Through three concrete cases, the different roles of the occupational physician as regards alcohol consumption are considered within their legislative frameworks, either in case of individual prevention during a consultation or if problems occur within the company (before or after returning to work). The article also addresses the different types of potential collaboration between colleagues.



## INTRODUCTION

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (1) (pour 2010) et l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) (2) (pour 2015) évoquent respectivement une consommation annuelle de 12,8 et 12,6 litres d'alcool pur par adulte de plus de 15 ans en Belgique. Au niveau mondial, l'OMS (1) documente une consommation de 6,2 litres par personne au sein de la même tranche de population. La Belgique se place en seconde position, du moins parmi les pays qui communiquent leurs chiffres ! Dans le monde, en 2012, 3,3 millions de personnes sont mortes à cause de l'alcool, c'est-à-dire 5,9 % du total des décès (1).

La consommation d'alcool par la population des travailleurs pose problème au sein des entreprises. En 2016, la Katholieke Universiteit Leuven (KUL) (3) a conduit une enquête étudiant la prévalence de la consommation problématique de l'alcool et de drogues chez plus de 5700 travailleurs. 83,1% des travailleurs signalent une consommation d'alcool au cours de la dernière année. Parmi eux, 35,4% buvaient au moins 3 à 4 verres standard par jour (plus particulièrement les travailleurs de plus de 46 ans ayant un niveau de scolarité supérieur) et 11,4% en buvaient au moins 5 à 6 (nettement plus chez les moins de 35 ans, dans ce cas-ci).

Une autre étude antérieure initiée par Securex annuellement de 2009 à 2013 (4,5) enrôlant environ 1444 travailleurs chaque année, mettait en évidence une consommation excessive d'alcool chez 15% des travailleurs c'est-à-dire qu'ils consommaient plus de 2 verres standard par jour pour les femmes et 3 verres standard par jour pour les hommes. Les normes OMS visant une réduction des risques de l'alcool sur la santé sont en effet de maximum 2 verres standard par jour pour la femme et 3 verres pour l'homme, maximum 4 par occasion et un jour d'abstinence par semaine. Depuis mai 2018, le Conseil Supérieur de la Santé propose de limiter la consommation à 10 verres standard par semaine avec plusieurs jours d'abstinence (6). Cette évolution des normes belges traduit la sous-estimation antérieure de l'impact de l'alcool sur la santé.

Une consommation excessive d'alcool est donc une problématique bien présente dans le monde du travail. Cette réalité est attestée tant du point de vue des employeurs ou directeurs de ressources humaines (environ 75% d'entre eux) que des travailleurs. Parmi les travailleurs non abstinents, 12% de ceux-ci perçoivent les conséquences de leur consommation excessive: performances irrégulières (5,1%), conflits avec les collègues (3%), absentéisme (2,6%) (3).

Au travers d'une question d'un médecin traitant et de trois vignettes cliniques, le rôle et l'attitude du médecin du travail par rapport aux problématiques de l'alcool dans l'entreprise seront précisés, cadrés par la législation en la matière et à la lumière des obligations liées au secret médical.

## UNE LÉGISLATION SUR LA MANIÈRE DE TRAITER LES QUESTIONS EN LIEN AVEC LA CONSOMMATION D'ALCOOL SUR LE MILIEU DE TRAVAIL

### VIGNETTE

Appel d'un médecin traitant : « Un de mes patients est chauffeur de clark dans un entrepôt, il déplace des palettes lourdes et les dispose en hauteur dans des racks de rangement, il consomme de plus en plus de boissons alcoolisées et je n'arrive pas à le motiver à réduire sa consommation. Je crains qu'un jour, après avoir trop bu la veille, il soit à la source d'un accident sur son lieu de travail mettant ses collègues en danger. J'aimerais savoir si le médecin du travail peut m'aider dans cette situation et si je peux lui adresser mon patient ».

L'alcool s'invite et trouve sa place dans la sphère privée, mais déborde aussi sur les lieux de travail ! Face à cette problématique, le médecin du travail a un rôle avant tout préventif. Comme tout médecin, il participe au dépistage des travailleurs présentant un problème de consommation d'alcool en abordant ce sujet lors des consultations et, si nécessaire, en réalisant une intervention brève (7) auprès de ceux-ci. Son rôle ne s'arrête cependant pas là...

Depuis le 1er avril 2010, la Convention Collective de Travail n° 100 impose aux entreprises du secteur privé de disposer d'une politique préventive en matière d'alcool et de drogues. Cette convention précise que l'employeur et son management ne font pas la "chasse" aux travailleurs dépendants à l'alcool ou aux drogues mais qu'ils doivent veiller aux dysfonctionnements de tout travailleur, quels que soient sa fonction et son niveau dans la hiérarchie, eux y compris (8). Sont donc concernés par ce texte : tous les dysfonctionnements liés à l'usage d'alcool mais également la consommation de produits qui influencent le niveau de conscience comme les drogues et les produits de psychopharmacologie (analgésiques, calmants, somnifères, stimulants).

Le but de cette convention est de susciter la réflexion entre l'employeur, son management, le département de ressources humaines, les services de prévention du travail ainsi que les représentants syndicaux et de mettre en place une politique préventive en matière d'alcool. Mais en réalité, celle-ci est encore trop peu implémentée, particulièrement dans les petites entreprises. Malheureusement, le médecin du travail agit trop souvent dans l'urgence, réagissant à l'appel d'un employeur affolé par une problématique difficile à gérer.

C'est la consommation d'alcool et de drogues "liée au travail" qui est pertinente et recherchée dans le cadre d'un dysfonctionnement. L'employeur doit veiller à limiter ou à supprimer toutes les consommations qui sont directement ou indirectement induites par le travail, y compris sur le chemin du travail ou lors de pauses ou d'occasions spéciales. Pratiquement, tous les employeurs doivent rédiger une déclaration de politique définissant

leurs objectifs et leurs lignes directrices. Cette phase est **obligatoire** et doit se retrouver dans le règlement de travail. La déclaration de cette politique peut viser soit l'absence totale d'alcool dans l'entreprise, soit un usage en bon "père de famille". Ainsi, dans certaines entreprises, l'utilisation de l'alcool est strictement limitée à des circonstances précises.

Si l'employeur estime qu'il n'existe pas de risque de dysfonctionnement dû à ces substances dans son entreprise, une deuxième phase, **non obligatoire**, est à négocier avec les travailleurs et doit se retrouver dans le règlement de travail. Elle sera basée sur quatre piliers : une **information** à propos des assuétudes et leurs méfaits, des **règles** spécifiques à l'entreprise permettant la consommation ou non d'alcool, des **procédures** en cas de dysfonctionnement, la **formation** de personnes qui sont susceptibles de les appliquer et finalement l'importance d'informer le travailleur dysfonctionnant sur les aides diverses disponibles.

Lorsqu'un travailleur dysfonctionne et s'il n'est plus capable d'effectuer son travail, un membre du management doit le constater, il peut pratiquer des tests non étalonnés de type psychomoteur, puis veiller au retour de celui-ci chez lui en sécurité. Les tests de dépistage (9) effectués par les médecins du travail sont très rares car la Loi du 28 janvier 2003 relative aux examens médicaux dans le cadre des relations de travail, dite "loi Mahoux" (Moniteur Belge, 09.04.2003), les lois sur la vie privée et le Code du Bien-être ne les permettent que dans des conditions spécifiques.

Un entretien doit avoir lieu entre le management et le travailleur dès que celui-ci est en état d'y participer activement, il doit lui être exprimé les faits qui ont été constatés. Un rendez-vous doit être prévu quelques semaines plus tard pour faire le point. Si un climat de confiance est installé et qu'il existe une bonne communication avec la hiérarchie, le travailleur sera aidé dans son parcours thérapeutique. Si le comportement ne s'améliore pas, des sanctions peuvent être prises. Celles-ci sont décrites dans le règlement de travail. Le travailleur en est informé.

Dans le cadre des visites de pré-reprise<sup>1</sup>, le médecin du travail peut assurer le suivi d'un travailleur. Un contact peut être envisagé par celui-ci avec le(s) médecin(s) traitant(s) si le travailleur donne son accord. Tout en préservant le secret professionnel et toujours avec l'accord du travailleur, le médecin du travail peut assurer également le lien entre les différents intervenants (travailleur, ligne hiérarchique, entreprise). Le médecin du travail ne peut jamais évoquer, oralement ou par écrit, de diagnostic médical avec les divers intervenants de l'entreprise et ceci même si l'employeur connaît celui-ci ! Le médecin du travail ne peut évoquer que les conséquences de problèmes de santé sur la capacité et l'aptitude du travailleur à exercer son travail, les traduire par des recommandations visant une adaptation des tâches. Selon l'évolution de l'état de santé du travailleur, ces recommandations seront allégées, maintenues voire renforcées. Pratiquement, si

le travailleur donne son accord ou le souhaite, quel que soit le problème (lombalgie, assuétude, ...), le médecin du travail pourra évoquer oralement le caractère favorable de l'évolution du travailleur. Cette communication minimale permet à ce dernier de continuer d'exister comme un travailleur potentiel dans l'entreprise et à l'employeur de ne pas l'oublier ! Si un retour est envisageable à moyen terme et que des conditions spécifiques de reprise de travail s'imposent, celles-ci seront alors abordées en accord avec le travailleur.

## QUEL EST LE RÔLE DU MÉDECIN DU TRAVAIL FACE À CETTE PROBLÉMATIQUE ?

Les différents rôles du médecin du travail sont passés en revue au travers de trois cas pratiques. Comme déjà signalé, ceux-ci sont cadrés par la législation.

### CAS N°1. UNE TRAVAILLEUSE ADMINISTRATIVE QUI DYSFONCTIONNE

Madame X, 56 ans est employée administrative, à mi-temps. Son bureau est situé au 1er étage d'une petite maison urbaine. Elle accède à son bureau par un escalier étroit et très abrupt. Nous sommes en 2015, son employeur demande un examen de reprise de travail<sup>2</sup>, car Madame X a été absente pendant plus de 4 semaines, pour une fracture de la cheville. Il profite de l'occasion pour signaler au médecin du travail que Madame X est plus lente, peine à comprendre certaines consignes. Ses collègues rencontrent quelques difficultés avec elle ; elle présente parfois des tremblements des mains. Il lui est très difficile de descendre cet escalier abrupt. Elle doit demander à une collègue de se mettre devant elle pour ne pas voir vers le bas car cela engendre chez elle des angoisses et une impression de vertige. Cette entreprise n'a pas encore réalisé de politique de prévention en matière d'alcool et de drogues.

Dans ce cas précis, l'employeur souhaite que le médecin du travail rencontre la travailleuse, lui explique l'existence de la CCT 100.

Le jour de l'examen, Madame X se présente, peu sûre d'elle, avec un léger tremblement des mains. Elle raconte une chute banale sur un trottoir défectueux et sa fracture de cheville ; elle remarque correctement sur un sol non accidenté. Le médecin du travail aborde le quotidien au travail tant au niveau des actes à effectuer que des relations entre les différents intervenants et exprime ce qui lui a été rapporté de manière neutre. La panique de l'escalier lui est confirmée, certaines jeunes collègues sont bienveillantes et l'aident à descendre, d'autres sont plus cassantes dans leurs attitudes et discours. Au fil de l'anamnèse, la consommation de tabac ainsi que la consommation d'alcool hebdomadaire sont précisées, cette dernière en « verres » et finalement en unités d'alcool.

1 Qu'est-ce qu'une visite de pré-reprise ? (voir encart législatif)

2 Qu'est-ce qu'une évaluation de santé de reprise du travail ? (voir encart législatif)

La travailleuse consomme nettement plus que les unités hebdomadaires « acceptables ». La suite de l'anamnèse, au niveau somatique et professionnel, révèle différents symptômes éventuellement évocateurs de dépendance. Tout ceci est verbalisé avec la travailleuse qui peut aussi évoquer ses difficultés relationnelles avec ses jeunes collègues.

Durant la consultation, la travailleuse est informée des différentes démarches possibles d'assistance. Elle décide d'en parler à son médecin pour envisager un suivi thérapeutique. En fin de consultation, elle est déclarée apte à reprendre le travail. Ceci est écrit sur le formulaire d'évaluation de santé qui est remis obligatoirement, dans le cadre d'une reprise de travail, à l'employeur avec copie à la travailleuse. Un contact reste possible si le travailleur souhaite que l'employeur soit informé d'un fait précis et que cela n'entre pas en ligne de compte avec le secret médical. Le médecin du travail propose à cette travailleuse de la revoir dans un délai de trois mois pour faire le point au niveau de ses démarches, ce qu'elle accepte. Trois mois plus tard, elle demande une consultation spontanée<sup>3</sup> en soutien dans la thérapie qu'elle a décidé de suivre, à savoir : 1. réduction de la consommation, 2. abstinence. Au fil du temps, la travailleuse voit ses tremblements disparaître et se sent mieux au travail, la relation avec les collègues s'améliore même si la différence d'âge et de génération reste présente.

Dans ce cas précis, la décision d'aptitude au travail donnée par le médecin du travail en fin de consultation tient compte de l'état général de Madame X, cheville comprise, et ce malgré une symptomatologie évoquant un début possible de dépendance. En effet, Madame n'occupe pas un poste de travail où elle risque de mettre la santé et la sécurité de ses collègues de travail en danger et son travail de type administratif en lui-même n'est pas susceptible d'entraîner un dommage pour sa santé ou celle d'autrui (la décision du médecin du travail pourrait être autre s'il s'agissait par exemple d'une infirmière). Mais le médecin du travail ne juge pas la rentabilité d'un travailleur.

Dans le cadre d'une reprise de travail, en cas de problème d'alcool et avec l'accord du travailleur, il est souhaitable qu'il y ait une communication verbale ou écrite entre le médecin traitant et le médecin du travail. (9)

Le médecin du travail qui reçoit un travailleur en reprise de travail, commence par s'intéresser à la raison de l'absence et ses conséquences sur le travail, il envisage ensuite la globalité de la santé de ce dernier. Comme tout médecin, dans le cadre d'une anamnèse, il s'informe de l'hygiène de vie du travailleur. Il faut savoir que le travailleur ne choisit pas son médecin du travail et que, dans certains services externes, il ne voit pas toujours le même ; il est alors difficile de créer un lien de confiance dans ce colloque singulier. Ce dernier doit néanmoins réaliser une anamnèse fouillée : consommation, solutions d'aide apportées au travailleur, médicaments pris, soutien familial ou autre, choix de l'abstinence, ... Avec toutes ces réponses, il décide soit

d'une reprise du travail, soit, si possible et avec l'accord de l'employeur, d'une reprise avec adaptation temporaire du poste de travail au sein de l'entreprise, soit d'une prolongation de l'incapacité demandée au médecin traitant.

## CAS N°2. UNE TRAVAILLEUSE ADMINISTRATIVE DÉCOUVERTE EN ÉTAT D'ÉBRIÉTÉ PAR SA SUPÉRIEURE

Madame Z a 38 ans et travaille depuis 16 ans dans une grande entreprise au sein d'une équipe administrative composée de quatre personnes. Leur fonction principale consiste à organiser des plannings avec des clients par contact téléphonique. Un jour, les collègues appellent la responsable du service car Madame Z est en état d'ébriété, a une voix pâteuse et très lente, cherche ses mots. La responsable du service constate l'incapacité de Madame Z à effectuer son travail. N'étant pas très à l'aise avec la CCT 100, elle fait appel au département RH. En concertation avec le conseiller en prévention interne qui, comme dans la majorité des entreprises, n'est pas médecin, ils décident après discussion avec la travailleuse de la renvoyer chez elle. Son compagnon, averti par téléphone, vient la rechercher. En discutant avec les collègues, la responsable du service, apprend que depuis plusieurs mois, Madame Z quitte régulièrement son poste de travail, est fréquemment malade après des soirées arrosées dont elle se vante, sans percevoir les émotions qu'elle suscite auprès ses collègues. Cette absence de perception des émotions de l'autre correspond à un trouble de la cognition sociale, fréquent chez la personne alcoolique (11).

Après une absence de 15 jours, Madame Z reprend le travail. Un entretien est alors organisé avec la responsable du service, le conseiller en prévention interne et un représentant du service des ressources humaines. Il lui est clairement demandé de ne plus se présenter au travail en état d'ébriété. Il lui est également conseillé de suivre une thérapie. Le conseiller en prévention interne et l'employeur, via les ressources humaines, lui proposent une rencontre avec le médecin du travail<sup>4</sup> afin d'aborder la problématique. Madame Z accepte le rendez-vous.

Lors de l'entretien avec le médecin du travail, la travailleuse reconnaît d'abord une consommation excessive d'alcool mais occasionnelle et finit par admettre qu'elle a un « usage à risque » régulier (au-delà des normes hebdomadaires). Le médecin du travail lui explique l'effet de l'alcool sur les neurotransmetteurs du cerveau et par son anamnèse, essaye de dépister une dépendance. Dépendance que Madame Z dénie totalement malgré l'utilisation d'un questionnaire AUDIT (12) [Cfr. Figure 1] qui se révèle nettement positif. Il lui rappelle aussi la nécessité d'en parler avec son médecin traitant, ce qui n'a jamais été fait. N'ayant pas de raison médicale suffisante pour stipuler une incapacité, il maintient l'aptitude au travail de Madame Z. Le retour de congé de maladie n'est pas du tout apprécié par les collègues de travail qui ne souhaitent plus

3 Qu'est-ce qu'une consultation spontanée ? (voir encart législatif)

4 Comment se passe un examen demandé par l'employeur ? (voir encart législatif)

Figure 1. Questionnaire AUDIT (Alcohol use disorders Identification Test – OMS)

|     |                                                                                                                                                              | 0      | 1                         | 2                                         | 3                      | 4                           | SCORE<br>(réservé au MT) |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------|-------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| 1.  | Combien de fois vous arrive-t-il de prendre une boisson alcoolisée ?                                                                                         | Jamais | 1 fois par mois ou moins  | 2 à 4 fois par mois                       | 2 à 3 fois par semaine | Au moins 4 fois par semaine |                          |
|     |                                                                                                                                                              | O      | O                         | O                                         | O                      | O                           |                          |
| 2.  | Combien de verres standards buvez-vous au cours d'une journée ordinaire ?                                                                                    | 1 ou 2 | 3 ou 4                    | 5 ou 6                                    | 7 ou 8                 | 10 ou plus                  |                          |
|     |                                                                                                                                                              | O      | O                         | O                                         | O                      | O                           |                          |
| 3.  | Au cours d'une même occasion, combien de fois vous arrive-t-il de boire six verres standards ou plus ?                                                       | Jamais | Moins d'une fois par mois | Une fois par mois                         | Une fois par semaine   | Tous les jours ou presque   |                          |
|     |                                                                                                                                                              | O      | O                         | O                                         | O                      | O                           |                          |
| 4.  | Dans l'année écoulée, combien de fois avez-vous observé que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire après avoir commencé ?                        | Jamais | Moins d'une fois par mois | Une fois par mois                         | Une fois par semaine   | Tous les jours ou presque   |                          |
|     |                                                                                                                                                              | O      | O                         | O                                         | O                      | O                           |                          |
| 5.  | Dans l'année écoulée, combien de fois, parce que vous avez bu, vous n'avez pas pu faire ce que vous aviez à réaliser                                         | Jamais | Moins d'une fois par mois | Une fois par mois                         | Une fois par semaine   | Tous les jours ou presque   |                          |
|     |                                                                                                                                                              | O      | O                         | O                                         | O                      | O                           |                          |
| 6.  | Dans l'année écoulée, combien de fois, après une période de grosse consommation, avez-vous dû boire de l'alcool dès le matin pour fonctionner normalement ?  | Jamais | Moins d'une fois par mois | Une fois par mois                         | Une fois par semaine   | Tous les jours ou presque   |                          |
|     |                                                                                                                                                              | O      | O                         | O                                         | O                      | O                           |                          |
| 7.  | Dans l'année écoulée, combien de fois avez-vous un sentiment de culpabilité ou de regret après avoir bu ?                                                    | Jamais | Moins d'une fois par mois | Une fois par mois                         | Une fois par semaine   | Tous les jours ou presque   |                          |
|     |                                                                                                                                                              | O      | O                         | O                                         | O                      | O                           |                          |
| 8.  | Dans l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous souvenir de ce qui s'est passé la nuit précédente, parce que vous aviez bu ?           | Jamais | Moins d'une fois par mois | Une fois par mois                         | Une fois par semaine   | Tous les jours ou presque   |                          |
|     |                                                                                                                                                              | O      | O                         | O                                         | O                      | O                           |                          |
| 9.  | Vous êtes-vous blessé(e) ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?                                                                             | Non    |                           | Oui, mais pas au cours de l'année écoulée |                        | Oui, au cours de l'année    |                          |
|     |                                                                                                                                                              | O      |                           | O                                         |                        | O                           |                          |
| 10. | Est-ce qu'un ami ou un médecin, ou un autre professionnel de santé, s'est déjà préoccupé de votre consommation d'alcool et vous a conseillé de la diminuer ? | Non    |                           | Oui, mais pas au cours de l'année écoulée |                        | Oui, au cours de l'année    |                          |
|     |                                                                                                                                                              | O      |                           | O                                         |                        | O                           |                          |

fonctionner dans un rôle de co-alcoolique et pallier les déficiences induites par sa consommation (détérioration de sa qualité de travail, de sa productivité, de sa perte de capacité d'adaptation bureautique, irrégularité de ses horaires, voire absences). En fait, elles ont trop longtemps « camouflé » sa consommation, manipulées par les promesses d'arrêt et par du chantage affectif (importance de garder le secret car elle a besoin de son travail pour sa famille). Finalement, après deux mois de reprise de travail, Madame Z remet un certificat pour une absence de

plusieurs mois. Elle ne donne aucune nouvelle au sein du service. Des collègues ont rapporté qu'elles l'aperçoivent régulièrement consommant de l'alcool en grande quantité dans le cadre d'activités collectives extérieures.

### CAS N°3. UN TRAVAILLEUR QUI VÉHICULE SES COLLÈGUES EN CAMIONNETTE

Lors d'une consultation périodique d'un travailleur du bâtiment, un chef d'équipe qui conduit la camionnette



tous les jours pour amener ses collègues sur le chantier<sup>5</sup>, le médecin du travail découvre une consommation de 12 unités d'alcool bues lors d'un match de football le dimanche à partir de 18 heures. Le lundi, il démarre habituellement avec son équipe au plus tard à 6 heures 30 du matin.

De prime abord, il ne consomme que 12 unités par semaine, apparemment donc dans les normes. Il est en fait en situation de « Binge drinking » car il boit au moins 6 verres en 2 heures, reprend la route pour rentrer chez lui après la « troisième mi-temps » et surtout, conduit le matin la camionnette avec son équipe.

Sa consommation commence par 2 verres de 25 ml de bière « pils » juste avant le match, un verre à la mi-temps suivi d'une prise de 75 ml de bière par heure, les trois heures suivant le match. Pour un poids de 70 Kg, l'application « Be My Angel »<sup>®</sup> (13) estime qu'il n'atteindra le seuil de 0,5 g/l qu'à 7h30 du matin et sera à zéro à 12 h. En effet, cette application reproduit de manière théorique la métabolisation de l'alcool en fonction du poids et du sexe ; dans ce cas précis, le travailleur pesant 70 Kg métabolise normalement une unité d'alcool en environ 75 minutes à partir de 18 heures ; comme il en a absorbé 12 unités, à 7h30 du matin, il en reste environ 2 unités soit 0,5 gr/litre (sang).

Ce travailleur qui conduit son équipe vers le chantier le matin et la ramène le soir, occupe un poste de sécurité et n'a pas besoin d'un permis spécifique. Il n'est pas rémunéré spécifiquement pour la conduite de la camionnette et ne conduit pas un véhicule lourd. Il s'agit ici d'un véhicule de transport.

Remarque : pour les chauffeurs de poids lourds, les chauffeurs de camping-cars de plus de 3,5 tonnes ainsi que les chauffeurs de taxis, un examen médical spécial est indispensable pour obtenir un permis de conduire spécifique. Il est important de leur rappeler que la norme tolérée dans le sang n'est pas de 0,5 g/l mais bien de 0,2 g/l (AR Permis de conduire, 1998).

D'autre part, ce travailleur ne semble pas dépendant à l'alcool, il a juste pris une « mauvaise » habitude de consommation de bière les soirs de match. Lors de l'examen médical, il a pris conscience de sa consommation excessive par rapport à la conduite d'un véhicule. Il s'est remis en question et a spontanément réfléchi à diverses solutions, comme par exemple, celle de diminuer sa consommation ou celle de donner le volant à un collègue qui n'a pas fait d'excès la veille. Le médecin du travail par son anamnèse a questionné le travailleur sur sa consommation, l'a informé des risques personnels et situationnels de celle-ci. Ce travailleur perçoit clairement l'objectif à atteindre au niveau professionnel et est motivé pour l'atteindre. Le médecin du travail lui a conseillé d'en parler à son médecin traitant afin d'éviter toutes situations de « Binge drinking ». Dans ce cas, l'aptitude au poste de sécurité a été maintenue car un lien de confiance s'est

créé, une réelle prise de conscience a été réalisée et une motivation claire pour une réduction de sa consommation a été exprimée. Ceci constitue une intervention brève réalisable en quelques minutes. L'efficacité de la thérapie brève n'a été validée que chez les travailleurs/patients non dépendants (14), ce qui est le cas manifestement de celui-ci. Lors de l'évaluation de santé suivante, la question de la conduite sans influence d'alcool sera bien entendu posée.

Si la consultation ne s'était pas déroulée dans ce climat, le médecin du travail aurait pu accorder une aptitude exclusivement pour sa fonction de base comme maçon, et pas pour son poste de sécurité, avec suppression de la conduite de la camionnette. Une révision de cette décision aurait été possible après une preuve de l'amélioration de sa consommation par un suivi sanguin initié par le médecin traitant (suivi qui devrait comprendre  $\gamma$ GT, TGO, TGP, VGM et CDT). Dans le cadre d'une découverte de dépendance à l'alcool, il faut pouvoir prouver par plusieurs prises de sang une abstinence de 6 mois avant de pouvoir reprendre le volant à nouveau.

## EN PRATIQUE, COMMENT SE VIT LA PROBLÉMATIQUE LIÉE À L'ALCOOL DANS L'ENTREPRISE ?

L'apparition d'une problématique liée à l'alcool au sein d'une entreprise bouleverse les rapports entre les individus. Les conséquences pour l'entreprise sont diverses, celles-ci sont dues aux effets neurobiologiques provoquées par la consommation excessive sur l'individu, dont celles le plus souvent exprimées par l'employeur et sa ligne hiérarchique sont :

- Augmentation de l'absentéisme
- Dégradation des relations entre collègues
- Baisse de productivité
- Détérioration de la qualité du travail
- Problème d'ambiance de travail : conflits psychosociaux
- Attention diminuée
- Augmentation du nombre d'incidents/accidents
- Augmentation des coûts directs et indirects
- Augmentation des coûts de formation et de recrutement
- Atteinte de l'image de marque de l'entreprise

Dans un communiqué de presse de l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (15), on peut lire que les directeurs des ressources humaines tant des petites entreprises (79%) que des entreprises de plus de 50 travailleurs (74%) perçoivent les risques induits par la problématique alcool. Dans certaines entreprises, la prise de conscience n'est présente que suite à un incident plus ou moins important. Les médecins du travail sont donc de plus en plus interpellés pour répondre à des demandes d'information de la part d'un cadre ou d'un membre du service des ressources humaines. Lors d'une enquête de l'auteure réalisée en 2017 auprès de médecins du travail, 3 médecins sur 44 répondants (sur un total de 78 questionnaires) ont signalé ne pas avoir eu de contact

<sup>5</sup> Il occupe donc un poste de sécurité: (voir encart législatif)

avec des employeurs en difficulté dans ce domaine, ce qui veut dire que 41 médecins en ont eu. Toutefois, 80% d'entre eux estiment ces contacts à moins de 10 par an.

Les travailleurs, eux, réalisent plus facilement le problème relationnel et psychosocial induit par la présence de collègues en mésusage d'alcool dans leur entreprise. Néanmoins, comme le précise la plaquette issue de l'étude "Consommation de produits psychoactifs en milieu de travail" (16), les travailleurs n'ont pas toujours conscience de l'obligation légale de tout travailleur de veiller à la sécurité et à la santé de ses collègues et de lui-même. Vu cette ignorance, il leur est donc difficile de prévenir leur supérieur lorsqu'un dysfonctionnement est constaté.

Par méconnaissance, lorsqu'un ou des travailleurs perçoivent un problème chez un de leurs collègues, l'un d'eux tente d'en parler de manière bienveillante avec celui-ci mais en dehors de toute procédure. Le travailleur incriminé réagit de différentes façons. Soit il nie farouchement et donc n'accepte pas la perche tendue par son collègue, soit il reconnaît sa consommation d'alcool mais l'explique par des soucis privés ou professionnels. Ceci positionne alors son collègue dans une situation de complice car il ne faut absolument pas dévoiler ce secret, "sinon ma femme me quittera, sinon je perdrai mon emploi... mais tu sais je vais arrêter de boire...", c'est ainsi que dans certaines petites unités de travail, comprenant des travailleurs ayant des liens privilégiés entre eux on se retrouve avec des travailleurs qui assument une partie de la charge de travail de leur collègue, s'épuisent au travail et sont finalement co-alcooliques afin de sauver l'image de leur collègue, de l'équipe et donc au travers elle, leur propre image, comme cela existe au sein des familles. La promesse d'arrêter de boire peut également induire des comportements de surveillance et de menaces des collègues, ce qui est malsain au sein de l'entreprise (17). Quand tout est découvert, ces travailleurs épuisés par le secret et le rôle de complice qu'ils ont endossé risquent une réprimande. La confiance sera très difficile à reconstruire entre eux. La tendance sera un rejet catégorique de celui devenu abstinent par son ancienne équipe. Il faut donc préparer le retour du travailleur avec les collègues immédiats afin de redonner une place à celui qui a été absent un certain temps, de pouvoir lui accorder à nouveau du crédit et de ne pas interpréter de manière erronée des comportements, notamment impulsifs propres à la personnalité intrinsèque de l'individu, qui existaient antérieurement à l'alcoolisation actuellement disparue (18).

Dans l'entreprise, la formation des différents interlocuteurs est l'élément principal à toutes les améliorations. En cas d'information orale, elle doit être dynamique, intéressante, adaptée au public qui la reçoit et complétée par un écrit. Des vidéos, des mails de rappel viendront en support. Tous les travailleurs de l'entreprise doivent bénéficier de cette information, en ce compris la ligne hiérarchique.

Les travailleurs doivent être informés sur les risques de la consommation d'alcool sur leur santé mais aussi pour leur sécurité au travail. Ils doivent également prendre connaissance des critères de consommation. Une

formation légale de leur responsabilité, tant pour eux-mêmes que pour leurs collègues, doit leur être dispensée. Celle-ci les aidera à mieux comprendre le comportement à tenir en cas de dysfonctionnement d'un collègue. Les procédures doivent être expliquées à tous sans équivoque et il faut bien préciser qu'elles sont les mêmes pour tous ; sauf risques particuliers pour certains postes de travail aux normes plus sévères : poste de sécurité, vigilance. Le médecin du travail participe bien entendu lors de ses évaluations de santé ou ses visites de lieux de travail au rappel de ces informations. Le management, qui a un rôle légal dans la prévention à la santé et sécurité des travailleurs, doit être formé spécifiquement aux procédures afin de faire face à toute situation de dysfonctionnement en respectant toujours le travailleur incriminé. La mise en place rapide des procédures, connues de tous, permet d'accroître l'efficacité.

En dehors de l'entreprise, un réseau doit se créer autour du travailleur-patient afin de le sortir de la spirale infernale (11) de l'alcool et de lui permettre ainsi de retrouver au plus tôt le chemin du travail. En effet pour aider un travailleur qui se trouve depuis un certain temps dans une situation soit de mésusage, soit de dépendance avérée, surtout en plus s'il fait l'objet d'une procédure CCT 100 au sein d'une entreprise, il faut que tous les intervenants, qu'ils soient thérapeutes directs ou non, communiquent entre eux. Le travailleur/patient décrit toujours son poste de travail en fonction de l'axe de perception qui est le sien ; il ne connaît pas toujours toutes les contraintes collectives du management même s'il croit les connaître. Il est donc important qu'une communication puisse avoir lieu et que celle-ci permette au médecin du travail de savoir si le travail effectué avec les professionnels de la santé mentale évolue dans un sens favorable et permette une reprise de travail. Cette communication entre médecins et autres professionnels de la santé est autorisée par le Code de déontologie 2018 de l'Ordre des médecins (19). Le médecin du travail doit pouvoir faire partie du réseau thérapeutique autour du patient afin d'aider celui-ci sur le chemin du retour au travail.

Pour répondre à la question initialement posée par un médecin généraliste : le travailleur peut demander une consultation spontanée soit via son employeur, soit directement à son médecin du travail, pour évoquer le sujet. Lors de cette consultation, celui-ci peut bien sûr amener un document explicatif de son médecin traitant. Si le médecin traitant a l'accord du patient, il est préférable qu'il téléphone directement au médecin du travail pour introduire le sujet et demander une consultation spontanée. Cependant, si le travailleur est en incapacité, c'est la visite de pré-reprise qui permettra cet examen dans les mêmes conditions. Celle-ci aura l'intérêt de préparer le retour au travail tant pour le travailleur que pour l'entreprise dans les limites acceptables pour les deux parties. Lors de la reprise du travail, la collaboration des intervenants médicaux est importante afin de déterminer le moment adéquat de cette reprise tant pour le travailleur que pour l'entreprise.



## CONCLUSIONS

Les employeurs du secteur privé doivent mettre en place une politique préventive et matière de consommation d'alcool et de drogues liée au travail, ceci leur est imposé par la Convention Collective de Travail 100. Les objectifs de cette convention sont d'éviter les conséquences néfastes de l'alcool à la fois par rapport à l'entreprise et dans les relations entre travailleurs (co-alcoolisme). Ceci impose une information effective et précise à propos des dangers de l'alcool auprès de tous (du travailleur à l'ensemble du management), des règles concrètes quant à la possibilité de présence ou non d'alcool dans l'entreprise et des procédures strictes en cas de dysfonctionnement au poste de travail connues de tous.

Une anamnèse soigneuse du médecin du travail à propos de la consommation d'alcool lui permet d'évaluer chaque travailleur ; il a un rôle préventif par rapport à la consommation d'alcool pour éviter la survenue d'un mésusage (20). Lors de mésusage sans dépendance, une intervention brève (21) permet, dans une proportion importante de cas, de recadrer le patient/travailleur. Si le problème est plus important, le médecin du travail tentera d'orienter le travailleur vers les intervenants de première ligne. Par ailleurs, la collaboration entre médecins préventeurs et médecins traitants, généralistes ou spécialistes, encadrée par le secret médical, constituera toujours un plus sur le parcours thérapeutique du patient/travailleur.

Au vu de toute cette problématique, il est évident que la formation en alcoologie des différents intervenants (médecin du travail, médecin généraliste voire gastroentérologue) doit être améliorée par rapport à l'évaluation initiale du patient/travailleur. Cette formation, étendue à toutes les addictions, devrait être incluse dans le cursus universitaire de tout médecin. Cependant

au sein des Services Externes de Prévention et de Protection, à l'attention des médecins et psychologues, des recyclages plus pointus pourraient être mis en place éclairant l'installation progressive des modifications entre autres cognitives, motivationnelles, émotionnelles et sociales provoquées par les effets neurobiologiques de l'alcoolisation chronique et le rythme de leur éventuelle régression après un sevrage réussi.

Par ailleurs, des études ultérieures, comme celle de la KUL en 2016, pourraient préciser une éventuelle évolution de la situation: y a-t-il une diminution de la consommation d'alcool chez les travailleurs et, si c'est le cas, peut-on mettre en évidence le ou les éléments déterminants de celle-ci (CCT 100, informations diverses, anamnèse systématique de la consommation par le médecin du travail) ?

Si aucune diminution n'était constatée, des réflexions sur les mesures, adaptations, évaluations de procédures effectivement mises en place devraient être envisagées.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

En tant qu'intervenant médical auprès d'un patient en difficulté avec l'alcool, il ne faut jamais hésiter, dans le cadre du secret médical, à contacter le médecin du travail qui de par sa vision de la situation globale de l'entreprise et de la place de chacun au sein de celle-ci, aidera au mieux le travailleur et facilitera peut-être son retour au travail s'il est absent.

## REMERCIEMENTS

Je remercie Nathalie Boonen, documentaliste, pour le support qu'elle m'a apporté tout au long de ce travail.

## ENCART N°1 - QUELQUES EXPLICATIONS LÉGISLATIVES

**Evaluation de santé de reprise du travail :** les travailleurs dont le poste de travail présente des risques pour la santé et qui ont été absents plus de 4 semaines doivent être vus par le médecin du travail dans les 10 jours qui suivent la reprise du travail. Cet examen doit être demandé par l'employeur. Le rôle du médecin du travail est de décider si un travailleur est apte à reprendre son travail.

**Visite de pré-reprise :** accessible à tous les travailleurs en incapacité de travail. Elle se fait avant la reprise de travail, en vue d'un aménagement éventuel du poste de travail. Lorsque l'examen a lieu à l'initiative du travailleur qui la demande directement au médecin du travail, le rendez-vous doit avoir lieu dans les 10 jours ouvrables. Si le travailleur est d'accord, le médecin du travail prévient l'employeur et peut se concerter avec le médecin traitant et/ou le médecin conseil.

**Consultation spontanée :** accessible à tous les travailleurs, qui ne sont pas en arrêt de travail (sauf pré-reprise et réintégration) si des plaintes liées à la santé et estimées en relation avec le travail se présentent. Cette consultation se tient à l'initiative du travailleur ou du médecin traitant (avec l'accord du travailleur), le rendez-vous doit avoir lieu dans les

10 jours ouvrables. Si le travailleur est d'accord, le médecin du travail prévient l'employeur dès qu'il reçoit la demande.

**Examen demandé par l'employeur :** applicable à tous les travailleurs. Il se fait à l'initiative de l'employeur qui avertit le médecin du travail :

- Lorsque le travailleur se plaint de maux ou de signes d'affection qui peuvent être attribués à ses conditions de travail.
- Lorsqu'il constate que l'état physique ou de santé mentale d'un travailleur augmente incontestablement les risques liés au poste de travail.

Le médecin du travail juge en toute indépendance si ce travailleur doit être soumis à une évaluation de santé ou si des mesures doivent être prises pour adapter ses conditions de travail. Si l'examen est jugé utile par le médecin du travail, le travailleur ne peut s'y soustraire.

**Poste de sécurité :** le poste de sécurité est un poste où le travailleur risque de par son état physique ou mental de mettre en danger la santé ou la sécurité de ses collègues. Les conducteurs de camion, de grue ou de tout autre engin ainsi que les porteurs d'arme occupent également un poste de sécurité.

## RÉFÉRENCES

1. WHO (2014) Global status report on alcohol and health, 392 pages. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112736/9789240692763\\_eng.pdf?Sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112736/9789240692763_eng.pdf?Sequence=1)
2. OCDE (2015) Lutter contre la consommation nocive d'alcool : politiques économiques et de santé publique, Editions OCDE, Paris. <http://dx.doi.org/10.1787/97892264244580-fr>
3. VAD (2017) Alcohol- en druggebruik bij werknemers : een kwestie van alcohol, mannen en gevolgen op het werk. <http://www.vad.be/artikels/detail/alcohol--en-druggebruik-bij-werknemers--een-kwestie-van-alcohol-mannen-en-gevolgen-op-het-werk>
4. SECUREX (2008) La consommation d'alcool du salarié belge, white paper, 69 pages. <http://www.securex.be/fr/groupe/landingpages/whitepapers/wp-la-consommation-d-alcool/index.html>
5. SECUREX (2013) 15 % des travailleurs belges boivent trop d'alcool. Communiqué de presse du 18/12/2013. <http://www.securex.be/export/sites/default/.content/download-gallery/fr/pressreleases/PR-131219-Alcool-au-travail-FR.pdf>
6. Conseil Supérieur de la Santé (2018) Risques liés à la consommation d'alcool, avis n°9438. <http://www.health.belgium.be/fr/avis-9438-alcool>
7. HAUTE AUTORITE DE SANTE (2014) Outil d'aide au repérage précoce et à l'intervention brève : alcool, cannabis, tabac chez l'adulte, décembre. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/outil\\_rplib\\_v2.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/outil_rplib_v2.pdf)
8. Baetens, K. *et al.* (2009) Une politique préventive en matière d'alcool et de drogues dans l'entreprise. La concertation au service de la prévention, 76 pages. <http://www.cnt-nar.be/PUBLICATIES/Alcohol-drugs-FR.pdf>
9. SPF EMPLOI Alcool et autres drogues : manuel pour une politique de prévention au travail. Risques psychosociaux, 2017.
10. Godderis, L. *et al.* "Up To Date" Use of psychoactive substances in adults: Prevention and Treatment by general practitioners and Occupational physicians; data retrieval. KU Leuven, Université de Liège, Universiteit Antwerpen, VAD, 2015.
11. De Timary P. L'alcoolisme est-il une fatalité ? Comprendre et inverser une spirale infernale. Mardaga, Bruxelles, 2016. (Santé en Soi).
12. Babor T. *et al.* (2001) The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for Use in Primary Care. Second edition. World Health Organization. Department of Mental Health and Substance Dependence, 41 pages. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67205/WHO\\_MSD\\_MSB\\_01.6a.pdf;jsessionid=678156E75691759B44AF0AED02688BDA?Sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67205/WHO_MSD_MSB_01.6a.pdf;jsessionid=678156E75691759B44AF0AED02688BDA?Sequence=1)
13. « BE MY ANGEL » <http://www.bemyangel.ch/apropos-application.cfm>
14. Abramovici, F. Mésusage de l'alcool, dépistage, diagnostic et traitement. Recommandations pour la pratique clinique. Société française d'alcoologie. Alcoologie et Addictologie 2015; 37(1): 5-84 <https://www.sfalcoologie.asso.fr/download/RBP2014-SFA-Mesusage-AA.pdf>
15. Garnier, S. (2006) Alcool et substances psychoactives dans l'entreprise: salariés et DRH s'expriment. Communiqué de presse. INPES, 3 mai 2006. <http://inpes.santepubliquefrance.fr/70000/cp/06/cp060503/cp060503.pdf>
16. Cherbonnet Guillouet, C. *et al.* (2004) Consommation de produits psycho-actifs en milieu de travail. Etat des lieux & perspectives, Observatoire Régional de la Santé, 6 pages, décembre 2014. [https://orscentre.org/images/files/publications/sante\\_et\\_travail/Rapports/plaquette\\_cpp.pdf](https://orscentre.org/images/files/publications/sante_et_travail/Rapports/plaquette_cpp.pdf)
17. Kerger, M.-G. (2016) Alcool et autres drogues : implémentation d'une politique de prévention de l'alcool et autres drogues en entreprise ». SPF EMPLOI. [http://www.evenementen.werk.belgie.be/sites/default/files/content/download/files/implementation\\_dune\\_politique\\_en\\_entreprise.pdf](http://www.evenementen.werk.belgie.be/sites/default/files/content/download/files/implementation_dune_politique_en_entreprise.pdf)
18. Gueibe, R. L'alcoolisme au quotidien. De la consommation agréable à la dépendance. Seli Arslan, Paris, 2008. (Perspectives soignantes).
19. ORDRE DES MEDECINS (2018) Code de Déontologie médicale. <https://www.ordomedic.be/fr/code-2018/contenu/>
20. Gillet, C. *et al.* Dépistage et gestion du mésusage de substances psychoactives susceptibles de générer des troubles du comportement en milieu professionnel. Recommandations pour la pratique clinique. Société française d'alcoologie. Alcoologie et addictologie 2013 ; 35(1) :61-92. [https://www.sfalcoologie.asso.fr/download/AA2013-1\\_rptextecourt.pdf](https://www.sfalcoologie.asso.fr/download/AA2013-1_rptextecourt.pdf)
21. Godderis, L. *et al.* Recommandation pour le dépistage du mésusage d'alcool et l'intervention brève subséquent par les médecins du travail, « Up to date 2 », suite du projet : Use of psychoactive substances in adults: Prevention and Treatment by general practitioners and Occupational physicians; data retrieval. KU Leuven, Université de Liège, Universiteit Antwerpen, VAD, 2017.

## CORRESPONDANCE

Dr. FRANÇOISE VERSTRAETE

Médecin du Travail - Alcoologue

CESI asbl

Chaussée de Louvain 290

B- 5004 Bouge

francoise.verstraete@cesi.be

# Prise en charge de l'hépatite C chronique chez l'enfant

Pauline Van Gyseghem, Etienne Sokal (1)

## Management of chronic hepatitis C in children

With about 11 million children suffering from chronic hepatitis C infection worldwide, hepatitis C remains a major concern in pediatrics. In children, the main source of transmission is vertical, from the mother to the child around birth. Overall, 80% of infected children will develop a chronic infection, with about 1-2% evolving into hepatic cirrhosis. Pediatric treatments aim to eradicate the virus in order to reduce the transmission risk and prevent tissue damage in the long-term. Classical treatments based on pegylated interferon and ribavirin allow sustained virologic response to be achieved in about 45 to 95% of cases (1). In adults, new direct-acting antiviral (DAA) regimens have been approved in recent years and are now being used in the first-line setting. The first successful study that tested their efficacy in a pediatric population reported a sustained virological response in 97 to 100% of cases (2). If this rate is confirmed in other ongoing studies, disease eradication in the pediatric population should be feasible, enabling us to eradicate the virus reservoir, a latent source of new contaminations and chronic liver diseases.

### KEY WORDS

Hepatitis C, pediatrics, treatment, direct-acting antiviral

Avec environ 11 millions d'enfants porteurs chroniques de l'affection dans le monde, l'Hépatite C demeure une préoccupation importante en pédiatrie. Chez les enfants, la principale source de transmission est verticale de la mère à l'enfant autour de la naissance. 80% des enfants infectés développeront une infection chronique et parmi eux, 1 à 2% évolueront vers la cirrhose. Le but des traitements en pédiatrie est d'éradiquer le virus pour réduire les risques de transmission et prévenir les dommages tissulaires au long cours. Les traitements classiques à base d'Interféron Pégylé et de Ribavirine permettent d'obtenir une éradication durable du virus dans 45 à 95 % des cas (1), mais ne sont plus d'actualité en raison de l'apparition des agents à action directes, bien plus efficaces et dénués d'effets secondaires. Chez l'adulte, ces nouvelles thérapies (DAA) ont été approuvées depuis quelques années et sont maintenant utilisées en première ligne. Deux études ayant testé leur efficacité dans une population pédiatrique ont rapporté un taux d'éradication durable dans 97 à 100% des cas. Avec un tel taux de guérison, l'éradication de la maladie dans la population pédiatrique est envisageable et permettrait de supprimer ce réservoir, source de nouvelles contaminations et de maladies chroniques du foie.

### Que savons-nous à ce propos ?

- Le but des traitements en pédiatrie est d'éradiquer le virus de façon durable
- Les traitements classiques à base d'Interféron Pégylé et de Ribavirine comportent d'importants effets secondaires en plus de ne fournir qu'une réponse suboptimale
- De nouvelles thérapies à base d'agents antiviraux directs ont récemment été approuvées et recommandées chez les adultes

### Que nous apporte cet article ?

Cet article évoque les thérapies actuelles et discute de l'intérêt des nouveaux agents antiviraux directs dans la prise en charge de l'hépatite C chronique chez l'enfant.

### What is already known about the topic?

- The goal of pediatric treatment is to eradicate the virus in a sustainable manner.
- Conventional treatments based on pegylated interferon and ribavirin are associated with significant side effects, in addition to providing only a suboptimal response.
- New therapies with direct antiviral agents have recently been approved and are recommended in adults

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

This article discusses current therapies and the value of new direct antiviral agents in the management of chronic hepatitis C in children.

## INTRODUCTION

L'hépatite C est une inflammation du foie causée par le virus de l'hépatite C (HCV). Dans la population pédiatrique des pays développés, celui-ci se transmet principalement par voie verticale de la mère à l'enfant autour de la naissance et minoritairement par voie horizontale par du matériel ou des dérivés sanguins contaminés. Une partie des enfants infectés chroniquement évolueront vers une cirrhose ou un hépatocarcinome, eux-mêmes sources de décès. Cette évolution péjorative et la contagiosité de la maladie en font un véritable problème de santé publique. Pour ces raisons, la recherche de nouveaux traitements sûrs et efficaces visant une éradication complète du virus reste un domaine d'intérêt majeur actuellement.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

De nos jours, on compte entre 130 et 150 millions d'individus infectés chroniquement par le virus de l'hépatite C (3) et 3 à 4 millions de personnes sont nouvellement infectées chaque année dans le monde (4). Parmi les personnes infectées de manière chronique, 11 millions (7,3 à 8,5%) sont des enfants de moins de 15 ans (3).

La prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C (HCV) dans la population pédiatrique varie selon les pays, elle est de 0,05 à 0,36 % (5) dans les pays occidentaux et de 1,8 à 5,8% dans les pays en voie de développement. Une autre répartition géographique est celle des génotypes du virus : le 1 (46,2% des infections HCV) est le plus fréquemment retrouvé en Amérique du nord et en Europe, le 3 (30,1% des infections HCV) est présent en majorité dans le sud de l'Asie, le 2 (9,1%) principalement dans l'est de l'Asie. Le 4 (8,3%) est plus prévalent dans le nord de l'Afrique et au Moyen-Orient, le 6 (5,4%) dans l'est de l'Asie et le 5 (<1% des infections HCV) est surtout présent dans le sud et l'est de l'Afrique Subsaharienne (3).

## LE VIRUS

Le virus de l'Hépatite C est un virus qui se transmet par voie parentérale et qui appartient à la famille des Flaviviridae. Il s'agit d'un virus à ARN monocaténaire, linéaire de polarité positive et contenu dans une enveloppe. Les protéines issues de sa réplication sont réparties en deux groupes : les protéines structurales, telles que la protéine du core ou les protéines E1 et E2 de l'enveloppe, et les protéines non structurales (NS) NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B (6).

Il existe une grande variabilité au sein du génome du virus de l'hépatite C, on distingue ainsi 6 génotypes principaux définis par les numéros de 1 à 6. Lors du diagnostic, l'identification du génotype du virus en cause est importante car celui-ci va déterminer la réponse à certains traitements antiviraux.

La réplication du HCV a lieu principalement dans les hépatocytes mais elle peut également se faire dans des sites extra-hépatiques comme les cellules mononuclées

du sang périphérique. Celle-ci passe par la génération d'un brin ARN négatif et complémentaire à celui du virus. Si ce brin négatif est détecté dans un prélèvement, cela signe une infection active (6).

## TRANSMISSION

Chez les enfants la transmission du virus se fait essentiellement par transmission verticale de la mère à l'enfant autour de la naissance et plus rarement par du matériel ou des dérivés sanguins contaminés administrés par voie parentérale. La transmission verticale est la première source d'infection par l'HCV dans les pays développés tandis que dans les pays en voie de développement, les enfants sont majoritairement contaminés par transmission horizontale (7,8).

En cas de transmission verticale, l'élimination spontanée est plus fréquente pour les génotypes viraux 3 ou 4, alors que pour le génotype 1 l'infection évoluera plutôt vers une forme chronique de la maladie (9).

Pour les mères porteuses du virus, le risque de transmission verticale est d'environ 6%, mais il augmente si la charge virale est > 600 000 UI/mL au moment de l'accouchement. Les autres facteurs augmentant ce risque sont : une coinfection avec le virus de l'immuno-déficience humaine (HIV), une épisiotomie lors de l'accouchement, une rupture prolongée de la poche de eaux, une anoxie foetale péri-natale,... (4,10). Lors de l'accouchement, la réalisation d'une césarienne ne réduit pas les risques de transmission. Par après, les mères peuvent allaiter sans risque de transmettre le virus à leur enfant (11).

## CLINIQUE

Le temps d'incubation de l'infection par le HCV (soit le temps entre le contact initial avec le virus et le développement de l'inflammation hépatique) varie de 2 à 6 mois semaines (3). Une hépatite C chronique se définit comme l'infection active par le virus de l'hépatite C dont l'ARN reste détectable au-delà de 6 mois.

Chez les jeunes enfants, le taux d'élimination spontanée du virus HCV peut atteindre 20 à 40% des cas quel que soit le mode de transmission (8). Cette élimination spontanée survient majoritairement avant l'âge de 3 ans et très rarement après l'âge de 7 ans (8,12).

Parmi les enfants infectés chroniquement, 75% ne développent pas de symptômes de l'infection et 15% présentent des signes aspécifiques tels que de la fatigue ou de l'anorexie (3). Au niveau hépatique, les taux d'enzymes restent généralement dans des valeurs normales ou sont légèrement augmentés et une hépatomégalie n'est retrouvée que chez 10% des enfants porteurs d'une infection chronique par le HCV (13).

Les enfants souffrant d'une hépatite chronique peuvent développer progressivement une fibrose hépatique dans l'enfance, une hépatite active sévère dans 1 à 6% des cas et une cirrhose dans 1 à 2 % des cas (14,15). La gravité des dégâts hépatiques est corrélée à l'âge du patient au



moment de l'infection et à la durée de celle-ci (15).

La progression de la maladie vers la cirrhose se fait plus rapidement en cas d'infection chez l'enfant par un HCV de génotype 1a, de coinfection virale par le HIV ou le virus de l'hépatite B (HBV) et en cas d'infection transmise de façon verticale. Les autres facteurs pouvant influencer négativement l'évolution de l'hépatite C chronique sont : une consommation alcoolisée concomitante, une stéatose hépatique détectée à la biopsie, la présence d'une maladie hématologique avec surcharge en fer ou d'un cancer (3).

Chez les enfants, la progression de la maladie vers la fibrose hépatique puis la cirrhose se fait plus lentement que chez les adultes, sans doute en partie en raison de l'absence de facteurs de risques concomitants (16). Les patients cirrhotiques sont à risque de développer un hépatocarcinome 20 à 30 ans après l'infection (16).

L'hépatite C chronique a aussi un impact sur la qualité de vie des patients et provoque beaucoup de stress et d'anxiété pour l'entourage. Elle peut également être liée à des troubles de l'apprentissage et des déficits cognitifs (17).

## DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'hépatite C repose sur la détection des anticorps anti-HCV par immuno-marqueurs et par détection de l'ARN viral par PCR.

La PCR pour l'ARN viral devient positive entre 1 à 2 semaines après le début de l'infection tandis que la détection des anticorps n'apparaît qu'après 6 à 8 semaines. Au stade précoce de l'infection c'est donc la détection de l'ARN viral par PCR qui permet de poser le diagnostic. Une fois les anticorps anti-HCV formés, ceux-ci persistent et ne permettent pas de différencier une infection active par l'HCV d'une infection ancienne. Cette distinction se fera à l'aide de la détection ou non de l'ARN viral par PCR, cette dernière se négativant soit spontanément soit à la suite du traitement (18).

Pour le diagnostic d'infection verticale, le dosage des anticorps HCV n'est pas approprié chez les enfants avant 18 mois en raison du passage transplacentaire des anticorps anti-HCV maternels (19). Le diagnostic peut se faire par PCR chez le sujet plus jeune, mais en pratique, cette recherche n'est pas recommandée à cet âge (19).

La réalisation systématique d'une biopsie pour déterminer le degré d'atteinte hépatique n'est pas recommandée chez les enfants.

## TRAITEMENTS

Il n'existe pas, à l'heure actuelle de vaccin pour prévenir l'infection par le virus HCV.

La prévention de l'infection verticale fait partie de la stratégie de l'OMS dans son plan 2030 d'éradication de l'hépatite C, et inclut le traitement des femmes et adolescentes en âge de procréer qui sont porteuses du virus (20).

La phase aiguë de l'infection par le HCV étant très souvent asymptomatique et le virus pouvant encore être éliminé spontanément, il n'y a pas d'indication de traitement pour l'hépatite C aiguë. La recherche de nouvelles thérapies se concentre donc essentiellement sur le traitement de l'infection chronique (4).

En pédiatrie, le but des traitements est d'éradiquer le virus du foie et des sites extra-hépatiques et d'atteindre une réponse virologique durable (ou Sustained Virological Response- SVR) qui se traduit par un ARN viral indétectable à 12 ou 24 semaines (21). Cela permet de réduire les risques de transmission et de prévenir les dommages tissulaires au long cours.

Etant donné les bénéfices potentiels du traitement, il n'est pas recommandé d'attendre l'âge adulte pour débiter une thérapie contre le HCV. La réponse au traitement pourrait même être supérieure à celle observée chez l'adulte pour les mêmes protocoles. Cela est sans doute dû à l'absence de facteurs de moins bon pronostic tels que l'alcool, la présence d'autres maladies hépatiques ou de fibrose constituée. La décision de commencer à traiter peut être envisagée plus rapidement si une augmentation des enzymes hépatiques ou une fibrose est constatée (16).

Historiquement, le premier traitement pédiatrique de l'hépatite C reposait sur l'Interféron en monothérapie pendant 24 à 48 semaines et permettait d'obtenir une SVR après 6 mois dans 70% des cas pour les génotypes favorables (2&3) et dans 15 à 36% des cas pour le génotype 1 (21,22). Par la suite, l'ajout de Ribavirine a permis d'augmenter le SVR à 80% pour les génotypes 2 et 3 et jusqu'à 53% pour le génotype 1 (21,23). L'utilisation d'Interféron Pégylé a ensuite permis d'obtenir des taux de SVR de 80 à 96% après 24 semaines (génotypes 2 et 3) et 44 à 59% après 48 semaines (génotype 1) (1,21,24,25). Si l'ARN viral n'était pas devenu indétectable par PCR après 24 semaines de traitement, il était recommandé d'arrêter celui-ci (26).

Actuellement ces traitements sont encore disponibles mais ont été abandonnés en routine (27) (28). En effet, les régimes basés sur l'Interféron comportent des effets secondaires variés et parfois fort sévères, tant sur le plan clinique (fatigue, syndrome grippal, perte de poids, arrêt de croissance, ...) que biologique (neutropénies, atteintes thyroïdienne, ...) (29). Quant à la Ribavirine, elle peut provoquer une anémie hémolytique et est également tératogène, raison pour laquelle les adolescents doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant et 6 mois après le traitement et qu'un test de grossesse est recommandé chez toute fille en âge de procréer avant de commencer à prendre le médicament (29).

De nouvelles thérapies ont été approuvées chez l'adulte et les nouveaux agents antiviraux directs (DAA) sont maintenant utilisés en première ligne. Par exemple, la combinaison Sofosbuvir et Ledipasvir permet d'atteindre une SVR dans plus de 95% des cas chez les adultes atteints d'une infection chronique par le HCV de génotype 1 (30). Les taux de SVR atteints par les DAA sont supérieurs pour les virus de génotype 1 par rapport aux génotypes 2 et 3, à l'inverse des traitements à base d'interféron.



Les DAA ciblent les protéines non structurales du virus et interfèrent avec les différentes étapes importantes à la réplication virale. Il en existe 4 classes : les inhibiteurs de protéase NS3/4A Protease comme le Glecaprevir (AbbVie), le Paritaprevir (Abbott ) et le Grazoprevir (Merck), les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la polymérase NS5B tels que le Sofosbuvir (Gilead), les inhibiteurs du NS5A comme le Ledipasvir (Gilead), l'Ombitasvir (AbbVie) et le Daclatasvir (Bristol-Myers Squibb) et enfin, les inhibiteurs non nucléosidiques de la polymérase NS5B comme le Dasabuvir (AbbVie) et le Beclabuvir (Bristol-Myers Squibb) (31).

Historiquement, le Télaprévir et le Boceprevir ont été les premiers à recevoir l'approbation du « US Food and Drug Administration » en 2011 pour le traitement des adultes infectés par le génotype 1 (32), ils ont été retirés du marché en 2015 devant l'arrivée de nouveaux traitements plus sûrs et plus efficaces.

Une première étude parmi la population pédiatrique, avec l'ajout du Télaprévir au traitement classique a été interrompue de même qu'une autre qui étudiait l'ajout du Boceprevir au traitement des enfants de 3 à 17 ans, arrêtée avant le processus d'inclusion au vu de l'arrivée des nouvelles molécules et des régimes sans Interféron.

La première étude aboutie ayant testé l'efficacité des DAA chez les enfants a montré de premiers résultats remarquables. Il s'agissait d'une étude clinique sur l'efficacité de la combinaison de Sofosbuvir et Ribavirin chez les enfants de 12 à 17 ans infectés chroniquement par le HCV de génotype 2 ou 3. Après 12 semaines de traitement, une SVR de 100% a été atteinte chez les enfants porteurs du génotype 2 et une SVR de 97% chez les enfants porteurs du génotype 3 (20,24). Les effets secondaires constatés n'étaient pas différents de ceux rencontrés chez les enfants du même âge et en bonne santé (2,21) et les paramètres de pharmacocinétique et de sécurité étaient comparables à ceux retrouvés dans la population adulte (33). Une étude semblable est actuellement en cours dans une population d'enfants âgés de 3 à 11 ans (34).

Enfin, une étude utilisant la combinaison de Glecaprevir et de Pibrentasvir, présentée en novembre 2018 au congrès de l'*American Association for the Study of Liver Diseases*, a démontré un taux de succès de 100% chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans, pour tous les génotypes de 1 à 6 (35).

D'autres études ont débuté dans le but d'étudier l'efficacité et la sécurité des DAA dans des populations plus jeunes et/ou infectées par d'autres génotypes de HCV (Tableau 1).

Tableau 1. Etudes pédiatriques en cours (36)

| Médicaments                                                                                          | Durée (semaines) | Firme  | Date                             | Phase | Nombre de sujets | Âge des sujets (ans) | Génotype HCV  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------|----------------------------------|-------|------------------|----------------------|---------------|
| <b>Paritaprevir</b><br><b>Ombitasvir</b><br><b>Dasabuvir</b><br><b>Ribavirin</b><br><b>Ritonavir</b> | 12 ou 24         | AbbVie | Octobre 2015 à<br>Septembre 2019 | 2     | 64               | 3 à 17               | 1a, 1b, 4     |
| <b>Glecaprevir</b><br><b>Pibrentasvir</b>                                                            | 8, 12 ou 16      | AbbVie | Mars 2017 à<br>Septembre 2019    | 3     | 110              | 3 à 17               | Tous          |
| <b>Ledipasvir</b><br><b>Sofosbuvir</b>                                                               | 12               | Gilead | Aout 2016 à<br>Avril 2019        | 2     | 40               | 12 à 17              | 1 ou 4        |
| <b>Sofosbuvir</b><br><b>Velpatasvir</b>                                                              | 12               | Gilead | Janvier 2017 à<br>Janvier 2020   | 2     | 200              | 3 à 17               | Tous          |
| <b>Ledipasvir</b><br><b>Sofosbuvir</b>                                                               | 12 ou 24         | Gilead | Novembre 2014 à<br>Aout 2018     | 2     | 226              | 3 à 17               | 1, 3, 4, 5, 6 |
| <b>Sofosbuvir</b>                                                                                    | 12 ou 24         | Gilead | Juin 2014 à<br>Avril 2018        | 2     | 104              | 3 -> 17              | 2 ou 3        |
| <b>Glecaprevir</b><br><b>Pibrentasvir</b>                                                            | 12               | AbbVie | Décembre 2017 à<br>Décembre 2020 |       | 1000             | Tous                 | Tous          |

## CONCLUSION

Le développement des thérapies à base d'agents antiviraux directs est en train de révolutionner la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C chronique chez l'enfant. Le taux d'éradication obtenu chez l'adulte, confirmé dans les études pédiatriques, permet d'envisager l'éradication de cette maladie dans la population pédiatrique et de supprimer ce réservoir, source de nouvelles contaminations et de maladies chroniques du foie. Les nouvelles molécules permettent également de traiter les patients qui présentaient une contre-indication à l'égard des traitements précédents, ou qui n'ont pas répondu à ces traitements.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Si leur efficacité est confirmée, l'utilisation des thérapies à base d'agents antiviraux directs fera partie intégrante de la prise en charge de l'hépatite C chez l'enfant dans le futur.

## RÉFÉRENCES

1. Wirth S, *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005; 41(5):1013-8.
2. Wirth S, *et al.* Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology*. 2017; 66(4):1102-1110.
3. Etienne Sokal, Pilar Nannini. Hepatitis C virus in children: the global picture». *Arch Dis Child*. 2017; 102(7):668-671.
4. Yen H. Pham, Philip Rosenthal. Chronic Hepatitis C Infection in Children. *Advances in Pediatrics*. 2016; 63:173-194.
5. El-Shabrawi MH, Kamal NM. Burden of pediatric hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(44):7880-8.
6. Bartenschlager R, Penin F, Lohmann V, André P. Assembly of infectious hepatitis C virus particles. *Trends Microbiol*. 2011; 19(2):95-103.
7. Pawlowska M, Domagalski K, Pniewska A, Smok B. What's new in hepatitis C virus infections. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(38):10783-9.
8. Yeung LT, To T, King SM, Roberts EA. Spontaneous clearance of childhood hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2007; 14(11):797-805.
9. Borlotti F, *et al.* Long-term course of chronic hepatitis C in children : from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology*. 2008; 134 (7):1900-7.
10. Yeung CY, Lee HC, Chan WT, Jiang CB, Chang SW. Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives. *World J Hepatol*. 2014; 6(9):643-51.
11. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Updated version; Avril 2016.
12. Jara P, *et al.* Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(3):275-80.
13. Alkhouri N, Zein NN. Hepatitis C in children and adolescents: The good, the bad, and the ugly. *Current Hepatitis Reports*. 2008 ; 7:145.
14. Granot E, Sokal EM. Hepatitis C Virus in Children: Deferring Treatment in Expectation of Direct-Acting Antiviral Agents. *Isr Med Assoc J*. 2015; 17(11):707-11.
15. Indolfi G, Guido M, Azzari C, Resti M. Histopathology of hepatitis C in children, a systematic review: implications for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015; 13(10):1225-35.
16. Ohmer S, Honegger J. New Prospects for the Treatment and Prevention of Hepatitis C in Children. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28(1):93-100.
17. Rodrigue JR, *et al.* Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 48(3):341-7.
18. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2012; 55 Suppl 1:S43-8.
19. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2002; 36 (5 Suppl 1):S106-13.
20. Organisation Mondiale de la Santé. Hépatite C. Octobre 2017 ; Aide-mémoire N°164. En ligne : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/fr/>
21. Sokal EM. Direct-acting antivirals for paediatric HCV : we got there. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14(8):452-453.
22. Jacobson K. R., Murray K., Zellos, A. & Schwarz K. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34(1):52-8.
23. European Medicines Agency. Summary of product characteristics. EMA [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000281/WC500034679.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000281/WC500034679.pdf)
24. Druyts E, *et al.* Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(7):961-7.
25. Sokal EM, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol*. 2010; 52(6):827-31.

26. Di Bisceglie AM, *et al.* Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med.* 2008 Dec 4;359(23):2429-41.
27. Lee CK, Jonas MM. Treating HCV infection in children. *Clinical Liver Disease.* 2015; 5(1):14-16.
28. Joint panel from the American Association of the Study of Liver Disease and the Infectious Disease Society of America Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C. Septembre 2016. En ligne. <http://www.hcvguidelines.org>.
29. Sung H, Chang M, Saab S. Management of Hepatitis C Antiviral Therapy Adverse Effects. *Curr Hepat Rep.* 2011; 10(1):33-40.
30. Gane EJ, *et al.* Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology.* 2014; 146(3):736-743
31. The Hepatitis C Treatment Information Project. En ligne. <http://www.hepctip.ca/daas/>
32. Jacobson IM, *et al.* A practical guide for the use of boceprevir and telaprevir for the treatment of hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2012; 19 Suppl 2:1-26.
33. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology.* 2015; 62(3):932-54.
34. El-Guindi MA. Hepatitis C Viral Infection in Children: Updated Review. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2016; 19(2):83-95.
35. Jonas, M. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Patients with Genotypes 1-6 Chronic HCV Infection: Part 1 of the Dora Study *Hepatology* 2018; 68 S1: 2379
36. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. En ligne. <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

## AFFILIATIONS

- 1 Pr. Etienne Sokal, Service de Gastro-Entérologie Pédiatrique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

## CORRESPONDANCE

**Dr. PAULINE VAN GYSEGHEM**

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Pédiatrie  
Avenue Hippocrate 10,  
B-1200 Bruxelles  
[pauline.vangysegheem@student.uclouvain.be](mailto:pauline.vangysegheem@student.uclouvain.be)

# Fistule atrio-oesophagienne post ablation par radiofréquence : une complication rare et souvent fatale

Emilie Evrard (1), Dan Gusu (2), Pierre Hausman (3), Denis Glorieux (4)

## Atrioesophageal fistula after radiofrequency ablation: a rare and often fatal complication

The atrioesophageal fistula (AEF) is a rare complication of the atrial fibrillation (AF) ablation procedure. This complication is mostly fatal, with a mortality rate exceeding 80% (1), while its incidence does not exceed 0.3% (1). It is the second cause of death after tamponade following this procedure (2). The AEF results from the proximity between the esophagus and left atrium (3), as well as from thermal esophageal mucosal lesions (4). We have here reported the case of a 65-year-old man who developed neurologic and septic symptoms 31 days after a second AF ablation. Upon admission, a cerebral scanner revealed a small ischemic lesion in the right temporal lobe. Initially hospitalized in a stroke unit, the patient was then transferred to an ICU because of his rapid neurologic deterioration. Upon the intubation maneuver, massive hemorrhaging from an upper digestive site occurred, with patient reanimation required. Confronted with an unknown diagnosis, a gastric endoscopy was performed, revealing two sluces on the anterior esophagus surface, opposite the left atrium. Thoracic CT scan corroborated the AEF diagnosis with an air bubble observed in the mediastinum, between esophagus and left atrium. Nevertheless, the patient died owing to massive cerebral air embolism.

### KEY WORDS

Atrioesophageal fistula, radiofrequency catheter ablation, atrial fibrillation

La fistule atrio-oesophagienne (FAO) est une complication rare des procédures d'ablation pour fibrillation auriculaire. Cette complication est généralement fatale, avec un taux de mortalité supérieur à 80% (1), tandis que son incidence ne dépasse pas 0,3% (1). C'est la deuxième cause de mortalité de cette procédure après la tamponnade (2). La FAO résulte de la proximité entre l'oesophage et l'oreillette gauche (3), ainsi que de lésions thermiques au niveau de la muqueuse de l'oesophage (4).

Nous vous présentons le cas d'un homme de 65 ans qui développa des symptômes neurologiques et septiques 31 jours après une seconde ablation des veines pulmonaires. Lors du transfert dans l'unité de réanimation suite à une dégradation neurologique rapide, une hémorragie digestive haute massive survint et le patient dut être réanimé. Après stabilisation, une gastroscopie révéla la présence de 2 ulcérations muqueuses oesophagiennes. Un CT scanner thoracique confirma le diagnostic de fistule atrio-oesophagienne par la présence notamment, d'une bulle d'air située entre l'oesophage et l'oreillette gauche.

### Que savons-nous à ce propos ?

- La fistule atrio-oesophagienne est une complication rare des ablations par radiofréquence pour fibrillation auriculaire. Son incidence est inférieure à 0,3% (1) alors que son taux de mortalité est de l'ordre de 80 (1-2) à 100% (5-6) selon les études.
- L'apparition des symptômes peu spécifiques survient généralement tardivement (de 2 à 42 jours post-ablation (7)) rendant le diagnostic difficile.

### Que nous apporte cet article ?

- Cet article donne un rappel sur la physiopathologie, la prévention et des conseils de prises en charge de cette pathologie rare.
- Mise en garde sur les erreurs de prise en charge.

### What is already known about the topic?

- The atrio-esophageal fistula (AEF) is a rare complication of the atrial fibrillation (AF) ablation procedure. This complication is mostly fatal, with a mortality rate exceeding 80% (1-6), while its incidence does not exceed 0.3% (1).
- The onset of mild symptoms is usually delayed from 2 to 42 days post-ablation (7), rendering the diagnosis difficult.

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

- This article is a reminder of the pathophysiology and prevention of AEF, while providing advices on the management of this rare pathology.
- It is also meant to be a warning on certain management errors.

## INTRODUCTION

La Fistule atrio-oesophagienne est une pathologie rare avec un haut taux de mortalité. Son diagnostic est difficile de par l'apparition tardive de symptômes souvent peu spécifiques. Sa prise en charge doit pourtant se faire le plus rapidement possible pour espérer améliorer la survie du patient malgré un taux de morbidité élevée en raison des complications thrombo-emboliques, gazeuses et septiques. La fistule atrio-oesophagienne est également une pathologie relativement récente avec les premiers cas publiés dans la littérature chirurgicale en 2001 (5) et en 2004 (8) dans la littérature médicale.

## CAS CLINIQUE

Nous vous présentons le cas d'un homme de 65 ans, qui se présente aux urgences avec de la fièvre, une hémiparésie et une hémiparésie gauche. Dans ses antécédents médicaux, il est noté une fibrillation auriculaire (FA) depuis 7 ans, une fibrose sur amiodarone, deux procédures d'ablation pour FA (J-88 et J-31 avant l'admission), et une admission J-15 aux urgences pour une péricardite étiquetée d'origine virale et traitée par acide acétylsalicylique. C'est un ancien éthylo-tabagique et un BPCO gold II emphysémateux. Le bilan initial montra un syndrome inflammatoire débutant avec des hémocultures positives à *Streptococcus mitis*, *Streptococcus constellatus* et *Gemella haemolysans*. Un accès de FA asymptomatique sera traité par  $\beta$ -bloquants aux urgences. La radiographie thoracique ne montra pas de foyer évolutif. Le premier CT scan cérébral démontra une lésion hypodense occipitale droite. Devant le délai de prise en charge proche des 4h30, la thrombolyse ne fut pas réalisée et le patient fut traité par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose thérapeutique et hospitalisé à la stroke unit sous surveillance neurologique continue. Les tests de coagulation réalisés lors de l'admission étaient par ailleurs normaux. Une échocardiographie transthoracique ne montra pas de signe d'endocardite.

Devant l'état fébrile persistant, une antibiothérapie par ceftriaxone fut démarrée à J+1. C'est également le lendemain de son admission que le patient fut transféré en unité de soins intensifs pour dégradation neurologique. Après ventilation manuelle au masque et lors de la première tentative d'intubation, une hémorragie digestive haute massive se produisit rendant l'intubation difficile. Devant l'hypoxémie combinée à l'hypotension sévère, le patient dut être réanimé. Après intubation, remplissage et instauration d'amines vasopresseurs, le patient se stabilisa. À la suite de cette hémorragie massive, une endoscopie digestive haute fut réalisée, on y découvrit uniquement deux petites ulcérations muqueuses situées au tiers inférieur de l'œsophage (Figure 1) sans signe d'hémorragie active. Le massage cardiaque externe, la ventilation manuelle au masque et la gastroscopie furent marqués par des accès répétés de fibrillation ventriculaire nécessitant de nombreux chocs électriques externes.

Figure 1.



Lors de la gastroscopie, présence de deux lésions ulcérées au niveau du tiers inférieur de l'œsophage sans signe hémorragique actif.

Par la suite, un CT scanner thoracique démontra la présence dans le médiastin d'une bulle d'air entre l'œsophage inférieur et la paroi postérieure de l'oreillette gauche ainsi qu'un pneumo péricarde (Figure 2). Le diagnostic définitif de fistule atrio-oesophagienne suite à une récente ablation par radiofréquence pour fibrillation auriculaire fut posé. Devant l'instabilité hémodynamique du patient, un traitement comportant une chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle avec œsophagoplastie ne put être proposé mais une prothèse œsophagienne fut implantée par gastroscopie. Lors de cette seconde gastroscopie réalisée sous gaz carbonique, l'hémorragie était toujours active au niveau des pertuis et a ainsi pu être colmatée par la prothèse.

En présence de signes cliniques évoquant la mort cérébrale (absence de mouvement, inconscience, mydriase bilatérale), un CT scanner cérébral fut réalisé montrant une embolisation gazeuse massive au niveau des vaisseaux cérébraux (Figure 3). Le décès du patient est survenu le 3<sup>ème</sup> jour après son admission.

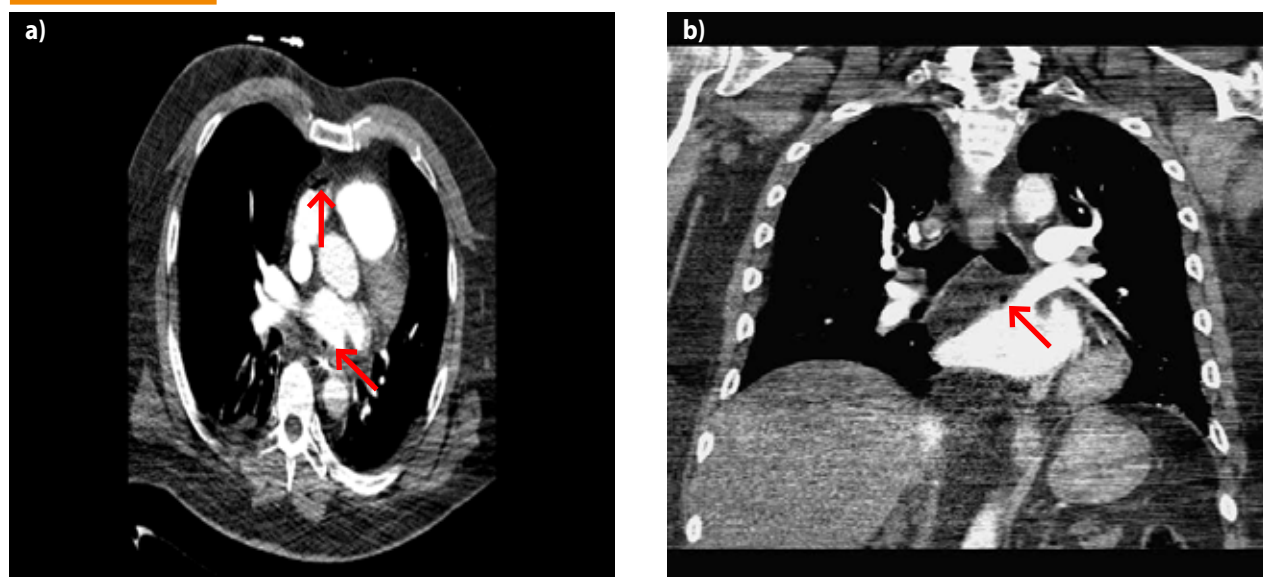
## PHYSIOPATHOLOGIE

Le taux de complications des procédures d'ablation par radiofréquence est de l'ordre de 3,5 à 5 % (1). Les plus fréquentes sont la tamponnade cardiaque (0,2 à 5 %) (6), les événements thromboemboliques asymptomatiques (2 à 15 %) (6) et les lésions vasculaires périphériques (0,2 à 1,5 %) (6). La tamponnade reste la principale cause de décès durant ce type de procédure (15,6% à 25%) (2-6). La fistule atrio-oesophagienne a une incidence de seulement 0,02 à 0,11 % (6). Quant à sa mortalité, elle varie de 80 % (1-2) à 100 % (6-9) selon les études.

Lors des procédures d'ablation des veines pulmonaires par radiofréquence, l'électrode située à l'extrémité du cathéter

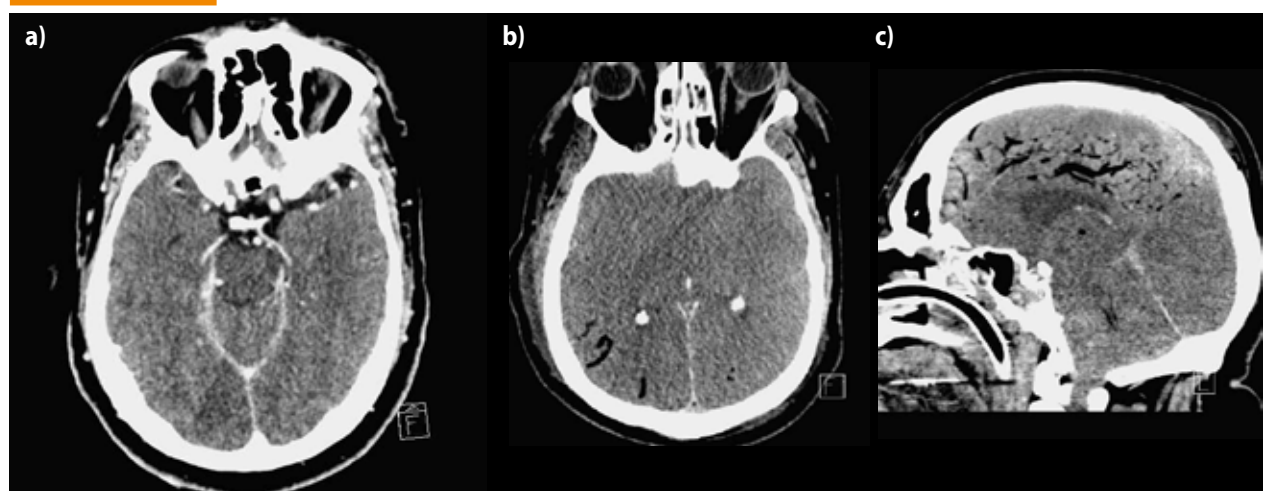


Figure 2.



CT scanner Thoracique injecté, fenêtre médiastinale en coupe axiale (a) et coronale (b): Présence d'une bulle d'air (flèche) en contact avec le mur postérieur de l'oreillette gauche et pneumo-péricarde (flèche)

Figure 3.



CT scanner cérébral avec injection en coupe axiale (a) : Lésion ischémique initiale occipitale droite. Dilatation pneumatique des vaisseaux corticaux supra- et infra-tentorielle après gastroscopie et ventilation manuelle au masque (b en coupe axiale) et (c en coupe sagittale).

d'ablation délivre une chaleur résistive à l'interface entre l'électrode et le tissu myocardique. Cette chaleur va entraîner des lésions thermiques tissulaires engendrant un tissu cicatriciel non conducteur. Lors du passage sur le mur postérieur de l'oreillette, la conduction de cette chaleur aux tissus myocardiques peut induire des lésions en profondeur ainsi qu'aux structures avoisinantes dont la muqueuse œsophagienne. Dans certaines études, des lésions de la muqueuse œsophagienne ont été reportées chez près de 15 à 47 % des patients en post-ablation (3-10). Selon les guidelines 2017 publiés dans Heart Rhythm, ces lésions œsophagiennes surviennent en post-ablation dans 5 à 40 % des procédures (6). Dans de rares cas, elles vont évoluer

vers la formation d'un trajet fistuleux entre les 2 organes. Cette fistule va être la source de passage de bactérie, de nourriture, d'air vers les cavités cardiaques, ainsi que le passage de sang vers la lumière œsophagienne. Il y a par ailleurs une grande disparité entre ces lésions muqueuses et l'incidence des FAO. Le mécanisme physiopathologique de la formation des FAO reste méconnu, l'hypothèse est qu'elle survient lors de l'association de plusieurs facteurs dont les suivants : une nécrose transmurale entre l'oreillette gauche et l'œsophage, un reflux gastro-œsophagien, une surinfection provenant de la lumière œsophagienne et une ischémie tissulaire provoquée par l'occlusion thermique des artérioles terminales (6).

L'apparition de symptômes varie de 2 jours à 6 semaines (42 jours) (7). Ces symptômes sont divers : fièvre, frisson, sudation profuse, céphalée, convulsion, hémiparésie, troubles de la conscience, aphasie, signe de méningite, coma, saignement gastro-intestinaux, hématomène, douleurs thoraciques. Les symptômes neurologiques et septiques sont les plus fréquents, respectivement 87,8 % et 73 % (7). La triade, troubles neurologiques, sepsis et antécédent récent d'ablation pour fibrillation auriculaire, doivent toujours faire suspecter la présence d'une fistule atrio-oesophagienne. Malheureusement, la rareté de cette complication en fait un diagnostic difficile et souvent méconnu. Les cardiologues interventionnels connaissent bien cette complication, mais devant les symptômes divers, les patients sont le plus souvent redirigés vers les services de neurologie, d'infectiologie, de médecine interne générale et de soins intensifs. La prise en charge par ses spécialistes (hors cardiologues) retarde son diagnostic et sa prise en charge.

## FACTEURS DE RISQUE ET PRÉVENTION

Les procédures d'ablation pour FA occasionnent plus de complications que les procédures d'ablation pour d'autres troubles du rythme. Ceci étant attribué à une surface tissulaire à ablater plus grande, une accumulation de l'énergie délivrée pendant la durée de la procédure plus importante, un risque thrombo-embolique systémique et la proximité de la zone à ablater avec certaines structures comme le nerf phrénique et l'oesophage.

Le nombre d'ablation joue également un rôle, la revue de littérature publiée par Ganesan et al, a décrit qu'une seconde ablation par radiofréquence augmentait le taux de succès de 54,1 à 79,1 % (11) (absence de récurrence de FA) mais que le taux de complication lié à la procédure augmentait également de 0,8 à 6 % (7).

La prévention des FAO est basée en grande partie sur la prévention des lésions engendrées à la muqueuse oesophagienne lors des procédures d'ablation. Pappone et al. (3) ont synthétisé de multiples stratégies préventives : réduction de l'intensité et la durée de l'énergie appliquée surtout sur le mur postérieur de l'oreillette ( $\leq 25W$  durant  $\leq 20$  sec (6)), irrigation de la pointe du cathéter durant la délivrance de l'énergie, éviction de la superposition des lignes d'ablation, monitoring de la température endoluminale de l'oesophage, une préférence pour réaliser la procédure sous sédation consciente plutôt que sous anesthésie générale pour une meilleure perception de la douleur et une meilleure motilité oesophagienne per-procédurale (il est difficile dans ce cas de faire accepter une sonde thermique oesophagienne chez un patient éveillé devant rester strictement immobile) et un monitoring de la position oesophagienne durant la procédure et sa relation avec le mur postérieur de l'oreillette gauche. Et enfin, il est important d'éduquer les patients à percevoir rapidement les signes et symptômes de ces lésions oesophagiennes.

Les données pour évaluer le rôle d'un dépistage endoscopique post-ablation sont limités.

Dans une cohorte de 425 patients ayant subi une procédure d'ablation pour FA avec une température oesophagienne enregistrée supérieure à 41°C, une endoscopie réalisée dans les 1 à 3 jours post-ablation, a démontré des lésions oesophagiennes chez 11,6 % de patient asymptomatique. Cette étude suggère un bénéfice à réaliser un dépistage endoscopique chez les patients dont la température oesophagienne a dépassé 41°C cependant il n'y a aucun rapport publié sur la valeur de ce type de suivi post-ablation (6).

Sause et al. ont publié une étude portant sur la limitation de la température oesophagienne durant l'ablation par radiofréquence (RF) et ont démontré qu'en interrompant la RF lorsque la température ( $T^{\circ}$ ) oesophagienne (via une sonde de température oesophagienne de 7F avec 3 thermocouples distant de 10mm) est  $> 40^{\circ}C$ , on pouvait diminuer l'incidence d'ulcération oesophagienne à 1,6 % (gastroskopie systématique à J+1). Cette étude a également démontré que le seuil de 40°C avait été dépassé dans 85 % des cas et que la  $T^{\circ}$  moyenne mesurée était de 40,8°C avec un maximum de 45,3°C. Dans 93 % des cas, la température a continué à augmenter malgré l'arrêt de la RF (10). Une autre étude publiée par Sato et al, a démontré que la température oesophagienne (également via une sonde thermique à 3 thermocouples distant de 10mm) avait augmenté dans 70,9 % des cas et ce sans modification des paramètres cliniques du patient. Aucune gastroskopie systématique n'a été réalisée. Dans cette étude, le seuil de  $T^{\circ}$  à ne pas dépasser était fixé à 42°C. Il est atteint en moyenne après seulement  $12,2 \pm 4,5$  sec. Le site où la limite de température a très souvent été dépassée, se trouve à proximité des veines pulmonaires (VP) gauches sur le mur postérieur et spécialement près de la VP gauche inférieure (12). Cette étude a mis en évidence que la température détectée par la sonde oesophagienne est influencée par la distance entre cette dernière et le cathéter d'ablation. En effet, lorsque le cathéter d'ablation se situait à proximité de la sonde thermique oesophagienne, une baisse transitoire de température était enregistrée 2 secondes avant un pic de température. Cette baisse de température était expliquée par la détection de l'irrigation du cathéter d'ablation qui débute 2 secondes avant la délivrance de l'énergie d'ablation. Etant donné la proximité entre les 2 sondes, l'ablation par RF était déconseillée dans les zones où ces baisses de température étaient enregistrées (12). Le monitoring de la température oesophagienne est utile mais peut donc donner une fausse sensation de sécurité à l'opérateur. 67 % des auteurs des recommandations 2017 surveillent la température oesophagienne lors des procédures d'ablation. Deux tiers utilisent une sonde à simple thermocouple et un tiers des auteurs utilisent une sonde avec plusieurs thermocouples ayant un meilleur profil thermodynamique. Aucun essai clinique n'a démontré l'avantage d'un type de sonde par rapport à l'autre pour réduire l'incidence de FAO étant donné la rareté de cette complication (6).

Un reflux gastro-oesophagien va fragiliser les muqueuses oesophagiennes et faciliter l'apparition de lésions à ce niveau, ce reflux a donc un rôle additionnel dans la

formation des FAO (3). L'administration d'inhibiteur de la pompe à proton (IPP) avant et après l'ablation (15 jours en moyenne (5)), en particulier chez les patients ayant un reflux gastro-œsophagien connu est recommandée (6). Cependant, il n'y a pas de preuve que leur prescription diminue le risque de développer une FAO lié à la rareté de cette complication. Des études randomisées à grande échelle doivent encore être réalisées actuellement. 72 % des auteurs des recommandations 2017 prescrivent des IPP durant 1 à 4 semaines après une procédure d'ablation (6).

Depuis plusieurs années, une autre technique a fait son apparition, l'utilisation d'un ballon délivrant différentes énergies comme la cryothermie (le ballon en contact avec les tissus est rempli avec de l'azote liquide entraînant une sclérose tissulaire par le froid), le laser (peu utilisé) ou les ultrasons (en cours de développement) (6). Malheureusement, des cas de FAO ont aussi été décrits après ablation par cryo-ballon, qu'il soit de première ou seconde génération (3).

## PRISE EN CHARGE ET CONCLUSION

Certains actes techniques sont à proscrire autant que possible lors de la prise en charge des patients atteints ou suspectés de fistule atrio-œsophagienne étant donné les risques d'embolies gazeuses. C'est le cas notamment de l'endoscopie digestive haute avec insufflation d'air et de l'échographie trans-œsophagienne.

Sans traitement, l'issue est systématiquement fatale (7). Lorsque le diagnostic est posé, un jeûne strict, des inhibiteurs de la pompe à protons et une antibiothérapie appropriée associée à une prise en charge chirurgicale doit se faire le plus rapidement possible en sachant que le taux de mortalité après chirurgie atteint encore 34 à 40 % (3-6). Yousuf et al, ont publié une description des cas cliniques et séries de cas cliniques de FAO publiés dans la littérature entre les années 2002 et 2015. Sur les quelques 82 cas de FAO, le taux de mortalité après antibiothérapie seule est de 95,6 % (22 cas /23), le taux de mortalité après prise en charge endoscopique par pose de prothèse œsophagienne sans chirurgie est de l'ordre de 100 % (8 cas /8) (décès per- ou post endoscopie) et pour finir le taux de mortalité le plus bas atteignait 33,3 % (12 cas/36) après prise en charge chirurgicale (7).

Il n'y a pas de consensus sur la technique chirurgicale, seule l'expérience guide l'équipe chirurgicale. Les thoracotomies postéro-latérales droite ou gauche permettent un accès aux différents organes incriminés ainsi qu'un accès aux vaisseaux centraux pour une éventuelle circulation extracorporelle (2). Un patch péricardique sera utilisé pour fermer le péricarde. L'abord œsophagien dépendra quant à lui de la sévérité de la nécrose et de l'inflammation médiastinale. Certains cas décrivent des défauts tissulaires œsophagiens pouvant atteindre jusqu'à 2 à 3 cm de diamètre (7-13). Il est recommandé de disposer entre les 2 organes un lambeau musculaire (intercostal ou grand dorsal) ou un lambeau épiploïque (2-4-6). Une gastro- et/ou jéuno-stomie peuvent aussi être réalisée

jusqu'à preuve du retour à l'intégrité œsophagienne (2). Un cas clinique dans la littérature a démontré la survie d'un patient traité par mise en place d'une prothèse œsophagienne sans chirurgie associée, mais il concernait une fistule péricardo-œsophagienne (14). Cette technique peut également être utilisée en « attente » de transfert vers un centre chirurgical de référence mais il faut prendre en considération les risques liés à cette technique et préférer dans ce cas l'utilisation du CO<sub>2</sub> par rapport à l'air lors de l'insufflation pour limiter les conséquences des possibles embolies gazeuses. Après traitement curatif, beaucoup des patients garderont des séquelles, principalement des déficits neurologiques liés aux complications thromboemboliques, gazeuses et septiques.

En conclusion, dans notre cas clinique, nous avons fait le diagnostic de fistule atrio-œsophagienne tardivement. La gastroscopie a permis d'orienter le diagnostic mais elle a surtout fortement aggravé la situation clinique du patient. La ventilation manuelle au masque a probablement aussi contribué à l'embolisation d'air à travers la fistule par ouverture du sphincter œsophagien supérieur lors de pression de ventilation élevée. Il serait alors conseillé de réaliser une intubation sans ventilation préalable chez les patients suspects de fistule atrio-œsophagienne.

Devant toute suspicion de FAO, il est recommandé d'éviter tout geste endoscopique pour limiter les risques d'embolie gazeuse (6). Si une gastroscopie doit être réalisée pour mise en place d'une éventuelle prothèse œsophagienne, la procédure doit être réalisée avec du gaz carbonique pour limiter les conséquences des possibles embolies gazeuses (6).

Le CT scanner thoracique avec injection de produit de contraste ou l'IRM thoracique sont les examens recommandés. La présence d'air libre dans le médiastin et/ou le péricarde est à rechercher, surtout sur le trajet entre l'œsophage et l'oreillette gauche. Un phlegmon inflammatoire entre l'œsophage et le cœur est un autre signe à rechercher. Devant une forte suspicion clinique et un CT scanner thoracique négatif, celui-ci doit être répété (6).

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Devant la triade troubles neurologiques, sepsis et antécédent récent d'ablation par radiofréquence pour fibrillation auriculaire, il est important de suspecter la présence d'une fistule atrio-œsophagienne. Sa prise en charge rapide et son traitement chirurgical précoce vont déterminer la morbi-mortalité du patient. Celles-ci restent extrêmement élevées en raison de la rareté de la pathologie et de sa difficulté diagnostique. Lors de la prise en charge d'un patient suspect de fistule atrio-œsophagienne, il est recommandé d'éviter les endoscopies hautes et les échographies transœsophagiennes. L'examen complémentaire de choix est le CT scanner thoracique injecté ou l'IRM à la recherche d'air libre dans le médiastin et/ou le péricarde, à répéter si examen négatif avec forte suspicion clinique.

## RÉFÉRENCES

1. Baman T, Latchamsetty R, Oral H. Complications of Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2011 Sep 30;4(3):345.
2. Al-Aloa B, Pickens A, Lattouf O. Atrio-Oesophageal fistula : dismal outcome of a rare complication with no common solution. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2016; 1-8.
3. Pappone C, Vicedomini G, Santinelli V. Atrio-Esophageal Fistula After AF Ablation : Pathophysiology, Prevention & Treatment. *J Atr Fibrillation* 2013; 6:3.
4. Yang E, Gucuk Ipek E, Balouch M, Mints Y, Chrispin J, Marine JE *et al.* Factors Impacting complication rates for catheter ablation of atrial fibrillation from 2003 to 2015. *Europace* 2017; 19 : 241-249.
5. Cummings J, Schweikert R, Saliba W, Burkhardt J, Kiliklaslan F, Saad E *et al.* Brief communication : atrial-esophageal fistulas after radiofrequency ablation. *Ann Intern Med*. 2006; Apr 18 ; 144 (8) : 572 - 4.
6. Calkins H (Chair), Hindricks G (Vice-Chair), Cappato R (Vice-Chair), Kim Y-H (Vice-Chair), Saad E (Vice-Chair), Aguinaga L *et al.* HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017; October Vol 14 ; No 10 : e275 – e444.
7. Yousuf T, Keshmiri H, Bulwa Z, Kramer J, Sharjeel Arshad HM, Issa R *et al.* Management of Atrio-esophageal Fistula Following Left Atrial Ablation. *Cardiol Res* 2016; 7(1): 36-45.
8. Gillinov AM, Pettersson G, Rice TW. Esophageal injury during radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 1239-40.
9. Pappone C, Oral H, Santinelli V, Vicedomini G, Lang CC, Mangusco F *et al.* Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109 : 2724-6.
10. Sause A, Tutdibi O, Pomsel K, Dinh W, Füh R, Lanckisch M *et al.* Limiting oesophageal temperature in radiofrequency ablation of left atrial tachyarrhythmias results in low incidence of thermal esophageal lesions. *BMC Cardiovascular Disorders* 2010; 10 : 52.
11. Ganesan A, Shipp N, Brooks A, Kuklik P, Lau D, Lim H *et al.* Long-term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013; Apr; 2(2) : e004549.
12. Sato D, Teramoto K, Kitajima H, Nishina N, Kida Y, Mani H *et al.* Measuring luminal esophageal temperature during pulmonary vein isolation of atrial fibrillation. *World Journal of Cardiology* 2012; May 26, 4(5): 188-194.
13. Shim H, Kim C, Kim HK, Sung K. Successful Management of Atrio-Esophageal Fistula after Cardiac Radiofrequency Catheter Ablation. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 46: 142 –145.
14. Bailey CW, Tallaksen RJ. Pericardioesophageal Fistula Following Left Atrial Ablation Procedure. *J Radiol Case Reports* 2014; Oct, 8 (10): 23-31.

Conflits d'intérêts.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec le sujet présenté.

## AFFILIATIONS

- (1) Assistante en anesthésie-réanimation de l'UCL, 5<sup>ème</sup> année pour le service de soins intensifs du GHDC Notre-Dame.
- (2) Anesthésiste-réanimateur, service de soins intensifs du GHDC Notre-Dame.
- (3) Cardiologue, service de cardiologie du GHDC Saint-Joseph.
- (4) Réanimateur et Chef de service des soins intensifs du GHDC Notre-Dame.

## CORRESPONDANCE

Dr. EMILIE EVRARD

GHDC Notre-Dame  
Service de Soins Intensifs  
Grand'rue 3  
B-6000 Charleroi,  
Belgique



# « Autoresuscitation » après un arrêt cardiaque : le phénomène de lazare

Michèle J. Yerna (1), Cristian R. Tarta (1), Juline A. Verjans (2), Renaud A. Verjans (2), Amir S. Aouachria (3)

## “Autoresuscitation” after cardiac arrest: the Lazarus phenomenon

The Lazarus phenomenon is characterized by spontaneous recovery of circulation after cessation of cardiopulmonary resuscitation. The pathophysiological mechanism is still unknown. We have reported the case of a 61-year-old man who collapsed owing to cardiac arrest after anaphylactic shock in relation to hymenoptera bites. Advanced life support was initiated within 10 minutes, and an alternation of shockable and non-shockable rhythms was observed over 60 minutes. Following intravenous administration of 14mg epinephrine and six external electric shocks, treatment was stopped. Monitoring system was maintained, and 5 minutes later, a spontaneous return of electrical activity with palpable pulse was noted. Despite an aggressive treatment, the patient died 12 hours later from refractory shock.

### KEY WORDS

Autoresuscitation, Lazarus phenomenon, cardiopulmonary resuscitation

Le phénomène de Lazare consiste en une récupération spontanée d'une activité circulatoire après l'arrêt des manœuvres de réanimation cardiopulmonaire (RCP). Le mécanisme physiopathologique reste indéterminé. Nous rapportons le cas d'un homme de 61 ans victime d'un arrêt cardiaque après avoir développé un choc anaphylactique sur piqûres d'hyménoptères. Le protocole Advanced Life Support (ALS) a été initié dans les 10 minutes suivantes et, pendant 60 minutes, une alternance de rythmes choquables et non choquables a été notée. Après administration intraveineuse de 14 mg d'épinéphrine et 6 chocs électriques externes (CEE), devant la persistance d'une asystolie réfractaire, la RCP est stoppée. Le monitoring est laissé en place et après 5 minutes, une activité électrique spontanée est notée avec récupération d'un pouls palpable. Malgré la reprise d'un traitement agressif, le patient décédera 12 h plus tard en état de choc réfractaire.

### Que savons-nous à ce propos ?

Le phénomène de Lazare est une situation clinique exceptionnelle mais aussi probablement trop rarement rapportée dans la littérature et ce, pour diverses raisons dont une semble constante: le "traumatisme" psychologique subi par l'équipe médicale confrontée à ce phénomène

### Que nous apporte cet article ?

D'une part, il rapporte un nouveau cas objectivé et incite d'autres équipes à communiquer sur leurs expériences locales. D'autre part, il donne des conseils pratiques sur les modalités de réalisation et de cessation de la RCP destinés à se prémunir de ce type de constatation.

### What is already known about the topic?

The Lazarus phenomenon is an exceptional clinical condition, which is probably too rarely reported in the literature for various reasons, one of which most likely related to the psychological "trauma" suffered by the medical team confronted with this phenomenon.

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

On the one hand, the current article reports on a new objectified case, encouraging other teams to further communicate about their personal experiences. On the other hand, the article provides practical advice on how to implement and terminate CPR in order to better avoid such a phenomenon.



## INTRODUCTION

Le phénomène de Lazare est défini comme une situation clinique dans laquelle, un patient, ayant bénéficié d'une réanimation cardio pulmonaire (RCP) infructueuse suite à la survenue d'un arrêt cardiaque, récupère une activité cardiaque spontanée après l'arrêt des manœuvres de réanimation. Il correspond au terme « autoresuscitation » utilisé par les auteurs anglophones

Ce phénomène a été décrit la première fois en 1982 (1). C'est en 1993 que Bray utilise le terme de « phénomène de Lazare » pour désigner cet événement en référence à Lazare, personnage biblique, ramené à la vie par Jésus (2).

L'incidence de ce phénomène est très faible même s'il semble établi qu'un grand nombre de cas ne sont pas rapportés. L'impression d'une sous-estimation du nombre de cas rapportés est confirmée par plusieurs observations. En effet, il est établi que près de la moitié (45%) des médecins français exerçant une activité pré hospitalière ont déjà été confrontés à ce phénomène, même s'ils n'en connaissent, le plus souvent, pas le nom (69%) (3).

Adhiyaman, en 2007 (4), Hornby, en 2010 (5), ont réalisé chacun une revue de la littérature. Depuis ces publications, soit de 2011 à 2017 des cas sporadiques ont été rapportés, tant chez l'adulte (6-11) que, éléments récents, chez l'enfant (12-14).

La plupart des cas rapportés font état de facteurs favorisants comme la survenue d'une ischémie myocardique, la préexistence d'un syndrome obstructif pulmonaire ou la présence d'une hyperkaliémie. Cependant, dans un certain nombre de cas, ces conditions prédisposantes ne sont pas retrouvées et on peut en conclure que ce phénomène peut survenir dans circonstances très variées (4-14).

De la littérature, il ressort que plusieurs cas de survie sans séquelles neurologiques ont été rapportés. Il est cependant probable que ce taux soit surévalué par une tendance qui consiste à ne rapporter que les cas d'évolution favorable (15). Adhiyaman (4) et Hornby (5) rapportent, sur base des données disponibles, une évolution neurologique satisfaisante dans 45% et 70% respectivement avec cependant, la survenue d'un décès dans 52% et 67% des cas.

Nous rapportons un cas vécu par une de nos équipes et survenu en 2016. Il est remarquable compte tenu du mécanisme à l'origine de l'arrêt cardiorespiratoire, initial (anaphylaxie), non mentionné dans les autres cas rapportés.

## RAPPORT DU CAS

Il s'agit d'un patient de 61 ans aux antécédents d'hypertension artérielle traitée par perindopril. Jardinier amateur, c'est en débroussaillant une parcelle qu'il déränge un nid de guêpes. Piqué à plusieurs reprises, il se précipite à l'abri à l'intérieur de son habitation et fait part à son épouse de sa mésaventure. Rapidement il développe un malaise avec sudations profuses, difficultés respiratoires, flush

facial, vision trouble et perd connaissance rapidement. À l'arrivée du médecin traitant, environ 5 minutes après le collapsus, le patient est en arrêt cardio respiratoire et le massage cardiaque externe (MCE) est débuté. À l'arrivée du SMUR (Service Mobile d'Urgence et de Réanimation), 7 minutes après l'appel, le patient présente une activité électrique sans pouls (AESP) et le protocole ALS (Advanced Life Support) est appliqué. Le patient est intubé rapidement malgré la présence d'un œdème des voies aériennes supérieures et ventilé au ballon auto remplisseur avec, initialement, des pressions d'insufflation élevées imposées par l'existence d'un bronchospasme. Simultanément une voie veineuse périphérique est posée et l'administration d'adrénaline est débutée. Le patient subira une réanimation prolongée : il alternera activité électrique sans pouls, fibrillation ventriculaire, torsade de pointes et asystolie. Il recevra au total 14 mg d'adrénaline, 450 mg d'amiodarone (300 mg après 3 CEE suivi de 150 mg après le 5<sup>e</sup> CEE), une injection de chlorure de magnésium, une injection de chlorure de calcium, 125 mg de méthylprednisolone et 100 mEq de bicarbonate de sodium. Six CEE (chocs électriques externes) seront administrés. Parallèlement, un remplissage agressif par cristalloïdes est entrepris. Pendant cette période de RCP, 3 épisodes de reprise d'une activité cardiaque spontanée (RACS) seront objectivés mais aucun ne sera maintenu plus de quelques secondes. Après 45 minutes, devant une asystolie réfractaire, le médecin décide de stopper les manœuvres de réanimation et annonce à la famille que, devant l'inefficacité des efforts de réanimation, il ne peut que constater le décès du patient. L'infirmier urgentiste occupé à ranger le matériel déployé, constate alors sur le scope, 3 minutes après l'arrêt de la réanimation, la présence d'une activité électrique organisée constituée par la succession de complexes QRS étroits à 55/min et, vérification faite, la présence d'un pouls palpable. La pression artérielle est alors mesurée à 67/30 mm d'Hg de PA systolique raison pour laquelle le traitement est poursuivi avec perfusion continue d'adrénaline et remplissage agressif. Le patient est alors acheminé à l'hôpital où une gazométrie artérielle réalisée montre un pH à 7.03, PaCO<sub>2</sub> 53 mm Hg, Pa O<sub>2</sub> 189 mm Hg, bicarbonate standard 14 mol/L, Excès de base - 14 mmol/L, le dosage d'acide lactique s'élevant à 9.4 mmol/L. Malheureusement l'état de choc se révélera réfractaire au remplissage vasculaire et aux doses élevées d'amines vasoactives et le patient décédera 12 heures après son admission sans jamais avoir montré de signes de récupération neurologique.

## DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Il semble que ce phénomène soit plus que probablement lié aux manœuvres de RCP : aucun cas n'est en effet décrit en l'absence de réanimation préalable (5).

Plusieurs mécanismes sont avancés et pourraient concourir à cette situation :

- Le plus plausible repose sur la survenue d'une hyperinflation dynamique des poumons survenant lors de la ventilation manuelle rapide en pression positive

diminuant ainsi le temps expiratoire et conduisant à un phénomène d'air trapping avec augmentation de la pression en fin d'expiration (auto-PEEP). Cette auto-PEEP conduit à une diminution du retour veineux, limitant ainsi la précharge ventriculaire et in fine, le débit cardiaque (16,17,18). Cette hyperinflation peut également survenir en cas d'intubation avec ventilation mécanique. La diminution du débit cardiaque est une des causes possibles d'une asystolie. Dès l'arrêt de la ventilation le retour veineux s'effectue correctement. Ceci pourrait expliquer une partie du phénomène décrit. Cette hypothèse est particulièrement retenue dans les cas où un syndrome obstructif pulmonaire est préalablement présent (asthme et BPCO) mais pourrait aussi expliquer les cas survenant chez des patients indemnes de toute obstruction des voies aériennes. Il serait potentialisé par la présence préalable d'une hypovolémie qui diminue d'autant plus le retour veineux.

- Une autre hypothèse repose sur un effet retardé des drogues administrées pendant la RCP à partir d'une voie veineuse périphérique. Ce mécanisme serait potentialisé par le phénomène d'hyperinflation : en effet si le retour veineux est diminué, les drogues administrées pourraient n'atteindre leur cible centrale qu'après un certain délai après la levée de l'obstacle (19,20).
- Une situation particulière concerne les arrêts cardiorespiratoires sur hyperkaliémie. Dans ces situations préalablement identifiées ou hautement probables et traitées comme telles, il est possible que le traitement administré puisse avoir été effectif seulement après l'arrêt des manœuvres de réanimation (20).
- Dans les cas où une ischémie myocardique est à l'origine de l'arrêt cardiorespiratoire, une période prolongée de sidération myocardique ou une revascularisation spontanée différée ont été avancées pour expliquer la survenue d'un phénomène de Lazare (21).
- Enfin, on observe qu'une asystolie ou un AESP sont des rythmes fréquents (60 % des cas) après défibrillation pour fibrillation ventriculaire (22). Il arrive que ces rythmes soient transitoires avant restauration d'un rythme efficace sur le plan circulatoire. Cette constatation pourrait expliquer un phénomène de Lazare lorsque la réanimation est stoppée rapidement après une ultime tentative de défibrillation conduisant à une asystolie ou à un AESP (23).

Dans un certain nombre de cas, aucun de ces mécanismes ne semble pouvoir être avancé. Par ailleurs, dans ce domaine, la réalisation d'études semble particulièrement complexe en raison des considérations éthiques mais aussi de la difficulté d'obtenir, dans ces conditions particulières, des éléments objectivables comme des mesures hémodynamiques invasives, des paramètres de fonction cérébrale, des résultats de biologie sanguine (gazométrie, ions) et des constatations échographiques.

La faiblesse de l'échantillonnage, la sélection et

l'hétérogénéité des cas reportés et l'absence de groupe contrôle sont autant de freins à une compréhension scientifique des mécanismes conduisant au phénomène de Lazare (24).

La survenue d'un RACS différé peut avoir des conséquences non négligeables. D'une part, des conséquences médico-légales sont possibles si le patient finit par décéder ou survit avec des séquelles neurologiques. D'autre part, s'il est bien admis qu'il ne s'agit pas, dans la majorité des cas, de négligence menant à une erreur de diagnostic mais bien d'une situation totalement inattendue, ce phénomène place le médecin dans une situation difficile vis-à-vis de la famille à laquelle le décès a été annoncé.

Au-delà de ces considérations, c'est une situation professionnellement et émotionnellement difficile à supporter puisque, outre l'effet de surprise et l'embarras ressenti, c'est une remise en question du processus de décision médicale menant à l'arrêt de la RCP et à la déclaration du décès.

La décision de stopper une RCP est une décision médicale difficile

Tant chez l'adulte que chez l'enfant, les directives 2015 de l'ERC (European Resuscitation Council) recommande de ne pas entreprendre ou d'arrêter une RCP dans certaines circonstances, en particulier quand une asystolie est objectivée pendant plus de 20 minutes malgré une RCP avancée bien conduite et qu'il n'existe pas de cause réversible (25).

Il ressort de la littérature que l'application stricte de ces directives ne met pas l'équipe médicale à l'abri de la survenue d'un phénomène de Lazare (4,5).

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Des recommandations de bonne pratique peuvent être avancées à partir des mécanismes physiopathologiques avancés et des constatations cliniques rapportées. Elles ne se situent, bien évidemment, qu'à un très faible niveau de preuves.

Pour contrer l'hyperinflation des poumons :

- Éviter l'hyperinflation lors de la ventilation au masque en appliquant un temps inspiratoire de 1 sec et un volume juste suffisant (6-7 ml/kg) pour induire une élévation visible de la paroi du thorax (26).
- Si le patient est intubé et relié à un ventilateur, appliquer un volume tidal de 6 ml/kg et une fréquence de 10/min (27).

Plusieurs auteurs préconisent, pour limiter le phénomène d'auto-PEEP, une interruption transitoire de la ventilation et, le cas échéant, une déconnexion du tube endotrachéal, pendant 10 à 30 secondes afin de potentialiser le retour veineux au moment de l'interruption de la RCP (28) mais aussi de façon intermittente pendant les RCP prolongées (15).

D'autres envisagent des évolutions technologiques en développant des dispositifs médicaux destinés à faciliter et à optimiser la ventilation pendant la RCP en minimisant

le risque d'hyperinflation pulmonaire (29,30,31).

En cas de syndrome coronarien aigu, situation reconnue comme étant la cause principale de l'arrêt cardiaque extra hospitalier, compte tenu d'une possible sidération myocardique :

L'ERC recommande, en l'absence de RACS rapide, de considérer le transport du patient vers un centre de cardiologie interventionnelle où une revascularisation percutanée peut être réalisée tout en poursuivant les manœuvres de RCP. Il n'existe cependant un niveau de preuve suffisant pour recommander cette méthode qui est donc le plus souvent réalisable pour des cas sélectionnés (32).

Pour éviter une action retardée des drogues administrées sur une voie veineuse périphérique et sur une voie centrale en cas d'hyperinflation :

Il convient d'appliquer l'ensemble des mesures qui tendent à supprimer l'auto-PEEP.

Les directives ERC 2015 préconisent l'injection des drogues sur une voie veineuse périphérique : toute injection doit être suivie d'un flush de 20 ml de fluides et d'une élévation du membre pendant 10 à 20 secondes (27). Par ailleurs, si l'abord veineux est difficile, la voie intra osseuse doit être considérée, ayant prouvé son efficacité chez l'adulte. Pour rappel, cette voie doit être réalisée chez l'enfant critique si une voie veineuse périphérique n'est pas placée en moins de 1 minute (33).

En cas de défibrillation pour fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire sans pouls débouchant sur une asystolie ou un ASEP :

Il est souhaitable de prolonger l'observation compte tenu du fait que ces 2 rythmes peuvent être transitoires avant la génération d'un RACS (23)

Ainsi, puisqu'un phénomène de Lazare se produit généralement dans les minutes suivants l'arrêt de la RCP, plusieurs auteurs préconisent de laisser le patient sous monitoring au moins 10 minutes avant de déclarer le décès, tout en informant l'entourage de la finalité de cette mesure (4,15,34).

En cas d'arrêt de la RCP chez un patient présentant une activité électrique sans pouls, il convient de s'assurer de l'absence de signes vitaux à minima. Compte tenu de la difficulté d'affirmer l'absence d'un pouls, l'échographie peut aisément confirmer ou non l'existence de contractions cardiaques.

Le monitoring du CO<sub>2</sub> expiré dans toutes les situations de RCP est actuellement préconisé.

L'observation de ces valeurs permet de :

- confirmer le placement correct du tube endotrachéal ou informer sur son déplacement éventuel (35,36) ;
- objectiver la fréquence ventilatoire et éviter l'hyperventilation ;
- monitorer l'efficacité des compressions thoraciques, la capnographie étant un reflet du flux sanguin pulmonaire et donc du débit cardiaque (35,36) ;
- déceler un RACS, une augmentation brutale du niveau du end tidal volume peut en être le premier indicateur, précédant la récupération d'un pouls palpable (35,36) ;
- renseigner initialement sur la probabilité d'un RACS (très faible si le end tidal CO<sub>2</sub> < 10 mm HG) (35) et l'épuisement des mesures de réanimation en cas de diminution notable ;
- faire supposer, en cas de diminution brutale per RCP, une chute brutale de la perfusion pulmonaire potentiellement attribuable à une hyperinflation excessive (9).

En conclusion, ce phénomène rare mais non exceptionnel pose un problème éthique et scientifique ayant trait aux modalités d'arrêt des manœuvres de réanimation.

Il possède aussi des ramifications émotionnelles et culturelles non négligeables en renvoyant à des craintes ancestrales.

Il semble donc absolument nécessaire de publier les cas rencontrés et d'éclaircir le ou les mécanismes sous-jacents et ce, afin de pouvoir édicter des recommandations pratiques et validées sur les modalités d'arrêt des manœuvres de RCP et de déclaration de décès.

## CONTRIBUTION DES AUTEURS

Tous les auteurs ont participé à l'élaboration du manuscrit

## RÉFÉRENCES

- Linko K, Honkavaara P, Salmenpera M. Recovery after discontinued cardiopulmonary resuscitation. *Lancet*. 1982; 1 (8263):106-107.
- Bray JG Jr. "The Lazarus phenomenon revisited. *Anesthesiology*. 1993 May;78(5):991.
- Gerard D, Vaux J, Boche T, Chollet-Xemard C, Marty J. Lazarus phenomenon: knowledge, attitude and practice. *Resuscitation*. 2013 Dec;84(12):e153. doi: 10.1016/j.resuscitation.2013.07.030.
- Adhiyaman V, Adhiyaman S, Sundaram R. The Lazarus phenomenon. *J R Soc Med*. 2007 Dec;100(12):552-7.
- Hornby K, Hornby L, Shemie SD. A systematic review of autoresuscitation after cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2010 May;38(5):1246-53. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181d8caaa.
- Ekmektzoglou KA, Koudouna E, Bassiakou E *et al*. An Intraoperative Case of Spontaneous Restoration of Circulation from Asystole: A Case of Lazarus Phenomenon ». *Case Reports in Emergency Medicine*. vol. 2012, article ID 380905, 3 pages, 2012
- Low DW, Looi I, Manocha AB, Ang HA, Nagalingam M, Ayop NA, *et al*. Rising from the dead! *Med J Malaysia*. 2012 Oct;67(5):538-9.
- Huang Y, Kim S, Dharia A, Shalshin A, Dauer J. Delayed recovery of spontaneous circulation following cessation of cardiopulmonary resuscitation in an older patient: a case report. *J Med Case Rep*. 2013 Mar 12;7:65. doi: 10.1186/1752-1947-7-65.
- Hagmann H, Oelmann K, Stangl R, Michels G. Is increased positive end-expiratory pressure the culprit? Autoresuscitation in a 44-year-old man after prolonged cardiopulmonary resuscitation: a case report. *J Med Case Rep*. 2016 Dec 20;10(1):364. doi: 10.1186/s13256-016-1148-4.
- Meeker JW, Kelkar AH, Loc BL, Lynch TJ. A Case Report of Delayed Return of Spontaneous Circulation: Lazarus Phenomenon. *Am J Med*. 2016 Dec;129(12):e343-e344. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.07.009.
- Spowage-Delaney B, Edmunds CT, Cooper JG. The Lazarus phenomenon: spontaneous cardioversion after termination of resuscitation in a Scottish hospital. *BMJ Case Rep*. 2017 Apr 21;2017. pii: bcr-2017-219203. doi: 10.1136/bcr-2017-219203.
- Cummings BM, Noviski N. Autoresuscitation in a child: The young Lazarus. *Resuscitation*. 2011 Jan;82(1):134. doi: 10.1016/j.resuscitation.2010.09.015.
- Duff JP, Joffe AR, Sevcik W, deCaen A. Autoresuscitation after pediatric cardiac arrest: is hyperventilation a cause? *Pediatr Emerg Care*. 2011 Mar;27(3):208-9.
- Tretter JT, Radunsky GS, Rogers DJ, Daugherty LE. A pediatric case of autoresuscitation. *Pediatr Emerg Care*. 2015 Feb;31(2):138-9.
- Vaux J, Revaux F, Hauter A, Chollet-Xemard C, Marty J. Le phénomène de Lazare. *Annales Françaises de Médecine d'Urgence*. 2013 ; 3 : 182-183.
- Quick G, Bastani B. Prolonged asystolic hyperkalemic cardiac arrest with no neurologic sequelae. *Ann Emerg Med*. 1994 Aug;24(2):305-11.
- Wiener C. Ventilatory management of respiratory failure in asthma. *JAMA*. 1993 Apr 28;269(16):2128-31.
- Sprung J, Hunter K, Barnas GM, Bourke DL. Abdominal distention is not always a sign of esophageal intubation: cardiac arrest due to "auto-PEEP". *Anesth Analg*. 1994 Apr;78(4):801-4.
- Martens P, Vandekerckhove Y, Mullie A. Restoration of spontaneous circulation after cessation of cardiopulmonary resuscitation. *Lancet*. 1993 Mar 27;341(8848):841.
- Lapinsky SE, Leung RS. Auto-PEEP and electromechanical dissociation. *N Engl J Med*. 1996 Aug 29;335(9):674.
- Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982 Dec;66(6):1146-9.
- Niemann JT1, Stratton SJ, Cruz B, Lewis RJ. Outcome of out-of-hospital postcountershock asystole and pulseless electrical activity versus primary asystole and pulseless electrical activity. *Crit Care Med*. 2001 Dec;29(12):2366-70.
- Voelckel W1, Kroesen G. Unexpected return of cardiac action after termination of cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 1996 Jul;32(1):27-9.
- Rady MY, Verheijde JL. Autoresuscitation and determining circulatory-respiratory death in clinical practice for organ donation. *Crit Care Med*. 2012 May;40(5):1655-6.
- Bossaert LL, Perkins GD, Askitopoulou H, Raffay VI, Greif R, Haywood KL, *et al*, for ethics of resuscitation and end-of-life decisions section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 11. The ethics of resuscitation and end-of-life decisions. *Resuscitation*. 2015 Oct;95:302-11
- Perkins GD, Handley AJ, Koster RW, Castrén M, Smyth MA, Olasveengen T, *et al*; for Adult basic life support and automated external defibrillation section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. *Resuscitation*. 2015 Oct;95:81-99.
- Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, *et al*; for Adult advanced life support section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015 Oct;95:100-47. d
- Quick G, Bastani B. Prolonged asystolic hyperkalemic cardiac arrest with no neurologic sequelae. *Ann Emerg Med*. 1994 Aug;24(2):305-11.
- Marjanovic N, Le Floch S, Jaffrelot M, L'Her E. Evaluation of manual and automatic manually triggered ventilation performance and ergonomics using a simulation model. *Respir Care*. 2014 May;59(5):735-42.
- Cordioli RL, Lyazidi A, Rey N, Granier JM, Savary D, Brochard L, Richard JC. Impact of ventilation strategies during chest compressions. An experimental study with clinical observation. *J Appl Physiol* (1985). 2016 Jan 15;120(2):196-203.
- Delisle S, Charbonney E, Gosselin P *et al*. Study of ventilation during cardio pulmonary resuscitation (CPR): a new model using Thiel cadavers, *Am Thor Soc* 2016

## RÉFÉRENCES

32. Truhlar A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GE, Alfonso A, Bierens JJ, *et al.*; for Cardiac arrest in special circumstances section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*. 2015 Oct;95:148-201.
33. Maconochie IK, Bingham R, Eich C, López-Herce J, Rodríguez-Núñez A, Rajka T, *et al.*; for Paediatric life support section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 6. Paediatric life support. *Resuscitation*. 2015 Oct;95:223-48.
34. Maleck WH1, Piper SN, Triem J, Boldt J, Zittel FU. Unexpected return of spontaneous circulation after cessation of resuscitation (Lazarus phenomenon). *Resuscitation*. 1998 Oct-Nov;39(1-2):125-8.
35. Kodali BS, Urman RD. Capnography during cardiopulmonary resuscitation: Current evidence and future directions. *J Emerg Trauma Shock*. 2014 Oct;7(4):332-40.
36. Ward KR, Yealy DM. End-tidal carbon dioxide monitoring in emergency medicine, Part 2: Clinical applications. *Acad Emerg Med*. 1998 Jun;5(6):637-46.

Conflit d'intérêt : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

## AFFILIATIONS

- (1) Service d'Urgence et Service Mobile d'Urgence et de Réanimation, Centre Hospitalier Chrétien de Liège, Belgique
- (2) Etudiant en Médecine, Université de Liège, Belgique
- (3) Qualité et sécurité du patient, Direction Médicale, Centre Hospitalier Chrétien Liège, Belgique

## CORRESPONDANCE

Dr. MICHÈLE J. YERNA

Centre Hospitalier Chrétien de Liège  
Service d'Urgence et Service Mobile d'Urgence et de Réanimation  
Rue de Hesbaye, 75  
4000 Liège Belgique



# Anomalous right coronary artery from the pulmonary artery

Morgane Slaedts<sup>1</sup>, MD, Alain Poncelet<sup>2</sup>, PhD, Stéphane Moniotte<sup>1</sup>, PhD.

L'origine anormale de l'artère coronaire droite provenant de l'artère pulmonaire (ARCAPA) est une maladie cardiaque congénitale rare (incidence de 0,002%). Souvent asymptomatique dans l'enfance, le diagnostic est facilement manqué et l'anomalie peut être diagnostiquée incidemment. Cependant, l'ARCAPA peut entraîner une ischémie myocardique et / ou une mort subite d'origine cardiaque, y compris dans la petite enfance.

## KEY WORDS

Anomalie d'origine de l'artère coronaire, ARCAPA, réimplantation de l'artère coronaire

The anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery (ARCAPA) is a rare congenital heart disease, with an incidence of 0.002%. Often asymptomatic upon childhood, the diagnosis is easily missed, with the anomaly often diagnosed incidentally. Nevertheless, ARCAPA may lead to myocardial ischemia or sudden cardiac death, even in early childhood.

## What is already known about the topic ?

- The anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery is a rare congenital heart disease.
- ARCAPA may lead to myocardial ischemia or sudden cardiac death.
- Surgery is typically proposed upon diagnosis.

## What does this article bring up for us ?

This article reviews current knowledge about ARCAPA: definition, pathophysiology, recommended diagnostic procedures, and recommended therapies. In conclusion, a surgical correction is recommended even in asymptomatic patients, on the basis of a favorable risk-benefit ratio.

## Que savons-nous à ce propos ?

- L'origine anormale de l'artère coronaire droite provenant de l'artère pulmonaire est une maladie cardiaque congénitale rare.
- L'ARCAPA peut entraîner une ischémie myocardique et / ou une mort subite d'origine cardiaque.
- Lorsque le diagnostic est posé, la chirurgie est habituellement proposée.

## Que nous apporte cet article ?

Cet article passe en revue les connaissances actuelles sur l'ARCAPA: définition, physiopathologie, procédures diagnostiques et thérapies recommandées. En conclusion, une correction chirurgicale est recommandée même chez les patients asymptomatiques sur la base d'un rapport bénéfice-risque favorable.

## INTRODUCTION

The anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery (ARCAPA) is a rare congenital heart disease (incidence of 0,002%) (1,4). The physiopathology of ARCAPA is explained by retrograde blood flow in the RCA and the risk of myocardial ischemia. After birth, an inadequate collateralization can lead to death because myocardial perfusion is ensured by collateralization from the left coronary artery to the RCA, with a steal phenomenon to the pulmonary artery (1). Often asymptomatic in childhood (5), the diagnosis is easily missed and the anomaly can be incidentally diagnosed (6). However, ARCAPA may lead to myocardial ischemia and/or sudden cardiac death even in early childhood (5,7).

## CASE REPORT

We report the case of a healthy 6 year-old boy with an isolated ARCAPA, revealed in the setting of a heart murmur. A first echocardiogram suggested the diagnosis of coronary fistula or aberrant coronary artery with a preserved systolic biventricular function. The patient's clinical history, laboratory testings electrocardiogram and chest X-ray were otherwise unremarkable and the patient was referred to our center for further evaluation.

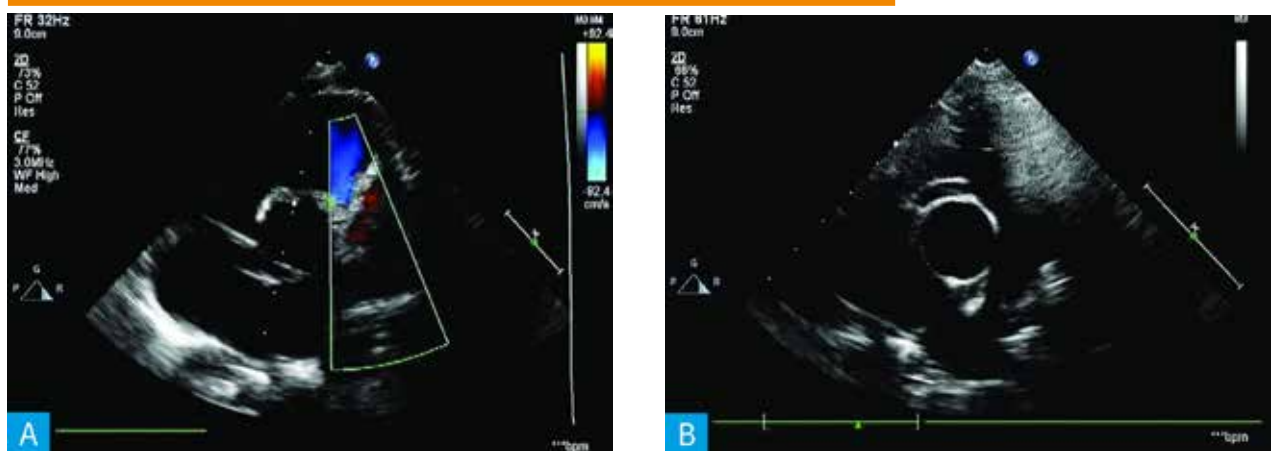
After a second color Doppler echocardiography (Figure 1), a cardiac catheterization was performed. Selective coronary angiograms showed a dilated left coronary system and a RCA arising from the main pulmonary artery and an extensive collateral circulation between the two

coronary arteries with retrograde filling of the RCA from the left system (Figure 2). This confirmed the abnormal implantation of the RCA into the pulmonary artery.

A re-implantation of the right coronary artery into the ascending aorta was performed in order to restore a normal dual coronary system (Figure 3). The procedure was uneventful and the patient was discharged on postoperative day 5.

An echocardiogram obtained at 1 year of follow-up demonstrated an unobstructed anterograde flow into the RCA.

Figure 1. Doppler echocardiogram suggesting the abnormal RCA anatomy



- (A) Color Doppler suggesting retrograde blood flow in the RCA (in blue).  
(B) Image suggesting a coronary fistula or aberrant coronary artery.

Figure 2. Selective coronary angiograms



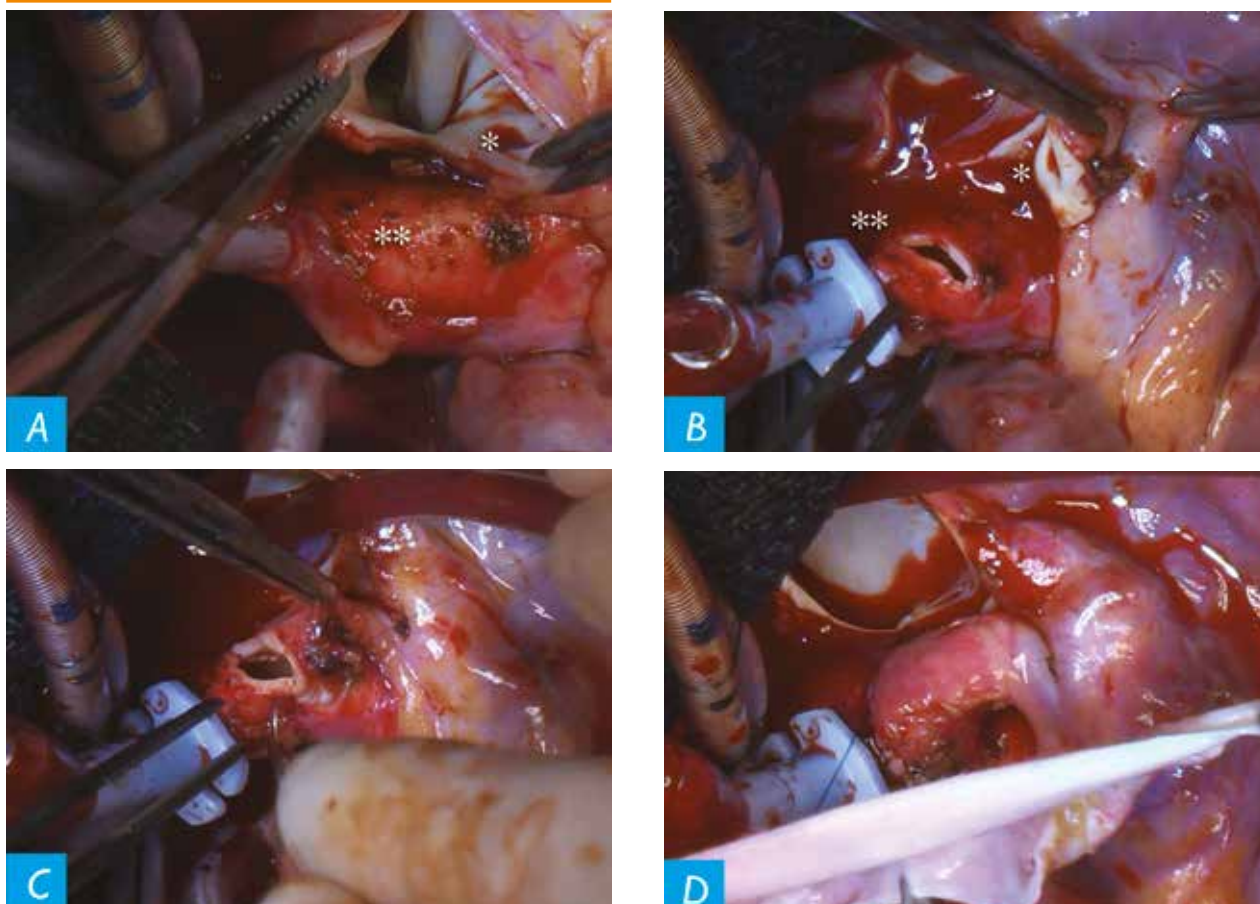
Selective angiography of the left coronary artery arising from the ascending aorta in the anteroposterior (A and B2) and lateral (B1) projections.

In the latest phase of injection, a retrograde flow of contrast is seen through multiple collaterals arteries from the left coronary artery to the right coronary artery, which in turn drains into the pulmonary artery, confirming the diagnosis of ARCAPA.

A = earlyphase AP

B1 + B2 = late phase AP

Figure 3. Peroperative views of the RCA



- (A) The pulmonary artery was opened and the right coronary ostium was identified.  
 (B) The right coronary ostium was detached from the pulmonary artery.  
 (C) The ascending aorta is opened: a hole is created and the right coronary ostium from the pulmonary artery is reimplanted.  
 (D) Right coronary artery after reimplantation on the aorta.

\* Right coronary ostium \*\* Ascending aorta

## DISCUSSION

Congenital anomalies of the coronary arteries are rare (< 1% of the pediatric population). Some of these abnormalities are benign but others are associated with a risk of myocardial ischemia or sudden death.

Among these congenital anomalies of the coronary arteries, there are:

- the anomalies of the origin of the coronary arteries;
- the anomalies of the course of the coronary arteries;
- the distal connection abnormalities mainly represented by coronary fistulas;
- the single coronary ostia (right or left) or the coronal duplication.

Isolated (70%) or associated with other heart defects (30%) like Tetralogy of Fallot or aorto-pulmonary window, ARCAPA is described as the abnormal origin of the RCA

arising from the pulmonary artery instead of the right aortic sinus of Valsalva (1,7).

The physiopathology of ARCAPA is explained by the progressive development of a retrograde blood flow in the RCA when the pulmonary vascular resistance decreases after birth with a subsequent risk of myocardial ischemia (8).

In utero, the anomalous RCA arising from the pulmonary artery is perfused adequately because of the prenatal high pulmonary vascular resistance (1,3).

Shortly after birth, the pulmonary vascular resistance drops to significantly lower levels, and a significant collateralization between the right and left coronary arteries becomes mandatory to ensure sufficient myocardial perfusion (1,3). The ventricular ischemia in ARCAPA is less frequent than in patients with anomalous left coronary artery from the pulmonary artery (ALCAPA) because the right ventricle demands less oxygen than

the left ventricle (8). ALCAPA is a similarly rare cardiac malformation characterized by an abnormal origin of the left coronary artery arising from the pulmonary artery, responsible for the development of heart failure, most often in infancy. Unlike ALCAPA (usually associated with signs of left ventricular ischemia and congestive heart failure in childhood (7)), patients with isolated ARCAPA are often asymptomatic in childhood and incidentally diagnosed. Some patients present heart murmur, chest pain, palpitations, dyspnea or rarely heart failure, arrhythmias, myocardial infarction or sudden death. Patients with associated heart anomalies are often diagnosed early (1,7).

The electrocardiogram is usually non-specific (7), unless it shows ischemic changes or left ventricular hypertrophy.

The first-line investigation for the diagnosis of ARCAPA is echocardiography. Diagnostic features for ARCAPA include a dilated left coronary artery, intercoronary collateral arteries and a retrograde blood flow into the right coronary artery. The most common other diagnostic modalities are: angiography, cardio-CT and MRI (1,2,5). Angiography reveals the anomalous origin of the right coronary artery, as the contrast flows from the left system to the right system and subsequently drains into the main pulmonary artery. More recently, cardiac CT and MRI have provided three-dimensional artery coronary imaging with high diagnostic accuracy, with a spatial resolution still in favor of CT versus MRI (1,2).

A surgical correction is recommended even in asymptomatic patients based on a favorable risk-benefit ratio (1,3,4,5,8). It should be considered before the onset of ventricular dysfunction (4). In the literature, several techniques have been described with their advantages and disadvantages (8). The surgical alternatives for the reestablishment of dual coronary circulation are: a simple ligation or a percutaneous coil embolization of the RCA, a ligation and coronary bypass, the creation of an intrapulmonary baffle (Takeuchi operation), or a re-implantation of the right coronary artery into ascending aorta just above the normal implantation (4,5). The aim of surgical correction is to reestablish dual coronary circulation (and eliminate the left-to-right shunt) to prevent the potential risk of myocardial ischemia from a coronary steal. The surgical re-implantation of the RCA to the ascending aorta in order to re-establish a physiologic double coronary artery system is the most commonly used in recent years, and has shown good long-term results (4,5).

## CONCLUSION

ARCAPA, a rare congenital anomaly, is often asymptomatic in childhood and incidentally diagnosed. It's associated with a risk of myocardial ischemia or sudden death. First-line investigation for the diagnosis is echocardiography. Other diagnostic modalities are: angiography, cardio-CT and MRI. Surgical correction is recommended even in asymptomatic patients based on a favorable risk-benefit ratio.

## PRACTICAL RECOMMENDATIONS

### - TAKE HOME MESSAGE

- ARCAPA is often asymptomatic. Some patients present heart murmur, chest pain, palpitations, dyspnea or rarely heart failure, arrhythmias, myocardial infarction or sudden death.
- Risk of myocardial ischemia and sudden death.
- First-line investigation for the diagnosis of ARCAPA is echocardiography. Other diagnostic modalities are: angiography, cardio-CT and MRI.
- Surgical correction is recommended even in asymptomatic patients based on a favorable risk-benefit ratio.

## RÉFÉRENCES

1. Kuba P-K, Sharma J, Sharma A. Successful surgical treatment of a septuagenarian with anomalous right coronary artery from the pulmonary artery with an eleven year follow-up: case report and review of literature. *Sultan Qaboos University Med J*. 2013; 13, 169–174.
2. Gilmour J, Hafka H, Ropchan G, Johri A-M. (2011). Anomalous Right Coronary Artery: A Multimodality Hunt for the Origin. *Case Rep Cardiol*. 2011;2011:286598. doi: 10.1155/2011/286598.
3. Williams I-A, Gersony W-M, Hellenbrand W-E. Anomalous right coronary artery arising from the pulmonary artery: a report of 7 cases and a review of the literature. *Am Heart J*. 2006; 152, 1004–1017.
4. Rajbanshi B-G, Burkhart H-M, Schaff H-V, *et al*. Surgical strategies for anomalous origin of coronary artery from pulmonary artery in adults. *J Thoracic Cardiovasc Surg*. 2014; 148, 220-224.
5. Chernogrivov A-E, Gornostaev A-A, Chernogrivov I-E, Toshev P-N, Suleimanov S-F, Talysheva O-N, *et al*. Anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery: surgical re-implantation into the aorta. *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2015 Sep 9;2015. pii: mmv024. doi: 10.1093/mmcts/mmv024. 2015
6. De Bilderling G, Geurten C, Evrard J, Kanen F, Houstekie L, Carbonez K, *et al*. Quand l'insuffisance cardiaque se cache derrière la bronchiolite. *Louvain Med* 2017; 136 (4): 245-249.
7. Kyu Seon K, Eun Young J, Jae Hyeon Y, *et al*. Anomalous right coronary artery from pulmonary artery discovered incidentally in an asymptomatic young infant. *Korean J Pediatr*. 2016; 59, S80-S83.
8. Al-Dairy A, Rezaei Y, Pouraliakbar H, *et al*. Surgical repair for anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery. *Korean Circul J*. 2017; 47, 144-147.

### Conflict of interest

No potential conflict of interest.

## AFFILIATIONS

- 1 Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Département de Cardiologie Pédiatrique, Bruxelles, Belgique.
- 2 Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Département de Chirurgie Cardiaque Pédiatrique, Bruxelles, Belgique.

## CORRESPONDANCE

Dr. MORGANE SLAEDTS, MD

Cliniques universitaires Saint Luc  
Pédiatrie  
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles, Belgium  
morgane.slaedts@uclouvain.be



# Découverte fortuite d'une masse nasopharyngée dans un contexte d'insuffisance antéhypophysaire

Lara Delcour (1), Marie-Anne Labaisse (2), Carine Hinkeltz (3)

## Incidental finding of a nasopharyngeal mass in an anterior pituitary insufficiency setting

The differential diagnosis of nasopharyngeal masses is vast and mainly comprises three categories of lesions: benign masses corresponding to benign tumors and inflammatory lesions, malignant tumors, and congenital lesions. The age of the patient, clinical context, symptoms associated with the mass, as well as iconographic data are essential to orientate professionals towards the various possible etiologies. In a context of hypothalamic-pituitary axis malformation, and with reference to the embryological origins of the pituitary gland, the hypothesis of extracranial ectopic pituitary tissue is, although rare, an etiology that must be evoked when confronted to a nasopharyngeal mass. However, biopsy with an anatomopathological examination proved to be the only technique able to confirm the lesion's histological origin.

### KEY WORDS

Anterior pituitary insufficiency, MRI, nasopharyngeal mass, differential diagnosis, embryology, ectopic pituitary tissue

Le diagnostic différentiel des masses nasopharyngées est large et regroupe principalement trois catégories de lésions : les masses bénignes avec les tumeurs bénignes et les lésions inflammatoires, les tumeurs malignes et les lésions congénitales. L'âge du patient, son contexte clinique, les symptômes associés à la masse et les données iconographiques sont des informations essentielles pour s'orienter parmi les différentes étiologies possibles. Dans un contexte de malformation de l'axe hypothalamo-hypophysaire et en se référant aux origines embryologiques de l'hypophyse, l'hypothèse du tissu hypophysaire ectopique extra-crânien est, bien que rare, une étiologie à évoquer devant une masse nasopharyngée. Cependant, la biopsie avec la réalisation d'un examen anatomopathologique est la seule technique permettant de confirmer l'origine histologique d'une lésion.

### Que savons-nous à ce propos ?

Le premier cas de tissu hypophysaire ectopique a été décrit par Erdheim et Stumme en 1909. Depuis, la présence de tissu antéhypophysaire au niveau de la paroi du nasopharynx a été démontrée dans plusieurs études. Deux cas de suspicion de tissu hypophysaire ectopique avec anomalie associée de l'hypophyse ont été décrits dans la littérature médicale ainsi que plusieurs cas d'adénomes hypophysaires ectopiques nasopharyngés.

### Que nous apporte cet article ?

L'article rapporte une étiologie rare d'insuffisance antéhypophysaire et discute le diagnostic différentiel des masses nasopharyngées avec l'hypothèse du tissu hypophysaire ectopique, les origines embryologiques de l'hypophyse, les méthodes diagnostiques et l'attitude thérapeutique devant ce type de malformation.

### What is already known about the topic?

The first case of ectopic pituitary tissue was described by Erdheim and Stumme in 1909. Since then, the presence of anterior pituitary tissue in the nasopharyngeal wall has been demonstrated in several studies. Two cases of suspected pituitary ectopic tissue with associated pituitary abnormalities have been described in the medical literature, as well as several other cases of pituitary ectopic nasopharyngeal adenomas.

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

The article presents a rare etiology of anterior pituitary insufficiency. It further discusses the differential diagnosis of nasopharyngeal masses, reporting on the hypothesis of ectopic pituitary tissue, the embryological origins of the pituitary gland, diagnostic methods, as well as therapeutic attitude towards this malformation type.

## INTRODUCTION

La découverte d'une masse nasopharyngée évoque un large diagnostic différentiel comprenant des lésions bénignes, malignes et congénitales. La biopsie est la seule technique permettant de confirmer l'origine histologique de la lésion.

Bien que rare, le tissu hypophysaire ectopique extra-crânien est à évoquer comme hypothèse diagnostique devant une masse nasopharyngée. Le premier cas de tissu hypophysaire ectopique a été décrit par Erdheim et Stumme en 1909. Depuis, la présence de tissu antéhypophysaire au niveau de la paroi du nasopharynx a été démontrée dans plusieurs études (1). Deux cas de suspicion de tissu hypophysaire ectopique avec anomalie associée de l'hypophyse (2,3) ont été décrits dans la littérature médicale ainsi que plusieurs cas d'adénomes hypophysaires ectopiques nasopharyngés. (Tableau 1) Un adénome hypophysaire ectopique est un adénome situé à l'extérieur de la selle turcique et sans continuité avec l'hypophyse intrasellaire normale. Ils trouvent leur origine au niveau de reliquats de cellules hypophysaires sur le trajet de formation embryologique de la glande. Ils peuvent être intra-crâniens, essentiellement dans la

citerne suprasellaire, ou extra-crâniens, principalement au niveau des sinus sphénoïdaux ou plus rarement dans le nasopharynx ou l'espace parapharyngé. Ils peuvent être fonctionnels ou non fonctionnels. Les adénomes ectopiques extra-crâniens fonctionnels sont les plus fréquents (4).

## OBSERVATION CLINIQUE

Un homme de 49 ans se présente à la consultation d'oto-rhino-laryngologie pour un avis concernant la mise en évidence d'une petite masse nasopharyngée dans le cadre d'un bilan radiologique d'une insuffisance hypophysaire. Lors de l'anamnèse, l'histoire médicale du patient est retracée. À l'âge de 14 ans, le patient a présenté un déficit de croissance. À l'époque, le bilan réalisé montre une insuffisance somatotrope associée à une hyperprolactinémie et l'imagerie conclue à une selle turcique vide. Des années plus tard, le patient consulte un endocrinologue dans le cadre d'une prise de poids anormale. Les bilans biologiques et hormonaux réalisés montrent une insuffisance thyroïdienne (T4 libre basse : 8.2 pmol/L, nl : 10.3-21.9 pmol/L et TSH normale: 1.65 µUI/ml, nl : 0.27-4.78 µUI/ml), une insuffisance gonadotrope

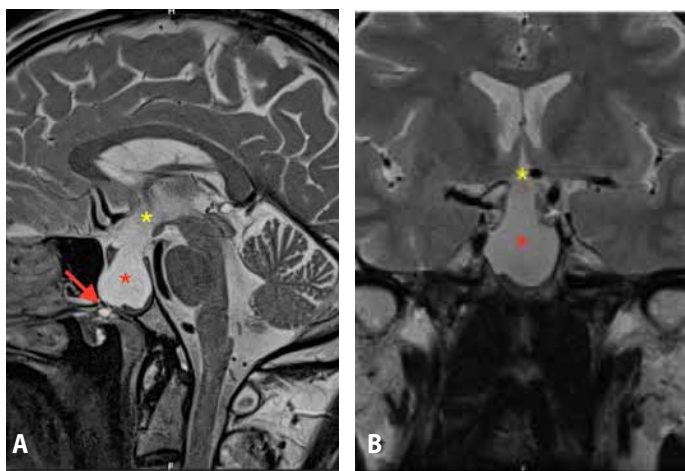
**Tableau 1. Cas d'adénomes hypophysaires ectopiques nasopharyngés confirmés et de suspicion de tissu hypophysaire ectopique retrouvés dans la littérature médicale**

| Source                       | Sexe | Age     | Symptômes nasaux                                           | Bilan hormonal     | Hypophyse intra-sellaire normale | Imagerie      | Biopsie et/ou Résection                    |
|------------------------------|------|---------|------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------|---------------|--------------------------------------------|
| Collie RB et al (9) 2005     | F    | 50 ans  | Congestion nasale                                          | ↑TSH               | Présente                         | IRM + CT-scan | Biopsie + résection endoscopique partielle |
| Alexander AA et al (10) 2008 | H    | 80 ans  | Obstruction nasale                                         | Normal             | Présente                         | IRM + CT-scan | Résection endoscopique                     |
| Ali R et al (11) 2010        | F    | 52 ans  | Rhinorrhée postérieure et sensation de boule dans la gorge | Normal             | Présente                         | IRM + CT-scan | Résection endoscopique                     |
| Rabelink NM et al (3) 2012   | F    | 38 ans  | /                                                          | hyperprolactinémie | Absente + canal craniopharyngien | IRM + CT-scan | /                                          |
| Erdogan N et al (12) 2012    | F    | 50 ans  | Congestion nasale + difficultés respiratoires              | Normal             | Présente                         | IRM + CT-scan | Résection endoscopique                     |
| Tong A et al (13) 2013       | F    | 49 ans  | Obstruction nasale                                         | ↑TSH               | Présente                         | IRM + CT-scan | Résection endoscopique                     |
| Song M et al (14) 2014       | H    | 41 ans  | Obstruction nasale                                         | ↑TSH               | Présente                         | IRM + CT-scan | Résection endoscopique                     |
| Nishiike S et al (15) 2014   | H    | 46 ans  | /                                                          | ↑TSH               | Présente                         | IRM + CT-scan | Résection endoscopique                     |
| Sioshansi PC et al (2) 2015  | F    | 13 mois | /                                                          | Normal             | Absente + Canal craniopharyngien | IRM           | /                                          |

(testostérone basse 1.8 ng/mL, nl : 2.49-8.36 ng/mL et FSH basse 0.3 U/L, nl : 1.3-12.4 U/L), une insuffisance somatotrope (IGF1 : 65 µg/L, nl : 94-269 µg/L) ainsi qu'une hyperprolactinémie (prolactine haute : 153.4 µg/L, nl : 4.1-15.2 µg/L). Les valeurs de cortisol matinal (445 nmol/L, nl : 145-619 nmol/L) et d'ACTH (45.9 pg/mL, nl : 3.6-60.5 pg/mL) sont normales, le patient ne présente pas d'insuffisance corticotrope. Concernant la fonction posthypophysaire, la natrémie est normale (Na : 140 mmol/L, nl : 135-145 mmol/L) et le patient ne présente pas de polyurie, polydipsie ou nycturie. Suite à ces découvertes, des traitements hormonaux substitutifs sont mis en place. Dans la suite du bilan, une IRM et un CT-scan de la région hypothalamo-hypophysaire sont effectués.

Au niveau de l'IRM réalisée, différentes anomalies sont objectivées. La selle turcique apparaît fortement élargie, occupée par une formation kystique en continuité avec le 3<sup>ème</sup> ventricule et correspondant au récessus infundibulaire dilaté avec un petit prolongement inférieur dans la paroi nasopharyngée. (Figure 1) Au fond de cette « selle turcique » élargie, apparaît une bandelette tissulaire se rehaussant après l'injection de produit de contraste et correspondant à l'antéhypophyse. La tige pituitaire apparaît dupliquée, étirée et extrêmement amincie. La posthypophyse est mal identifiée, peut-être sous forme d'un petit spot hyperintense T1 à la partie postérieure de la selle turcique. Au niveau de la paroi postéro-supérieure du nasopharynx, est objectivée une protrusion tissulaire strictement médiane de 9 X 8 mm. La partie antérieure de cette masse présente des caractéristiques de signal et de prise de contraste similaires au tissu antéhypophysaire

Figure 1.

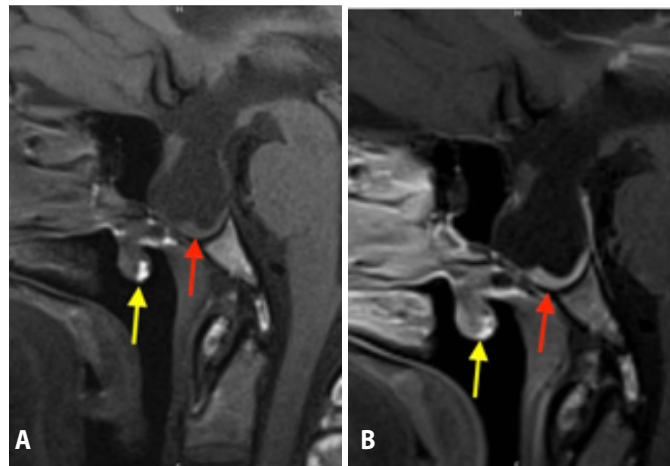


A : IRM en coupe sagittale pondérée T2  
B : IRM en coupe coronale pondérée T2

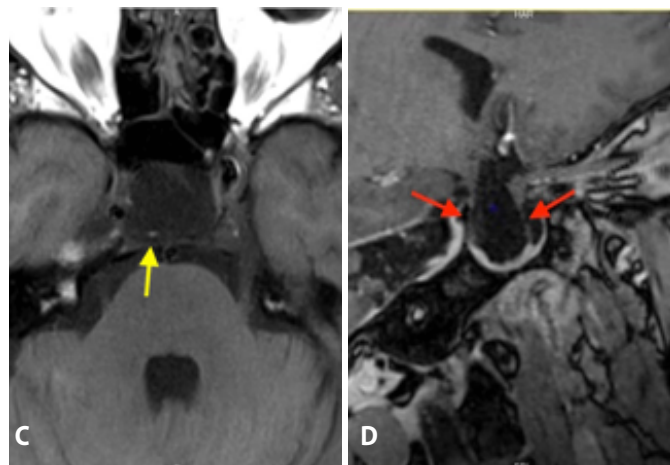
Au niveau de selle turcique élargie, se trouve une formation kystique hyperintense T2 (astérisque rouge) en continuité avec le 3<sup>ème</sup> ventricule (astérisque jaune) correspondant au récessus infundibulaire dilaté et donnant un prolongement inférieur dans la paroi nasopharyngée (flèche rouge).

tapissant le fond de la selle turcique. (Figure 2) La partie postérieure de cette masse en hypersignal T1 se comporte comme du tissu graisseux. (Figure 3) L'IRM conclut donc à une encéphalocèle transsphénoïdale avec élargissement chronique de la selle turcique, compression de l'hypophyse au fond de la selle et duplication de la tige pituitaire. En outre, on observe la présence d'une petite

Figure 2.



Au fond de la selle élargie, présence d'une bandelette tissulaire hypointense T1 et se rehaussant après l'injection de gadolinium et correspondant à l'antéhypophyse (flèche rouge). Au niveau de la paroi postéro-supérieure du nasopharynx, présence d'une protrusion tissulaire médiane avec sa partie antérieure hypointense T1 et rehaussant après l'injection de gadolinium de façon similaire au tissu hypophysaire tapissant le fond de la selle. (flèche jaune).

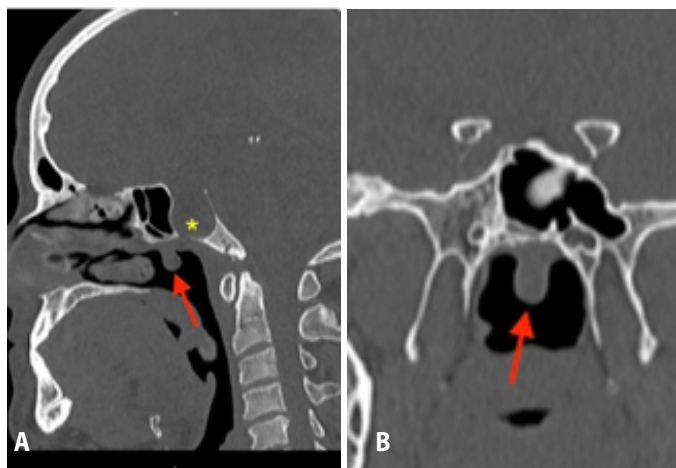


Petite zone hyperintense T1 pouvant correspondre à la posthypophyse (flèche jaune).

Tige pituitaire dupliquée et étirée (flèche rouge).

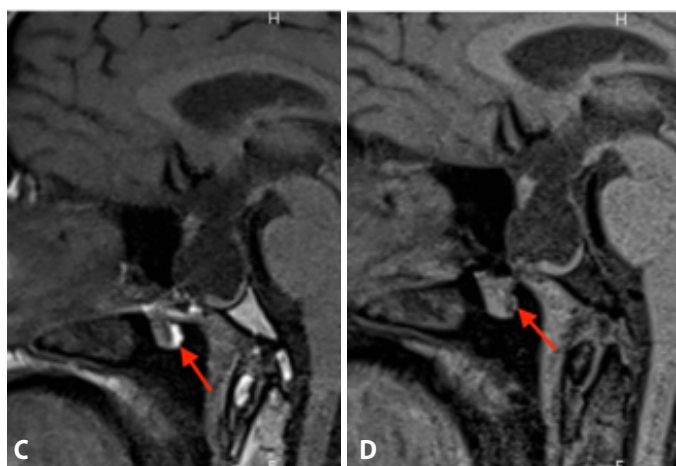
A : IRM en coupe sagittale pondérée T1 sans injection de gadolinium  
B : IRM en coupe sagittale pondérée T1 post injection de gadolinium  
C : IRM en coupe axiale pondérée T1  
D : IRM en coupe coronale angulée pondérée T1

Figure 3.



Elargissement marqué de la selle turcique occupant tout le corps du sphénoïde avec un plancher sellaire affiné et présentant un défaut osseux faisant communiquer la base du crâne et le nasopharynx (astérisque jaune).

Au niveau de la paroi postéro-supérieure du nasopharynx, présence d'une petite masse strictement médiane recouverte de muqueuse pharyngée (flèche rouge).



La partie postérieure de la masse nasopharyngée hyperintense T1 présente une perte de signal en Fat-Sat correspondant à du tissu graisseux. (flèche rouge).

A : CT-scan à blanc en coupe sagittale  
B : CT-scan à blanc en coupe coronale  
C : IRM en coupe sagittale pondérée T1 sans Fat-Sat  
D : IRM en coupe sagittale pondérée T1 post Fat-Sat

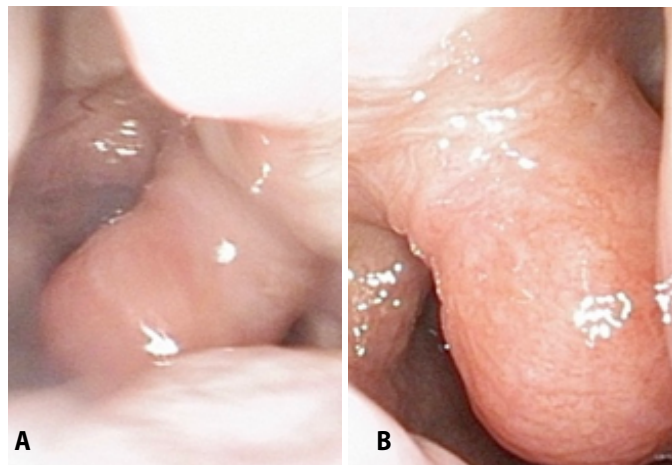
masse nasopharyngée de nature indéterminée, stable, inchangée par rapport à une IRM antérieure réalisée en 2012.

Le CT-scan complémentaire montre une selle turcique élargie occupant tout le corps du sphénoïde. Le plancher sellaire est affiné avec un défaut osseux faisant communiquer la base du crâne et le nasopharynx par lequel passe une petite extension de l'encéphalocèle dans la paroi molle du nasopharynx. Un peu en avant de ce défaut, sur la ligne médiane, se trouve une petite masse

appendue à la paroi postéro-supérieure du nasopharynx et recouverte de muqueuse pharyngée. (Figure 3)

Suite à la découverte de cette masse, un avis ORL est demandé et une fibroscopie nasale est réalisée en consultation. Celle-ci confirme la présence d'une petite masse strictement médiane d'aspect polypoïde, lisse, rosée et bien circonscrite, appendue à la paroi postéro-supérieure du nasopharynx. (Figure 4) À l'anamnèse, le patient n'a aucun symptôme d'obstruction nasale et n'a jamais présenté d'épistaxis anormale.

Figure 4. Masse nasopharyngée médiane en fibroscopie nasale



Petite masse strictement médiane d'aspect polypoïde, lisse, rosée, souple et bien circonscrite, appendue à la paroi postéro-supérieure du nasopharynx.

## DISCUSSION

Nous rapportons le cas d'un patient porteur d'une insuffisance antéhypophysaire secondaire à une malformation globale de l'axe hypothalamo-hypophysaire sous forme d'une encéphalocèle intra-sellaire du 3<sup>ème</sup> ventricule, refoulant le tissu antéhypophysaire dans le fond de la selle turcique, avec duplication et étirement de la tige pituitaire. Le plancher de la selle présente un défaut osseux par lequel passe une petite extension de l'encéphalocèle dans la paroi molle du nasopharynx avec un peu en avant de celle-ci, la présence d'une petite masse pédonculée strictement médiane appendue à la paroi postéro-supérieure du nasopharynx. Étant donné l'aspect à l'imagerie stable au cours du temps, du caractère asymptomatique, non suspect de la masse et de l'insuffisance antéhypophysaire partielle connue depuis l'adolescence, une surveillance par imagerie a été préférée à la biopsie de confirmation, biopsie présentant plus des risques pour le patient.

Concernant les anomalies endocriniennes retrouvées chez ce patient, celui-ci présente une insuffisance somatotrope connue depuis l'adolescence, une insuffisance thyroïdienne et gonadotrope ainsi qu'une hyperprolactinémie. Pour l'hyperprolactinémie, différentes causes doivent être exclues: l'insuffisance rénale chronique par la mesure du



taux de filtration glomérulaire (GFR), la macroprolactine par un test de précipitation au polyéthylène glycol ou des causes pharmacologiques (œstrogènes, neuroleptiques, métoclopramide, antidépresseurs, cimétidine, méthyl dopa, verapamil, ...) (5). Cependant, ces causes donnent rarement des taux de prolactine supérieurs à 100 µg/L (à l'exception de certains neuroleptiques). Chez ce patient, la valeur de GFR est normale (104 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, vn : ≥ 90ml/min/1.73m<sup>2</sup>), il ne prend aucun médicament et une anomalie de la tige pituitaire est clairement démontrée à l'IRM. Il s'agit donc vraisemblablement d'une hyperprolactinémie de déconnexion sur duplication et étirement de la tige pituitaire. L'hyperprolactinémie s'explique par une diminution du tonus hypothalamique dopaminergique inhibiteur. Le tissu antéhypophysaire refoulé au fond de la selle turcique et l'étirement de la tige pituitaire peuvent également expliquer l'insuffisance antéhypophysaire associée. Cependant, la fonction corticotrope et la fonction posthypophysaire semblent préservées.

Concernant le diagnostic différentiel des masses nasopharyngées, il comprend principalement trois catégories de lésions : les masses bénignes, malignes et les lésions congénitales. Les tumeurs malignes comprennent essentiellement le carcinome épidermoïde kératinisant et non kératinisant, le carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT) et le lymphome non Hodgkinien qui sont plus fréquents chez l'adulte et le rhabdomyosarcome qui est rare et plus fréquent chez l'enfant (2,6). Dans ce cas, l'âge du patient aurait tendance à suggérer une nature néoplasique en première hypothèse mais le contexte clinique, l'aspect macroscopique, l'absence d'envahissement des tissus voisins, les caractéristiques radiologiques de la lésion et son aspect stable dans le temps permettent d'écarter ce diagnostic.

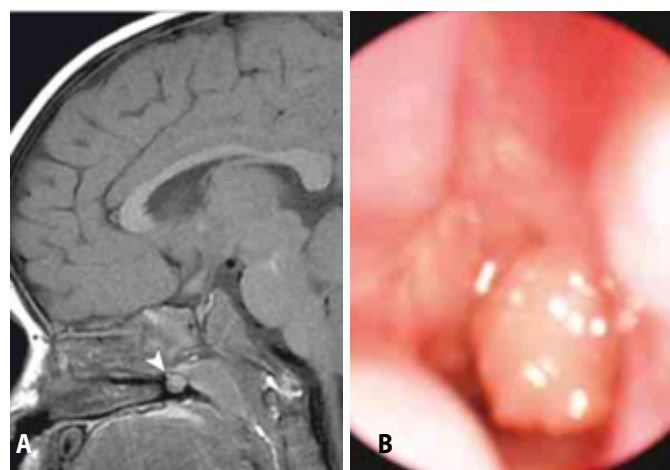
Les masses bénignes comprennent principalement le polype nasal et le papillome inversé qui sont plus fréquents chez l'adulte ainsi que l'hypertrophie des végétations adénoïdes, le polype antrochoanal et le fibrome nasopharyngien qui sont plus fréquents chez l'enfant et l'adolescent. L'hypertrophie des végétations adénoïdes est de loin l'étiologie de masse nasopharyngée la plus fréquente. Cependant, l'aspect macroscopique, les caractéristiques iconographiques et l'âge du patient rendent cette hypothèse très peu probable. Le fibrome nasopharyngien est la tumeur bénigne la plus fréquente du nasopharynx, surtout chez les adolescents. Le polype antrochoanal est généralement unilatéral et prend naissance dans le sinus maxillaire. Les polypes nasaux sont le plus souvent bilatéraux (2,6). Chez notre patient, la topographie strictement médiane de la masse nasopharyngée et l'association à une malformation hypothalamo-hypophysaire oriente le diagnostic vers une origine congénitale.

Les lésions congénitales comprennent principalement le kyste de la poche de Rathke et le kyste de Thornwald, le tissu hypophysaire ectopique nasopharyngé, le kyste dermoïde, le tératome, l'encéphalocèle, le craniopharyngiome, les hémangiomes, les hamartomes et le gliome nasal (2,6).

Le kyste de Thornwald est une lésion kystique arrondie strictement médiane située dans la paroi postérieure du nasopharynx et correspond à un reliquat embryologique dérivé de la notochorde. Le kyste de la poche de Rathke est un kyste liquidien pouvant être observé n'importe où sur le chemin migratoire de la poche de Rathke, du nasopharynx à l'hypophyse (2,6). Le kyste dermoïde est une inclusion épithéliale bénigne, avasculaire, présentant un signal graisseux et ayant généralement un signal hyperintense sur les séquences T1 et T2 à l'IRM (7). La nature solide et la prise de contraste de la lésion de notre patient éliminent ces diagnostics. Le tératome multitissulaire et le craniopharyngiome contiennent habituellement des calcifications. Un hamartome est une masse dérivée du tissu local, souvent polypôïde et pouvant s'accompagner d'une érosion osseuse. Les hémangiomes sont extrêmement rares.

Dans ce cas, l'hypothèse du tissu hypophysaire ectopique nasopharyngé peut être évoquée sur base de différents critères. Premièrement, à l'IRM, la masse présente des caractéristiques de signal et de prise de contraste similaires au tissu antéhypophysaire tapissant le fond de la selle turcique. Cependant, la partie postérieure de cette masse présente un hypersignal T1 et se comporte comme du tissu graisseux et non comme du tissu hypophysaire. Deuxièmement, différents cas de tissu hypophysaire ectopique nasopharyngé ont été décrits dans la littérature médicale. En 2015, Sioshansi *et al* (2) décrivent le cas d'une petite fille de 11 mois présentant une masse nasopharyngée pour laquelle ils évoquent le tissu hypophysaire ectopique nasopharyngé comme hypothèse diagnostique. Les résultats d'imagerie et l'aspect morphologique de la masse à la fibroscopie nasale se rapprochent de ceux du cas présenté dans ce travail. (Figure 5) En 2012, Rabelink *et al* (3) décrivent le cas d'une femme de 38 ans avec une masse nasopharyngée

Figure 5.



Masse nasopharyngée de 5 mm (tête de flèche) chez une petite fille de 11 mois.

Masse nasopharyngée pédonculée appendue à la paroi postérieure du nasopharynx

A : IRM en coupe sagittale pondérée T1 sans injection de gadolinium

B : Masse nasopharyngée en fibroscopie nasale

Sioshansi PC, Vezina G, Yaun AL, et al. Considering the Ectopic Pituitary Gland in Evaluation of the Nasopharyngeal Mass. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Jul; 141(7):649-53.

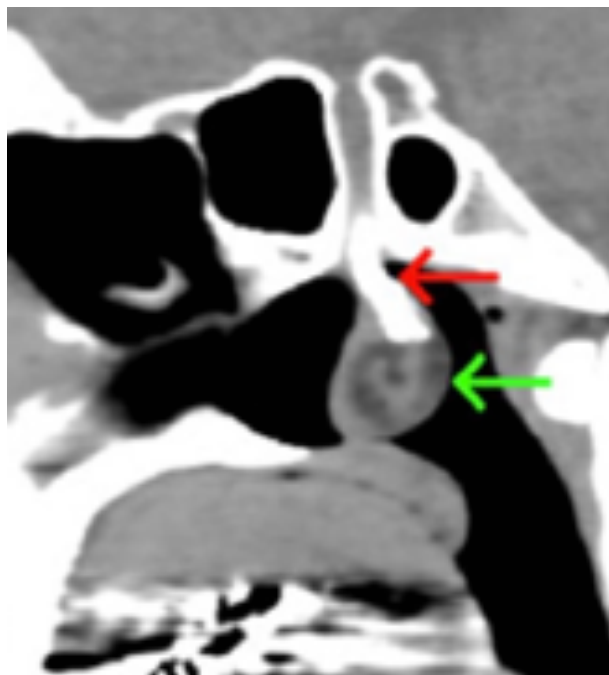


compatible avec une méningo-hypophyso-encéphalocèle transsphénoïdale. (Figure 6)

Différents cas d'adénomes hypophysaires ectopiques nasopharyngés avec hypophyse intrasellaire normale ont également été décrits et confirmés par biopsie. Les cas décrits dans la littérature peuvent être comparés à celui-ci à différents niveaux (Tableau 1). Un premier point de comparaison possible est la présence ou non d'une hypophyse intrasellaire normale associée. Tous les cas d'adénomes hypophysaires ectopiques s'accompagnent d'une hypophyse intrasellaire normale. Dans notre cas, le patient présente du tissu hypophysaire en position eutopique mais refoulé par une encéphalocèle du 3<sup>ème</sup> ventricule et associé à une anomalie de la tige pituitaire.

Deuxièmement, le tissu hypophysaire ectopique peut fonctionner normalement ou avoir un caractère sécréteur anormal. Par exemple, quatre cas d'adénomes hypophysaires ectopiques nasopharyngés sécréteurs de TSH ont été retrouvés dans la littérature.

Figure 6.



Masse nasopharyngée compatible avec une méningo-hypophyso-encéphalocèle transsphénoïdale nasopharyngée chez une femme de 38 ans.

A : CT-scan en coupe sagittale sans produit de contraste.

Rabelink NM, Lips P, Castelijns JA. Be careful .... She has a pituitary gland in her nose. *Pituitary*. 2012 Dec; 15 Suppl 1:S46-8.

Enfin, la prise en charge diagnostique et thérapeutique varie également. Tous les cas décrits ont eu au moins une IRM dans la mise au point. Tous les cas d'adénomes hypophysaires ectopiques ont bénéficié d'une biopsie et/ou d'une résection et ont donc été confirmés histologiquement. Dans ce cas, ainsi que dans les cas présentés par Sioshansi *et al* (2) et Rabelink *et al* (3), vu

les anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire déjà existantes, de l'aspect bénin, asymptomatique et stable au cours du temps de la masse nasopharyngée et du risque lié à la biopsie, une observation par imagerie a été préférée. Sans biopsie, le tissu hypophysaire ectopique reste cependant une simple hypothèse dans ces cas.

La présence de tissu antéhypophysaire au niveau de la paroi du nasopharynx a été démontrée dans plusieurs études et trouve son origine dans le développement embryologique de l'hypophyse (1).

L'hypophyse est constituée de deux structures différentes, l'adénohypophyse et la posthypophyse. L'adénohypophyse provient du stomodeum, qui est la cavité buccale primitive et la neurohypophyse provient du diencephale. L'organogenèse pituitaire commence à la 4<sup>ème</sup> semaine du développement fœtal par un épaississement des cellules ectodermiques du toit du stomodeum formant la placode hypophysaire. Une évagination ascendante de celle-ci donne la poche de Rathke. En parallèle, une évagination descendante du neur ectoderme diencephalique donne la tige infundibulaire et la pars nervosa. Ces deux évaginations se placent en regard l'une de l'autre et vers la 5<sup>ème</sup> semaine, une connexion entre la poche de Rathke et l'infundibulum s'établit. Lors de la 6<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> semaine, la base du crâne et l'os sphénoïde se développent et la connexion entre le stomodeum et la poche de Rathke se ferme. Au niveau de la poche de Rathke, les cellules de la partie antérieure prolifèrent et forment la pars distalis. Les cellules de la partie postérieure ne prolifèrent pas et donnent la pars intermedia. Enfin, une extension autour de la tige infundibulaire forme la pars tuberalis (8) (Figure 7). Le tissu hypophysaire ectopique nasopharyngé prend donc son origine au niveau de reliquats embryonnaires dérivés de la poche de Rathke (1).

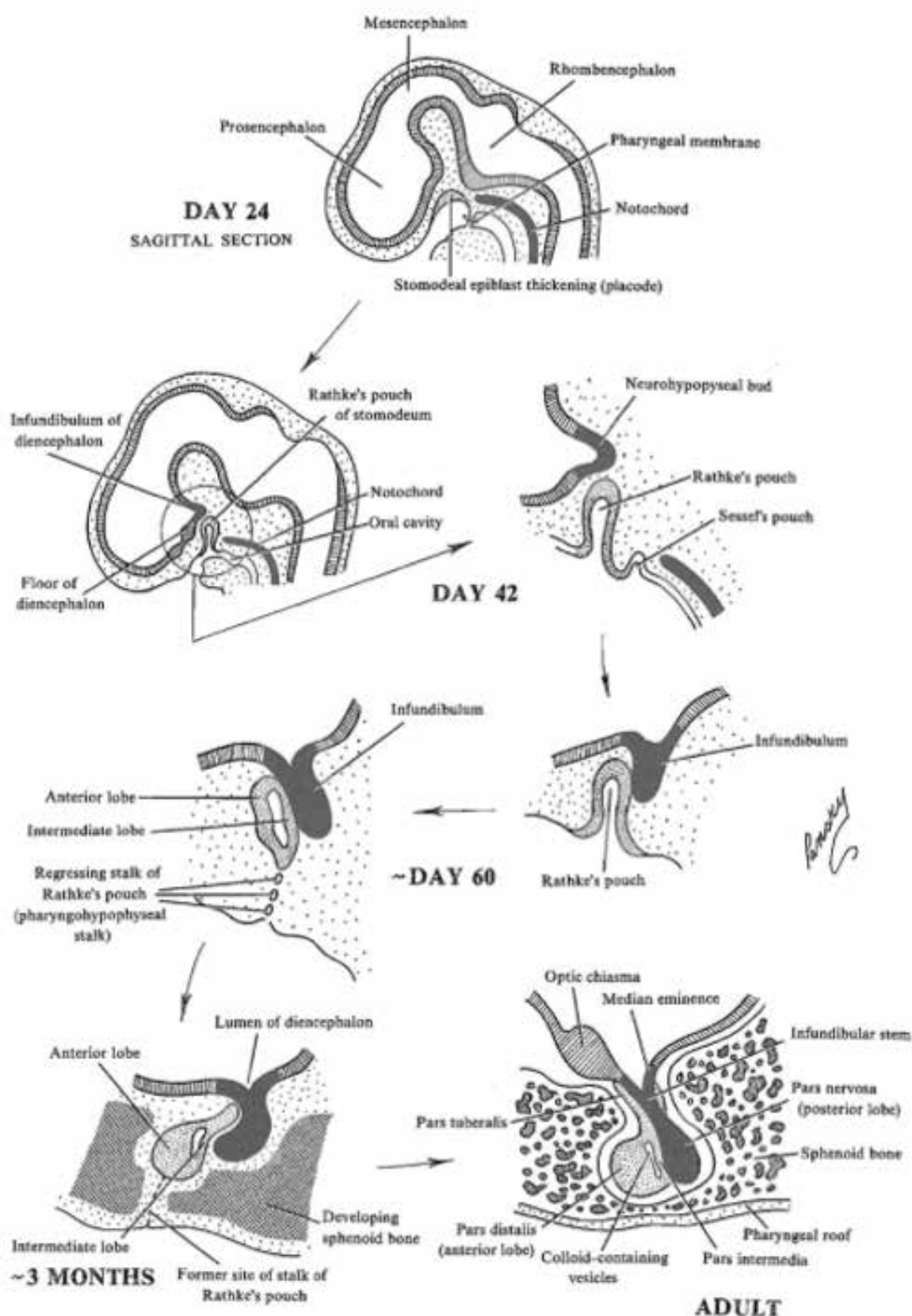
## CONCLUSION

Pour un oto-rhino-laryngologiste, la découverte d'une masse nasopharyngée médiane évoque un large diagnostic différentiel. Parmi celui-ci, le tissu hypophysaire ectopique doit, malgré sa rareté, être évoqué.

De ce fait, la réalisation d'une biopsie en cas de découverte d'une masse nasopharyngée strictement médiane doit être prudente étant donné la possibilité d'une anomalie congénitale de l'axe hypothalamo-hypophysaire et donc le risque d'entraîner ou d'aggraver un hypopituitarisme et le risque éventuel de fistule de LCR. Préalablement à ce geste, il est indispensable de rechercher d'éventuelles anomalies hormonales hypophysaires et de réaliser une imagerie de la base du crâne.

La technique d'imagerie de référence pour le diagnostic de ce type de malformation est l'IRM. Le CT-scan est également important pour l'étude des structures osseuses de la base du crâne et la détection d'anomalies osseuses associées.

Figure 7. Développement embryonnaire de l'hypophyse



Le développement embryonnaire de la glande hypophysaire débute à la 4<sup>ème</sup> semaine de gestation et se compose de différentes étapes. L'hypophyse possède deux origines distinctes : l'ectoderme du stomodeum et le neur ectoderme du diencephale.

Pansky B. The Hypophysis (pituitary Gland): Glandular Primordium. In : *Review of medical embryology*, 176, 1982.

<https://discovery.lifemapsc.com/library/review-of-medical-embryology/chapter-176-the-hypophysis-pituitary-gland-glandular-primordium>

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- La découverte d'une masse nasopharyngée doit évoquer un large diagnostic différentiel dont la possibilité d'une anomalie de l'axe hypothalamo-hypophysaire.
- La biopsie doit toujours être précédée d'un bilan hormonal hypophysaire et d'une imagerie de la base du crâne.
- La technique d'imagerie de référence pour l'étude des malformations de l'axe hypothalamo-hypophysaire et le diagnostic différentiel des masses nasopharyngées est l'IRM.

## RÉFÉRENCES

1. Noronha BE, Panda NK, Mann SB *et al.* Incidence of pharyngeal hypophysis in neonates a histologic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001 Apr;110(4):364-8.
2. Sioshansi PC, Vezina G, Yaun AL, *et al.* Considering the Ectopic Pituitary Gland in Evaluation of the Nasopharyngeal Mass. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Jul; 141(7):649-53.
3. Rabelink NM, Lips P, Castelijns JA. Be careful.... She has a pituitary gland in her nose. *Pituitary.* 2012 Dec; 15 Suppl 1:S46-8.
4. Wu X, Wen M. CT finding of ectopic pituitary adenoma: Case report and review of literature. *Head Neck.* 2015 Oct; 37(10):E120-4.
5. Snyder P. Clinical manifestations and evaluation of hyperprolactinemia. On : *Uptodate.* Oct 2017. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-evaluation-of-hyperprolactinemia>
6. Duarte VM, Liu YF, Shapiro N. Uncommon Presentation of a Benign Nasopharyngeal Mass in an Adolescent: Comprehensive Review of Pediatric Nasopharyngeal Masses. *Case Rep Pediatr.* 2013; 2013: 816409.
7. Wagner MW, Haileselassie B, Kannan S *et al.* Oro-pharyngeal dermoid cyst in an infant with intermittent airway obstruction. A case report. *Neuroradiol J.* 2014 Oct;27(5):627-31.
8. Dorton AM. The Pituitary Gland : Embryology, Physiology, and Pathophysiology. *Neonatal Network.* 2000 Mar; 19(2):9-17.
9. Collie RB, Collie MJ. Extracranial thyroid-stimulating hormone-secreting ectopic pituitary adenoma of the nasopharynx. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2005 Sep; 133(3):453-4.
10. Alexander AA, Niktash N, Kardon DE *et al.* Ectopic nasopharyngeal pituitary adenoma resected with endoscopic technique. *Ear Nose Throat J.* 2008 Jul; 87(7):E8-10.
11. Ali R, Noma U, Jansen M *et al.* Ectopic pituitary adenoma presenting as midline nasopharyngeal mass. *Irish J Med Sci.* 2010 Dec; 179(4):593-5.
12. Erdogan N, Sarsilmaz A, Boyraz EI, *et al.* Ectopic pituitary adenoma presenting as a nasopharyngeal mass: CT and MRI findings. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012 May; 114(4):414-6.
13. Tong A, Xia W, Qi F *et al.* Hyperthyroidism Caused by an Ectopic Thyrotropin-Secreting Tumor of the Nasopharynx: A Case Report and Review of the Literature. *Thyroid.* 2013 Sep; 23(9):1172-7.
14. Song M, Wang H, Song L *et al.* Ectopic TSH-secreting pituitary tumor: a case report and review of prior cases. *BMC Cancer.* 2014; 14: 544.
15. Nishiike S, Tatsumi KI, Shikina T. Thyroid-stimulating hormone-secreting ectopic pituitary adenoma of the nasopharynx. *Auris Nasus Larynx.* 2014 Dec; 41(6):586-8.

Conflits d'intérêt : aucun

## AFFILIATIONS

1. CHU UCL Namur site Godinne, Service d'oto-rhino-laryngologie, B-5530 Yvoir
2. Centre hospitalier de Wallonie picarde (CHWAPI), Service de Radiologie, B-7500 Tournai
3. Centre hospitalier de Wallonie picarde (CHWAPI), Service d'oto-rhino-laryngologie, B-7500 Tournai

## CORRESPONDANCE

Dr. LARA DELCOUR

CHU UCL Namur site Godinne  
Service d'oto-rhino-laryngologie  
rue docteur Gaston Therasse 1  
B-5530 Yvoir  
[Lara.delcour@student.uclouvain.be](mailto:Lara.delcour@student.uclouvain.be)

# Une rhabdomyolyse d'origine peu commune : la pneumonie à *Mycoplasma pneumoniae*

Laurent Truffaut<sup>1</sup>, Caroline Vincent<sup>1</sup>, Yves Coyette<sup>2</sup>, Pierre Hanotier<sup>2</sup>

## An uncommon rhabdomyolysis: a case report on a *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia

We have herein reported on the case of a 97-year-old patient suffering from hypoxemic pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae*, complicated by severe rhabdomyolysis. The diagnosis was based on the clinical picture associated with an equivocal serology, after excluding other obvious rhabdomyolysis-based etiologies. The clinical and biological progression proved to be rapidly favorable following targeted antibiotic therapy. After clarifying the unusual rhabdomyolysis etiology within a Geriatric Unit, we have further insisted on both the search and treatment of atypical bacteria when the clinical and radiological presentations point towards these conditions.

### KEY WORDS

Rhabdomyolysis, atypical bacterial infection, *Mycoplasma pneumoniae*, pneumonia

Nous rapportons le cas d'une patiente de 97 ans atteinte d'une pneumonie hypoxémisante à *Mycoplasma pneumoniae* compliquée d'une rhabdomyolyse majeure. Le diagnostic est basé sur le tableau clinique associé à la sérologie en ayant exclu les autres étiologies évidentes de rhabdomyolyse. L'évolution clinique et biologique est rapidement favorable après une antibiothérapie ciblée. Nous rapportons une étiologie peu commune de rhabdomyolyse dans une unité de Gériatrie et motivons à rechercher et traiter les bactéries atypiques quand le tableau clinique et radiologique l'évoque.

### Que savons-nous à ce propos ?

L'infection à *Mycoplasma pneumoniae* est ubiquitaire, sporadique et décrite dans toutes les tranches d'âge. L'évolution est le plus souvent favorable sans traitement.

### Que nous apporte cet article ?

Nous rapportons une étiologie peu commune de rhabdomyolyse d'origine infectieuse dans le cadre d'une pneumonie à *Mycoplasma pneumoniae* chez une patiente de 97 ans suivie d'une évolution favorable avec une antibiothérapie ciblée.

### What is already known about the topic?

*Mycoplasma pneumoniae* infection is ubiquitous, sporadic, and described across all age groups. Progression is mostly favorable, even without treatment.

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

We have reported on an uncommon etiology of infectious rhabdomyolysis in the context of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia observed in a 97-year-old patient, with a favorable course after initiating targeted antibiotic therapy.

## INTRODUCTION

La pneumonie communautaire est une cause fréquente d'hospitalisation et est grevée d'un taux élevé de mortalité, surtout dans la population gériatrique. La pneumonie aiguë communautaire est considérée comme étant la 1<sup>ère</sup> cause de décès par infection dans les pays occidentaux (1). La rhabdomyolyse est également une pathologie souvent rencontrée dans les unités de soins comme la gériatrie. Elle est souvent d'origine traumatique mais peut parfois cacher d'autres mécanismes pathologiques. Il n'est pas rare qu'elle cause une insuffisance rénale prolongeant l'hospitalisation.

## CAS CLINIQUE

Nous rapportons la situation d'une patiente de 97 ans admise aux Urgences pour dyspnée en évolution depuis 3 jours. La patiente vit en maison de repos depuis plusieurs années. Comme antécédents nous retrouvons une cardiopathie ischémique, une hypertension artérielle, une fibrillation auriculaire pour laquelle il n'y a pas d'anticoagulation, un



bloc auriculo ventriculaire du premier degré, un bloc de branche gauche complet, une cécité complète d'étiologie indéterminée (notion d'un glaucome) et une hypothyroïdie substituée. Ajoutons à cela une thrombopénie induite à l'héparine et des troubles cognitifs modérés. Comme antécédents chirurgicaux, la mise en place d'une prothèse totale de hanche pour une fracture, une cholécystectomie, une appendicectomie, une cure de cataracte bilatérale et une hystérectomie totale. L'impressionnante liste de médicaments comprend du Trazolan® 50 mg, 1x/jour ; Sipralexa® 10 mg, 1x/jour ; Zolpidem 10 mg, 1x/jour ; Lasix® 30mg, 2x/semaine ; Tenormin® 25 mg, 1x/jour ; Clopidogrel 75 mg, 1x/jour ; Coruno® (retard) 16 mg, 1x/jour ; Amlor® 5 mg, 1x/jour ; Dafalgan® 1000 mg, 2x/jour ; L-Thyroxine® 75 mcg, 1x/jour ; Omeprazol Teva® 40 mg, 1x/jour ; Cetirizine 10 mg, 1x/jour ; Sulfate de quinine 1x/jour. La patiente est désorientée dans le temps et l'espace et tient des propos incohérents suggérant un délirium et rendant l'anamnèse peu contributive. L'équipe soignante de la maison de repos nous apprend qu'elle ne s'est pas plainte de douleurs thoraciques ou de nausées et qu'elle n'a pas fait de fièvre. Elle est plus apathique et mange moins bien qu'à l'habitude. Ses propos sont habituellement cohérents. À l'admission, elle est apyrétique, normotendue et légèrement tachycarde à 110 bpm, irréguliers. La saturation au repos est de 82% à l'air ambiant. Un petit débit d'oxygène (2 L/min) permet de retrouver une saturation à 95%. La patiente est cliniquement déshydratée avec des muqueuses sèches, une hypotonie oculaire et un pli cutané paresseux. Il n'y pas d'œdème, les veines jugulaires sont plates. L'auscultation cardiorespiratoire est banale. Une éruption maculeuse et prurigineuse prend le dos, le torse, les membres inférieurs mais épargne la face. Nous apprenons par le personnel de maison de repos que l'éruption est présente depuis une dizaine de jours. Le reste de l'examen est sans particularité. La biologie d'admission est inflammatoire avec une CRP à 14 mg/dL et une leucocytose neutrophile (16 000/uL). La fonction rénale est légèrement dégradée avec une créatinine à 1,1 mg/dL. Les CPK sont légèrement élevées à 320 U/L. La TSH est dans les normes. Pour le reste, la biologie est non relevante. L'ECG retrouve la fibrillation auriculaire connue évoluant à 111 bpm, le bloc de branche gauche complet connu, sans autre nouvelle modification en comparaison aux ECG précédents. La radiographie de thorax est anormale avec des infiltrats bilatéraux prédominants à droite. Il n'y a pas d'épanchement pleural. Une antibiothérapie empirique (Amoxycilline-clavulanate) est initiée après avoir prélevé du sang et des urines en vue de cultures. Une hydratation intraveineuse par NaCl 0.9% est instaurée à raison d'un litre et demi par 24h. La patiente est ensuite hospitalisée dans une unité de Gériatrie. Il n'y a pas d'expectoration permettant une culture. L'éruption que présente la patiente a initialement été traitée comme une gale sans argument fort. Une application unique de perméthrine (Zalvor®) a été réalisée le lendemain de l'admission. Face à une pneumonie bilatérale, sévère et hypoxémiante, un macrolide (Clarithromycine) est introduit au 2<sup>ème</sup> jour afin de couvrir les germes atypiques. La fragilité de la patiente et la suspicion de fausse route ont motivé à poursuivre

une bithérapie ciblant les pathogènes plus communs. Au 3<sup>ème</sup> jour, la biologie de contrôle de la patiente montre une élévation inattendue des enzymes musculaires (Créatine Kinase à 11 000 U/L). Les troponines T hs sont dosées à 105 pg/mL. L'examen clinique est peu changé, si ce n'est l'apparition de quelques crépitations fins dans le champ pulmonaire gauche et de quelques ronchis mobilisables. Il n'y a aucune plainte myalgique. La gazométrie réalisée sous oxygène est compatible avec une alcalose respiratoire (pH 7,50 et pCO<sub>2</sub> à 25 mmHg) et une hypoxémie (pO<sub>2</sub> 62 mmHg). Une échographie cardiaque obtenue le lendemain de l'admission montre une fonction gauche préservée avec des signes d'insuffisance diastolique, une oreillette gauche dilatée et une hypertension pulmonaire modérée. La recherche d'antigène *Influenza* sur une aspiration nasopharyngée est négative. Les sérologies IgM anti *Mycoplasma Pneumoniae* sont positives, les IgG négatives. Finalement l'évolution est satisfaisante après 5 jours de macrolide associé à 7 jours d'amoxyc-clavulanate. Les enzymes musculaires ont rapidement diminué sans répercussion rénale. L'auscultation s'est normalisée. L'éruption s'est estompée. L'oxygène est sevré après 6 jours. La patiente sort vers sa maison de repos au 11<sup>ème</sup> jour. Nous n'avons malheureusement pas pu réaliser les contrôles de sérologie objectivant une séroconversion. En effet, la patiente décèdera trois semaines après l'hospitalisation d'une nouvelle infection respiratoire.

## DISCUSSION

Nous rapportons une rhabdomyolyse majeure dans un contexte d'infection aiguë à *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) chez une patiente âgée de 97 ans. Nous ne retrouvons pas d'iatrogénie médicamenteuse ancienne ou nouvelle. Raisonnablement nous excluons les causes évidentes de rhabdomyolyse comme une hyperthermie, une intoxication ou une origine endocrinienne. Il n'y pas eu de chute ou d'autre traumatisme. D'autres virus tels que CMV, EBV et HIV ne sont pas recherchés chez une patiente de 97 ans avec un tableau de pneumonie. L'antigène urinaire du *Legionella* n'a pas été recherché. Les hormones thyroïdiennes sont normodosées. Il n'y a eu, à aucun moment, un statut hémodynamique ou hypoxique expliquant une telle rhabdomyolyse. La faible élévation des troponines nous permet d'écarter une origine cardiaque. Finalement les sérologies anti *M. pneumoniae* évoquent une infection récente. L'évolution clinique et biologique rapidement satisfaisante sous antibiothérapie ciblée sans autre étiologie évidente nous a fait évoquer une rhabdomyolyse d'origine infectieuse secondaire au *M. pneumoniae*.

Nous soulevons le caractère asymptomatique de la rhabdomyolyse que présente notre patiente. En effet, il n'y a jamais eu de plainte myalgique exprimée ou provoquée chez la patiente. Cela suggère que cette complication pourrait être sous diagnostiquée et donc sous-estimée.

Nous attirons également l'attention des lecteurs sur l'âge très avancé de la patiente. Premièrement, bien que cela soit décrit dans toutes les tranches d'âge, le *M. pneumoniae* est



rarement mis en cause comme agent étiologique d'une pneumonie dans un service de Gériatrie. La rhabdomyolyse y étant associée souligne à nouveau le caractère atypique de cette présentation. Deuxièmement, le *M. pneumoniae* implique une morbidité et une mortalité plus importante que chez des patients plus jeunes ainsi qu'un impact majeur sur l'autonomie résiduelle de la patiente.

## LITTÉRATURE

Les mycoplasmes sont des bactéries atypiques dont les caractéristiques principales sont leur petite taille (0,3 µm) et l'absence de paroi cellulaire, ce qui les rend résistants aux antibiotiques actifs contre cette dernière (pénicilline, céphalosporine). Le *M. pneumoniae* est principalement responsable d'infections de l'arbre respiratoire par inhalation d'aérosol à tout âge, mais surtout chez les patients âgés de 5 à 20 ans. La période d'incubation est d'environ deux à trois semaines après exposition (2). Les infections à *M. pneumoniae* sont présentes dans le monde entier sans spécificité géographique. Des cas sporadiques sont enregistrés toute l'année, cependant des épidémies familiales sont fréquentes (2,3). En 2000, il a été estimé que 20% des pneumonies aiguës communautaires sont dues au *M. pneumoniae* (4).

Les principaux symptômes développés lors d'une infection à *M. pneumoniae* sont une combinaison de fièvre, céphalées et toux avec expectorations blanches, et persistent plus longtemps que lors des infections virales. De même que pour les autres pneumonies atypiques, l'auscultation pulmonaire peut s'avérer normale malgré des images radiographiques pathologiques évoquant des infiltrats interstitiels ou réticulonodulaires bilatéraux. Un épanchement pleural s'observe dans 20% des cas (3).

Les infections à *M. pneumoniae* peuvent plus fréquemment se compliquer d'anomalies extrapulmonaires que les autres infections pulmonaires bactériennes. En effet, dans un contexte d'infection respiratoire, des anomalies dermatologiques, cardiaques, neurologiques, musculo-squelettiques, hématologiques, gastro-intestinales et rénales doivent mener à la recherche d'un germe atypique, dont le plus fréquent est le mycoplasme (5). Dans les manifestations musculo-squelettiques, des myalgies ont été décrites lors de pneumonies à virus *Influenza*, et des rhabdomyolyses ont plus rarement été identifiées secondairement à des pneumonies à *Legionella* (5).

Il n'y a pas de critère radiographique, clinique ou biologique qui permette un diagnostic certain de pneumonie à *M. pneumoniae* en regard des autres atypiques. Cependant, dans le cas d'une infection à *M. pneumoniae*, une apparition plus progressive des symptômes est observée ainsi qu'une atteinte multi-systémique accompagnée d'un nombre normal de globules blancs. Le GOLD standard est la sérologie. Elle est définie positive par une élévation du taux d'anticorps (ou une diminution dans les présentations plus tardives) à plus de quatre fois. Les Ig M s'élèvent plus précocement que les Ig G, à savoir à 7 à 9 jours du début de l'injection. Le pic est situé à trois ou quatre semaines. La méthode de recherche utilisée chez notre patiente

est la chimiluminescence. Les autres tests diagnostiques souffrent d'un manque de sensibilité et de spécificité (agglutines froides, antigénémie, culture,...). La PCR est le test diagnostique de confirmation de choix mais reste peu réalisée en pratique (2).

La pneumonie à *M. pneumoniae* est d'évolution spontanément favorable et est rarement menaçante pour la vie du patient. Un traitement antibiotique à base de macrolide pendant 5 jours peut être envisagé afin de réduire la durée de l'infection et de diminuer la toux. Des tétracyclines ou des quinolones peuvent également être utilisées avec une durée de traitement plus longue (7 à 14 jours) (2). L'impact de ce traitement sur les manifestations extrapulmonaires n'est, à ce jour, pas démontré (3).

La rhabdomyolyse est une destruction des cellules musculaires striées, provoquant la libération du contenu des myocytes dans la circulation sanguine (6). En cas de rhabdomyolyse, le taux de créatine kinase (CK) est élevé et peut être associé à des douleurs musculaires ainsi qu'à une myoglobulinurie (6,7). Les étiologies sont variées. Le tableau 1 les répertorie en causes traumatiques et non traumatiques. Le tableau 2 répertorie les différents cas rapportés de rhabdomyolyses infectieuses à Mycoplasme. Les autres cas de rhabdomyolyses dans un contexte pneumonique peuvent également se voir avec *Influenza*, la *Legionellose* et le *streptocoque pneumoniae*. Il existe très peu de données concernant leur prévalence et leurs caractéristiques et ce malgré la fréquence élevée de pneumonies répertoriées (5). Une observation faite est un taux relativement élevé de CK comme retrouvé chez notre patiente.

Des éruptions maculeuses ou vésiculaires ainsi que des

Tableau 1. Causes de rhabdomyolyse (18)

### TRAUMATIQUE OU COMPRESSIVE

- o Polytraumatisé
- o Crush syndrome
- o Chirurgie orthopédique ou vasculaire
- o Coma
- o Immobilisation/séjour au sol

### NON TRAUMATIQUE

- o Exercice physique intense
- o Hyperthermie exogène/environnementale
- o Epilepsie
- o Etat hyperkinétique
- o Trait drépanocytaire
- o Myopathie métabolique, mitochondriale ou inflammatoire
- o Hyperthermie maligne
- o Syndrome malin des neuroleptiques
- o Alcoolisme
- o Iatrogénie, intoxication, drogues
- o Infections
- o Anomalies électrolytiques (hypokaliémie, hypophosphorémie, hypocalcémie,...)
- o Maladie endocrinologique (hypothyroïdie,...)
- o Autres/divers

**Tableau 2. Caractéristiques des cas de rhabdomyolyse associés à une infection à *M. pneumoniae* rapportés dans la littérature.**

| Ref. | Sexe/<br>Age | Syndrome<br>respiratoire    | Manifestation<br>extrapulmonaire                                                             | Outils diagnostic                                                            | Niveau CK<br>(U/L)   | Thérapie                                                                                    | Complications /<br>Résultat                                                                                                 |
|------|--------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (8)  | F/28         | Pneumonie                   | Rhabdomyolyse,<br>Myélite transverse,<br>polyneuropathies,<br>neuropathie optique            | <i>M. pneumoniae</i> ,<br>dosage des Ac.                                     | >40 000              | Méthylprednisolone                                                                          | Aucune / bon                                                                                                                |
| (9)  | M/60         | Aucun                       | Rhabdomyolyse,<br>complications du SNC,<br>mutisme acinétique,<br>hémiparésie gauche         | <i>M. pneumoniae</i> ,<br>dosage des Ac.                                     | 2 900                | Ventilation assistée,<br>hémodialyse                                                        | Insuffisance<br>rénale,<br>décompensation<br>respiratoire due<br>à une faiblesse<br>musculaire / bon                        |
| (4)  | F/15         | Pneumonie                   | Rhabdomyolyse                                                                                | <i>M. pneumoniae</i> ,<br>dosage des Ac.,<br>PCR, culture<br>d'expectoration | 1 074 240            | Antibiotiques, fluides<br>intraveineux                                                      | Insuffisance<br>rénale / Bon                                                                                                |
| (10) | M/55         | Pneumonie                   | Rhabdomyolyse,<br>syndrome de Stevens-<br>Johnson, pancréatite,<br>anémie, arthrite réactive | <i>M. pneumoniae</i> ,<br>dosage des Ac., PCR                                | 792                  | Ventilation assistée,<br>antibiotiques,<br>hémofiltration,<br>transplantation<br>pulmonaire | Insuffisance<br>rénale,<br>pneumonie<br>nécrosante,<br>hémorragie<br>intrapulmonaire<br>post-<br>transplantation /<br>Décès |
| (11) | M/4          | Pneumonie                   | Rhabdomyolyse                                                                                | <i>M. pneumoniae</i> ,<br>dosage des Ac.                                     | 142 459              | Ventilation assistée,<br>antibiotique, fluides<br>intraveineux                              | Décompensation<br>respiratoire / Bon                                                                                        |
| (12) | F/25         | Pneumonie<br>interstitielle | Rhabdomyolyse,<br>syndrome de Guillain-<br>Barré                                             | <i>M. pneumoniae</i> ,<br>dosage des Ac.                                     | 77 700               | Antibiotiques,<br>Ventilation assistée,<br>dialyse péritonéale                              | Insuffisance<br>rénale,<br>décompensation<br>respiratoire / Bon                                                             |
| (13) | M/4          | Aucun                       | Rhabdomyolyse, myélite<br>transverse                                                         | <i>M. pneumoniae</i> ,<br>dosage des Ac.                                     | 15 855               | Ig en IV, fluides en<br>IV, alcanisation et<br>mannitol                                     | Aucun / Bon                                                                                                                 |
| (7)  | M/37         | Pneumonie                   | Rhabdomyolyse                                                                                | <i>M. pneumoniae</i> ,<br>dosage des Ac.                                     | 14 220               | Antibiotiques, fluides<br>en IV                                                             | Insuffisance<br>rénale / Bon                                                                                                |
| (14) | F/25         | Pneumonie                   | Rhabdomyolyse                                                                                | Sérologie IgM Elisa                                                          | 51 226               | Méthylprednisolone (1<br>mg/kg), antibiotique<br>(macrolide)                                | Parésie / Bon                                                                                                               |
| (15) | F/7          | Pneumonie                   | Rhabdomyolyse                                                                                | Sérologie IgM,<br>culture frottis de<br>gorge                                | 12 159 (ng/<br>mL !) | Tosufloxacin,<br>méthylprednisolone<br>(1 mg / kg)                                          | Bon                                                                                                                         |
| (16) | H / 7        | Pneumonie                   | Rhabdomyolyse                                                                                | Sérologie Ig M                                                               | 15 986               | Antibiotique                                                                                | Parésie, marche<br>impossible / Bon                                                                                         |

syndromes de Stevens Johnson sont décrits lors d'infection à *M. pneumoniae*. Chez notre patiente, l'éruption contemporaine à l'infection aiguë et sa bonne régression à son traitement évoque une autre manifestation extra pulmonaire.

Enfin, les mécanismes pathogéniques des manifestations extra-pulmonaires dues aux infections à *M. pneumoniae* sont encore peu connus. Cependant, dans le cadre de manifestations neurologiques, certains auteurs évoquent trois types d'étiopathogénies :

- (i) Mécanisme de type direct dans lequel des cytokines induites localement sont impliquées.
- (ii) Mécanisme de type indirect impliquant une modulation immunitaire ou auto-immunitaire.
- (iii) Mécanisme de type occlusion vasculaire avec une vasculite et/ou une thrombose avec ou sans un état d'hypercoagulation systémique.

Les mécanismes pathogéniques ne sont pas exclusifs,

plusieurs d'entre eux pouvant être impliqués dans le cas d'un dysfonctionnement multi-organique. Chaque organe peut alors avoir été affecté par n'importe lequel de ces trois mécanismes. La pneumonie et les manifestations extra-pulmonaires induites par *M. pneumoniae* impliquent des mécanismes pathogéniques indépendants. Les manifestations extra-pulmonaires peuvent fréquemment avoir lieu en l'absence de pneumonie. La réponse immunitaire locale de l'hôte joue un rôle important dans la prévention de la dissémination du *M. pneumoniae* au-delà du tractus respiratoire. Dès lors, il est fréquent de considérer une bactériémie à *M. pneumoniae* comme une condition *sine qua non* à des manifestations extra-pulmonaires de type direct, et ce même en l'absence de pneumonie. La rhabdomyolyse est une manifestation extrapulmonaire peu décrite dans la littérature, et elle est fréquemment accompagnée de plusieurs manifestations extrapulmonaires. Comme la rhabdomyolyse implique de

nombreux et variés mécanismes pathogènes, il est difficile de déterminer avec exactitude le mécanisme pathogène en cause. Les trois mécanismes cités auparavant sont des mécanismes possibles dans le cas de la rhabdomyolyse associée au mycoplasme. Ces mécanismes peuvent avoir lieu de manière isolée ou combinée (17).

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES / EN CONCLUSION

- Réaliser les sérologies atypiques dans un but épidémiologique et étiologique quand le tableau

respiratoire l'évoque (discordance entre l'image radiographique et la clinique)

- Introduire un traitement ciblé permettant de réduire la pression de sélection bactérienne.
- Evoquer une origine infectieuse telle qu'une légionnelle, un mycoplasme ou une grippe devant une rhabdomyolyse non expliquée dans un contexte d'infection respiratoire.
- Dans le cas d'une infection à *M. pneumoniae* confirmée, un dosage d'enzymes musculaires (CPK) permet d'écarter une rhabdomyolyse secondaire.

## RÉFÉRENCES

1. Marquette C.-H. Infections Broncho-Pulmonaires de l'adulte, Collège des Enseignants de Pneumologie, 2017, Item 151.
2. Baum S. *Mycoplasma pneumoniae* infection in adults. In: *UpToDate*, Editors: Thorner A. and Bartlett J., UpToDate, Waltham, MA. (Consulté le 21 Mai 2017).
3. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison – Principes de médecine interne. Flammarion, Paris, 2002, 15e édition.
4. Berger R, Wadowsky R. Rhabdomyolysis Associated With Infection by *Mycoplasma Pneumoniae*: a case report. *Pediatrics*. 2000; 105: 433-436.
5. Bascir G, Martiz Aguilar A, Abbet P. Manifestations extrapulmonaires des pneumopathies d'acquisition communautaire. *Rev Med Suisse*. 2014; (10) : 1876-1881.
6. Miller M. Causes of rhabdomyolysis. In: *UpToDate* Editors: Targoff I., Shefner J., Ramirez Curtis M., UpToDate, Waltham, MA. (Consulté le 21 Mai 2017)
7. Khan F, Sayed H. Rhabdomyolysis associated with *Mycoplasma Pneumoniae* pneumonia. *Hong Kong Med J*. 2012; 18: 247-249.
8. Rothstein T, Kenney G. Cranial neuropathy, myelodysplasia, and myositis: complications of *Mycoplasma Pneumoniae* infection. *Arch Neurol*. 1979; (36): 476-477.
9. Decaux G, Szyper M, Ectors M, Cornil A, Frankel L. Central nervous system complications of *Mycoplasma Pneumoniae*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1980; (43): 883-887.
10. Daxböck F, Brunner G, Popper H. A case of lung transplantation following *Mycoplasma Pneumoniae* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002; (21): 318-322.
11. Minami K, Maeda H, Yanagawa T, Suzuki H, Izumi G, Yoshikawa N. Rhabdomyolysis associated with *Mycoplasma Pneumoniae* infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; (22): 291-293.
12. Gupta R, Gupta A, Goyal V, Guleria R, Kumar A. *Mycoplasma pneumoniae* associated with rhabdomyolysis and the Guillain Barré syndrome. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2005; (47): 305-308.
13. Weng W, Peng S, Wang S, Chou Y, Lee W. *Mycoplasma pneumoniae* – associated transverse myelitis and rhabdomyolysis. *Pediatr Neurol*. 2009; (40): 128-130.
14. Sertogullarindan, B, Ozbay, MB, Ertem, FU, Milanlioglu, A, Duran, M, Ozbay, Be *et al.* Rhabdomyolysis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 2012; 123(1-2), 66-67.
15. Oishi, T, Narita, M, Ohya, H, Yamanaka, T, Aizawa, Y, Matsuo, M. *et al.* Rhabdomyolysis Associated with Antimicrobial Drug-Resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Emerging infectious diseases*. 2012; 18(5), 849.
16. Consilvio, NP, Rapino D, Scaparrotta, A, Attanasi, M, Di Pillo, S, Chiarelli, F *et al.* *Mycoplasma pneumoniae* infection with rhabdomyolysis in a child. *Infez Med*, 2014; 22 (1), 48-50.
17. Narita. M. Pathogenesis of extrapulmonary manifestations of *Mycoplasma Pneumoniae* infection with special reference to pneumonia. *J Infect Chemother*. 2010; 16: 162-169.
18. Miller M. Causes of rhabdomyolysis. Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on November 27, 2017.)

## AFFILIATIONS

- 1 Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires St Luc, Médecine interne, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique
- 2 Hôpital de Jolimont, Service de gériatrie, 7100 La Louvière, Belgique

## CORRESPONDANCE

Dr. LAURENT TRUFFAUT

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Médecine interne  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique  
[laurent.truffaut@hotmail.com](mailto:laurent.truffaut@hotmail.com)

# Traumatic bipolar dislocation of the clavicle

Alain Colette (1), Arnaud Toussaint, Guillaume Vandemeulebroecke (2)

## Luxation bipolaire de la clavicle

Bien que les luxations acromio-claviculaires soient très fréquentes, l'association avec une luxation sterno-claviculaire est rare puisque moins de cinquante cas sont décrits.

Nous rapportons le cas d'un patient, boulanger, présentant une luxation acromio-claviculaire postéro-supérieure et une luxation sterno-claviculaire antérieure post-traumatiques. En raison du délai de présentation, il a bénéficié d'un traitement conservateur avec un excellent résultat en termes de douleur, de mobilité et de force malgré la persistance de la déformation.

Malgré une tendance empirique vers la réduction et la stabilisation chirurgicale de ce type de lésion, le traitement conservateur de la luxation bipolaire de la clavicle est une méthode simple et à moindre risque d'obtenir une récupération fonctionnelle sans correction de la déformation, cependant les conséquences à long terme restent incertaines.

### MOTS-CLÉS

Clavicle, bipolaire, luxation, sterno-claviculaire, clavicle flottante

While acromio-clavicular dislocations are common lesions, the association with sterno-clavicular joint dislocation proves to be very rare, with less than fifty cases reported worldwide.

We have herein presented the case of a 56-year-old man with a traumatic postero-superior acromio-clavicular and anterior sterno-clavicular dislocation following a car accident. Due to late presentation, he received a conservative treatment with excellent results regarding pain, mobility, and strength, yet with poor cosmetic outcome.

In spite of the current trend towards surgical reduction and lesion stabilization, conservative treatment of bipolar clavicle dislocation proves to be a safe and easy means to obtain functional recovery. Of note is that this measure does not correct esthetic deformity, with uncertain long-term consequences.

### What is already known about the topic?

This lesion is so rare that no epidemiological study has been able to define its incidence, mechanism of injury, need of reduction, and surgical stabilization, along with the predictable outcome. Of note is that there is a clear trend towards surgical treatment.

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

This article presents an extremely rare case of bipolar clavicular dislocation, demonstrating that conservative treatment is a valuable option concerning function and pain, while being likewise the simplest and safest option.

## INTRODUCTION

Even if traumatic lesion of the clavicle is frequent, bipolar dislocation of the clavicle is an rare injury usually associating fracture of one end and fracture or dislocation of the other end and referred as traumatic floating clavicle. "Pure" dislocation of both end of clavicle without fracture is even more rare.

The first description of this lesion was originally made by Porral (1). Since, there have been only some individual case reports and rare case series for a total of approximately 40 cases (2). The mechanism seems almost always related to a major trauma with force on the lateral part of the shoulder or a severe pressure of the shoulder with a torsion of the trunk.

The literature reports a wide range of options from conservative treatment, to aggressive surgical stabilization and even total clavicle excision for



neglected dislocation (3). There is no consensus yet on the best method of treatment due to the rarity of this injury and the lack of large series but usually young and active people tend to be treated by surgical stabilization of the AC joint with the SC joint dislocation being treated non-operatively whereas low demand patients are managed nonsurgically.

## CASE REPORT

A 56-year-old right handed baker presented to our hospital 3 weeks following a high velocity car accident in his native country Togo, Africa. The initial mechanism of injury was unknown as the patient has no memories of the accident. Fortunately, he had no life threatening lesion and suffered mainly from an anterior dislocation of his right sterno-clavicular (SC) joint associated with right acromio-clavicular (AC) dislocation and right anterior rib cage fractures (1st to 5<sup>th</sup> ribs). He was treated conservatively with painkillers only and no immobilization of the right shoulder was given to the patient.

Figure 1. Clinical aspect at first exam



Figure 2. Standard x-ray showing grade III AC dislocation



Figure 3. CT-Scan of dislocated SC joint



At the first evaluation, the only complaint was swelling and tenderness over the medial end of the clavicle with mild discomfort while moving. The lateral end of clavicle was also painful, obviously ascended but with no gross instability. Range of active motion of the right shoulder was limited to 80° in abduction and forward flexion and to 40° in external rotation. The internal rotation was also limited. Initial functional shoulder score was 21 according to Constant-Murley shoulder outcome score (4).

Figure 4. Mobility at first exam





As plain radiographs showed anterior-superior dislocation of the sterno-clavicular joint of the right clavicle, further imaging by CT scan was underwent. It showed the anterior-superior dislocation of the medial end of the right clavicle (type III according to Allman) and also a dislocation of the acromio-clavicular joint (grade III according to Rockwood (1975)) but no evidence of fracture. Retro-clavicular ossifications were also seen behind the SC joint.

Since the patient's mobility was gradually improving, due the limited pain, and the signs of callus formation over the SC joint, it was decided to treat the patient conservatively with painkillers and right upper limb rest in a sling for few weeks.

At 8 weeks follow up, the patient had regained nearly full range of motion of his right shoulder with 170° in forward flexion, 160° in abduction, 60° in external rotation and full internal rotation. No motor or neurovascular deficit was noted. There was no resulting tenderness over AC or SC joint. Constant score was 68. The only complaint was the aesthetic deformity of the SC joint.

Figure 5. 3D CT-Scan showing healing processes over AC joint



Figure 6. Active pain-free mobility at final evaluation



At 4 months evaluation, full painless mobility was achieved (Constant score 89) allowing the patient to go back to normal life activities including work even if strength of right upper limb remains diminished (Constant strength test 18/25).

At final evaluation (12 months), the patient has fully recovered with full range of motion of his right upper limb, no pain with weight-lifting, even during his manual work of baker (Constant score 96). The aesthetic deformity of the SC joint stays stable but was better accepted.

## DISCUSSION

Bipolar clavicle dislocation consists in simultaneous disruption of both medial and lateral end of clavicle. As in literature, our case is related to high energy trauma (car accident), only one exception has been reported after minor trauma in an elderly patient by Jain (5). Due to the amount of energy needed to cause disruption of strong acromio-clavicular and sterno-clavicular joints, this entity consists most often in the association of dislocation of one end and fracture of the other end of clavicle (or fracture of both end). Our case is remarkable by the association of dislocation of both end of clavicle without fracture. To our knowledge, this entity has seldom been reported with less than fifty cases since 1831.

Figure 7. Table of cases published previously

| AUTHOR          | PUBLICATION DATE | NUMBER OF PATIENT | TREATMENT                        |
|-----------------|------------------|-------------------|----------------------------------|
| Porral          | 1831             | 1                 | conservative                     |
| Beckman         | 1924             | 15                | conservative                     |
| Gearen          | 1982             | 1                 | conservative                     |
| A. S. Jain      | 1984             | 1                 | conservative                     |
| Rockwood        | 1984             | 4                 | conservative                     |
| F. Cook         | 1987             | 1                 | conservative                     |
| Echo            | 1988             | 1                 | surgical                         |
| Sanders         | 1990             | 6                 | conservative                     |
| Benabdallah     | 1991             | 1                 | surgical                         |
| A. J. Arenas    | 1993             | 1                 | surgical                         |
| D. O. Eni-Olotu | 1997             | 1                 | conservative                     |
| Le Huec         | 1998             | 2                 | surgical                         |
| R. Caranfil     | 1999             | 1                 | conservative                     |
| K. P. Pang      | 2003             | 2                 | conservative                     |
| R. Scapinelli   | 2004             | 1                 | surgical                         |
| C. Dieme        | 2007             | 3                 | surgical (2)<br>conservative (1) |
| Pasa            | 2011             | 1                 | surgical                         |
| E. Argintar     | 2011             | 1                 | surgical                         |
| A. Schemitsch   | 2011             | 2                 | surgical                         |
| C.Y. Choo       | 2012             | 1                 | surgical                         |
| A. Schuh        | 2012             | 1                 | surgical                         |
| W. Jiang        | 2012             | 1                 | surgical                         |
| M. Dudda        | 2013             | 1                 | surgical                         |
| D. Thyagarajan  | 2015             | 1                 | surgical                         |
| Sopu            | 2015             | 1                 | surgical                         |

The mechanism of injury in pure bipolar dislocation is complex, resulting from a violent blow to the lateral aspect of the shoulder or a heavy compression with an associated torsion of the trunk (6,7,8) causing the clavicle to act as a lever, anchored at the conoid and trapezoid coroclavicular (CC) ligaments. The sternoclavicular joint first subluxates anteriorly, this is followed by posterior subluxation of the AC joint or fracture of the lateral end of clavicle, with the CC ligament acting as a fulcrum for the clavicle (9).

Anterior displacement of medial end of clavicle is usually found since the force needed to dislocate the SCJ posteriorly is 50% greater than the force required for anterior dislocation (10,11).

The diagnosis of this lesion can be difficult because of the concomitance of other lesions in high energy trauma and since a lesion of medial end of clavicle can go unnoticed on a classical X ray, the diagnosis must include CT scan analysis to correctly visualize the 2 extremities of the clavicle (12,13).

Consequently, the real incidence is probably unknown.

The treatment remains also controversial, some advocate conservative treatment with low risks and good functional results (5,6,7,14,15), but others authors recommend surgical stabilization for earlier recovery, better overhead strength and long term stability (9,16,17).

Since there is no consensus or clear evidence favoring surgery, it is suggested to use the age, the functional requirements, the presence or absence of neurovascular deficit to evaluate surgical indication. But non-operative treatment with late AC reconstruction if symptomatic does not appear to worsen the results. The surgical techniques to be used is also questionable as stabilization of the SCJ is a relatively rare and risky procedure due to the posterior anatomical relationship of the sternoclavicular joint (18) and is advocated only for young and active patient requiring a good overhead strength. It is also unclear which type of stabilization device should be used and whether both AC and sterno-clavicular joint should be reduced and fixed or only the sterno-clavicular joint (9,17,19,20,21).

A series by Sanders *et al.* reported six patients with bipolar injury, all treated non-operatively, interestingly, four of the six required surgical stabilization for relentless pain, but the AC was the only affected joint, the SCJ remains always pain free (22). Most of persistent symptoms following conservatively treated bipolar dislocation of clavicle are managed by stabilization of the acromioclavicular lesion as if it was an isolated injury and the sternoclavicular injury is usually left untouched even though it may be unstable, because of the risks of operative complications.

## CONCLUSION

Despite literature suggesting surgical stabilization for active patient, we observed excellent functional result with conservative treatment, even in manual worker. Since the rarity of this lesion, and the risks associated with surgical treatment, we think that surgery must be reserved to selected cases and experienced surgeons, knowing that nonoperative management can offer satisfying functional recovery. The long-term results are still doubtful as the evaluation of the different surgical options for treatment, and need to be clarified by further retrospective national database studies.

## RÉFÉRENCES

1. Porral A. Observation of a double dislocation of the right clavicle (in French). *J Univ Hebd Med Chir Prat*. 1831; 2: 78-82
2. Iannotti JP, Williams GR. Disorders of the shoulder: diagnosis & management; Acromioclavicular and sternoclavicular joints 2007; 2: 979-1050.
3. Argintar E, Holzman M, Gunther S. Bipolar clavicular dislocation. *Orthopedics*. 2011;34(7):e316-e319.
4. Constant CR, Murley AH. A clinical method of functional assessment of the shoulder. *Clin Orthop Relat Res*. 1987 Jan;(214):160-4.
5. Jain AS. Traumatic floating clavicle. A case report. *J Bone Joint Surg B*. 1984;66(4):560-561.
6. De Palma AF. *Surgery of the shoulder*, Third edition. Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1983, pp.428-511.
7. Gearen PF, Petty W. Panclavicular dislocation. Report of a case. *J Bone Joint Surg Am*. 1982;64:454-455.
8. Scapinelli R. Bipolar dislocation of the clavicle: 3D CT imaging and delayed surgical correction of a case. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2004;124(6):421-424.
9. Arenas AJ, Pampliega T, Iglesias J. Surgical management of bipolar clavicular dislocation. *Acta Orthopaedica Belgica*. 1993;59(2):202-205.
10. Gilot GJ, Wirth MA and Rockwood CA. Injuries to the sternoclavicular joint. In: Rockwood CA and Green DP (eds) *Fracture in adults*, Sixth edition. Philadelphia, PA: Lippincott William & Wilkins, 2006, pp.1363-97.
11. Dennis MG, Kummer FJ and Zuckerman JD. Dislocations of the sternoclavicular joint. *Bull Hosp Jt Dis*. 2000; 59: 153-7.
12. Eni-Olotu DO, Hobbs NJ. Floating clavicle—simultaneous dislocation of both ends of the clavicle. *Injury*. 1997;28(4):319-320.
13. Yalozis, M.A., Hoy, G.A. & Ek E.T. (2016). A rare case of bipolar clavicle fracture. *Case Reports in Orthopedics* (vol. 2016, Article ID 4309828, 3 pages).
14. Heckman JD and Bucholz RW. *Rockwood and Green's fractures in adults*, Fifth edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p.1264.
15. Caranfil R. Bipolar luxation of the clavicle. A case report. *Acta Orthop Belg*. 1999 Mar;65(1):102-4
- Wood TA, Rosell PA and Clasper JC. Preliminary results of the 'Surgilig' synthetic ligament in the management of chronic acromioclavicular joint disruption. *JR Army Med Corps*. 2009; 155: 191-3.
17. Echo BS, Donati RB, Powell CE. Bipolar clavicular dislocation treated surgically. A case report. *J Bone Joint Surg Am*. 1988;70:1251-1253.
18. Macdonald PB, Lapointe P. Acromioclavicular and sternoclavicular joint injuries. *Orthop Clin North Am*. 2008 Oct;39(4):535-45.
19. Tanlin Y. Ipsilateral sternoclavicular joint dislocation and clavicle fracture. *J Orthopaedic Trauma*. 1996;10(7):506-507.
20. Dudda M, Kruppa C, Schildhauer TA. Post-traumatic bipolar dislocation of the clavicle—is operative treatment reasonable ?. *Unfallchirurg*. 2012;116(2):176-179.
21. Schemitsch LA, Schemitsch EH, McKee MD. Bipolar clavicle injury: Posterior dislocation of the acromioclavicular joint with anterior dislocation of the sternoclavicular joint: A report of two cases. *J Shoulder Elbow Surg*. 2011;20:e18-22.
22. Sanders JO, Lyons FA, Rockwood CA Jr. Management of dislocations of both ends of the clavicle. *J Bone Joint Surg Am*. 1990;72:399-402.

## AFFILIATIONS

- (1) Department of Orthopaedic Surgery and Traumatology, CHU UCL Namur site Sainte-Elisabeth, Place Louise Godin 15, 5000 Namur, Belgium, +32 (0)81 720642, alain.colette@uclouvain.be
- (2) Department of Orthopaedic Surgery and Traumatology, CHU UCL Namur site Sainte-Elisabeth, Place Louise Godin 15, 5000 Namur, Belgium, +32 (0)81 720650, guillaume.vdm@gmail.com

## CORRESPONDANCE

Dr ARNAUD TOUSSAINT

CHU UCL Namur site Sainte-Elisabeth  
Department of Orthopaedic Surgery and Traumatology  
Place Louise Godin 15, 5000 Namur, Belgium,  
+32 (0)81 720647  
arnaud.toussaint@uclouvain.be

# Maladies bulleuses auto-immunes

Pamela El Nemnom (1), Marie Baeck (1), Claire Dachelet (2), Liliane Marot (1)

## Bullous skin disease

We have herein reported on the "PEAU'se dermatologique" meeting conducted at the Cliniques universitaires Saint-Luc on November 13, 2017, while being focused on bullous skin disease. After a brief reminder of the clinical lesions for each condition, the anatomopathological characteristics were specified, with the latest updates about their treatment provided. The newest update concerned rituximab that will now be reimbursed in the context of complicated bullous skin disease.

### KEY WORDS

Bullous pemphigoid, linear IgA dermatosis, dermatitis herpetiformis, epidermolysis bullosa acquisita, pemphigus, rituximab

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique des Cliniques universitaires Saint-Luc du 13 novembre 2017 qui portait sur les maladies bulleuses auto-immunes. Après un bref rappel des différentes présentations cliniques, les caractéristiques anatomopathologiques ont été rappelées. Les dernières nouveautés thérapeutiques ont été annoncées. Nous retiendrons le remboursement du rituximab pour les pathologies bulleuses auto-immunes compliquées.

### Que savons-nous à ce propos ?

- Le diagnostic de certitude se pose grâce à l'immunofluorescence direct réalisée sur une biopsie de peau intacte, en péri lésionnelle.
- Le traitement repose principalement sur des traitements immunosuppresseurs.

### Que nous apporte cet article ?

- Le suivi de la réponse thérapeutique de certaines pathologies bulleuses (pemphigus pex) peut se faire à l'aide d'un test elisa.
- Le rituximab semble être le seul traitement permettant d'avoir une rémission voire une guérison complète du pemphigus.

### What is already known about the topic?

- The certainty diagnosis is established based on direct immunofluorescence performed on an intact perilesional skin biopsy
- The treatment is mainly based on immunosuppressive measures

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

- Monitoring the therapeutic response of certain bullous diseases, e.g., pemphigus, is carried out by means of Elisa testing
- Rituximab appears to be the only treatment offering a pemphigus remission or even cure

## TABLE DES MATIÈRES

1. Introduction et techniques de diagnostic
2. MBI sous épidermique
  1. Pemphigoïde bulleuse
  2. Pemphigoïde des muqueuses
  3. Pemphigoïde de la grossesse
  4. Dermatoïse à IgA linéaire
  5. Dermatite herpétiforme
  6. Epidermolyse bulleuse acquise
3. MBI épidermique
  1. Pemphigus profonds
  2. Pemphigus superficiels
  3. Formes particulières
4. Recommandations pratiques

## 1. INTRODUCTION ET TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC

Les maladies bulleuses auto immunes (MBI) représentent un groupe hétérogène de maladies auto-immunes qui ont pour cibles différentes protéines épidermiques ou sous épidermiques de la peau et/ou des muqueuses. La pemphigoïde bulleuse est la plus fréquente avec 13 nouveaux cas/an/1x10<sup>6</sup>. La PB est la seule pathologie auto-immune dont l'incidence augmente avec l'âge. On peut classer ces MBI en fonction de leur antigène cible (Annexe I).

## Cibles épidermique

- Pemphigus profonds et superficiels
- Pemphigus paranéoplasique

## Cibles sous épidermique

- Pemphigoïde bulleuse
- Pemphigoïde gestationis
- Pemphigoïde muqueuse cicatricielle
- Dermatose à IgA linéaire
- Lichen pemphigoïde
- Anti-laminine  $\gamma$ 1/anti-p200 pemphigoïde
- Epidermolyse bulleuse acquise
- Dermatite herpétiforme

Le diagnostic est d'abord clinique puis histologique et confirmé grâce à la détection d'auto-anticorps par différentes méthodes de laboratoire.

**L'immunofluorescence directe (IFD)** est le gold standard pour le diagnostic des MBAI. Les antigènes recherchés sont les anticorps du malade de type IgG, IgM, IgA et certaines parties du complément (C3 et C1q) qui sont fixés sur sa peau. Ils sont marqués par un anticorps monoclonal spécifique de l'antigène.

**L'immunofluorescence indirecte (IFI)** se réalise sur divers substrats qui présentent les antigènes. Les anticorps primaires sont les IgG, IgM, IgA et C3 contenus dans le sérum du patient qui viennent se lier aux antigènes présents sur le substrat. Ceux-ci sont alors marqués par des anticorps secondaires type IgG et IgA.

Il existe différents substrats dont le choix se fera en fonction de la MBAI suspectée. La sensibilité de l'IFI est 10 fois celle de l'IFD. Elle permet aussi la détermination d'un titre à l'aide de dilutions multiples du sérum, ce qui permet un suivi de l'activité de la maladie.

La troisième méthode est le **test Elisa** qui est une immunoprécipitation. Pour cela, il faut connaître la protéine cible (BP 180, Ag viral, etc.) pour permettre son isolement. On l'incube dans des puits avec le sérum du patient. Puis à l'aide d'anti-Anticorps, on détecte la présence ou non d'Ac spécifiques de cette protéine contenus dans le sérum. L'avantage de cette méthode est qu'elle est facile, rapide et spécifique et permet le suivi à l'aide d'une titration mais elle nécessite la connaissance de la protéine. Il existe des kits commerciaux pour BP 180, BP 230, Collagène VII, Dsg1, Dsg3 et envoplakine.

En conclusion, l'IFD et l'IFI restent les tests de détection d'anticorps de première ligne en pratique clinique.

## 2. MBAI SOUS ÉPIDERMIQUE

### 1. PEMPHIGOÏDE BULLEUSE (PB)

#### 1.1 Épidémiologie

La PB est la plus fréquente des maladies bulleuses auto-immunes (70 % des MBAI sous-épidermiques). On note une augmentation de l'incidence annuelle (25 à 30 nouveaux cas/an/million d'habitants). C'est une pathologie qui touche avec prédilection le sujet âgé. Les patients atteints ont un taux de mortalité qui se situe entre 20 et 40% après 1 an de traitement. Ceci est dû à un risque infectieux plus élevé type pneumopathies (50%) ou à des maladies cardiovasculaires (24%) et à des cancers (7%).

#### 1.2 Clinique

Les signes cliniques au début de la maladie sont souvent trompeurs (20 % des cas). On peut retrouver un prurit sine materia chronique et insomniant avec excoriations, un aspect de prurigo et des lésions eczématiformes ou urticariennes récidivantes.

L'éruption caractéristique est constituée de bulles tendues, à contenu clair, souvent de grande taille, parfois hémorragiques, en bordure de plaques érythémateuses et en peau saine. Elles se situent en général symétriquement sur les faces de flexion des membres, sur la face antéro-interne des cuisses et sur l'abdomen. Les autres lésions associées sont des macules, papules, plaques érythémateuses prenant parfois un aspect urticarien ou en cible type érythème polymorphe, croûtes et érosions post-bulleuses.

On note une absence du signe de Nikolsky. La principale plainte des patients est un prurit chronique et invalidant. Les lésions ne laissent pas de séquelles cicatricielles. Parfois, on peut retrouver des macules pigmentées ou plus rarement des grains de milium. La PB évolue par poussées successives. L'atteinte des muqueuses est assez rare. Elle touche surtout la muqueuse buccale dans 10 à 20 % des cas.

Il existe aussi des formes atypiques : bulles localisées sur les régions palmo-plantaires (pemphigoïde dysidrosiforme), bulles localisées sur le scrotum ou sur des cicatrices, lésions vésiculeuses (évoquant une dermatite herpétiforme), lésions végétantes des grands plis, lésions à type de prurigo nodulaire, lésions à type d'érythème annulaire centrifuge et exceptionnellement un tableau d'érythrodermie.

#### 1.3 Associations

L'incidence de certaines maladies neurologiques (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, AVC, sclérose en plaques) est augmentée dans ce groupe de malades. On note une augmentation modérée du risque de pemphigoïde bulleuse dans les sous-groupes de malades



ayant des tumeurs rénales, des carcinomes laryngés ou des leucémies lymphoïdes. Le rôle inducteur de certains médicaments a été incriminé tels que la spironolactone, les diurétiques de l'anse, certains neuroleptiques et les antidiabétiques du groupe des gliptines. Il est donc important d'évaluer tous les médicaments récemment introduits (moins de 6 mois). On retrouve une association fortuite avec d'autres maladies dysimmunitaires (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux, vitiligo,...). Les patients atteints de PB n'ont pas un plus grand risque de développer une néoplasie et les patients oncologiques ne sont pas plus à risque de développer une PB. Une évolution paranéoplasique est exceptionnelle.

## 1.4 Examens complémentaires

### 1.4.1 Biologie sanguine

On recherche en priorité une augmentation de l'éosinophilie sanguine qui est corrélée avec l'activité de la maladie et donc avec le nombre de bulles et d'érosions.

Dans les formes atypiques, on retrouve une augmentation du taux total d'IgE sérique dont la corrélation est plus marquée avec des lésions urticariennes et érythémateuses.

### 1.4.2 Examen histopathologique

Celui-ci se réalise sur une biopsie d'une bulle récente. On retrouve un clivage sous-épidermique sans acantholyse et un infiltrat dermique riche en polynucléaires éosinophiles.

### 1.4.3 Immunodiagnostic

Le gold standard du diagnostic de PB est l'IFI. Si celle-ci est négative, on ne peut pas poser le diagnostic de PB car les personnes âgées ont souvent des anticorps circulants (faux positif alors de l'IFI). On retrouve des dépôts linéaires d'IgG +/- de C3 à la jonction dermo-épidermique (Ag cible BP180).

L'IFI est positive dans 70 à 90% avec des dépôts d'IgG. L'œsophage de singe et la peau splittée sont les substrats de choix. La peau splittée permet la mise en évidence des dépôts d'IgG sur le versant épidermique de la bulle (Ag cible BP230).

Le test Elisa recherche deux anticorps. Le BP180 (présent dans 90% des cas) dont le titre est corrélé avec l'activité de la PB et le BP230 qui est positif dans 60 à 70% des cas.

A noter qu'il est possible de retrouver des dépôts d'IgA et d'IgE. Si les IgE sont positifs (+/-40% patients), le taux est corrélé à l'activité de la maladie. De plus, l'Omalizumab (Xolair®) qui est un anti IgE semblerait indiqué dans le traitement des PB à IgE.

## 1.5 Traitement

La dermocorticothérapie à base de propionate de Clobétasol est reconnue comme le traitement de référence qu'importe l'étendue de la pathologie. Elle est plus particulièrement indiquée dans les formes paucibulleuses. La posologie initiale se situe entre 20 à 30 g/jour selon le poids corporel suivie ensuite par un schéma dégressif sur 4 à 6 mois (sur tout le corps sauf le visage).

Il ne faut pas oublier le risque de passage systémique transcutané des dermocorticoïdes à forte dose.

La corticothérapie générale (Prednisolone) débute par un traitement d'attaque entre 0,5 et 1 mg/kg/jour selon la sévérité et l'étendue de la maladie. Il s'en suit alors une dégression lente sur 4 à 6 mois jusqu'à une dose d'entretien de +/- 0,1 mg/kg/jour.

Malheureusement, le taux de rechute à la fin de la 1<sup>re</sup> année de traitement est de 39 % dans les PB paucibulleuses et de 46 % dans les formes profuses. Il n'existe pas de critères cliniques ou para-cliniques validés pour prédire la corticosensibilité de la PB.

L'azathioprine (Imuran®) est indiquée à la dose de 50 à 100 mg/jr. Son efficacité s'évalue après 2 à 3 semaines de traitement. On l'initie donc en association avec une corticothérapie locale ou orale. Comme effets secondaires, on retiendra surtout les risques hématologiques à type de neutropénie et de pancytopenie lié à une diminution de l'activité de la Thiopurine Méthyltransférase (TPMT) qu'il est donc nécessaire d'exclure avant d'entamer un traitement par Imuran. On note aussi un risque d'hépatotoxicité ainsi qu'un syndrome d'hypersensibilité d'étiologie inconnue.

Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) est indiquée à la posologie d'1 à 1,5 g/jour. L'efficacité est comparable à l'azathioprine. Les effets secondaires sont des vomissements, diarrhées, une leucopénie et des infections secondaires.

Le méthotrexate (Ledertrexate®) à la posologie de 10 à 12,5 mg/semaine est préconisé pendant au moins 9 mois. Les résultats semblent prometteurs dans de petites études ouvertes. Les effets secondaires sont principalement hématologiques tels qu'une anémie, une leucopénie, ou un thrombocytopénie. D'un point de vue hépatique, il peut y avoir une augmentation des enzymes hépatiques et plus rarement une hépatite aiguë, une fibrose voire une cirrhose. Des syndromes de Stevens-Johnson, de Lyell, de dermatite exfoliative, d'ulcérations et de nécroses cutanées ont été rapportés.

Il existe d'autres traitements qui n'ont pas encore été validés tels que le rituximab qui semble efficace en association à une corticothérapie générale dans les cas de PB corticorésistantes ou corticodépendantes et l'omalizumab dans les PB à IgE anti BP180. Les immunoglobulines IV semblent être elles inefficaces en monothérapie.

Les cyclines (Tétracycline à 2 g/jour) sont inefficaces en monothérapie dans le traitement d'attaque de la PB. Il semblerait y avoir une efficacité potentielle en association au nicotinamide (1,5 g/jour) ou aux dermocorticoïdes mais ce traitement nécessite d'être validé par de nouvelles études.

La dapsone (Disulone©) à la dose de 50 à 100 mg/jour est inconstamment efficace en traitement d'attaque. On note 7 % de réponses complètes.

## 2. PEMPHIGOÏDE DES MUQUEUSES (PEMPHIGOÏDE CICATRICIELLE)

### 2.1 Epidemiologie

La pemphigoïde des muqueuses est une MBI sous-épidermique. Elle survient préférentiellement chez le sujet âgé avec une certaine prédominance féminine et se distingue de la pemphigoïde bulleuse par son expression clinique, son évolution chronique et sa prédisposition immuno-génétique. En cas de positivité des auto-anticorps anti-laminine 5, le risque de néoplasie solide associé est augmenté.

### 2.2 Clinique

On note une atteinte élective des muqueuses. La muqueuse buccale est la plus fréquemment atteinte (80 à 90% des cas). Cliniquement, il s'agit d'un aspect de gingivite érosive associée à des érosions chroniques souvent douloureuses. Les bulles intra-buccales sont rares et souvent localisées sur le palais, la langue ou les gencives. En deuxième lieu arrive la muqueuse oculaire qui est atteinte dans 50 à 70% des cas. Elle prend un aspect de conjonctivite chronique et synéchiante avec symblépharon, d'abord unilatérale puis bilatérale, résistante aux traitements locaux. Il existe un risque de cécité non négligeable (5 à 20% des cas) par opacification cornéenne. La troisième atteinte est celle de la muqueuse pharyngo-laryngée qui est à rechercher systématiquement, en raison de risques de fausse déglutition et de fistulisation sur ulcère pharyngé. Il existe également un risque de sténose laryngée. La muqueuse oesophagienne est rarement atteinte (4 % des cas). L'atteinte se manifeste par des lésions ulcérées pouvant aboutir à une sténose. La muqueuse génitale est atteinte dans 15% des cas. Chez l'homme, on observe un tableau de balanite érosive et synéchiante. Chez la femme, elle prend l'aspect de lésions érosives post-bulleuses avec risque de brides vulvaires.

On peut aussi retrouver une atteinte cutanée, moins fréquente prédominant à la tête et au cou. Les lésions sont peu nombreuses, à type d'érosions chroniques associées à des grains de milium et à des cicatrices atrophiques déprimées.

### 2.3 Examens complémentaires

#### 2.3.1 Examen histopathologique :

Celui-ci est indifférenciable de la pemphigoïde bulleuse avec présence dans le chorion d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles.

#### 2.3.2 Immunodiagnostic

Il existe différentes cibles telles que le BPAG, le BPAG2, la lam 332, la  $\beta 4 \alpha 6$  intégrin et le collagène VII.

A l'IFD, les dépôts à la jonction dermo-épidermique sont constitués d'IgG +/- d'IgA et de C3. Les IgA sont plus

fréquentes que dans la PB et sont le reflet de l'atteinte des muqueuses.

L'IFI est dans plus de 50% des cas négative sur peau splittée, le versant dermique étant le plancher de la bulle. Le test ELISA permet de mettre en évidence plusieurs protéines antigéniques : BP 180, BP 230, collVII, (laminine 332).

### 2.4 Traitement

La prise en charge est multidisciplinaire (dermatologique, ophtalmologique, ORL et stomatologique) au vu des atteintes multifocales. L'examen ophtalmologique est primordial même en l'absence de signes oculaires car il oriente la prise en charge thérapeutique. Celui-ci doit se faire initialement et régulièrement par la suite.

La dapsons (Disulone®) est le traitement de 1<sup>ère</sup> intention, particulièrement indiqué dans les formes peu évolutives ou débutantes. La posologie est de 50 à 100 mg/jr sur une période de 3 à 6 mois suivi par un traitement d'entretien de durée variable, correspondant à 75% de la posologie d'attaque. L'efficacité s'observe surtout sur la composante inflammatoire oculaire et sur l'atteinte endo-buccale après 4 semaines de traitement en moyenne. Avant de prescrire la dapsons, il faut éliminer un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Ensuite, une surveillance régulière de l'hémogramme associé à un dosage régulier de la méthémoglobinémie (1 x/sem pendant le 1<sup>er</sup> mois puis 1 fois par mois) est recommandée.

La corticothérapie générale est indiquée dans les formes à début très inflammatoire, en association à la Dapsons ou aux immunosuppresseurs. Elle est aussi indiquée dans les formes muqueuses pouvant mettre en jeu le pronostic vital (atteintes ORL et digestive sévères).

Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) présente un mécanisme d'action retardé (6 à 8 semaines). Il est indiqué dans les formes pluri-muqueuses ou dans les atteintes buccales réfractaires à la Dapsons® et dans les formes avec atteinte oculaire peu évolutive.

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est à réserver aux formes avec atteinte oculaire préoccupante (risque de cécité) ou aux autres formes muqueuses graves résistantes aux autres traitements.

Il existe d'autres traitements tels que les immunoglobulines intra-veineuses qui présentent un effet immunomodulateur prometteur avec une efficacité démontrée à la fois dans les formes oculaires peu évolutives et sévères.

Les anti-TNF  $\alpha$  (Etanercept®) seraient efficaces sur la composante inflammatoire et la fibrose.

Le rituximab (Mabthéra®) est à réserver aux formes oculaires sévères, réfractaires aux traitements plus conventionnels (taux de réponse complète à 3 mois voisin de 70%).

Les traitements locaux peuvent parfois être suffisants dans les formes limitées de la maladie.

Au niveau de la muqueuse buccale, on recommande une hygiène rigoureuse associée à des bains de bouche antiseptiques après chaque repas. Un spray ou un gel de

lidocaïne peuvent être conseillés pour la douleur de même qu'une corticothérapie locale dans les formes très limitée ou en complément des traitements généraux.

Au niveau oculaire, on préconise un suivi ophtalmologique très régulier. Localement, on peut soulager à l'aide d'un collyre antiseptique ou antibiotique ou à base de vitamine A (amélioration de la trophicité de la conjonctive) ou à base de ciclosporine.

## 2.5 Stratégie thérapeutique

### 2.5.1 Pemphigoïde cicatricielle sans atteinte oculaire :

Le traitement de 1<sup>re</sup> intention est la Dapsone®. La corticothérapie générale est à utiliser de manière très ponctuelle lors de poussées inflammatoires. Les immunosuppresseurs sont à réserver aux formes résistantes (ciclophosphamide ou mycophénolate mofétil).

### 2.5.2 Pemphigoïde des muqueuses avec atteinte oculaire :

Si l'atteinte est débutante, le schéma est superposable au traitement des formes sans atteinte oculaire.

Si le patient présente des épisodes aigus et/ou une évolution synéchiale, on recourt alors aux immunosuppresseurs et en particulier au cyclophosphamide ou au mycophénolate mofétil. On y associe la corticothérapie générale en début de traitement. En cas d'efficacité insuffisante du cyclophosphamide, on recommandera les immunoglobulines IV, l'Etanercept® ou le Mabthera®.

## 3. PEMPHIGOÏDE DE LA GROSSESSE (PG)

### 3.1 Epidémiologie

La pemphigoïde de la grossesse est très rare (1 grossesse sur 20.000 à 50.000). Elle touche plus souvent les multipares, à tous les stades de la grossesse, y compris en post-partum, mais plus souvent au 2<sup>e</sup> ou au 3<sup>e</sup> trimestre. Elle apparaît préférentiellement chez les femmes porteuses des marqueurs HLA-DR3 et DR4. Elle est consécutive à une rupture de la tolérance immunologique mère-fœtus.

### 3.2 Clinique

C'est une éruption prurigineuse, érythémato-papuleuse, urticarienne, parfois en cocarde. Les vésicules et les bulles sont d'apparition inconstante (60 à 80 % des cas). Classiquement, elle débute au niveau abdominal et se localise sur le tronc (notamment la région péri-ombilicale) et les membres inférieurs. L'atteinte du visage et de la muqueuse buccale est possible mais très rare.

### 3.3 Evolution

L'évolution est favorable en quelques semaines à quelques mois après l'accouchement (médiane de guérison 16 semaines après l'accouchement) mais une évolution

prolongée reste possible. Le taux de rechute lors des grossesses ultérieures est important et indépendant du changement éventuel de géniteur. On suspecte un rôle déclenchant de la contraception orale oestroprogestative prise en dehors des grossesses.

## 3.4 Examens complémentaires

### 3.4.1 Examen histopathologique

Celui-ci est superposable à l'image observée dans la pemphigoïde bulleuse.

### 3.4.2 Immunodiagnostic

La cible antigénique est le BP180 qui signe une rupture de la tolérance immunologique mère-bébé.

A l'IFD, on retrouve des dépôts de C3 +/- d'IgG à la jonction dermo-épidermique. L'IFI a été abandonnée. Par contre, le test ELISA (BP 180) pourrait suffire au diagnostic et permettre un suivi de l'activité de la maladie.

### 3.5 Risques fœtaux

Il n'existe aucun cas décrit de malformation fœtale ou de mort fœtale in utero. Les complications fœtales sont à type de prématurité, d'hypotrophie ou de petit poids pour l'âge gestationnel. Ces complications sont plus fréquentes si la PG survient au 1<sup>er</sup> ou au 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse et s'il y a présence de bulles.

### 3.6 Traitement

Dans les formes modérées (moins de 10 % de la surface corporelle), une corticothérapie locale suffit. Dans les formes sévères, on proposera la corticothérapie générale. Aucun effet indésirable maternel ou fœtal de la corticothérapie locale ou générale n'a été rapporté dans la littérature.

Si c'est une forme rebelle et multi-récurrente en post-partum, on envisagera alors la dapsone, le mycophénolate mofétil, l'azathioprine, le méthotrexate, les immunoglobulines IV voire le Rituximab.

## 4. LA DERMATOSE À IGA LINÉAIRE (DIGAL)

### 4.1 Epidémiologie

Elle est rare chez l'adulte mais elle est la plus fréquente des MBI de l'enfant. On la retrouve plus souvent chez les patients porteurs des antigènes HLA-Cw7, B8, DR3, DQ2.

### 4.2 Etiologies

L'étiologie est soit idiopathique, soit secondaire à un médicament (à rechercher systématiquement même chez l'enfant). Le délai de déclenchement après l'administration est variable de quelques jours à plusieurs semaines. La guérison s'observe à l'arrêt du médicament après une période de quelques jours à quelques semaines.

La liste des médicaments incriminés est assez longue. Elle reprend : Vancomycine, cefamandole, Ceftriaxone, Penicillin G, Metronidazole, Ampicillin, Trimethoprim-sulfamethoxazole, Produits de contraste iodés, Captopril, Somatostatine, Gemcitabin, Glibenclamide, Amiodarone, Interferon-gamma, Interleukin 2, Furosemide, Interferon- $\alpha$  2. Les principaux anti-épileptiques sont le Vigabatrine, la Carbamazepine, la Phénytoïne et le Lithium. Les principaux AINS sont le diclofénac, la piroxicam et le naproxène.

### 4.3 Clinique

Chez l'enfant, l'âge de début varie entre 5 et 10 ans. L'éruption est monomorphe, typiquement en rosettes sous forme de bulles en peau saine ou érythémateuse, regroupées en bouquet. Les localisations préférentielles sont le visage, les oreilles, les fesses, le périnée et les organes génitaux externes. L'atteinte muqueuse est rare.

A contrario chez l'adulte, l'éruption prend un caractère plus polymorphe et trompeur à type de PB, de dermatite herpétiforme, etc. Elle apparaît après 50 ans. L'atteinte muqueuse est plus fréquente si l'origine est idiopathique plutôt que médicamenteuse.

### 4.4 Maladies associées

Il faut rechercher en priorité les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn ou colite lymphocytaire). De même, il faudra exclure une hémopathie, en particulier les lymphomes non hodgkiniens et hodgkiniens et hémopathies lympho-plasmocytaires. On pensera aussi à exclure les maladies dysimmunitaires (connectivites, endocrinopathies).

### 4.5 Diagnostic

#### 4.5.1 Examen histopathologique

L'image est proche de celle observée dans la dermatite herpétiforme : bulles sous-épidermiques associées à un afflux de polynucléaires neutrophiles au sein des papilles dermiques et à la jonction dermo-épidermique.

#### 4.5.2 Immunodiagnostic

L'IFD est typique et montre un dépôt d'IgA + /- associés à des IgG ou des C3 le long de la jonction dermo-épidermique. Les antigènes cibles sont l'Ag97 ou le 120 kD et le domaine extracellulaire de PB180.

L'IFI est positive dans moins de 10% des cas, sur une peau splittée avec marquage du plafond et du plancher de la bulle.

## 4.6 Traitement

### 4.6.1 Adulte

Si l'origine est idiopathique, le traitement de premier choix est la dapsone à dose d'attaque de 50 à 100 mg/jr ou plus. Ensuite, la dose minimale efficace sera poursuivie durant plusieurs mois jusqu'à négativation de l'IFD. Les alternatives sont la sulfapyridine (Salazopyrine®) et/ou corticothérapie générale à doses modérées. La colchicine a montré une efficacité dans quelques observations. Si l'évolution est prolongée et en cas de corticorésistance, on peut envisager les mêmes immunosuppresseurs que dans la PB.

Si l'origine est médicamenteuse, l'arrêt du médicament est en général suffisant. Si ce n'est pas le cas, la dapsone ou une courte corticothérapie générale sont recommandés.

### 4.6.2 Enfant

La Dapsone à la dose de 2 mg/kg/jour reste le traitement de première ligne. Les autres traitements sont la colchicine à 0,5 à 1 mg/jour, la sulfapyridine à la dose de 1,5 g à 3 g/jour ou une antibiothérapie antistaphylococcique par oxacilline, flucloxacilline ou macrolide (érythromycine).

Localement, les dermocorticoïdes ou le tacrolimus sur les lésions bullo-érosives peuvent être proposés.

Si une résistance au traitement conventionnel apparaît, le mycophénalate mofétil ou les immunoglobulines IV pourraient être envisagés.

## 5. DERMATITE HERPÉTIFORME (DH)

### 5.1 Épidémiologie

La DH est une pathologie rare qui touche principalement les caucasiens (Europe du Nord). Le sex ratio hommes/femmes est de 1,8/1. L'âge moyen est de 40 ans et elle apparaît rarement avant 10 ans, au contraire de la maladie cœliaque (MC) à laquelle la DH s'associe.

### 5.2 Maladie associée

Comme susmentionné, la DH est associée à la maladie cœliaque. Cette association s'explique par une susceptibilité génétique commune et par des auto-antigènes cibles appartenant à la même famille (les transglutaminases tissulaire et épidermique).

### 5.3 Clinique

L'éruption est érythémato-papulo-vésiculeuse, très prurigineuse et symétrique. La localisation préférentielle mais non exclusive se situe sur les faces d'extension des membres c'est-à-dire les coudes, les genoux et les fesses, parfois sur la paume des mains. L'atteinte muqueuse est très rare.



Chez 15 % des patients, on retrouve des signes digestifs cliniques de MC tels que diarrhées, douleurs abdominales, pâleur et asthénie.

## 5.4 Diagnostic

### 5.4.1 Examen histopathologique

Le décollement vésiculo-bulleux est sous-épidermique associé à un infiltrat de polynucléaires neutrophiles au sommet des papilles dermiques, souvent groupés en micro-abcès.

### 5.4.2 Immunodiagnostic

L'antigène cible est la transglutaminase épidermique (TG3) apparentée à la transglutaminase tissulaire (TG2) qui elle, est l'autoAg de la maladie coeliaque. L'IFD met en évidence un dépôt granuleux d'IgA +/- de C3 au niveau des papilles dermiques et des parois des petits vaisseaux du derme superficiel.

L'IFI se réalise sur un oesophage de singe et met en évidence des IgA anti endomysium du muscle lisse (cible TG2).

### 5.4.3 Sérologie

A l'aide d'un test Elisa, on recherche des IgG et IgA anti-TG3 (TG épidermique) et anti-TG2 (TG tissulaire). Les anti-TG2 permettent d'évaluer l'intensité de l'atteinte digestive.

Le suivi de l'atteinte digestive et donc de la compliance au régime, se fait grâce à la titration des IgA anti TG2 et des IgG et IgA antigliadine.

### 5.4.4 Biopsie intestinale

La biopsie intestinale permet de confirmer l'atteinte du tube digestif. Elle se réalise lors d'une endoscopie oesogastroduodénale avec biopsies multiples du 2<sup>e</sup> duodénum. A l'histologie, on retrouve un infiltrat lymphocytaire intra-épithélial avec atrophie villositaire subtotale ou totale.

### 5.4.5 Evolution, pronostic

Il existe un risque majoré de lymphome non hodgkinien B ou T si une maladie coeliaque est associée à la DH. Néanmoins les patients essentiellement à risque sont ceux ne respectant pas le régime sans gluten ou le faisant depuis moins de 5 ans.

### 5.4.6 Traitement

La Dapsone (Disulone®) reste le traitement de premier choix. Elle permet une réduction du prurit et des lésions cutanées mais est inefficace sur l'atteinte digestive et sur le taux des anticorps. Seul un régime sans gluten avec éviction stricte à vie d'orge, de blé, de seigle et avec une réserve pour l'avoine, permet une action sur l'atteinte digestive et le taux des anticorps. La posologie est identique à la DIGAL.

Si le régime sans gluten strict est bien suivi, la posologie de la Dapsone peut être diminuée au bout de 6 à 12 mois et un arrêt complet est envisageable dans une moyenne de 28 mois.

Si il y a une intolérance ou une contre-indication, la sulfasalazine (Sulfapyridine®) sera envisagée.

## 6. EPIDERMOLYSE BULLEUSE ACQUISE (EBA)

### 6.1 Epidémiologie

L'EBA est la plus rare des MBAI. Elle peut survenir à tout âge mais en moyenne vers 55 ans. Une discrète prédominance féminine (sex ratio 1/1,4 à 1,6) est observée. Une prédisposition génétique semble possible. Il existe une association significative avec HLA DR2 et possible avec HLA DR5.

La seule association indiscutable est avec les maladies inflammatoires chroniques intestinales type maladie de Crohn.

### 6.2 Clinique

#### 6.2.1 La forme chronique mécano-bulleuse, acrale :

C'est la forme la plus typique. Elle est marquée par une fragilité cutanée qui se présente sous forme de vésicules ou bulles tendues non inflammatoires qui guérissent en laissant des cicatrices et des kystes milium fréquemment associés à des dystrophies unguéales. Ce sont les régions sujettes à des traumatismes minimes mais répétés telles que les articulations des doigts et des orteils, le dos des mains, les talons et les faces d'extension des coudes et genoux qui sont principalement touchées. A noter qu'une atteinte des muqueuses buccale, pharyngolaryngée, œsophagienne ou conjonctivale est possible.

#### 6.2.2 La forme inflammatoire d'EBA (50% des cas) :

Elle touche des patients plus âgés (autour de 60 ans). Cette forme prédomine sur le tronc et la partie proximale des membres. Les bulles sont tendues siégeant en peau saine ou sur des placards érythémateux, voire urticariens. Les lésions peuvent aussi être annulaires et polycycliques avec des vésicules herpétiformes. Cette forme peut donc simuler une PB ou une dermatose à IgA linéaire.

A noter qu'une coexistence entre les formes mécano-bulleuse et inflammatoire est possible.

#### 6.2.3 Autres formes :

La forme à type de pemphigoïde des muqueuses qui peut atteindre toutes les muqueuses malpighiennes (buccale, conjonctivale, nasale, laryngée, œsophagienne, génitale et anale). Les lésions élémentaires sont identiques à celles décrites dans la pemphigoïde des muqueuses notamment la fibrose conjonctivale, les sténoses laryngée et œsophagienne.

La forme ne comportant que des lésions du visage et du cuir chevelu (Brunsting-Perry-like). La guérison se réalise au prix de cicatrices très atrophiques. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse.



Chez l'enfant, l'EBA est la plus fréquente des MBI jonctionnelles, après la DIGAL. Elle se présente soit sous une forme classique soit PB-like soit DIGAL-like. L'atteinte muqueuse est fréquente et sévère mais le pronostic reste globalement meilleur que chez l'adulte.

Une induction médicamenteuse est rapportée dans 11 % des EBA à IgA. Il existe un cas d'EBA à IgA et IgG induite par la vancomycine. On retrouve dans la littérature quelques cas exceptionnels d'exacerbation par traitement oestro-progestatif ou photothérapie.

### 6.3 Diagnostic

#### 6.3.1 Examen histopathologique

Le clivage se réalise sous un épiderme normal. L'intensité de l'infiltrat inflammatoire est corrélée à l'aspect clinique. On note aussi un aspect cicatriciel du derme avec formation de kystes (grains de milium) dans la forme chronique mécano-bulleuse.

#### 6.3.2 Immunodiagnostic

L'antigène est le collagène VII situé dans la lamina densa.

A l'IFD, on retrouve des anticorps IgG et des dépôts de C3 à la jonction dermo-épidermique ou IgA/ IgG/IgM +/- C3. S'il n'y a que des IgG seuls alors le diagnostic d'EBA est plus probable que celui de PB. S'il y a des IgA, une atteinte muqueuse est possible.

L'IFI se réalise sur peau splittée où les IgG se marquent sur le plancher de la bulle. Les diagnostics différentiels de l'IFI se font avec la Pemphigoïde des muqueuses.

Par le test Elisa, on cherche des IgG anti collagène VII.

#### 6.4 Traitement

L'EBA est souvent réfractaire aux traitements conventionnels notamment à la corticothérapie générale à hautes doses et aux immuno-suppresseurs.

Pour les formes peu sévères, le choix se porte sur la Colchicine ou la Dapsone (si association à la maladie de Crohn).

Pour les formes sévères, on propose la corticothérapie générale en première intention associée à la Colchicine ou à la Dapsone. Si échec (corticorésistance), on envisagera les immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, la ciclosporine, le méthotrexate, les immunoglobulines IV et le rituximab.

## 3. MBI ÉPIDERMIQUES

### 1. PEMPHIGUS PROFONDS

#### 1.1. Pemphigus vulgaire (PV)

C'est la forme la plus fréquente (> 70 % des cas) de pemphigus. Le PV débute le plus souvent par des lésions muqueuses, l'atteinte buccale (érosions douloureuses, traînantes) étant plus fréquente que les atteintes génitales ou oculaires. L'atteinte cutanée peut être concomitante ou parfois apparaître plusieurs semaines à plusieurs mois après les érosions muqueuses. Ce sont des bulles flasques, à contenu clair, localisées ou généralisées, prédominant aux points de pression, dans les grands plis, sur le visage et le cuir chevelu et au niveau des extrémités. Le signe de Nikolski est positif en peau péribulleuse et parfois en peau saine. Les lésions sont peu ou pas prurigineuses.

##### 1.1.1 Diagnostic

#### Examen histopathologique

Celui-ci met en évidence une acantholyse (perte d'adhésion entre les kératinocytes) avec un clivage intra-épidermique supra-basal.

#### L'immunodiagnostic

La protéine cible des pemphigus dits profonds est la desmoglérine 3 (retrouvée au niveau des muqueuses) associée ou non à la desmoglérine 1 (retrouvée au niveau cutané).

L'IFD est typique en prenant un aspect en résille ou en mailles au niveau des assises basales de l'épiderme ou sur toute sa hauteur grâce aux dépôts d'IgG et de C3.

L'IFI se réalise sur un oesophage de singe ou sur peau humaine ou sur vessie de rat. L'IFI permet d'évaluer de la sévérité de la maladie.

Le test Elisa utilise la Dsgl 3 +/- la Dsgl 1. C'est un très bon marqueur de la sévérité. Il est aussi prédictif de rechute, donc très utile pour le suivi de la maladie et donc de l'efficacité du traitement. La Dsgl 1 étant le reflet de l'atteinte cutanée et la Dsgl 3 de l'atteinte muqueuse.

##### 1.1.2 Traitement

#### **Pemphigus vulgaire avec atteinte buccale peu étendue et atteinte cutanée < 5 %**

Les dermocorticoïdes de niveau d'activité très puissant est le traitement de choix dans les formes paucilésionnelles et lorsque les taux d'anticorps circulants sont très faibles ou nuls.

#### **Pemphigus vulgaire étendu ou sévère**

Lorsque l'atteinte muqueuse est plurifocale (ORL, oesophage) ou buccale étendue ou entraîne une dysphagie intense avec perte de poids secondaire et/ou est associée à une atteinte cutanée > 5 % de surface corporelle alors la corticothérapie générale seule (prednisone : 1 à 1,5 mg/kg/j) ou associée à un immunosuppresseur tel que le mycophénolate mofétil ou l'azathioprine est le traitement

de première ligne. Les soins locaux, cutanés et muqueux restent primordiaux.

Si le patient présente une résistance thérapeutique, un traitement par rituximab peut être proposé puisque depuis le 01 janvier 2018, celui-ci est remboursé en première ligne dans le cadre des maladies auto-immunes sévères compliquées. Une rémission est observée dans 80% des cas après un délai de 6 à 8 semaines sous rituximab. C'est aussi le premier traitement qui montre un espoir de guérison du pemphigus grâce à la modification du répertoire lymphocytaire B. Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 de type IgG1 qui induit une déplétion des précurseurs des cellules B, productrices d'auto-anticorps en agissant de façon directe ou indirecte. Les effets secondaires notables sont d'abord liés à la perfusion, à type d'hypersensibilité immédiate (hypotension, malaise, frissons, dyspnée, céphalées, angioedème) surtout présents lors des premières injections. De plus, des atteintes cardiaques (infarctus, troubles du rythme) ont été décrites au moment de la perfusion. De ce fait, une surveillance stricte est nécessaire. Les infections sont la principale cause de décès sous traitement (<1%). On observe aussi une lymphopénie (type B) qui se corrige progressivement en 6 à 12 mois après la fin du traitement. De même, des neutropénies tardives peuvent être observées jusqu'à 4 semaines au moins après le dernier cycle, parfois même persistantes mais rarement dans le cadre du traitement d'une MBI. Une numération formule sanguine devrait donc être effectuée régulièrement pendant les 6 mois après l'arrêt du Rituximab et en cas de signes d'infection. Il a été démontré qu'il n'y a pas d'augmentation du nombre de cancers secondaires.

Le Rituximab a montré son efficacité et son bon profil de tolérance en situation d'échec thérapeutique comme en première intention. Actuellement, le protocole de rythme des perfusions est d'1 gr IV à répéter après 15 jours.

La corticothérapie IV peut être aussi associée à des immunoglobulines IV (2 à 3 g/kg/jour durant 3 jours à répéter toutes les 2 à 6 semaines). Les immunoglobulines IV peuvent aussi être utilisées en monothérapie en cas de corticorésistance.

### 1.2. Pemphigus végétant

C'est une forme clinique de pemphigus vulgaire caractérisée par une évolution végétante des lésions disposées en regard des grands plis. L'examen histopathologique met en évidence une bulle acantholytique supra-basale identique au PV mais s'associe à une hyperplasie épidermique et à des abcès intraépidermiques à polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. L'immunodiagnostic est identique au PV de même que le traitement.

## 2. PEMPHIGUS SUPERFICIELS

Ceux-ci représentent environ 20 % des cas. Cette catégorie regroupe le pemphigus séborrhéique (forme localisée) et

le pemphigus foliacé, sporadique ou endémique (forme disséminée).

### 2.1. Pemphigus érythémateux (p.séborrhéique)

Les bulles sont très fugaces, remplacées par des lésions squamo-croûteuses, parfois prurigineuses, sur les zones séborrhéiques : thorax, visage, cuir chevelu et région inter-scapulaire. Il n'y habituellement pas d'atteinte muqueuse.

Le traitement de premier choix reste les dermocorticoïdes de niveau d'activité très puissant (propionate de clobétasol). S'il y a une corticorésistance, on proposera la Dapsone (50-100 mg/jour) souvent associée aux dermocorticoïdes. La Corticothérapie générale est en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement.

### 2.2. Pemphigus foliacé (forme disséminée)

Cette forme est exceptionnelle en Europe, plutôt endémique dans certaines régions du Brésil et de la Colombie. Les bulles initiales sont flasques puis évoluent en plaques érythémateuses et suintantes suivies par la formation de croûtes squameuses. Celles-ci s'étendent jusqu'à former une érythrodermie exfoliative suintante. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse. Le signe de Nikolski est très positif. La cause précise de la nature endémique n'a pas encore été élucidée.

Le traitement est identique à celui des formes graves de pemphigus vulgaire.

## 3. DIAGNOSTIC DES PEMPHIGUS SUPERFICIELS

### 3.1 Examen histopathologique

Celui-ci met aussi en évidence une acantholyse mais plus superficielle, avec un clivage sous-corné ou dans la couche granuleuse.

### 3.2 L'immunodiagnostic

La protéine cible est la desmoglérine 1 qui est uniquement cutanée et superficielle.

Les autres examens (IFD, IFI, test ELISA) sont identiques au pemphigus profond tant dans le diagnostic que le suivi à l'exception que seul la Dsg1 est retrouvée. A noter que le marquage en résilles de l'IFD se fait au niveau des assises hautes de l'épiderme puisque la Dsg1 1 est plus superficielle.

## 4. FORMES PARTICULIÈRES

### 4.1 Pemphigus induit médicamenteux

Il y a deux groupes de médicaments inducteurs : les médicaments thiolés (pénicillamine, captopril) et médicaments non thiolés (pénicilline, céphalosporine).

L'aspect clinique prend surtout celui du pemphigus superficiel. L'arrêt du médicament suffit dans 50% des cas à induire une rémission spontanée.

#### 4.2 Pemphigus herpétiforme

C'est une forme de bon pronostic qui se distingue cliniquement par des lésions urticariennes très prurigineuses à distribution annulaire (aspect de pemphigoïde ou de dermatite herpétiforme).

Les sulfones (50 à 200 mg/j) ou les sulfamides sont recommandés.

#### 4.3 Pemphigus à IgA

La clinique est variable à type de Pemphigus superficiel avec respect des muqueuses ou à type de pustulose sous-cornée (la plus caractéristique) sous forme de lésions vésiculo-pustuleuses sur fond érythémateux des grands plis et du tronc ou à type de Pemphigus vulgaire (plus rarement). L'évolution est favorable.

Les Sulfones (50 à 200 mg/j), les rétinoïdes, les cyclines et le méthotrexate sont conseillés.

A l'immunodiagnostic, la protéine cible est la desmocolline. L'IFD met en évidence des IgG intracytoplasmiques.

L'IFI est positive seulement sur un œsophage de singe.

Les tests ELISA pour les protéines Dsg1 et Dsg3 sont négatifs. Le DD entre un PV et un P à IgA se pose si à l'IFD, on retrouve des IgG et des IgA.

#### 4.4 Pemphigus paranéoplasique

C'est une forme rare de mauvais pronostic. Elle associe des signes de PV, de pemphigoïde bulleuse et d'érythème polymorphe. Elle débute en général par des érosions buccales, traînantes et douloureuses (type syndrome de Stevens-Johnson) qui s'associe fréquemment à une atteinte conjonctivale (conjonctivite pseudo-membraneuse) et génitale.

Les néoplasies le plus souvent associées sont les hémopathies lymphoïdes, le thymome et la maladie de Castelman.

Les antigènes cibles sont multiples : cadhérines desmosomales (Dsg3, Dsg1) et plakines (desmoplakines, BPAG1, envoplakines), d'où le polymorphisme clinique.

A l'IFD, on retrouve des dépôts d'IgG et de C3 en mailles mais le signal est plus épais voire plus granuleux.

L'IFI se réalise que sur un substrat de vessie de rat puisqu'il existe de multiples antigènes cibles. Elle prend un aspect en maille au niveau de l'épithélium de transition.

Le test Elisa permet la titration de différentes protéines : Dsg3 +/- Dsg1 +/- BP230 et envoplakine.

## 4. RECOMMANDATIONS PRATIQUES

### A. IFD

L'IFD est incontournable pour le diagnostic des MBAI. Il est préférable de biopsier en zone intacte (peau périlésionnelle ou muqueuse jugale intacte) avec une profondeur de 3-4 mm sur une zone non traitée depuis 3 semaines. Le prélèvement est à déposer dans un milieu de Michel qui se conserve 72h à température ambiante.

### B. QUID DU SÉRUM ?

Le sérum nous permet de réaliser une IFI et un test Elisa qui sont remboursés. Les avantages sont leur spécificité, rapidité, simplicité, reproductibilité et la titration qui permet un suivi. Par contre, la connaissance de la cible est nécessaire pour réaliser les examens. On ne cherche que des IgG et il y a un risque de faux positif. Le sérum est à prélever avant le traitement et à refaire tous les 3 à 6 mois. Attention à la conservation du sérum prélevé, le sérum sur tube sec de sang complet ne se conserve que 24h alors que le sérum isolé déjà centrifugé se conserve plus longtemps (72h).

Le test ELISA permet de suivre une maladie car il permet une comparaison de titre qui évolue parallèlement à l'activité de la pathologie : Pemphigus (Dsg1), Pemphigoïde bulleuse (AgBP180), Dermatite herpétiforme (observance régim).

### C. NOUVEAUTÉS THÉRAPEUTIQUES

Nous retiendrons l'entrée en vigueur du remboursement du rituximab en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des maladies auto-immunes sévères compliquées. Ce traitement par son action anti-CD20 permet d'espérer une amélioration voire une rémission complète des pemphigus dans 80% des cas après 6 à 8 semaines de traitement. Le schéma actuel proposé est une perfusion de 1gr de rituximab à répéter 15 jours après.

## ANNEXES

| MBAI sous épidermiques        | Protéines cibles                             | Structures cibles                                     |
|-------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Pemphigoïde bulleuse          | BP230 (BP AG1)<br>BP180 (BPAG2)              | Lamina lucida                                         |
| Pemphoïde des muqueuses       | BP180, laminine-332, collagène VII           | filaments d'ancrage lamina lucida                     |
| Pemphigoïde de la grossesse   | BP230 (BP AG1)<br>BP180 (BPAG2)              | Lamina lucida                                         |
| Dermatite herpétiforme (IgA)  | TG3, TG2                                     | Derme papillaire superficiel<br>Dépôts périvasculaire |
| Dermatose à IgA linéaire      | LABD97, LAD-1<br>BP180, BP230, collagène VII | Lamina lucida ou sous lamina densa                    |
| Epidermolyse bulleuse acquise | Collagène VII                                | sous lamina densa                                     |

| P auto-immuns          |                                        | Protéines cibles                              | Structures adhésion            |
|------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------|
| Pemphigus Profonds     | P. Vulgaire, P. Végétant               | Desmoglérine 3 et 1                           | Desmosomes                     |
| Pemphigus superficiels | P. Séborrhéique, érythémateux, foliacé | Desmoglérine 1                                | Desmosomes                     |
| Formes particulières   | P. Herpétiforme                        | Desmoglérine 1 ou 3<br>Desmocolline 1, 2 ou 3 | Desmosomes                     |
|                        | P. Induits par médicaments             | Desmoglérine 1 ou 3                           | Desmosomes                     |
|                        | P. À IgA                               | Desmoglérine 1 ou 3                           | Desmosomes                     |
|                        | P. Formes atypiques                    | Desmoglérine 1 ou 3<br>Desmocolline 1, 2 ou 3 | Desmosomes                     |
|                        | P. paranéoplasiques                    | Desmoplakine 1 et 2                           | Desmosomes enveloppe cornée    |
|                        |                                        | Périplakine, envoplakine                      | Desmosomes enveloppe cornée    |
|                        |                                        | BP230                                         | Hémidesmosomes                 |
|                        |                                        | Plectine                                      | Hémidesmosomes                 |
|                        |                                        | Proteine alpha2 macroglob -like1              | Inhibiteur sécrété de protéase |
|                        |                                        | Desmoglérine 1 ou 3<br>Desmocolline 1, 2 ou 3 | Desmosomes                     |

# Ama CONTACTS

Bulletin des médecins anciens  
de l'Université catholique de Louvain

HOMMAGE AUX

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

# 2018

du Secteur des sciences de la santé  
de l'Université catholique de Louvain,  
des Cliniques universitaires  
Saint-Luc et  
du CHU UCL Namur



UCLouvain

SAINT-LUC  
BRUXELLES

CHU  
UCL  
NAMUR

- L'AMA CONTACTS MET À L'HONNEUR LES PROFESSEURS ÉMÉRITES
- L'ALCOOL, HISTOIRE D'UN PHARMAKON







Bulletin des médecins anciens  
de l'Université catholique de Louvain

## SOMMAIRE

### EDITORIAL

#### L'intelligence artificielle supplantera-t-elle le médecin ?

Dominique Pestiaux et Carl Vanwelde..... 749

#### L'AMA CONTACTS MET À L'HONNEUR LES PROFESSEURS ÉMÉRITES 2018..... 751

### HISTOIRE DE LA MEDECINE

#### L'alcool, histoire d'un pharmakon

Jean Claude Debongnie..... 761

#### LA MEDECINE AUX CONFINS DE LA SCIENCE ET DE L'ART

#### La mémoire des doigts

Carl Vanwelde ..... 763

## EDITORIAL

### L'intelligence artificielle supplantera-t-elle le médecin ?

Dominique Pestiaux et Carl Vanwelde

Notre revue des alumni a pour but d'être aussi le témoin de l'actualité facultaire. C'est la raison pour laquelle nous publions un résumé du parcours académique des professeurs émérites de cette année. Ils ont contribué de longues années à la vie facultaire et enrichi celle-ci de leur expertise, de leurs recherches et de leur savoir transmis aux futurs soignants. A l'occasion de la séance d'hommage organisée en leur honneur la conférence du professeur Jean-Gabriel Ganascia avait pour sujet : « le médecin et le patient dans le monde des datas, des robots, des algorithmes et de l'intelligence artificielle. » Ce sujet est d'une actualité brûlante lorsqu'on sait que les élections du pays le plus puissant au monde peuvent être influencées en utilisant des données récoltées sur les réseaux sociaux et manipulées pour influencer l'électeur. Qu'en est-il pour la médecine et le soin ?

#### Le Big data, ma banque malgré moi

Où s'en vont nos données ? Il ne se passe de jour sans que des lanceurs d'alertes révèlent les curieux accords liant des réseaux hospitaliers, d'assurances, de laboratoires à d'énormes banques de données médicales, interconnectées et traitées par des algorithmes performants. Les médecins ne jouent souvent qu'un rôle mineur dans ces transferts de données qui alimentent leur méfiance et celle du grand public dépossédé de son bien le plus précieux. Résultats de biologie, protocoles d'imagerie médicale, génétiques et anatomopathologiques, données de consommation des médicaments, publications scientifiques mais aussi chiffres divers sont ainsi collectés par les millions d'objets connectés mis à disposition : glucomètres, podomètres, tracés d'électrocardiographie ambulatoire, monitoring de pression artérielle, surveillance du sommeil. L'innovation, outre le volume parfois impressionnant de ces données recueillies, consiste en leur interconnexion révélant d'inattendues découvertes, totalement ininterprétables lorsqu'on les observait de manière individualisée, patient par patient, médecin par médecin. Un exemple ? L'interprétation des tumeurs cutanées observées en consultation. En couplant un algorithme avec une banque de quelque 100 000 images, une équipe américaine l'a rendu aussi performant qu'un dermatologue expérimenté dans la reconnaissance des affections de la peau et leur degré de malignité (Nature, 2 février 2017). Autre domaine de recherche, la détection systématisée de la rétinopathie diabétique sur base de l'interprétation systématisée et comparée d'un grand nombre de clichés de fond d'œil protocolés par des ophtalmologues. L'Institut Curie vient de signer un accord de coopération pour analyser sa base de données de 450 000 patients, vieille de dix-sept ans avec l'objectif de proposer aux oncologues une liste de cas similaires aux patients dont ils s'occupent, afin de les aider à choisir la thérapie adaptée, notamment après des rechutes.

#### AMA CONTACTS

Bulletin des médecins anciens  
de l'Université catholique de Louvain

#### COMITÉ DE RÉDACTION :

Martin Buysschaert, Dominique Vanpee, Dominique Pestiaux, Jean-Claude Debongnie, Carl Vanwelde, Chantal Daumerie, René Fiasse, Cassian Minguet

#### EDITEUR RESPONSABLE :

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

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

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

### **Un faux ami qui vous veut du bien...**

De quoi inquiéter tous les métiers de la médecine, pour le meilleur ou pour le pire. Doter les ordinateurs d'une capacité d'analyse et de raisonnement inégalée, comparable voire supérieure à l'expertise d'un spécialiste chevronné, ne comporte-t-il pas à terme les germes de sa disparition ? La substitution pourrait être plus rapide qu'on l'imagine, l'outil remplaçant le maître grâce à sa maîtrise de grandes masses de données, d'algorithmes aptes à comprendre et à interpréter les anomalies pathologiques, à en hiérarchiser le risque tout en s'améliorant continuellement. Leur efficacité couplée à la raison économique, leur disponibilité, la simplicité de leur utilisation et la rapidité d'accès aux résultats pourraient s'avérer de redoutables arguments pour les gestionnaires des systèmes de santé et réseaux hospitaliers. Comme le soulignent avec pertinence David Larousserie et Sandrine Cabu dans le Monde Sciences (8.5.2017), un véritable changement de paradigme est amorcé. « Jusqu'à présent la science et la logique médicale progressaient en émettant des hypothèses, les testant par l'expérience puis en tirant des conclusions. Les données étaient les produits du processus. Avec le big data et les nouvelles méthodes d'intelligence artificielle, la logique s'inverse. Les données deviennent premières. » Des facteurs prédictifs se voient mis en évidence sans pouvoir établir de modèle conceptuel pour les expliquer, et dont le fil rouge échappe parfois au médecin. Toute une logique de raisonnement clinique éprouvé est bouleversée. Une dernière méfiance reste à surmonter, parmi bien d'autres d'ordre juridique ou éthique : qui portera la responsabilité en cas d'erreur : le médecin ou la machine ?

### **Y a-t-il un pilote dans l'avion ?**

Tout est-il perdu ? Pas sûr, car lorsque s'accroît la connaissance surgissent aussi les questions. Quelles sont les limites de cet homme que la technologie propose de transformer en dieu ? Le médecin-ingénieur devra se doubler progressivement d'un médecin-philosophe, passionnante cohabitation. De guérisseur, devenir un passeur de sens capable de surmonter l'échec et borner la frontière de toute aventure terrestre. Plus que jamais, comme le suggère Laurent Visier, professeur à l'université de Montpellier : « En gagnant du terrain, les technologies font émerger une foule de nouvelles questions sur le métier et ses pratiques. La médecine n'est pas seulement une discipline de sciences de la vie. Elle s'exerce dans des lieux donnés, au cœur d'institutions, en lien avec des confrères, et il est essentiel de prendre conscience de toutes les interactions qui en résultent. »

Les mutations qui s'annoncent risquent de modifier profondément le paysage diagnostique et thérapeutique, le plus éloigné des médecins de campagnes ayant accès immédiat de son cabinet à des outils dont la puissance et les performances étaient inimaginables jusqu'ici. Qui aurait imaginé il y a dix ans pouvoir consulter les banques de données les plus prestigieuses du bout des doigts pour un coût dérisoire, en consultation ? De douloureuses restructurations y seront liées, et des spécialités prestigieuses peut-être réduites à rien. Le patient n'en bénéficiera que si le corps médical assume son rôle de pilote d'une technologie triomphante, rappelant inlassablement que la santé est un bien commun. En plus de répondre à ses interrogations métaphysiques, il lui faudra endosser une responsabilité sociétale interrogeant obstinément le système de santé et ses dirigeants sur la place de la médecine dans la société, sur les inégalités d'accès aux soins et les priorités éthiques à respecter quand les enveloppes budgétaires rétrécissent. Réfléchir enfin au juste partage des connaissances à travers une éducation thérapeutique accessible à tous. Greffer à l'intelligence artificielle un cœur réel, capable de discernement, constitue un des beaux défis que nos émérites lèguent aux récents promus.

Vous trouverez également dans ce numéro une réflexion bien utile en ces temps de fête sur la consommation d'alcool et un texte révélateur de l'importance de cultiver le souvenir de ce qui nous a construit au cours d'une vie. Nous souhaitons aux lecteurs de la revue une belle année 2019 relevant les défis essentiels du vivre ensemble, assurant la solidarité nécessaire pour les plus démunis et le partage quotidien chaleureux avec leurs proches.

---

### **POUR ALLER PLUS LOIN**

Jean-Gabriel Ganascia. Le mythe de la singularité : faut-il craindre l'intelligence artificielle ? Seuil science ouverte, 02-02-2017. EAN 9782021309997

L'enseignement de la médecine se veut plus humain. Aurélie Djavadi. Le Monde 1 janvier 2018

### ALFRED BERNARD



Alfred Bernard est diplômé ingénieur agronome à l'UCL en 1976, orientation pollution, environnement et aménagement du territoire. Il entreprend ensuite une formation de chercheur en toxicologie industrielle et environnementale, toujours à l'UCL : il est licencié en sciences médicales en 1979, docteur en sciences agronomiques en 1982 (thèse sur la toxicité rénale du cadmium) et agrégé de l'enseignement supérieur en 1989 (thèse sur le dépistage précoce des lésions rénales).

Il mène pratiquement toute sa carrière de chercheur avec le soutien du FNRS, dont il gravit tous les échelons, du mandat d'aspirant en 1977 au mandat de directeur de recherches de 1993 à 2018.

Titulaire de plusieurs cours à l'UCL dans le domaine de la toxicologie et de la santé environnementale, Alfred Bernard est nommé chargé de cours à temps partiel en 1993 et professeur en 1998. Il met au point de nouveaux tests permettant de dépister à un stade précoce des lésions du rein ou de l'arbre respiratoire. Il développe notamment le test de la *Club cell protein*, un biomarqueur sanguin actuellement commercialisé qui permet une évaluation non-invasive de l'intégrité épithéliale du poumon profond.

A partir des années 1990, bénéficiant régulièrement de fonds européens, Alfred Bernard mène de nombreuses études épidémiologiques pour évaluer les risques toxiques des métaux lourds (cadmium, plomb, mercure, arsenic), des dioxines et PCBs, des polluants de l'air (ozone, particules fines, amiante, fumées...) ou encore des produits de chloration en piscine. Pour avoir accès à des populations exposées, il établit des collaborations avec des équipes de recherche en Europe mais aussi aux USA, au Canada, en Chine, au Maroc ou en Australie. Alfred Bernard est (co-) auteur de plus de 500 publications avec plus de 22.000 citations (H index de 86).

Il est marié et père de 5 enfants.

### FRÉDÉRIC BONBLED



Déterminé pour le droit plutôt que pour la médecine, Frédéric Bonbled opère un retour aux sources en 1978 en se spécialisant en anatomie pathologique, puis en médecine légale et en médecine d'expertise et d'assurance.

Son activité en salle d'autopsie puis en instituts médico-légaux, avec le soutien d'une bourse de l'OTAN, lui donne la volonté d'ajuster l'expertise médico-légale à son temps en tant que mise au service du témoignage en Justice.

Son agrégation en tant qu'expert judiciaire et médecin légiste pour plusieurs parquets est l'occasion de fonder un laboratoire de médecine légale pour soutenir cette activité. En 2015, ce laboratoire est adossé à ceux de toxicologie et de génétique et au Service d'anatomie pathologique pour former un Centre de médecine forensique, à disposition des parquets et tribunaux.

Chargé de cours à mi-temps en 1991, chef de laboratoire aux Cliniques universitaires Saint-Luc et professeur extraordinaire à l'UCL en 1999, Frédéric Bonbled enseigne en médecine légale et criminalistique ainsi qu'en expertise à la Faculté de médecine et de droit et criminologie. Sous son impulsion, le parquet devient aussi un lieu de stages

pour les candidats spécialistes en médecine légale.

Il participe à la création d'un enseignement complémentaire et pluridisciplinaire en médecine d'expertise et d'assurance, mettant en valeur les ressources de l'UCL en expertise médicale. Ses fonctions de secrétaire puis de président de la Société royale de médecine légale sont l'occasion de contribuer à la reconnaissance d'une spécialisation à part entière, en 2001.

Sur le plan international, Frédéric Bonbled est appelé comme expert par le gouvernement puis par l'ONU et la Cour pénale internationale à de multiples reprises, pour des missions à Bucarest, en ex-Yougoslavie et en Afrique, et il prend part à des travaux de détermination de critères de qualité de l'exercice de la médecine légale en Europe.

## YVES CASTILLE



Licencié en kinésithérapie et réadaptation en 1977,  
Yves Castille est le premier kinésithérapeute engagé aux  
Cliniques Universitaires Saint-Luc (CuSL) le 1<sup>er</sup> septembre 1977.

De 1980 à août 1983, il participe à deux missions humanitaires sous la bannière d'Oxfam Belgique au Nicaragua. Il y contribue au développement du Centre de kinésithérapie de Chinandega, à la création de l'Ecole de kinésithérapie du Nicaragua à Managua et à l'ouverture du Centre de kinésithérapie à l'Hôpital départemental de Diriamba.

De retour du Nicaragua en septembre 1983, Yves Castille se voit confier la mission de développer un tout nouveau domaine de la kinésithérapie : la rééducation périnéale, thème de sa thèse. Responsable de l'enseignement de cette matière à la Faculté des Sciences de la motricité, Yves Castille l'a depuis enseignée sur tous les continents (USA, Mexique, Chili, Bénin, Vietnam...).

Premier coordonnateur des kinésithérapeutes et des ergothérapeutes aux CuSL d'avril 1991 à octobre 2011, il initie deux formations continues à la FSM : en abdomino-

pelvi-périnéologie (2004), et en réadaptation dans les pays du Sud (certificat interuniversitaire, 2011).

Auteur de nombreuses publications, Yves Castille est aussi lauréat de la Fondation Saint-Luc pour l'acquisition d'expertise clinique en malformation ano-rectale de l'enfant, au Schneider Children Hospital de Long Island à New-York et à l'Hôpital universitaire de Sherbrook.

Depuis 2011, Yves Castille participe au développement de la kinésithérapie au Vietnam. En 2015, il rejoint le groupe de réflexion sur la mise en place des soins de premières lignes et y prend la responsabilité du secteur kinésithérapie. D'octobre 2018 à octobre 2021, il est responsable académique d'une formation en kinésithérapie de niveau Master à Ho Chi Minh, en partenariat avec l'agence Wallonie-Bruxelles International et Humanité et Inclusion (anciennement Handicap International).

## DOMINIQUE CHARLIER



Après un parcours dans le réseau pédopsychiatrique ambulatoire et institutionnel de belge et luxembourgeois, Dominique Charlier rejoint l'équipe de pédopsychiatrie des Cliniques universitaires Saint-Luc.

En parallèle à ses consultations, elle crée le Radian, service de mesures réparatrices pour jeunes ayant commis des actes délictueux, au SSM Le Grès, ainsi qu'un groupe de parole pour parents issus du quart-monde au SSM La Gerbe. L'approche interdisciplinaire de Dominique Charlier, en collaboration notamment avec le Service de pédiatrie, l'amène à rencontrer la psychiatrie de liaison et à développer de véritables co-consultations multidisciplinaires avec le Prof. D. Hermans.

Responsable du Service de pédopsychiatrie de 2005 à 2015, Dominique Charlier participe à son développement : après la psychiatrie de liaison et le Centre thérapeutique pour adolescents, il se dote du PIM, projet intégré multidisciplinaire en pédiatrie réalisé avec les Profs. Nassogne et Hermans et dirigé par le Prof S. Symann, puis d'une hospitalisation de jour/nuits pour les enfants de 0 à 13 ans et d'un Centre ressources autisme dirigé par le Prof

A. Wintgens où Dominique Charlier continuera à travailler durant son éméritat.

Impliquée dans la formation des futurs pédopsychiatres à l'UCL, Dominique Charlier y a découvert le plaisir de transmettre et a vécu des rencontres très riches. Elle a également enseigné au Bénin, au Sénégal et en RDC.

Ses recherches et publications sont orientées vers la clinique avec les jeunes enfants et leurs familles. Depuis 2001, elle dirige la revue *Enfances adolescences*.

La carrière de Dominique Charlier n'aurait pu être ce qu'elle fut sans ses collègues du Service de psychiatrie infanto-juvénile dirigé par le Pr. E. de Becker, grâce auxquels elle a découvert la force du travail pluridisciplinaire. Et sans ses patients qui, confiants dans son travail, lui ont confié leur expérience de vie et les ressources pour faire face à leurs difficultés.

### PATRICK DE COSTER



Après une formation en médecine interne, en cardiologie et en médecine nucléaire, et un séjour de deux ans au *Hammersmiths Hospital* à Londres principalement pour de la recherche, Patrick De Coster prend en 1986 la direction du Service de médecine nucléaire aux Cliniques universitaires de Mont-Godinne.

Intéressé par les collaborations inter-hospitalières, il préside de 1993 à 2014 le Réseau Santé Louvain. Entre 2005 et 2011, il est président de l'Ecole de santé publique, qu'il réorganise complètement.

Depuis 1991, il a occupé la place de directeur général/médical des Cliniques de Mont-Godinne, puis, en 2012 de directeur général du CHU UCL Dinant-Godinne. En 2015, il a conduit une deuxième fusion avec la Clinique Sainte-Elisabeth pour former le CHU UCL Namur où il occupe actuellement le poste de directeur général associé.

Par ailleurs, après un master en gestion hospitalière, Patrick De Coster est nommé professeur ordinaire à l'UCL où il enseigne plusieurs cours et est promoteur de plusieurs mémoires. Il est également co-titulaire d'un enseignement sur le *Lean management* aux Facultés de santé publique de l'UCL et de l'ULB, à l'Ecole de management à Strasbourg

et à l'EHESP (Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique, Rennes – Paris).

Depuis 2009, il a vu dans le *Lean* un cadre managérial cohérent, prônant les valeurs qu'il a toujours défendues, et a donc décidé avec son équipe de direction d'implémenter cette transformation managériale fondamentale à l'échelle institutionnelle, pour devenir une référence européenne dans le domaine.

Administrateur actif de 17 associations sans but lucratif dans le monde médico-social, Patrick De Coster est membre de plusieurs commissions au SPF Santé publique, dont le Conseil supérieur des médecins spécialistes et généralistes, et le Conseil national pour la promotion de la qualité des soins.

### PIERRE DELGUSTE



Les dix premières années de carrière de Pierre Delguste sont presque exclusivement cliniques, en tant que kinésithérapeute respiratoire. Dix années durant lesquelles la kinésithérapie respiratoire s'est forgée une place devenue indispensable au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc (CuSL).

Ayant saisi l'opportunité de s'intéresser à une modalité thérapeutique nouvelle qu'était l'assistance ventilatoire mécanique par voie non invasive (VNI), Pierre Delguste met en place avec la Prof D. Rodenstein les premières VNI à domicile en Belgique, au bénéfice de patients atteints de maladies neuromusculaires. C'est sur la base de ces prises en charge cliniques et de leur évaluation que s'est construite sa thèse de doctorat en Kinésithérapie et Réadaptation, doctorat obtenu en 1991.

Au milieu des années nonante, Pierre Delguste rejoint l'équipe enseignante du cours de « Principes et pratiques de la kinésithérapie » à la FSM et, quelques années plus tard, il assure la coordination de deux nouveaux cours de « Kinésithérapie et réadaptation cardio-respiratoire », fonction exercée jusqu'en 2018.

Ses dix dernières années de carrière se sont partagées entre la poursuite de ses activités dans le cadre de la médecine du sommeil dans le Service de pneumologie, la fonction de Coordonateur des kinésithérapeutes et ergothérapeutes du Service de médecine physique et réadaptation, et ses cours à LLN.

Aujourd'hui, la plus grande satisfaction professionnelle de Pierre Delguste est d'être certain que, dans chacun de ces trois domaines, sa succession est assurée par des collègues qui ont largement, selon lui, « dépassé le Maître ».



## MICHEL DELMÉE



Diplômé docteur en médecine à l'UCL en 1978, Michel Delmée commence la même année une spécialisation en biologie clinique et se consacre d'emblée de façon privilégiée à la microbiologie.

De 1983 à 1989, avec un mandat d'assistant universitaire et sous la supervision du Prof. Georges Wauters, il réalise une thèse d'agrégation de l'enseignement supérieur consacrée au *Clostridium difficile*, une bactérie découverte en 1978 et qui restera, durant toute sa carrière, le principal sujet de sa recherche, menant à de nombreux articles scientifiques et chapitres de livres. Il est membre fondateur de l'*European Study Group for Clostridium difficile*, et le laboratoire facultaire est devenu Centre national de référence en 2012.

Michel Delmée est nommé professeur à l'UCL en 1996 et professeur ordinaire en 2000. De 1997 à 2002, il est Secrétaire académique de la faculté de médecine. Aux Cliniques universitaires Saint-Luc, il est chef du Service de microbiologie de 1993 à 2008, Chef du Département de biologie clinique de 2006 à 2016, membre du Comité de

direction des cliniques de 2006 à 2012 en tant que directeur clinique, et membre du Conseil d'administration de 2008 à 2016.

Dès après l'obtention de son diplôme et jusqu'à son éméritat, Michel Delmée voit dans l'enseignement son activité de prédilection. Il enseigne de 1978 à 1995 à l'Institut supérieur de nursing et, au départ du Prof. G. Wauters en 1993, il devient titulaire, jusqu'à la fin de sa carrière, du cours de microbiologie médicale dispensé aux étudiants de médecine, de dentisterie, de pharmacie et de sciences bio-médicales. Membre du bureau de l'Ecole de médecine, Michel Delmée assure durant les vingt dernières années un rôle actif dans les nombreuses réformes de l'enseignement, les jurys et comités d'année.

## GENEVIÈVE FRANÇOIS



Titulaire d'un doctorat en médecine de l'UCL en 1978, Geneviève François se spécialise en pédiatrie (1983) et en soins intensifs pédiatriques (1984) avant de compléter sa formation par un diplôme d'expériences en néonatalogie.

Assistante spécialiste en pédiatrie aux Cliniques universitaires Saint-Luc de 1983 à 1984, puis assistante spécialiste en néonatalogie (1984-1986), Geneviève François est titulaire de 1987 à 1988 d'une bourse du FNRS Loterie nationale pour une formation en sommeil pédiatrique, toujours aux Cliniques universitaires Saint-Luc. Elle y sera ensuite résidente en pédiatrie de 1988 à 1990, année où elle créera l'Unité de sommeil pédiatrique, dont elle sera responsable et qui deviendra rapidement un centre de référence. Chef de clinique adjoint en pédiatrie de 1980 à 2002, puis chef associé, Geneviève François est nommée chef de clinique en 2004.

Coordnatrice du Centre labio-palatin pour la prise en charge des malformations crânio-faciales, Geneviève François est également pédiatre de référence de la crèche "Les Coccinelles", crèche des Cliniques universitaires Saint-Luc.

Son expertise porte particulièrement sur la prévention de la mort subite du nourrisson et la prise en charge des enfants à risque : consultations et examens de sommeil, suivi des monitorings à domicile ; ainsi que sur la prise en charge des malaises graves des nourrissons.

Ses autres activités cliniques sont centrées sur la prise en charge des patients avec malformations maxillo-faciales et obstruction des voies aériennes supérieures ; des patients avec troubles respiratoires liés aux pathologies neurologiques et neuro-musculaires, liés à l'obésité ; et de la prise en charge des troubles de déglutition et de la croissance (CMAO).

### VÉRONIQUE GODDING

C'est à l'âge de huit ans que Véronique Godding décide de devenir médecin. Un choix qu'elle n'a jamais regretté !



Après sept années d'étude en médecine à l'UCL (alors toujours à Leuven), sa spécialisation en pédiatrie l'amène au Sénégal, où elle apprend beaucoup au niveau clinique, ainsi qu'à Saint-Luc et à Mont-Godinne, qui lui apportent beaucoup au niveau scientifique.

Véronique Godding s'oriente rapidement vers la pneumologie pédiatrique, à Mont-Godinne d'abord, puis à l'UWMadison dans le Wisconsin (USA) avec le Pr. W. Busse (1992-1993), et enfin durant cinq ans de recherche fondamentale à l'ICP (aujourd'hui Institut de Duve), avec les Prs. Vaerman et Sibille. Véronique Godding présente sa thèse de doctorat en sciences en 1998. Elle développe ensuite une activité clinique de pneumologie pédiatrique aux Cliniques universitaires Saint-Luc avec le Pr. Lebecque.

L'exposition des enfants au tabagisme in utero et au tabagisme environnemental lui apparaît comme une priorité à étudier et à prendre en charge. Il n'existait pas de consultation de tabacologie à cette époque. Avec le Pr. Galanti, Véronique Godding obtient le DIU de tabacologie à Paris en 1997, et développe une consultation d'aide à l'arrêt tabagique à Mont-Godinne à partir de 1997, puis aux Cliniques universitaires Saint-Luc dès 1999. Elle participe également à l'enseignement de la tabacologie, au niveau du DIU organisé en Belgique par le Fares, ainsi qu'au niveau du cours consacré aux toxicomanies et dépendances de la Faculté de pharmacie de l'UCL.

L'environnement familial, la dimension bio-psycho-sociale de la maladie chronique, l'adhérence au traitement et l'éducation du patient ont été des valeurs fortes qui ont guidé Véronique Godding tout au long de son parcours.

### YVES HUMBLET

Né en 1953, Yves Humblet est promu médecin de l'UCL en 1978, lors de la cérémonie qui se déroule pour la première fois sur le site de l'UCL à Woluwe. Il est reconnu spécialiste en médecine interne générale en 1983 et se surspécialise ensuite en oncologie médicale. Il est l'un des premiers médecins à avoir pratiqué l'oncologie médicale comme seule spécialité tout au long de sa carrière, cette discipline n'étant d'ailleurs pas reconnue en Belgique à ce moment-là.



Après avoir passé 8 ans à l'Institut Ludwig pour la recherche contre le cancer, Yves Humblet rejoint aux Cliniques universitaires Saint-Luc l'Unité d'oncologie médicale en 1988. Il met au point à l'UCL les techniques de séparation, de purge et de congélation des cellules souches de la moelle et du sang, et défend sa thèse d'agrégation en 1994 sur le thème « *High dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in small cell lung cancer patients* ».

Responsable de l'Unité d'oncologie médicale et co-directeur avec le Pr. Scalliet du Centre du cancer, il crée la fonction de coordonnateur de soins oncologiques (CSO) et participe à l'écriture du livre blanc Cancer publié en 2007 à destination des autorités de la santé en Belgique.

Si la première partie de sa carrière de médecin universitaire est consacrée à la recherche et aux traitements des cancers bronchiques, Yves Humblet consacre la seconde moitié aux cancers du tube digestif. Il participe aux développements de nombreux médicaments ciblés, notamment contre le cancer colique, parmi lesquels les anti-EGFR et les anti-angiogénèse.

Yves Humblet est membre de la Commission d'éthique hospitalo-facultaire de l'UCL.

## YVES KREMER



Né le 29 janvier 1953 à Lüdenscheld (Allemagne), Yves Kremer est diplômé Docteur en Médecine, chirurgie et accouchement de l'Université de Liège en 1977. Il complète sa formation à Anvers par un Certificat de Médecine Tropicale, en 1978. Il revient ensuite à l'UCL pour se spécialiser en Anesthésie-Réanimation, dont il est diplômé en 1982. Un an plus tard, il obtient un Certificat de Soins Intensifs, toujours à l'UCL, qu'il complètera en 1991 par un Diplôme Européen de Soins Intensifs.

Yves Kremer est également titulaire d'un Diplôme Universitaire d'Antibiotiques et Antibiothérapie obtenu à l'Hôpital St Louis de Paris (2000), d'un Diplôme d'Études Spécialisées en Gestion socio-économique des Organisations Sanitaires et Sociales (Mons, 2003) et, enfin, du Diplôme Européen d'Accompagnement en Soins Palliatifs (2014).

En 1984, Yves Kremer devient Anesthésiste et Intensiviste à l'Hôpital de Jolimont. Il occupe ensuite cette fonction au Centre de Santé des Fagnes à Chimay en 1986, durant deux ans. En 1988, il devient Anesthésiste et Responsable des

Soins Intensifs à l'Hôpital de Nivelles, jusqu'en 1991.

Chef de Service des Soins Intensifs à Notre-Dame à Charleroi jusqu'en 2000, il est nommé en 2002 Directeur de MRS "Les jardins de Scailmont" à Manage.

En 2004 et jusqu'à son Emeritat, il prend la fonction de Responsable de l'EPI (évaluation Pré-Intervention) aux Cliniques Universitaires Saint-Luc.

## JEAN-MARIE MALOTEAUX



Jean-Marie Maloteaux est diplômé médecin de l'UCL en 1977, et neuropsychiatre en 1982. Il est aspirant puis chargé de recherches au FNRS et réalise une thèse d'agrégation en neuropharmacologie (1991) à l'ICP (Institut de Duve), au laboratoire de neurochimie et dans les laboratoires de Janssen Pharmaceutica.

Engagé dans le Service de neurologie aux Cliniques universitaires Saint-Luc en 1984, Jean-Marie Maloteaux est ensuite nommé professeur ordinaire à la Faculté de médecine en 1996. Il enseigne la pharmacologie générale et une partie de la pharmacologie spéciale en médecine, sciences dentaires, psychologie et sciences biomédicales, tout en poursuivant des activités de recherche dans le domaine des neurorécepteurs et des maladies neurodégénératives. Il participe à de nombreuses études cliniques et à l'enseignement post-universitaire.

Chef du Service de neurologie aux Cliniques universitaires Saint-Luc de 2008 à 2018, Jean-Marie Maloteaux est ou a été membre de plusieurs Commissions : les Commissions des médicaments et de pharmacovigilance à l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS), la Commission de remboursement des médicaments

(INAMI), et une Commission à l'Agence européenne des médicaments (EMA, Londres). Il est également membre du Comité Consultatif national de Bioéthique belge (CCB) et du Centre de Droit médical de l'UCL.

Rédacteur en chef du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP), il a assuré la Présidence du *Belgian College for Neuropsychopharmacology* (BCNBP), est Président du Comité d'éthique médicale de l'UCL et des Cliniques universitaires Saint-Luc depuis 1999, et dirige la Fondation Médicale Reine Elisabeth (FMRE, Neurosciences).

Membre ordinaire de l'Académie Royale de Médecine de Belgique, Jean-Marie Maloteaux est aussi membre invité permanent à l'Académie Nationale de Médecine en France et Vice-président de la *Belgian Association of Research Ethics Committees* (BAREC).

## ANNE JOURET-MOURIN



Diplômée docteur en médecine de l'UCL en 1977, Anne Jouret-Mourin se spécialise en anatomie pathologique aux Cliniques universitaires Saint-Luc dans le Service du Prof. Meersseman. En fin d'assistantat, elle obtient une bourse d'un an de résidanat à l'Hotel-Dieu, dans le Service de pathologie du Prof. Diebold.

Elle s'oriente vers la pathologie du tube digestif et devient membre actif de nombreuses sociétés savantes. Ses sujets de recherche de prédilection sont les lésions précancéreuses, les *early cancer* et la pathologie inflammatoire digestive. Elle défend une thèse de doctorat en Sciences biomédicales intitulée *Contribution au démemberment des gastropathies nodulaires et à gros plis* en 1990.

Anne Jouret-Mourin co-fonde le *working group* de pathologie digestive au sein de la Société belge de pathologie en 1996. Elle participe à l'enseignement de la pathologie digestive dans de nombreux cours internationaux d'endoscopie digestive, devient expert pour le KCE, reviewer pour plusieurs revues européennes, et auteur de nombreuses publications. Elle est éditeur responsable de l'ouvrage *Colitis : a practical approach to colon and ileum biopsy interpretation* (2018 - Springer).

Chef du Service d'anatomie pathologique de l'Hôpital civil de Tournai pendant 20 ans, Anne Jouret-Mourin est nommée responsable du Secteur de pathologie gastrointestinale aux Cliniques universitaires Saint-Luc en 2007, et devient ensuite chef du Service de pathologie de Saint-Luc en 2011.

Elle enseigne la pathologie spéciale en Médecine et en Médecine dentaire. Dans la formation des assistants, l'une de ses priorités, elle souligne que derrière chaque lame existe un patient souffrant, en attente d'un diagnostic correct.

Membre du bureau de la Société belge de pathologie depuis 2001, Anne Jouret-Mourin en assure la présidence de 2014 à 2017.

Mariée et mère de trois enfants, ses dix petits-enfants la comblent de joie.

## CHARLES PILIPILI



Né à Bukavu au Congo-Belge le 13 janvier 1953, Charles Pilipili termine ses études universitaires en sciences bucco-dentaires à l'UNAZA de Kinshasa en 1978, avec « Distinction ».

Assistant aux Cliniques universitaires de Kinshasa, il effectue un stage de 6 mois à la VUB et de 12 mois à l'ULB, avant un master de spécialisation en médecine dentaire pédiatrique à l'UCL, obtenu en 1984.

Consultant externe aux Cliniques universitaires Saint-Luc dès 1982, Charles Pilipili est dès le départ intégré dans l'enseignement comme suppléant du Pr. Demars en 1983. Le Pr. Dhem l'invite dans son laboratoire de morphologie humaine, et le conduit à une thèse de doctorat soutenue en 1993 avec « La plus grande distinction et les félicitations du Jury ». Il est nommé chargé de cours et accède au grade de Chef de clinique en 1999. Il est nommé professeur clinique en 2017.

Assumant la responsabilité du Service de dentisterie pédiatrique et soins dentaires aux handicapés depuis 2006, Charles Pilipili met en place, aux bénéfices des enfants et des personnes à besoins particuliers, un centre

de référence pour les soins dentaires sous sédation consciente au MEOPA.

Au travers des programmes Erasmus et Mercator, il participe à l'enseignement de sa spécialité dans plusieurs universités d'Europe, de Moyen-Orient ainsi que, via la cellule de coopération au développement du Secteur des sciences de la santé, d'Afrique. Charles Pilipili y mène de nombreux voyages humanitaires et, pendant 2 ans, y est nommé directeur pour le programme de formation continue par la Fédération dentaire internationale.

Cofondateur de l'Académie belge de dentisterie pédiatrique, Charles Pilipili en assume la présidence pendant 4 ans, ainsi que la présidence de la Conférence internationale des doyens et des facultés de chirurgie dentaire d'expression française de 2013 à 2017. Il assure le vice-décanat MEDE de 2013 à 2018.

## MARC REMACLE



Otorhinolaryngologue (ORL) de formation et agrégé de l'enseignement supérieur, Marc Remacle est nommé professeur académique à l'Université de Louvain et contribue au développement de la maîtrise en logopédie interuniversitaire, qui a associé l'UCL et l'ULB. Il s'oriente progressivement vers la laryngologie et la phoniatry, qu'il exerce à temps plein.

Chef de service associé du Service d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale des Cliniques de Mont-Godinne jusqu'en 2015, Marc Remacle est actuellement coopérant dans le service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale du CHL (Luxembourg) où il est en charge de l'Unité des troubles de la voix et de la déglutition.

Sur le plan scientifique, ses travaux ont surtout porté sur la mise au point et le traitement des troubles de la voix. Son intérêt pour la chirurgie assistée au laser l'a conduit à contribuer au développement d'instruments comme le micromanipulateur et le scanner ou encore le guide d'onde Co2 qui ont permis une chirurgie de grande précision. Il a aussi mis au point des micro-instruments chirurgicaux. Initiateur, avec le Prof. Lawson, de la chirurgie robotique (TORS) en Belgique, Marc Remacle collabore actuellement

au développement d'un robot dédié à la chirurgie de la gorge, le *flex system*.

Membre de nombreuses sociétés scientifiques internationales, il a notamment été Secrétaire général de la Société européenne de laryngologie, dont il est membre fondateur, et premier membre étranger à assurer la présidence du Comité en charge des relations internationales de l'*American broncho-esophagological association*.

Auteur et co-éditeur de nombreuses publications, il a été président de la Confédération européenne d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, qui réunit toutes les sociétés scientifiques liées à l'ORL. Président de la Société française de phoniatry pour 2018, il est le premier non-Français élu à cette position.

## PIERRE SCALLIET



Pierre Scalliet débute ses études de médecine à Lille, de 1971 à 1973. Pour des raisons familiales, il les poursuit à l'UCL (alors encore à Leuven), pour être diplômé en juillet 1979, avec « Grande distinction ».

Après un cursus de médecine interne (1979-1983), Pierre Scalliet bifurque en fin de formation vers la radiothérapie (1983-1987). Il effectue des stages à l'UCL, Namur, Villejuif et Leuven, avant de travailler au laboratoire de radiothérapie expérimentale de la KUL entre 1985 et 1987 chez le Pr. Emmanuel Van der Schueren, qu'il considère comme son père spirituel. Pierre Scalliet termine son cursus par la défense de sa thèse d'agrégation de l'enseignement supérieur à la KUL en 1991.

Après deux années de résidanat aux Cliniques universitaires Saint-Luc, Pierre Scalliet est nommé en 1989 chargé de cours à l'Université d'Anvers, et chef du Service de radiothérapie à l'AZ Middelheim au CPAS d'Anvers. En 1995, il devient Chef de service de radiothérapie aux Cliniques universitaires Saint-Luc et professeur ordinaire à l'UCL,

prenant la succession du Pr. A. Wambersie. Deux postes occupés « avec bonheur » jusqu'au 30 septembre 2018.

En dehors de ces activités cliniques, Pierre Scalliet a été administrateur et secrétaire général de l'*European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ESTRO) pendant 7 ans, ce qui lui a ouvert de nombreuses portes à l'international. Également membre du bureau de l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) dans les années 90, il développe une expertise particulière en assurance de qualité, puis en Total Quality Management (TQM), domaine dans lequel il devient auditeur pour le compte de l'IAEA sur plusieurs continents, et formateur dans de multiples séminaires autour du monde. Il est également (co)auteur de nombreuses publications.

Marié, Pierre Scalliet est père de 6 enfants et déjà 3 fois grand-père.



## ERWIN SCHROEDER



Diplômé docteur en médecine de l'UCL en 1978, Erwin Schröder se spécialise en médecine interne et en cardiologie à l'UCL et à l'Université de Bâle. En 1985, il rejoint l'équipe du Prof. R. Krémer aux Cliniques de Mont-Godinne après deux années de formations supplémentaires en recherche, à l'Universitätsklinikum Eppendorf à Hambourg et à l'Université d'Iowa City (USA).

En 1995, il devient responsable de l'Unité de cardiologie interventionnelle. Il y introduit la prise en charge de l'infarctus myocardique par angioplastie coronaire directe dès 2002. Il développe une banque de données (Klinivision) en cardiologie interventionnelle qui reprend aujourd'hui plus de 23.000 procédures consécutives depuis la première procédure d'angioplastie coronaire réalisée à Godinne en 1982. Cette banque de données est l'outil par excellence pour l'évaluation de la qualité - complications intra-hospitalières et suivi à long terme.

L'évaluation de la qualité en cardiologie clinique a été la première préoccupation d'Erwin Schröder durant sa carrière. Dès 1993, il développe aussi avec le Prof. M. Buche des outils pour l'évaluation de la qualité en chirurgie cardiaque en comparant les complications observées aux complications prédites selon des scores validés.

Il est nommé professeur clinique en 2000, chef du Service de cardiologie en 2005, professeur ordinaire clinique en 2006 et chef du Département cardiovasculaire en 2006. De 1997 à 2006, il est directeur médical adjoint. Dès 2013, il s'investit dans la fusion des cliniques de Dinant et de Mont-Godinne. Il parvient à maintenir l'activité de cardiologie hospitalière à Dinant malgré de nombreuses difficultés. Conscient de l'absence d'un hinterland naturel pour justifier un programme de cardiologie complet sur le site de Godinne, il continue à s'engager personnellement dans différentes institutions du réseau de cardiologie.

## EMILE VAN SCHAFTINGEN



Né à Wasmes le 27 août 1953, Emile Van Schaftingen est diplômé médecin de l'UCL en 1978. Il est alors déjà, depuis 1973, étudiant-chercheur au sein du laboratoire du Pr. Henri-Géry Hers, avec le Pr. Louis Hue comme superviseur.

De 1978 à 1986, il devient chercheur plein-temps dans ce même laboratoire, à l'ICP (aujourd'hui rebaptisé Institut de Duve), et est titulaire de plusieurs mandats du FNRS, de 1985 à 1995.

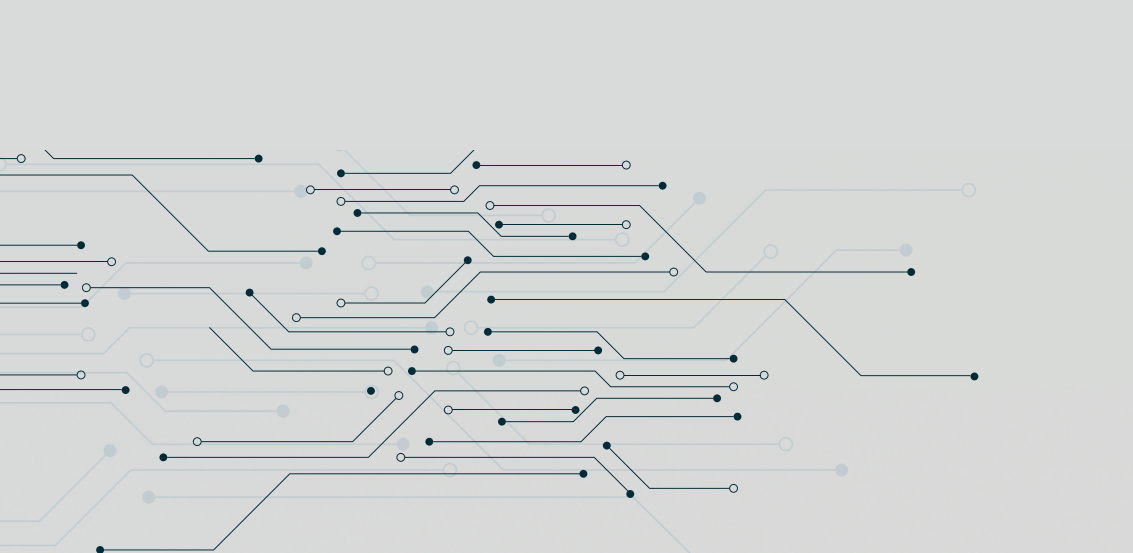
En 1980, avec les Prs. L. Hue et H-G. Hers, Emile Van Schaftingen fait la découverte du Fructose-2,6-bisphosphate, un régulateur majeur de la glycolyse. Il en fera son sujet de thèse d'agrégation, défendue avec succès en 1985.

En 1986, il séjourne durant deux ans dans le laboratoire du Pr. Benoît de Crombrughe, aux *National Institutes of Health*, Bethesda (USA). Il revient à l'ICP en 1987 et y fonde une équipe de recherche. Membre du directoire de l'ICP en 1995, Emile Van Schaftingen en assure la direction à partir de 2004.

En 1995, Emile Van Schaftingen est nommé chargé de cours à l'UCL, puis professeur ordinaire en 1997.

Emile Van Schaftingen est l'auteur de plusieurs découvertes importantes depuis 1987: celle de la protéine régulatrice de la glucokinase (1989) ; l'élucidation d'une douzaine d'erreurs innées du métabolisme, dont, avec le Pr. Jaak Jaeken (KULeuven), le défaut le plus fréquent de glycosylation des protéines (1995) ; la découverte de nombreuses enzymes du métabolisme intermédiaire, de la déglycation des protéines et de nombreux mécanismes de réparation métabolique.

Emile Van Schaftingen est lauréat du Prix des Alumni (1983), du Minkowski Prize (EASD - 1992) et du Prix van Gysel (2003).



« Le médecin et le patient dans le monde des data, des robots, des algorithmes et de l'intelligence artificielle ».



**JEAN-GABRIEL GANASCIA**

Jean-Gabriel Ganascia est professeur d'informatique à Sorbonne Université (Paris), chercheur en intelligence artificielle, président du comité d'éthique du CNRS et auteur du **« Mythe de la singularité. Faut-il craindre l'intelligence artificielle ? »** (Seuil, 2017).

## L'alcool, histoire d'un pharmakon<sup>(1,2)</sup>

Le pharmakon, terme d'origine grecque, signifie à la fois remède et poison. L'histoire de l'alcool est celle d'un breuvage longtemps considéré comme un remède et ensuite comme un poison.

L'Australopithèque a peut-être découvert par hasard l'alcool dans la nature, résultat de la fermentation spontanée de fruits dans une eau dormante chauffée au soleil. Il a pu en constater les effets positifs sur la fatigue, la douleur, l'humeur. L'hydromel, vin de miel, premier alcool artisanal s'est largement répandu. Il a fallu, pendant l'âge néolithique, l'apparition du feu, de la culture des céréales, de la céramique et de l'usage de la poterie pour voir créer la bière (plus présente dans le nord de l'Europe en raison du peu de fruits) et le vin (plus présent dans le sud en raison de la chaleur pour la vigne). Plus de quatre millénaires avant notre ère, la bière était connue à Babylone, en Mésopotamie et avait sa déesse: Nidaba. Là comme en Egypte, elle est devenue une boisson nationale, taxée par l'état. Historiquement et géographiquement, la naissance du vin est plus discutée: en Arménie avec l'Arche de Noé ? En Italie, dans le Chianti, avec les Etrusques ? En Mésopotamie ou en Egypte ? Dionysos, fils de Zeus, en aurait ramené la recette en Grèce. Hippocrate n'en dit pas grand-chose.

C'est à l'empire romain qu'est due l'expansion du vin, parallèle à celle de l'empire: civiliser, propager le vin et implanter des vignes dans les pays conquis. Les romains étaient de grands consommateurs, utilisaient le vin dans la cuisine. La viticulture importante source de richesse s'est étendue vers le nord, à partir de Marseille et de la Provence.

Le christianisme conquiert l'Europe occidentale en même temps que le vin. Lors de l'invasion barbare et de la chute de l'empire romain, évêques et moines sauveront la viticulture et assureront son développement. Outre son usage sacré avec la communion sous les deux espèces, le vin est festif pour le peuple (et à une époque, il y eut jusqu'à 150 jours de fête) et signe d'accueil: le "vin d'honneur" était offert par les évêques à des hôtes comme le roi, par les moines aux pèlerins. Les Cisterciens, grands propriétaires de vigne ont créé le Clos Vougeot. A la fin du moyen-âge, la France entière était couverte de vignes. Sont apparus le verre à boire (les plus précieux venaient de Murano), les alcools forts obtenus par distillation et plus tard le champagne. Dom Pérignon a pu réaliser la deuxième fermentation, en bouteille, grâce au bouchon de liège. Autre moine célèbre: Rabelais, franciscain.

Et le pharmakon ? A l'époque, les boissons alcoolisées étaient un remède et les médecins contribuaient à l'alcoolisation des malades car le vin était censé faciliter

la digestion, augmenter la vigueur, favoriser l'exonération et même conforter la digestion au niveau du foie. L'alcool distillé était une "eau de vie" (Aquavit). Au Grand Béguinage de Malines, les malades recevaient de la bière. L'excès, l'ivrognerie, étaient punis mais la toxicité chronique était inconnue.

L'histoire de l'absinthe, concentre tous les aspects et les problèmes de l'alcool. L'absinthe est extraite d'une plante: *Artemisia absinthum* (NB: *Artemisia annua* contient un composé à l'origine de l'artémisine, antimalarique). Des extraits ont été utilisés par les Egyptiens (papyrus d'Ebers), par Dioscoride comme vermifuge, au Moyen-Age comme remède contre la fièvre et fortifiant (Hildegard von Bingen). Au 19<sup>e</sup> siècle, la distillation réalisée par Pernod a permis la liqueur d'absinthe qui s'est répandue entre autre dans les milieux artistiques à cause de son aspect psychostimulant: Musset, Maupassant, Verlaine, Baudelaire, Rimbaud, Apollinaire. Le rituel consistait à mettre au fond d'un verre un peu de liqueur de couleur verte, de mettre un sucre dans une cuillère percée et de laisser couler un peu d'eau sur le sucre qui diluait ainsi l'absinthe et en cachait le goût amer. En 1913, la production française était de 50 millions de litres. Mais le remède contenait un poison: la thuyone, un puissant neurotoxique. L'absinthe a été interdite en France en 1915: la fée verte était devenue sorcière. C'est le seul exemple de prohibition réussie... et justifiée.

L'alcool-médicament s'est longtemps maintenu dans notre thérapeutique. Au 19<sup>e</sup> siècle, Laennec recommandait une once d'eau de vie au coucher, dans une infusion, à certains malades. Todd en Grande-Bretagne prescrivait l'alcool comme remède dans les maladies ou d'adynamie dominait. La pharmacopée universelle de Paris incluait 164 vins. C'est dire que les médecins étaient des alcoolothérapeutes (efficaces). Le vin était aussi considéré comme un aliment, une bouteille étant presque l'équivalent de cinq cent grammes de viande de bœuf.

Devant les méfaits sociaux de la consommation croissante de spiritueux et après l'apparition des mouvements de tempérance, les alcools forts ont été distingués des "boissons hygiéniques" (bière et vin), distinction encore présente chez les patients (docteur, je ne bois pas d'alcool, je ne prends que de la bière). "Le vin chasse l'alcool", aphorisme du 19<sup>e</sup> siècle était admis par les médecins catholiques des pays producteurs vinicoles. En 1930, le ministre de l'Instruction publique en France recommandait, avec l'appui d'illustres professeurs de médecine, aux maîtres de l'enseignement primaire d'expliquer la valeur biologique et hygiénique du vin, le meilleur médicament contre l'alcoolisme.

Ce n'est qu'au milieu du 19<sup>e</sup> siècle que l'alcool devient un problème médical et que sa toxicité chronique est reconnue. "Alcoholismus chronicus" est publié en 1849 par Huss, clinicien suédois qui décrira par exemple la polynévrite alcoolique. La neurotoxicité de l'alcool (et ses aspects psychiatriques) sera la première reconnue: 1813 delirium tremens – 1881 encéphalopathie de Gayet-Wernicke – 1889 syndrome de Korsakoff. En ce siècle où les maladies infectieuses dominent, les critères de causalité sont inconnus et les premiers (critères de Koch) concerneront les infections. La cirrhose illustre le problème. Laennec a décrit cliniquement et histologiquement la cirrhose mais ne l'a pas attribuée à l'alcool. L'association alcool-cirrhose sera controversée jusqu'à la deuxième moitié du 20<sup>e</sup> siècle où l'apparition des statistiques médicales et de l'épidémiologie permettront à Pequignot d'établir formellement et de préciser ce lien de causalité. Autre exemple: la pancréatite chronique, son lien avec l'alcool et la pancréatite aiguë, bien étudiées par Sarles il y a 50 ans. En 1968, P. Lemoine a décrit le syndrome d'alcoolisation fœtal, qui a pour corollaire l'abstinence complète recommandée aux femmes enceintes.

Alors, abstinence... et prohibition ou tempérance? Au 19<sup>e</sup> siècle apparaissent les mouvements de tempérance, d'abord aux USA et en Grande-Bretagne, ensuite en France où l'alcool est considéré comme une cause de dégénérescence et accusé d'avoir contribué à la défaite de 1870 face aux Prusses et aux excès des communes. Aux Etats-Unis, le mouvement anti-alcool finira par obtenir un 18<sup>e</sup> amendement à la Constitution, proclamant en 1920 la prohibition totale de l'alcool. Dans un premier temps, les effets positifs dominent: chute des hospitalisations pour alcoolisme, réduction de l'incidence de la cirrhose mais les effets négatifs suivent: fabrication d'alcools frelatés encore plus toxiques – fraude et contrebande (c'est la période d'Al Capone). La prohibition sera révoquée en 1933<sup>(3)</sup>.

En 1931, dans un livre de régimes<sup>(4)</sup> Fiessinger écrit : "Rappelons-nous que si ceux qui se livrent à des abus excessifs meurent souvent jeunes, ceux qui suivent tout de suite pour le grand départ sont des buveurs d'eau. Les consommateurs modérés de vin, ce sont eux qui détiennent le palme de longévité". Sans doute, ceux qui savent goûter le vin savent goûter la vie.

L'alcool n'est pas le seul exemple de pharmakon. Fin du 19<sup>e</sup> siècle, l'héroïne a été synthétisée par Bayer comme antitussif avant d'être bannie comme remède et considérée parmi les poisons. La morphine, et d'autres opioïdes de synthèse, analgésique puissant largement recommandé sont à l'origine d'une épidémie de décès par surdosage aux USA. La chimiothérapie anticancéreuse est une

thérapeutique efficace, mais transitoirement empoisonne la vie des patients. Tout médicament est "biface", intentionnellement curateur, potentiellement destructeur. Heureusement, nous n'en sommes plus à l'équation plainte = médicament. Heureusement, nous pouvons progressivement personnaliser certains traitements grâce à la pharmacogénétique. Heureusement, la chronothérapeutique nous aidera à donner les substances thérapeutiques au meilleur moment. Par exemple, chez la souris, une grosse dose de paracétamol est bien tolérée en prise matinale, détruit le foie en prise vespérale<sup>(5)</sup>.

Alors, l'alcool, remède ou poison ? C'est peut-être un remède (non médical) dans la mesure, certainement un poison dans la démesure. Dans un article publié en août 2018 dans le British Medical Journal, une étude prospective de près de 10 000 personnes évalue le risque de démence, augmenté chez ceux qui consomment plus de 14 doses d'alcool par semaine, mais aussi chez les abstinentes: effet protecteur de petites doses ? Une autre étude d'août 2018, dans le Lancet, revoit plusieurs centaines de publications et estime que les risques pour la santé sont toujours présents et proportionnels à la dose et donc commencent avec un verre !

## REFERENCES

1. Fouquet P, M. De Borde M. Le roman de l'alcool. 1985 Ed. Seghers
2. Sournia JC. Histoire de l'alcoolisme. 1986 Flammarion
3. Musto DF. Alcohol in American History. SCI-AM. April 1996; 64-69
4. Fiessinger Ch. Vingt régimes alimentaires en clientèle. 1931: Ed. Maloine
5. Greenwood. The clock within our cells. Scient. Amer. July 2018; 319:42-49

## *La mémoire des doigts*



*"Je ne sais pas pourquoi  
Cette mélodie me fait penser à Chopin  
Je l'aime bien, Chopin  
Je jouais bien Chopin  
Chez moi à Varsovie."*

*Bécaud. Le pianiste de Varsovie.*

Moment de grâce. Je termine mes écritures aux Jardins de la mémoire, quand me parviennent quelques notes de Chopin. Dans sa chambre, une résidente nonagénaire dont la mémoire s'est perdue joue. Son piano est le seul compagnon rescapé de sa vie antérieure, et il me semble qu'elle lui confie le récit de son existence, et ce qu'elle en espère encore. Ses compagnes d'étage sont en ergothérapie, rêvassent assises en cercle ou écoutent de vieilles chansons des années 50, elle joue Chopin et Varsovie. Je reste un moment, intrigué par ces doigts qui courent sur le clavier, agiles, et la mémoire intacte de ces notes venues de l'origine de sa vie. Et si, vieillissant, l'essentiel n'était pas ce qu'on perd mais ce qu'on conserve, qui sans doute représente le meilleur de nous-même ? Soudain elle découvre ma présence, sourit, sort une partition jaunie et entame "Couleur Tendresse" de Richard Clayderman. On ne saurait mieux résumer ma matinée.