

**JANVIER 2019**

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



# Louvain médical

## **ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES**

- Dapagliflozin (Forxiga®)
- Association à ratio fixe de glargine et de lixisénatide (Suliqua®)

## **HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE : CIRRHOSE**

### **MALADIE DE CLARKSON**

## **PEAU'SE DERMATOLOGIE : HÉMATOLOGIE ET PEAU**

## **OBSERVATIONS CLINIQUES**

- Syndrome de Cushing
- Tétraparésie et thyrotoxicose
- Sclérose tubéreuse de Bourneville

## **AMA CONTACTS**

**01**

## COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

D. VANPEE

► Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

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

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

## RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

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

Comité de lecture :

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

## CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

► M. BAECK	C. MINGUET	D. VANPEE
O.S. DESCAMPS	J. MORELLE	J.M. MALOTEUX
C. HERMANS	R.J. OPSOMER	
Fr. HOUSSIAU	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 maccs: 55 € (TVAC)
- site Internet + app' mobile ios et Android : 95 € (TVAC)

ING - IBAN : BE91 3100 3940 0476  
BIC : BBRUBEBB

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

JANVIER 2019

## ÉDITORIAL

**Le Louvain Médical, désormais partenaire de 850 Maîtres de Stages du réseau UCL de formation**

Cédric Hermans ..... 1

## DIABÉTOLOGIE

**Dapagliflozin and cardiovascular events in type 2 diabetes : the model of the DECLARE-TIMI 58 trial**

Martin Buysschaert ..... 3

**Place du Suliqua<sup>®</sup>, une association à ratio fixe d'insuline glargine et de lixisénatide, dans le traitement du diabète de type 2**

Martin Buysschaert, Vanessa Preumont ..... 8

## HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE

**Prise en charge de la cirrhose en Médecine générale**

Sophie Paternostre, Jean-Cyr Yombi, Peter Stärkel ..... 13

## MÉDECINE INTERNE

**Maladie de Clarkson : un syndrome rare d'hyperperméabilité capillaire**

Lilas Al Zein, Cécile Yelnik, Juliette Woessner, Angélique Lemaire-Olivier, Marc Lambert, Pierre-Yves Hatron ..... 19

## PEAU'SE DERMATOLOGIQUE

**Hématologie & peau**

Déborah Debois, Liliane Marot, Eric Van Den Neste, Alessandra Camboni,

Isabelle Tromme ..... 25

# SOMMAIRE

JANVIER 2019

## OBSERVATIONS CLINIQUES

### Endocrinologie et nutrition

Syndrome de Cushing secondaire à une sécrétion ectopique d'ACTH  
par un phéochromocytome  
A propos d'un cas et revue de la littérature

Anne Dysseleer, Dominique Maiter ..... 30

### Tétraparésie et thyrotoxicose

Louise Ghosez, Christian Davin, Karim Bochouari, David Guery, Isabelle Paris,  
Ides Colin, Pol Vincent .....

37

### Maladies rares

Pneumothorax et sclérose tubéreuse de Bourneville

Céline Brasseur, Marie-Anne Labaisse ..... 43

AMA CONTACTS ..... 50

## DAPAGLIFLOZIN AND CARDIOVASCULAR EVENTS IN TYPE 2 DIABETES : THE MODEL OF THE DECLARE-TIMI 58 TRIAL

Martin Buyschaert

*Louvain Med 2019; 138 (1): 3-7*

This paper aimed to review the clinical data on dapagliflozin (Forxiga®) treatment in the light of the recent DECLARE-TIMI 58 trial results. This study involving Type 2 diabetic patients, either with or without prior macroangiopathy, has demonstrated cardiovascular benefits in terms of the primary efficacy outcome, namely a composite of cardiovascular death and hospitalization for heart failure. Moreover, the study has revealed a lower risk for renal disease progression.

## PLACE DU SULIQUA®, UNE ASSOCIATION À RATIO FIXE D'INSULINE GLARGINE ET DE LIXISÉNATIDE, DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

Martin Buyschaert, Vanessa Preumont

*Louvain Med 2019; 138 (1): 8-12*

Suliqua® est une nouvelle association prémélangée, à ratio fixe, d'une insuline basale (glargine 100 U/mL) et d'un agoniste du récepteur du GLP-1 (lixisénatide). Le but de l'article est d'analyser, sur base de la littérature récente, ses avantages potentiels en général et vs. une insuline basale en particulier, et de situer sa place dans le traitement du diabète de type 2 en Belgique.

## PRISE EN CHARGE DE LA CIRRHOSE EN MÉDECINE GÉNÉRALE

Sophie Paternostre, Jean-Cyr Yombi, Peter Stärkel

*Louvain Med 2019; 138 (1): 13-18*

La cirrhose est une pathologie couramment rencontrée en médecine générale. Les étiologies peuvent être variées et sont essentiellement d'origine toxique (alcool...), d'origine métabolique (stéatose non alcoolique : NASH...) ou d'origine infectieuse (Hépatites B et C...). L'évaluation initiale peut être faite à l'aide d'une prise de sang et d'une échographie abdominale. La confirmation du diagnostic fera appel à des mesures non-invasives de la fibrose soit via des marqueurs biologiques (Fibrotest®) soit par élastographie impulsionnelle (Fibroscan®). La réalisation d'une biopsie hépatique n'est que rarement requise. La prise en charge thérapeutique passe par le traitement des étiologies de la cirrhose et la prise en charge de ses complications. L'arrêt complet de l'alcool, la perte de poids et le contrôle des facteurs du syndrome métabolique en sont des exemples. En cas de cirrhose avérée, un suivi par échographie abdominale et un dosage d'alpha-foetoprotéine tous les 6 mois doit être réalisé afin de dépister un éventuel hépatocarcinome. Un contrôle de gastroscopie est également recommandé tout le 2-3 ans pour évaluer la présence de varices œsophagiennes.

## MALADIE DE CLARKSON : UN SYNDROME RARE D'HYPERPERMÉABILITÉ CAPILLAIRE

Lilas Al Zein, Cécile Yelnik, Juliette Woessner, Angélique Lemaire-Olivier,  
Marc Lambert, Pierre-Yves Hatron

*Louvain Med 2019; 138 (1): 19-24*

Le syndrome de fuite capillaire idiopathique ou maladie de Clarkson est une pathologie rare pouvant engager le pronostic vital des patients affectés.

Il se manifeste par crises récidivantes, caractérisées par la survenue brutale d'un syndrome œdémateux diffus avec hypovolémie relative, associée à une hypoalbuminémie paradoxale et une élévation de l'hématocrite. Ce tableau clinico-biologique quasi pathognomonique doit faire évoquer le diagnostic après exclusion des causes secondaires de fuite capillaire, et conduire à l'instauration d'un traitement symptomatique précoce en milieu spécialisé, afin d'éviter une prise en charge réanimatoire et ses complications.

Cet article rappelle les caractéristiques cliniques de la maladie, les connaissances actuelles sur sa physiopathologie ainsi que son histoire naturelle et son pronostic à long terme, et met tout particulièrement en exergue l'efficacité des traitements préventifs de récurrences par immunoglobulines intraveineuses (IgIV) en première ligne, afin d'éviter l'évolution vers une forme sévère de pronostic sombre.



## HÉMATOLOGIE & PEAU

Déborah Debois, Liliane Marot, Eric Van Den Neste, Alessandra Camboni, Isabelle Tromme

*Louvain Med 2019; 138 (1): 25-29*

Nous rapportons le résumé de la PEAUse « Hématologie et peau » organisée en février 2018 par le service de dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc et consacrée aux lymphomes cutanés.

Le professeur E. Van Den Neste nous a présenté les lymphomes cutanés les plus fréquents, leurs traitements suivis de quelques cas cliniques issus du service d'hématologie. Le Professeur A. Camboni nous a parlé plus précisément des aspects histologiques.

## SYNDROME DE CUSHING SECONDAIRE À UNE SÉCRÉTION ECTOPIQUE D'ACTH PAR UN PHÉOCHROMOCYTOME A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Anne Dyssseleer, Dominique Maiter

*Louvain Med 2019; 138 (1): 30-36*

Un phéochromocytome est une cause exceptionnelle de syndrome de Cushing (< 0,5% des cas) par sécrétion ectopique d'ACTH. Cette entité pose de réelles difficultés tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. Le cas décrit va nous permettre d'illustrer la nécessité de réaliser un bilan endocrinologique détaillé face à tout incidentalome surrénalien, en particulier lorsque le patient présente des symptômes et signes cliniques évocateurs d'une possible hypersécrétion hormonale.

Nous montrerons également que lorsqu'il est lié à une sécrétion ectopique d'ACTH, le syndrome de Cushing présente quelques caractéristiques particulières, par rapport à la maladie de Cushing hypophysaire, plus fréquente.

De plus, une revue de la littérature concernant le syndrome de Cushing sur sécrétion ectopique par un phéochromocytome a été réalisée.

## TÉTRAPARÉSIE ET THYRÉOTOXICOSE

Louise Ghosez, Christian Davin, Karim Bochouari, David Guery, Isabelle Paris, Ides Colin, Pol Vincent

*Louvain Med 2019; 138 (1): 37-42*

La paralysie périodique hypokaliémique thyrotoxisque est une entité rare, en particulier chez les sujets caucasiens. Le patient atteint présente une faiblesse musculaire secondaire à une hypokaliémie associée à une hyperthyroïdie. Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 23 ans qui fut admis aux urgences pour une tétraparésie brutale, sans notion de traumatisme. Cette tétraparésie était accompagnée d'une hypokaliémie sévère. Les investigations étiologiques ont permis de diagnostiquer une maladie de Basedow. La paralysie périodique hypokaliémique est une complication neuromusculaire rare de l'hyperthyroïdie. Cette entité pathologique trouve son origine dans une hypokaliémie par transfert intracellulaire provoquée à la fois par une hyperstimulation de la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase et une anomalie de l'efflux de potassium causée par une mutation du canal d'efflux du potassium. La prise en charge consiste en une supplémentation prudente en potassium et l'administration de  $\beta$  bloquants. Le déficit neuromusculaire est transitoire et disparaît rapidement après la correction de l'hyperthyroïdie.

## PNEUMOTHORAX ET SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE

Céline Brasseur, Marie-Anne Labaisse

*Louvain Med 2019; 138 (1): 43-49*

Le phénotype adulte de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est différent de la triade classique habituellement rencontrée chez l'enfant, que sont l'épilepsie, un retard mental et des angiofibromes cutanés. Ainsi, le pneumothorax spontané récidivant peut être une des présentations cliniques secondaire à des lésions kystiques pulmonaires présentes chez 40 % de femmes atteintes de STB. Nous rappelons dans cet article les critères diagnostiques de la STB et de la lymphangiomyomatose pulmonaire (LAM) ainsi que les recommandations de traitement et de suivi.

# 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. Maïter (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 - bénéfiques?**

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. Maïter

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



## LE LOUVAIN MÉDICAL, DÉSORMAIS PARTENAIRE DE 850 MAÎTRES DE STAGES DU RÉSEAU UCL DE FORMATION



Cette édition de janvier 2019 du Louvain Médical marque un réel tournant dans l'histoire de la revue. Pour la première fois depuis sa création, le Louvain Médical est transmis à tous les maîtres de stage du réseau UCL de formation, tant en médecine générale qu'en médecine hospitalière, toutes spécialités confondues.

Sous l'impulsion et l'initiative pionnières du Centre Académique de Médecine Générale (CAMG) et du Professeur Cassian Minguet, les maîtres de stage de médecine générale reçoivent la revue depuis novembre 2018.

Lors de la dernière réunion du Conseil du Réseau Santé Louvain (RSL), la décision unanime a été prise d'étendre cette initiative aux maîtres de stage hospitaliers.

Au double titre de Rédacteur en Chef et Président du RSL, je ne peux que me féliciter et me réjouir de cette initiative et des efforts financiers assumés tant par le CAMG que le RSL pour la concrétiser rapidement et efficacement.

C'est à un lectorat enrichi et étoffé de plus de 850 maîtres de stage que s'adresse notre revue qui ne pourra que bénéficier d'une visibilité accrue.

Plus que jamais, le contenu scientifique du Louvain Médical pourra être valorisé et contribuer davantage encore à la formation et aux échanges didactiques au sein d'une communauté de maîtres de stage et d'assistants en constante croissance.

Ce nouvel environnement est aussi et plus que jamais propice à susciter par les maîtres de stage et leurs assistant(e)s la rédaction et la soumission d'articles abordant des thématiques multiples. Ces articles bénéficieront au sein du RSL de médecine générale et hospitalier d'une visibilité inégalée jusqu'à ce jour.

Cet appel s'adresse à toutes les disciplines sans distinction, à toutes les sensibilités, à tous les types de publications qu'il s'agisse d'articles originaux, de revues, de commentaires, de courrier à l'éditeur.

Intégrant désormais dans ses pages les suppléments de l'Ama Contacts dont l'édition est coordonnée par le Professeur Dominique Pestiaux, le Louvain Médical offre une formidable plateforme d'échanges et de communication pour toute la communauté médicale de tous les horizons et toutes les générations qui partagent leur attachement à l'UCL et un intérêt à se tenir informée.

Même si notre revue est régulièrement confrontée à de multiples défis et doit s'adapter sans cesse à des réalités médicales, sociétales et économiques en constante mutation, l'année 2019 commence dans l'enthousiasme et le dynamisme qui je l'espère seront partagés par nos nouveaux lecteurs et 850 maîtres de stage.

Professeur Cedric Hermans  
Rédacteur en Chef

# Dapagliflozin and cardiovascular events in type 2 diabetes : the model of the DECLARE-TIMI 58 trial

Martin Buyschaert

Dapagliflozine  
et complications  
cardiovasculaires chez  
le diabétique de type 2:  
le modèle de l'étude  
DECLARE-TIMI 58

Le but de cet article est de revoir les données récentes qui concernent la dapagliflozine (Forxiga®) dans le contexte de l'étude DECLARE-TIMI 58. Elle met principalement en évidence, chez des diabétiques de type 2 avec ou sans antécédents de macroangiopathie, un bénéfice cardiovasculaire, en termes d'objectif primaire (décès cardiovasculaire ou hospitalisations pour insuffisance cardiaque) vs. placebo. L'étude objective également un moindre risque de pathologie rénale sous dapagliflozine.

## MOTS-CLÉS

Dapagliflozine, DECLARE-TIMI 58, prévention CV primaire et secondaire, décompensation cardiaque, néphropathie

Que nous apporte cet article ?

Les études EMPA-REG OUTCOME et CANVAS ont mis en évidence un bénéfice cardiovasculaire chez des diabétiques de type 2 dont la majorité était en prévention secondaire. L'étude DECLARE-TIMI 58 inclut une population plus large, avec près de 60% de sujets en prévention cardiovasculaire primaire. Elle apporte ainsi des résultats complémentaires aux essais précédents. Elle montre principalement une réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque sous dapagliflozine vs. placebo.

This paper aimed to review the clinical data on dapagliflozin (Forxiga®) treatment in the light of the recent DECLARE-TIMI 58 trial results. This study involving Type 2 diabetic patients, either with or without prior macroangiopathy, has demonstrated cardiovascular benefits in terms of the primary efficacy outcome, namely a composite of cardiovascular death and hospitalization for heart failure. Moreover, the study has revealed a lower risk for renal disease progression.

What does this article bring up for us?

The EMPA-REG OUTCOME and CANVAS trials have both evidenced cardiovascular benefits in Type 2 diabetic patients, with established CV disease in the majority of them. The DECLARE-TIMI 58 was a trial including a broader patient population with about 60% of them in primary cardiovascular prevention. Therefore, this study adds significant clinical information, in addition to the two previous randomized trials with SGLT-2 inhibitors, essentially demonstrating a lower risk for heart failure-induced hospitalizations in patients undergoing dapagliflozin vs. placebo therapy.

## INTRODUCTION

Type 2 diabetes is associated with an increased risk of vascular complications, in particular macroangiopathy, which is the leading cause of mortality following coronary ischemic disease, stroke or other pathological conditions, including heart failure (1-3). As reported recently by Fitchett *et al.*, heart failure has now emerged as a severe complication in diabetic subjects due to atherosclerotic and/or microvascular myocardial changes (4). Several reports confirmed that survival was lower in diabetic patients in the presence of heart failure: 40% of individuals diagnosed with both diabetes and heart insufficiency will die within the three years vs. only 4% of those diagnosed with diabetes alone (4). Conversely, patients with chronic heart failure who developed type 2 diabetes had also a poorer prognosis in terms of overall mortality, as reported by MacDonald *et al.* (5).

In this context, antihyperglycemic agents with a collateral "cardio protective" effect in terms of major adverse cardiovascular (CV) events (MACE) and/or heart failure are therefore potentially of main clinical interest in the treatment of type 2 diabetes, as also recently mentioned in the ADA-EASD recommendations (6,7).

SGLT-2 inhibitors are glucretic agents characterized by a high antihyperglycemic efficacy in the setting of normal renal function (8,9). Moreover, as demonstrated in the EMPA-REG OUTCOME (10) and CANVAS (11) studies, in type 2 diabetic patients who had (in majority) established CV disease, they are associated with a significant reduction in CV events, in particular in the hospitalization rate for heart failure (approximately -40% vs. placebo) (10,11). Observational data, especially in the CVD- Real study, are in phase with the results of these two important randomized trials published in the New England Journal of Medicine (10-13).

Dapagliflozin (Forxiga®) is a selective inhibitor of glucose cotransporter 2 that blocks glucose resorption in the proximal tubule of the kidney, promoting thereby glycosuria, weight loss and reduction in blood pressure levels (9).

The aim of this paper is to propose a state of the art concerning dapagliflozin in the context of the recently published DECLARE-TIMI 58 Trial (for Dapagliflozin in cardiovascular Events-Thrombolysis In Myocardial Infarction 58) (14).

## DECLARE STUDY

### PATIENTS AND METHODS

Subjects with type 2 diabetes, aged 40 years or older, who had or were at risk for atherosclerotic CV disease, were randomly assigned to receive, in addition to their usual antihyperglycemic therapy (which was at the discretion of their treating physician), either dapagliflozin (10mg/day) or a matching placebo. Eligible subjects had an

HbA1c level between 6.5 and 12.0% as well as a creatinine clearance of 60 ml or more per minute.

Primary efficacy outcomes were (a) MACE, defined as CV death, myocardial infarction or ischemic stroke and (b) a composite of cardiovascular death or hospitalization for heart failure. Secondary prespecified efficacy outcomes were (a) a renal composite (> 40% decrease in estimated glomerular filtration rate to < 60 ml/minute per 1.73 m<sup>2</sup>, new end-stage renal disease or death from renal or cardiovascular causes), and (b) death from any cause. The follow-up of patients during trial was every six months.

### SYNOPSIS OF MAIN RESULTS

A total of 17 160 participants were included in the trial with 6 974 subjects (40.6%) with established atherosclerotic CV disease and 10 186 (59.4%), with multiple CV risk factors. They were followed for a median time of 4.2 years. As shown in Table 1, there were no significant differences in the baseline clinical and biological characteristics between the dapagliflozin and the placebo groups. Glucose-lowering and CV therapies were also comparable in the subjects receiving dapagliflozin or placebo. During the trial, treatment with dapagliflozin was associated with a weight loss of 1.8 kg and a reduction of systolic and diastolic blood pressure respectively of 2.7 and 0.7 mmHg vs. placebo. HbA1c decreased from 8.3 to 7.9% and from 8.3 to 8.1% in the dapagliflozin and placebo groups respectively.

The primary CV outcomes results are summarized in Table 2. Thus, in a first statistical step, dapagliflozin met the prespecified criterion for non-inferiority for MACE vs. placebo in the primary safety outcome analysis (p < 0.001). In a second step, in terms of primary efficacy outcomes, it did not result in a significant lower rate of MACE vs.

Table 1 : Baseline characteristics

	dapagliflozin (n=8582)	placebo (n=8578)
<b>Age (years)</b>	63.9 ± 6.8 <sup>+</sup>	64.0 ± 6.8
<b>M/F (%)</b>	63.1 / 36.9	62.1 / 37.9
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	32.1 ± 6.0	32.0 ± 6.1
<b>Duration of diabetes (years)</b>	11.0 <sup>*</sup>	10.0 <sup>*</sup>
<b>HbA1c (%)</b>	8.3 ± 1.2	8.3 ± 1.2
<b>Estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	85.4 ± 15.8	85.1 ± 16.0
<b>Established atherosclerotic CV disease (%)</b>	40.6	40.8
<b>History of heart failure (%)</b>	9.9	10.2

<sup>+</sup> mean ± SD

<sup>\*</sup> median

Table 2 : Main cardiovascular outcomes according to CV disease or CV risk factors

	dapagliflozin	placebo	HR **
<b>MACE + total</b>	8.8 *	9.4	0.93 ** [0.84-1.03]
<b>- established CV disease</b>	13.9	15.3	0.90 [0.79-1.02]
<b>- CV risk factors</b>	5.3	5.2	1.01 [0.86-1.20]
<b>CV death or hospitalization for heart failure</b>			
<b>- total</b>	4.9	5.8	0.83 *** [0.73-0.95]
<b>- established CV disease</b>	7.8	9.3	0.83 [0.71-0.98]
<b>- CV risk factors</b>	2.8	3.4	0.84 [0.67-1.04]

\* Expressed in % of patients      \*\* HR: hazard ratio [95% confidence interval]

+ primary safety outcome:  $p < 0.001$  for non inferiority

++ primary efficacy outcome:  $p = 0.17$

+++ primary efficacy outcome:  $p = 0.005$

placebo (8.8 vs. 9.4%,  $p = 0.17$ ) (NS) (Table 2). In contrast, dapagliflozin was associated with a significant reduction in the rate of CV death or hospitalization for heart failure (4.9 vs. 5.8%,  $p = 0.005$ ), as shown in Table 2. The difference in the latter composite outcome was mainly the consequence of a lower rate of hospitalization for heart failure in the dapagliflozin group (HR = 0.73 [95% CI : 0.61-0.88]), while there was no significant difference in the rate of CV death (HR = 0.98% [CI: 0.82-1.17]). It is essential to mention that the efficiency of dapagliflozin was observed in both subgroups of individuals with established atherosclerotic CV disease and in those with "only" CV risk factors (Table 2). Interestingly, the hazard ratio for this primary efficacy outcome was slightly lower in patients with an eGFR < 60 vs. > 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (HR: 0.78 [CI: 0.55-1.09] vs. 0.96 [CI 0.77-1.19],  $p = 0.37$  for interaction). The rate of death from any cause was comparable in the two groups (6.2 vs. 6.6% in the dapagliflozin and placebo groups, respectively). A renal event occurred in 4.3% in the dapagliflozin group and in 5.6% in the placebo group (HR: 0.76; [0.67-0.87]).

Fewer patients in the dapagliflozin group (34.1%) vs. the placebo (36.2%) reported a severe adverse event ( $p < 0.001$ ). As in previous SGLT-2 inhibitors studies, genital infections were more frequent in subjects receiving dapagliflozin vs. placebo (0.9 vs. 0.1%,  $p < 0.001$ ). Diabetic ketoacidosis was observed only in 0.3% of the subjects treated with dapagliflozin. The rate of amputations and fractures was similar in the two groups.

## DISCUSSION AND CONCLUSIONS

DECLARE TIMI 58 is a large trial assessing cardiovascular and renal outcomes with the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin (14). Patients with type 2 diabetes and established CV disease or at high risk for CV events who were treated with dapagliflozin had a lower rate in the primary outcome of

CV death or hospitalization for heart failure than subjects receiving placebo. The latter finding mainly reflected a lower rate of hospitalization for heart failure. These results are in phase with previous SGLT-2 inhibitors trials (EMPA-REG OUTCOME and CANVAS) demonstrating clearly favorable CV effects in patients with type 2 diabetes, including a statistical reduction in the risk of hospitalization for heart failure (10,11,15,16). The DECLARE-TIMI 58 trial however adds substantially to the literature since the study evidenced a statistical significant benefit in terms of a primary outcome (including CV death or hospitalization for heart failure) in a broader type 2 diabetic population with approximately 60% of subjects in primary CV prevention (without a past history of CV events). These results also extend previous interesting data in the field from the observational CVD-Real trial (12,13).

The present study did not find that dapagliflozin resulted in a lower rate of MACE or CV/overall deaths vs. placebo, a finding contrasting with data from previous trials, in particular EMPA-REG OUTCOME (10,11). This could be due to relevant differences in the clinical profiles of diabetic patients included in these studies. As already mentioned, in the DECLARE-TIMI 58, there was a high proportion of patients in primary CV prevention (vs. < 1% in EMPA-REG OUTCOME trial). Moreover, basal characteristics in terms of renal status were also somewhat different as shown in Table 3: the DECLARE-TIMI 58 study included only 7% of patients with an eGFR lower than 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> vs. 25% in the EMPA-REG OUTCOME (or 20% in CANVAS) (11,17).

EASD and ADA in 2018 indicate that, in type 2 diabetic patients with a past history of CV disease, heart failure or chronic nephropathy, SGLT-2 inhibitors and GLP-1 agonists are recommended in a dual therapy approach after metformin failure (6,7). In a very recent metanalysis, including more than 34 000 patients (60.21% with

Table 3 : Cardiovascular and renal profiles in the three SGLT-2 inhibitors studies

	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE-TIMI 58
<b>Established CV disease (in % of participants)</b>	99	65.6	40.6
<b>eGFR * (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	74	76.5	85.2
<b>eGFR * &lt; 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (in % of participants)</b>	25	20.0	7.0

\* eGFR : estimated glomerular filtration rate

established atherosclerotic CV disease), Zelniker *et al.* demonstrated that SGLT-2 inhibitors had globally moderate benefits in MACE that were indeed confined to patients with a past history of atherosclerotic CV disease (HR: 0.89 [CI: 0.83-0.96],  $p=0.014$ ), but major benefits in reducing hospitalization for heart failure (HR: 0.77 [CI 0.71-0.84],  $p < 0.0001$ ) and progression of renal disease (HR: 0.55 [CI 0.48-0.64],  $p < 0.01$ ), irrespective of whether or not they had a macroangiopathy, chronic kidney disease or heart failure (18). In view of these data, Verma *et al.* even suggested that SGLT-2 inhibitors should be considered as first line therapy after metformin in most people with type 2 diabetes, regardless of an existing atherosclerotic CV disease or a history of heart failure (19).

As far as side effects of gliflozins are concerned, the rate of severe genital infections and diabetic ketoacidosis, even if higher, as expected, in the dapagliflozin group remained very low throughout the study in all the patients. It is also of interest to mention that the rate of amputation, fractures or volume depletion was comparable in the two groups of patients.

In conclusion, dapagliflozin administration resulted, in a broad population (primary and secondary prevention), in a significant lower rate of cardiovascular deaths and hospitalizations for heart failure vs. placebo, reflecting mainly a lower rate of hospitalizations for heart insufficiency. A reduction in terms of renal outcomes was also reported. Together, these observations are of main clinical relevance in the context of the high prevalence and severity of heart failure and nephropathy in type 2 diabetes. Clinicians should be aware of this new progress in the treatment of patients with type 2 diabetes with and without a medical history of macroangiopathy or heart failure.

## RÉFÉRENCES

1. Buysschaert M. Diabétologie Clinique, 4e Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
2. Hansen MB, Jensen ML, Carstensen B. Causes of death among diabetic patients in Denmark. *Diabetologia*. 2012 Feb;55(2):294-302.
3. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):829-841.
4. Fitchett DH, Udell JA, Inzucchi SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2017 Jan;19(1):43-53.
5. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, et al.; CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008 Jun;29(11):1377-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehh153.
6. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Oct 4. pii: dci180033. doi: 10.2337/dci18-0033.
7. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033.
8. Neumiller JJ, White JR Jr, Campbell RK. Sodium-glucose co-transport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010 Mar 5;70(4):377-85.
9. Buysschaert M. La dapagliflozine (Forxiga®) : un nouvel inhibiteur des SGLT-2. Quelle position dans le traitement moderne du diabète de type 2 ? *Louvain Med*. 2016; 135 (9): 543-549.

10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. ; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
11. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. ; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657.
12. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW et al.; CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation.* 2017 Jul 18;136(3):249-259.
13. Birkeland K, Jørgensen ME, Carstensen B, Persson F, Gulseth HL, Thuresson M, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Sep;5(9):709-717.
14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.; for DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
15. Buyschaert M. Les SGLT-2 inhibiteurs sont-ils une approche thérapeutique holistique du diabète de type 2 ? Le point après l'essai EMPA-REG OUTCOME. *Louvain Med.* 2017 ; 136 : 293-299.
16. Buyschaert M. L'empagliflozine (Jardiance®), un nouvel hypoglycémiant dans le traitement du diabète de type 2, diminue aussi le risque cardiovasculaire : analyse d'une étude princeps. *Louvain Med.* 2015; 134 (8): 403-408.
17. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M ; for EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375: 323-334.
18. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2018 Nov 9. pii: S0140-6736(18)32590-X. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
19. Verma S, Jüni P, Mazer CD. Pump, pipes, and filter: do SGLT2 inhibitors cover it all? *Lancet.* 2018 Nov 9. pii: S0140-6736(18)32824-1. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32824-1.

#### Conflict of interest of M. Buyschaert in 2018

Abbott, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Mylan, NovoNordisk, MSD, Sanofi Aventis, Servier

## CORRESPONDANCE

Pr. (Ém.) MARTIN BUYSSCHAERT

Cliniques universitaires Saint-Luc  
 Service d'Endocrinologie et Nutrition  
 Avenue Hippocrate 10  
 B-1200 Bruxelles, Belgique  
 E-mail: martin.buyschaert@uclouvain.be

# Place du Suliqua<sup>®</sup>, une association à ratio fixe d'insuline glargine et de lixisénatide, dans le traitement du diabète de type 2

Martin Buyschaert, Vanessa Preumont (1)

Suliqua<sup>®</sup>, a fixed-ratio combination of basal insulin glargine and lixisenatide: role in the management of type 2 diabetes

Suliqua<sup>®</sup> is a new fixed-ratio combination product of the basal insulin glargine 100U/mL and the GLP-1 receptor agonist lixisenatide. This article sought to analyze the recent literature to better identify the product's potential advantages in general and more particularly, in comparison to basal insulin, and to clarify its precise place in the treatment algorithm for Type 2 diabetes in Belgium.

## KEY WORDS

Suliqua<sup>®</sup>, glargine, lixisenatide, HbA1c, weight, type 2 diabetes, indications

What does this article bring up for us?

Suliqua<sup>®</sup> is a new antihyperglycemic medication combining two antihyperglycemic agents with complementary actions. In Belgium, Suliqua<sup>®</sup> thus proves to be an interesting management option after failure of the association of oral therapies and basal insulin.

Suliqua<sup>®</sup> est une nouvelle association prémélangée, à ratio fixe, d'une insuline basale (glargine 100 U/mL) et d'un agoniste du récepteur du GLP-1 (lixisénatide). Le but de l'article est d'analyser, sur base de la littérature récente, ses avantages potentiels en général et vs. une insuline basale en particulier, et de situer sa place dans le traitement du diabète de type 2 en Belgique.

Que nous apporte cet article ?

Le Suliqua<sup>®</sup> est un nouveau médicament du diabète de type 2, associant deux agents hypoglycémisants (insuline basale/agoniste du récepteur du GLP-1) aux actions complémentaires. Il est une option thérapeutique intéressante en cas d'échec d'un traitement antihyperglycémiant oral et, spécifiquement en Belgique, après échec d'une insuline basale, combinée aux hypoglycémisants oraux.

## INTRODUCTION

La prévalence du diabète dans le monde, sur base des estimations récentes de l'*International Diabetes Federation* (IDF), est actuellement de 8.8%, avec une majorité de sujets (80-90%) présentant un diabète de type 2 (non insulino-dépendant) (1,2). Par-delà ce constat épidémiologique préoccupant, il y a consensus dans la littérature pour reconnaître qu'une hyperglycémie chronique est associée chez ces patients au développement quasi inexorable de complications neurologiques, micro - (rétinopathie, néphropathie) et macrovasculaires (3). Plusieurs études ont aussi démontré avec conviction qu'une excellence glycémique, dès lors qu'elle est initiée dès le diagnostic de diabète, permettait d'éviter de telles lésions y compris, dans une certaine mesure, la macroangiopathie et ses différentes expressions cliniques (3,4). Ce sont ces essais, en particulier dans le diabète de type 2 la *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (4), qui ont définitivement validé le concept d'intensification thérapeutique et d'optimisation glycémique qui, décliné en hémoglobine glyquée (HbA1c), implique une valeur-cible inférieure ou égale à 7.0%, même s'il y a d'importantes nuances en termes de « personnalisation », comme récemment édicté par les Associations Européenne et Américaine de diabétologie (EASD/ADA) (5).

Pour atteindre cet objectif d'HbA1c, les cliniciens disposent en 2019 d'un arsenal riche de médicaments hypoglycémisants efficaces, dont certains sont aujourd'hui privilégiés dans les recommandations récentes de l'EASD et de l'ADA (5). Dans ce contexte, le traitement rationnel du

diabète de type 2 est sous-tendu par l'histoire naturelle de la maladie et son stade évolutif, ainsi que par les désordres physiopathologiques qui en rendent compte. Il est admis, dans cet esprit, qu'après 5 à 10 années d'évolution, en raison d'une insulinodéficience progressive, un traitement antihyperglycémique oral, même bien géré dans le cadre d'une tri - (quadri) thérapie peut ne plus être à même d'atteindre les objectifs glycémiques. Par ailleurs, une telle « multithérapie », au-delà de son efficacité « relative » au long cours et de ses effets secondaires potentiels, peut limiter l'adhérence des patients avec les conséquences que ceci implique (6).

Cela étant, l'EASD et l'ADA privilégient aujourd'hui, en cas d'échec de ce traitement oral, le choix d'un agoniste du récepteur du GLP-1, et ce avant l'administration d'une insuline basale, sauf en présence d'une hyperglycémie majeure (HbA1c > 11%) et/ou symptomatique (5). Cette nouvelle approche est justifiée par une équivalence d'efficacité antihyperglycémique pour les agonistes du récepteur du GLP-1 et une insulinothérapie (7,8) ainsi que par la divergence pondérale avec perte vs. gain de poids pour les agonistes du récepteur du GLP-1 par rapport à l'insuline. Les sociétés scientifiques ne gommement cependant pas le coût d'une telle démarche thérapeutique et ses éventuels effets secondaires gastro-intestinaux (5). Ce n'est qu'après l'échec d'une association [traitement oral et agoniste du récepteur du GLP-1, titré aux doses maximales] qu'est alors envisagée, au sein de l'algorithme EASD/ADA, la prescription d'une insuline basale que l'on combine à l'agoniste du récepteur du GLP-1. À ce stade du traitement, l'utilisation par le malade d'un mélange fixe [insuline basale/agoniste du récepteur du GLP-1] (1 injection/jour) vs. 2 injections/jour est une avancée clinique intéressante mentionnée explicitement dans les algorithmes modernes (5). Plusieurs travaux dans ce contexte démontrent l'intérêt potentiel du Suliqua® qui associe, à doses fixes prémélangées, une insuline basale et un agoniste du récepteur du GLP-1 (9,10).

Le but de cet article est de proposer, sur base de la littérature récente, un état des lieux sur ce médicament et de situer ainsi la place du Suliqua® dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en Belgique.

## SULIQUA® : PRINCIPES ACTIFS

Le Suliqua® est une nouvelle association thérapeutique *a priori* intéressante dans la prise en charge du diabétique de type 2. Ses principes actifs sont l'insuline glargine 100 U/mL (Lantus®) et le lixisénatide (Lyxumia®).

La glargine est une insuline basale moderne de référence, caractérisée par le remplacement de l'asparagine en position 21 de la chaîne A par une glycine et par l'ajout en B30 de deux molécules d'arginine. Après injection dans le tissu sous-cutané à pH 7.4, la glargine précipite en micro-cristaux. Leur lente dissociation en complexes d'hexamères puis de monomères explique l'absorption « retard » de la glargine et son effet prolongé pendant 22 à 24h avec une cinétique « sans pics ni vallées » (3). L'étude ORIGIN (11) a démontré la sécurité cardiovasculaire de la glargine dans

une cohorte de plus de 12 500 sujets avec prédiabète ou diabète de type 2, à haut risque cardiovasculaire, suivis pendant plus de six ans. L'étude DEVOTE a confirmé cette sécurité cardiovasculaire dans un essai comparant la glargine (100 U/mL) et l'insuline degludec (12).

Le lixisénatide est un agoniste du récepteur du GLP-1 dont le T max et la demi-vie sont respectivement de 1-3.5 h et 1.5-4.5 h (13). Comme les autres agonistes du récepteur du GLP-1 à demi-vie courte, il est particulièrement efficace sur les glycémies postprandiales par un ralentissement de la vitesse de vidange gastrique. Il stimule en outre la sécrétion d'insuline par les cellules B et inhibe celle du glucagon de manière glucodépendante. Parmi d'autres effets, le lixisénatide augmente la satiété et amène une perte pondérale (14). La sécurité cardiovasculaire du lixisénatide a été démontrée dans l'étude ELIXA dans une cohorte de patients diabétiques de type 2 aux antécédents récents d'infarctus myocardique ou d'angor ayant justifié une hospitalisation, au cours d'un suivi médian de 25 mois. Le hazard ratio (HR) en termes d'évènements cardiovasculaires majeurs était de 1.02 (95% CI : 0.89-1.17) par rapport au placebo. En outre, il n'y avait pas de différence dans le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque entre les groupes (HR : 0.96 ; 95% CI : 0.75-1.23) (15).

En résumé, Suliqua® est donc un médicament qui combine deux agents puissants aux mécanismes d'action complémentaires visant à l'optimisation glycémique, avec une insuline basale qui contrôle davantage la glycémie à jeun et le lixisénatide qui agit efficacement sur les glycémies postprandiales principalement.

## ÉTUDES LIXILAN : SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

### LIXILAN – 0 (9)

Mille cent septante patients diabétiques de type 2, en échec d'une bithérapie antihyperglycémiantes orale, ont été inclus dans l'essai. Leur âge et la durée du diabète étaient respectivement de 58.4±9.3 et 8.0±5.7 ans (moyenne +/- 1 SD). Le BMI à l'inclusion (T0) était de 31.7±4.4 kg/m<sup>2</sup>. Les patients ont été répartis en trois bras : iGlarLixi (Suliqua®) (groupe 1, n=468) ; iGlar (Lantus®) (groupe 2, n=466) et Lixi (Lyxumia®) (groupe 3, n=233). Au terme de l'étude, après 30 semaines (T30), la réduction de l'HbA1c (objectif primaire de l'étude) était significativement plus importante dans le groupe 1 (-1.6%) que dans les groupes 2 (-1.3%) et 3 (-0.9%) (p < 0.0001 iGlarLixi vs. comparateurs) (Tableau). Un taux d'HbA1c inférieur à 7.0% était retrouvé à T30 chez 74% des patients sous iGlarLixi vs. 59% sous iGlar et 33% sous Lixi (p < 0.0001 iGlarLixi vs. comparateurs). Par ailleurs, la diminution de la glycémie à jeun à T30 était significativement plus importante sous iGlarLixi que sous Lixi (p < 0.0001). Les excursions glycémiques (2h) faisant suite à un repas test à T30 étaient également réduites vs. T0 sous iGlarLixi (-41.7 mg/dL) et Lixi (-58.1 mg/dL) vs. iGlar (-3.2 mg/dL) (p < 0.0001). Comme l'indique le Tableau, l'administration d'iGlarLixi

	LIXILAN - 0			LIXILAN - L	
	iGlarLixi <sup>o</sup> (n=468)	iGlar (n=466)	Lixi (n=233)	iGlarLixi (n=367)	iGlar (n=369)
<b>HbA1c (%)</b>					
T0	8.1 <sup>oo</sup>	8.1	8.1	8.1	8.1
T30	6.5	6.8	7.3	6.0	7.5
Δ	-1.6 <sup>+</sup>	-1.3	-0.9	-1.1 <sup>*</sup>	-0.6
<b>glycémie à jeun (mmol/L)</b>					
T0	9.9	9.8	9.8	7.3	7.3
T30	6.3	6.5	8.3	6.8	6.7
Δ	-3.5 <sup>+</sup>	-3.3	-1.5	-0.4	-0.5
<b>glycémie postprandiale (mmol/L)</b>					
T0	15.2	14.6	14.7	14.9	15.0
T30	9.2	11.4	10.0	9.9	13.4
Δ	-5.7	-3.3	-4.6	-4.7	-1.4
<b>poids (kg)</b>					
T0	89.4	89.8	90.8	87.8	87.1
T30	89.2	90.7	88.6	87.5	88.0
Δ	-0.3 <sup>*</sup>	+1.1	-2.3	-0.7 <sup>*</sup>	+0.7
<b>hypoglycémies documentées (évènement/patient/an)</b>					
	1.4	1.2	0.3	3.03	4.22
<b>HbA1c &lt; 7.0% (en % des patients) à T30</b>					
	74 <sup>+</sup>	59	33	55 <sup>*</sup>	30
<b>triple objectif<sup>ooo</sup> à T30</b>					
	31.8	18.9	26.2	20 <sup>*</sup>	9

<sup>o</sup> iGlarLixi : Suliqua<sup>®</sup> ; iGlar : glargine 100 U/mL (Lantus<sup>®</sup>) ; Lixi : lixisénatide (Lyxumia<sup>®</sup>)

<sup>oo</sup> moyenne ;

<sup>ooo</sup> HbA1c < 7.0% sans hypoglycémie sévère, ni gain de poids à T30

<sup>\*</sup> P < 0.0001 iGlarLixi vs. iGlar

<sup>+</sup> p < 0.0001 iGlarLixi vs. Lixi

et celle de Lixi était associée à une perte pondérale vs. un gain de poids dans le groupe iGlar. Les doses d'insuline étaient comparables dans les groupes 1 et 2 (39.8±14.9 et 40.3±14.9 U/jour respectivement). Globalement, le nombre d'hypoglycémies (< 70 mg/dL) était comparable dans les groupes 1 et 2, soit 1.4 et 1.2 évènement/patient/an (vs. 0.3 dans le groupe 3). L'objectif « triple » d'une HbA1c < 7.0%, sans hypoglycémie ni gain pondéral à T30, était atteint plus fréquemment dans le groupe 1 comme illustré dans le Tableau. Enfin, les effets secondaires étaient mineurs dans les trois groupes, avec néanmoins moins de signes gastro-intestinaux dans le groupe 1 que dans le groupe 3 (nausées : 9.6 vs. 24% ; vomissements : 3.2 vs. 6.4%).

### LIXILAN – L (10)

Sept cent trente-six patients diabétiques de type 2 au contrôle glycémique insuffisant malgré une insulinothérapie basale associée aux hypoglycémiantes oraux ont été inclus. L'âge médian était de 60 ans. La durée

moyenne du diabète et le BMI étaient respectivement de 12 ans et de 31 kg/m<sup>2</sup> à l'inclusion (T0). Lixilan – L comporte deux bras : iGlarLixi (groupe 1, n=367) et iGlar (groupe 2, n=369). La titration était basée sur une cible de glycémie à jeun < 100 mg/dL. À T30, la réduction de l'HbA1c (objectif primaire) était significativement plus importante pour iGlarLixi (-1.1%) que pour iGlar (-0.6%) (p < 0.0001) et il y avait davantage de patients sous iGlarLixi atteignant un seuil d'HbA1c inférieur à 7.0% (55 vs. 30%, p < 0.0001). Aucune différence de glycémie à jeun n'était observée dans les deux groupes au terme de l'étude ; en revanche, les excursions glycémiques (2h) après un repas test à T30 vs. T0 étaient significativement moindres dans le groupe 1 que dans le groupe 2 (Δ : 62 mg/dL, p < 0.0001). Comme dans Lixilan-0, l'administration de iGlarLixi était associée à une perte de poids significative vs. iGlar (Tableau). Les doses d'insuline à T30 étaient identiques dans les deux groupes (0.54 U/kg/j). Le nombre d'hypoglycémies symptomatiques était cependant réduit dans le groupe 1 (3.03 vs. 4.22 évènement/patient/an). L'objectif « triple » (cf. infra) était atteint chez 20 et 9% des sujets des groupes

1 et 2 respectivement ( $p < 0.0001$ ). Comme attendu, les effets secondaires digestifs étaient davantage observés dans le groupe 1 (17.0 vs. 7.9%).

## DISCUSSION

Les deux études LIXILAN démontrent, en termes d'objectif primaire (évolution de l'HbA1c au cours des essais), une supériorité statistique de l'association glargine/lixisénatide vs. chacun de ces deux agents administrés isolément. Cette « amplification » de l'effet hypoglycémiant est logique puisque le Suliqua® combine, à ratio fixe, deux médicaments efficaces dont les actions thérapeutiques respectives sont complémentaires. Suliqua®, comme rapporté par Aroda *et al.* (10) est particulièrement intéressant chez les diabétiques de type 2 au stade de l'insulinorequérance quand ils sont déjà traités par une insuline basale. Par ailleurs, chez ces patients, associer à la glargine un agoniste du récepteur du GLP-1 neutralise également le gain pondéral iatrogène lié à l'administration d'insuline, ce qui permet aussi d'améliorer l'insulinosensibilité. Ces données avec le Suliqua® sont parfaitement en phase avec les résultats antérieurs, démontrant l'intérêt sur le contrôle glycémique et pondéral de l'ajout à une insuline basale de lixisénatide (16,17).

La réduction de l'HbA1c sous iGlarLixi vs. la glargine ou le lixisénatide au cours des deux études LIXILAN était obtenue à doses quasi identiques d'insuline, et sans augmentation du nombre d'hypoglycémies. Il est aussi intéressant de mentionner, comme rapporté en 2018 dans une étude *post hoc* par Frias *et al.* que l'objectif d'HbA1c dans ces deux essais (HbA1c < 7.0%) était atteint plus précocement chez les sujets traités par iGlarLixi que sous glargine, à doses d'insuline identique : dans Lixilan-0 et Lixilan-L, 60 et 45% des patients respectivement avaient une HbA1c à < 7.0% à la 12<sup>e</sup> semaine des études vs. 45 et 24% de ceux sous glargine ( $p < 0.0001$ ). À l'opposé, à la 12<sup>e</sup> semaine, l'objectif en termes de glycémie à jeun (< 7.2 mmol/L) était atteint de manière identique dans les deux groupes. Au vu de ces données, la correction plus rapide de l'HbA1c sous Suliqua® était probablement liée au lixisénatide *per se* et à son effet principalement ciblé sur les glycémies postprandiales vs. un effet « comparable » de la glargine sur les glycémies à jeun dans les deux groupes (18). Les résultats rapportés dans les essais LIXILAN sont en phase avec ceux observés chez les patients traités par l'association d'insuline degludec et de liraglutide (19).

Au vu de l'ensemble de ces résultats, il était rationnel pour l'EASD et l'ADA de valider l'administration des « FRC » (*Fixed Ratio Combinations ou associations à ratio fixe*) d'une insuline basale et d'un agoniste du récepteur du GLP-1 (1 injection/jour) comme approche thérapeutique moderne du diabétique de type 2 nécessitant, dans le cadre de la maîtrise glycémique, à la fois une injection d'insuline et une autre d'un agoniste du récepteur du GLP-1 (soit 2 injections/jour ou 1 injection/jour d'insuline et 1 injection par semaine d'un agoniste du récepteur du GLP-1 à action prolongée). Cette démarche – et ses

dividendes pluriels observés dans les études – ne peuvent en effet que contribuer à une meilleure adhérence du patient à son traitement – et à un meilleur contrôle.

En pratique, en Belgique, Suliqua® est présenté en deux stylos préremplis (de type Solostar®), l'un, Suliqua® 100/50 (pour 100 U/mL de glargine et 50 µg/mL de lixisénatide) recommandé aux patients nécessitant moins de 30 U d'insuline basale/jour et l'autre, Suliqua® 100/33 (pour 100 U/mL de glargine et 33 µg/mL de lixisénatide) pour ceux traités par plus de 30 U d'insuline/jour. Dans le premier stylo (100/50), le ratio insuline/lixisénatide est de 2/1, soit pour 20 U de glargine, 10 µg de lixisénatide (dose habituelle de départ). La posologie devra être ajustée en fonction de la réponse individuelle évaluée sur les glycémies à jeun. La dose maximale, avec ce stylo, est de 40 U/j (soit 40 U de glargine et 20 µg de lixisénatide). Le ratio dans le deuxième stylo (100/33) est de 3/1, soit pour une injection de 30 U de glargine, l'association à 10 µg de lixisénatide (qui représente la dose conseillée de départ). Avec ce second stylo, la posologie maximale est de 60 U de glargine (soit 20 µg de lixisénatide). L'injection de Suliqua® est quotidienne, par voie sous-cutanée, de préférence dans l'heure qui précède un repas.

Les conditions de prise en charge en Belgique par les organismes assureurs se singularisent, à ce stade, par rapport aux recommandations EASD/ADA, puisque *Suliqua® n'est remboursé par les mutuelles que chez les patients diabétiques de type 2 obèses (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>), dont la glycémie est insuffisamment contrôlée (HbA1c > 7.5%) par une insuline basale administrée déjà pendant au moins trois mois en association avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux, dont la metformine.* La prolongation du remboursement après 12 mois est sous-tendue par la preuve d'un contrôle glycémique amélioré (HbA1c < 7.0% ou réduction de >1% de la valeur initiale).

En conclusion, avec cette association [insuline basale/agoniste du récepteur du GLP-1], la palette thérapeutique dans le diabète de type 2 s'est encore enrichie. Sur base des données récentes de la littérature, elle est une option de grand intérêt, en particulier (en Belgique), en cas d'échec d'une insuline basale. Cet alliance de deux médicaments aux actions antihyperglycémiantes complémentaires est une « plus-value » thérapeutique par son efficacité et sa simplicité, amenant ainsi potentiellement une meilleure adhérence et un succès thérapeutique. Bref, elle est une avancée nouvelle dans le combat contre le diabète et ses complications.

## RÉFÉRENCES

1. International Diabetes Federation. Atlas du Diabète, Huitième Edition. 2018.
2. Buyschaert M, S. Sadikot. Le diabète en Belgique et dans le monde : quo vadis ? Louvain Med 2016 ; 135 (1) : 21-22.
3. Buyschaert M. Diabétologie Clinique, 4e Edition. De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
4. Holman RR, Paul SK, Angelyn Bethel M, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15): 1577-1589.
5. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033.
6. Currie CJ, Peyrot M, Morgan CL, Poole CD, Jenkins-Jones S, Rubin RR, et al. The impact of treatment noncompliance on mortality in people with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1279-84. doi: 10.2337/dc11-1277.
7. Singh S, Wright EE Jr, Kwan AY, Thompson JC, Syed IA, Korol EE, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2017 Feb;19(2):228-238. doi: 10.1111/dom.12805.
8. Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt ET, Kim SC. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. Diabetes Metab Syndr Obes. 2017 Apr 4;10:123-139. doi: 10.2147/DMSO.S130834.
9. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, Hanefeld M, Piatti P, Serusclat P, et al.; for LixiLan-O Trial Investigators. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. Diabetes Care. 2016 Nov;39(11):2026-2035.
10. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, González-Gálvez G, et al.; for Trial Investigators. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. Diabetes Care. 2016 Nov;39(11):1972-1980.
11. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012 Jul 26;367(4):319-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858.
12. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 24;377(8):723-732. Epub 2017 Jun 12.
13. Christensen M, Knop FK, Holst JJ, Vilsboll T. Lixisenatide, a novel GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus. IDrugs. 2009 Aug;12(8):503-13. Review.
14. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2012 Dec;8(12):728-42. doi: 10.1038/nrendo.
15. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al.; for ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2247-57. doi: 10.1056/NEJMoa1509225.
16. Riddle MC, Forst T, Aronson R, Sauque-Reyna L, Souhami E, Silvestre L, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). Diabetes Care. 2013 Sep;36(9):2497-503. doi: 10.2337/dc12-2462.
17. Charbonnel B, Bertolini M, Tinahones FJ, Domingo MP, Davies M. Lixisenatide plus basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2014 Nov-Dec;28(6):880-6. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.07.007.
18. Frias J, Puig Domingo M, Meneghini L, Napoli R, Liu M, Soltis Rak E, Aroda VR. More patients reach glycaemic control with a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide (iGlarLixi) than with basal insulin at 12 weeks of treatment: A post hoc time-to-control analysis of LixiLan-O and LixiLan-L. Diabetes Obes Metab. 2018 Sep;20(9):2314-2318. doi: 10.1111/dom.13368.
19. Buyschaert M. Kultophy®, une association d'insuline basale et de liraglutide : place dans le traitement du diabète de type 2. Louvain Med. 2018; 137 (8): 425-431.

## AFFILIATIONS

- 1 Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Endocrino-diabétologie, B-1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

Pr. (Ém.) MARTIN BUYSSCHAERT

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service d'Endocrinologie et Nutrition  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles, Belgique

# Prise en charge de la cirrhose en Médecine générale

Sophie Paternostre (1), Jean-Cyr Yombi (1), Peter Stärkel (2)

## Cirrhosis management in general medical practice

Liver cirrhosis is commonly encountered in general practice. Although cirrhosis can result from various causes, it most often has a toxic (alcohol), metabolic (nonalcoholic steatohepatitis [NASH]), or infectious (hepatitis B and C) origin. The initial evaluation includes a blood test and an abdominal ultrasound. The diagnosis can be confirmed with non-invasive quantification of fibrosis, using either biological markers (FibroTest®) or transient elastography (FibroScan®). A liver biopsy is only rarely required. Therapeutic management of cirrhosis involves the treatment of the underlying disease, along with the management of complications. Complete alcohol abstinence, weight loss, and the control of risk factors, such as the metabolic syndrome, are some examples. In case of confirmed cirrhosis, abdominal ultrasound and alpha-fetoprotein measurements should be performed every 6 months to screen for hepatocarcinoma. It is also recommended to conduct a gastroscopy every 2-3 years to assess the presence of esophageal varices.

### KEY WORDS

Cirrhosis, esophageal varices, hepatocarcinoma, FibroTest, FibroScan

## What does this article bring up for us?

This article provides a practical summary of the diagnostic approach and the principles of cirrhosis management in general medicine.

La cirrhose est une pathologie couramment rencontrée en médecine générale. Les étiologies peuvent être variées et sont essentiellement d'origine toxique (alcool...), d'origine métabolique (stéatose non alcoolique : NASH...) ou d'origine infectieuse (Hépatites B et C...). L'évaluation initiale peut être faite à l'aide d'une prise de sang et d'une échographie abdominale. La confirmation du diagnostic fera appel à des mesures non-invasives de la fibrose soit via des marqueurs biologiques (Fibrotest®) soit par élastographie impulsionnelle (Fibroscan®). La réalisation d'une biopsie hépatique n'est que rarement requise. La prise en charge thérapeutique passe par le traitement des étiologies de la cirrhose et la prise en charge de ses complications. L'arrêt complet de l'alcool, la perte de poids et le contrôle des facteurs du syndrome métabolique en sont des exemples. En cas de cirrhose avérée, un suivi par échographie abdominale et un dosage d'alpha-foeto-protéine tous les 6 mois doit être réalisé afin de dépister un éventuel hépatocarcinome. Un contrôle de gastroscopie est également recommandé tout le 2-3 ans pour évaluer la présence de varices œsophagiennes.

## Que savons-nous à ce propos ?

La cirrhose est une pathologie courante et est liée à une mortalité importante surtout en cas de présence de complications comme l'ascite ou les varices œsophagiennes. Les étiologies peuvent être variées et sont essentiellement d'origine toxique (alcool...), d'origine métabolique (NASH...) ou d'origine infectieuse (Hépatites B et C...).

## Que nous apporte cet article ?

Cet article permet de rappeler les démarches diagnostics, les principes de prise en charge de la cirrhose en Médecine générale.

## INTRODUCTION

La cirrhose est une pathologie chronique et irréversible du foie caractérisée par une fibrose cicatricielle et une réorganisation pathologique du tissu hépatique. Elle est responsable d'une morbidité et mortalité élevée et est la première cause de greffe hépatique que ce soit aux Etats-Unis ou en Europe (1). Le diagnostic peut être suggéré par certaines anomalies biologiques et certains signes échographiques. L'histologie (biopsie hépatique) reste le « gold standard » pour la confirmation du diagnostic, toutefois aujourd'hui des méthodes non invasives biologiques (par exemple : le fibrotest) ou d'imagerie (élastographie, par exemple par fibroscan) permettent de réaliser le diagnostic de cirrhose sans biopsie. Les aspects thérapeutiques englobent le traitement des facteurs étiologiques et des complications (2). Une partie de la prise en charge et du suivi peut facilement être réalisé en médecine générale.

## ÉTIOLOGIE

La consommation excessive d'alcool (6-10% population belge), les hépatites B (0.3-0.7% de porteurs chroniques en Belgique) et C (1% de la population belge), les stéatoses hépatiques d'origine non alcoolique (NASH, 5% population belge) sont les principales étiologies de la cirrhose dans nos pays (1).

Certains signes biologiques peuvent être le témoin d'un éthyliisme chronique comme la présence d'un macrocytose (Volume globulaire moyen (VGM) > 100fL), une élévation des gamma GT (GGT), de l'acide urique, des triglycérides (TG), des transaminases (aspartate aminotransferases (GOT ou ASAT) > alanine aminotransferases (GPT ou ALAT)) et des immunoglobulines A.

Un surpoids ou la présence d'un syndrome métabolique peuvent être responsable d'une stéatose non-alcoolique ou NASH. Le syndrome métabolique est défini comme la présence de 3 critères parmi les 5 suivants : l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, l'obésité abdominale, un taux bas de HDL, le diabète ou l'intolérance glucidique (3).

Les étiologies infectieuses de la cirrhose regroupent principalement l'hépatite C et l'hépatite B. Les sérologies virales font donc partie du bilan étiologique d'une cirrhose et comprennent les Anticorps (Ac) anti HCV, Ac anti HBs, Ac anti HBc et l'Antigène HBs (Ag HBS).

Une étiologie moins fréquente est la surcharge en fer (hémochromatose) qui est caractérisée par un dosage élevé de fer, de ferritine et de la saturation de la transferrine. Il faudra être attentif chez un patient avec une consommation excessive d'alcool, car la ferritine et la saturation de la transferrine peuvent être majorée sans présence d'hémochromatose. Dans ce cas, pour faire le diagnostic d'hémochromatose, ces tests devront être réalisés à jeun ou à distance de la prise d'alcool. Il est également intéressant de noter qu'on retrouve fréquemment une ferritine élevée dans le syndrome métabolique mais sans élévation de la saturation de la transferrine.

Les atteintes auto-immunitaires du foie (hépatites auto immunes, cholangite biliaires primitive, cholangite sclérosante etc.) certaines maladies héréditaires (maladie de Wilson, déficit en  $\alpha 1$  antitrypsine) sont des exemples d'étiologies plus rares de cirrhose et doivent être prise en charge par les hépatologues.

*Le bilan initial doit inclure un bilan biologique complet comprenant une formule sanguine, les tests hépatiques complets (ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, GGT), les tests de fonction hépatique (Temps de Prothrombine, bilirubine totale, albumine) pour notamment calculer le score de Child-Pugh et également comprendre les électrolytes (Na, K, Ca), la fonction rénale ainsi qu'un dosage de l'alpha-fœtoprotéine (AFP). Le bilan étiologique de départ comprendra la glycémie et le bilan lipidique (cholestérol, HDL, TG), le bilan martial à jeun (fer, ferritine, saturation de la transferrine), les sérologies des hépatites virales (Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-*

*HCV), On vérifiera également les Ac anti-HAV totaux et les Ac anti-HDV (si HBs Ag positif) et on effectuera un dépistage du VIH (Ac antiVIH).*

*Des dosages plus spécifiques seront effectués en cas de bilan étiologique initial négatif ou non-concluant : les sérologies auto-immunes (anticorps antinucléaires, anticorps antimuscles lisses, anticorps anti-mitochondries, ANCA), une électrophorèse des protéines, le dosage des immunoglobulines IgG, IgA, IgM, un dosage de l'alpha 1-antitrypsine ainsi que du cuivre et de la céruloplasmine (uniquement chez le patient < 35 ans).*

## DIAGNOSTIC ET ÉVALUATION

### A. DIAGNOSTIC INITIAL

Au niveau biologique, les anomalies devant faire évoquer une cirrhose sont la présence à l'hémogramme d'une leucopénie, d'une thrombopénie, une majoration des gammaglobulines avec ou sans tests hépatiques anormaux (ASAT, ALAT, GGT). A l'échographie abdominale, on peut retrouver une splénomégalie et un foie avec des contours irréguliers.

Si de telles anomalies sont retrouvées, des examens complémentaires sont indiqués pour confirmer et évaluer le stade de la fibrose. Deux tests sont le mieux validés parmi les tests non invasifs :

- un test biologique (Fibrotest®) : dans ce test, les paramètres pris en compte sont la bilirubine totale, l'haptoglobine, les GGT,  $\alpha 5$ -macroglobuline et l'apolipoprotéine A. Ce test a été validé dans les hépatites C, hépatite B, les co-infections HIV/HCV, les stéatoses hépatiques non alcooliques (NASH). Un résultat supérieur à 0,9 confirme le diagnostic de cirrhose et un résultat entre 0,81 et 0,89 signe une fibrose significative (4) ;
- l'élastographie impulsionnelle (Fibroscan®) : cet examen se base sur une technique d'ultrasons et mesure la vitesse de propagation des ondes envoyées au niveau du foie. Cette vitesse est directement corrélée à la rigidité du foie. Des mesures élevées sont associées à une fibrose élevée. L'interprétation des résultats dépend du type de pathologie hépatique sous-jacente (5,6). Certaines situations cliniques (insuffisance cardiaque, hépatite aigue, état post prandial, degré de stéatose ou d'inflammatoire élevé) peuvent être responsables d'une surestimation des résultats (7-11). L'obésité, la présence d'ascite, de petits espaces intercostaux peuvent représenter des obstacles techniques à la réalisation de cet examen (12).

## B. ÉVALUATION DE LA FONCTION DE SYNTHÈSE DU FOIE

Une anomalie de la fonction de synthèse du foie sera détectée par le dosage de certains marqueurs biologiques comme la bilirubine et l'albumine et les marqueurs de la coagulation (INR, PTT). Dans un contexte de cirrhose, une élévation de la créatinine ou une hyponatrémie sont des signes biologiques indirects de la sévérité de l'atteinte du foie.

## C. COMPLICATIONS CLINIQUES

Les principales complications retrouvées chez un patient cirrhotique sont l'encéphalopathie et l'hypertension portale qui se traduit par la présence de varices œsophagiennes et/ou gastriques ou d'ascite.

L'encéphalopathie est un diagnostic clinique. Dans un premier temps, elle peut cependant être infra clinique et ne se manifester que par de légers troubles de mémoire ou du sommeil. Les stades cliniques sont repris dans le tableau 1.

Tableau 1. Stade clinique de l'encéphalopathie hépatique

Stade	Encéphalopathie hépatique
I	Confusion Désorientation
II	Confusion modérée Somnolence
III	Confusion sévère Dysarthrie, excitation
IV	Coma (initialement réactif aux stimuli) Coma ensuite aréactif

La présence de varices œsophagiennes et ou gastriques doit être recherchée par gastroscopie. En cas de varices, le risque de saignement se situe entre 5 à 15 % par an avec une mortalité non-négligeable de 15-25 % à 3 mois de l'hémorragie digestive (2).

La détection d'ascite à l'examen clinique correspond à la présence d'une matité mobile dans les zones déclives. Bien sûr, l'échographie abdominale permet d'aider au diagnostic ou de détecter une faible quantité d'ascite (tableau 2), elle permet également de mettre en évidence par doppler la présence de collatérales intra-abdominales (voie de dérivation porto systémique comme la veine gastrique gauche, paraombilicale, ...) pouvant être un signe précurseur de développement d'ascite.

Tableau 2. Gradation de l'ascite

Grade 1	Ascite échographique
Grade 2	Ascite clinique
Grade 3	Ascite clinique avec distension de l'abdomen

La présence d'ascite est un signe de gravité de la maladie car elle est liée à une mortalité à 1 an de 40 % et à 2 ans de 50%.

## D. SCORES PRONOSTIC

Plusieurs scores permettent d'évaluer le stade de la cirrhose et sont liés à la mortalité. Les plus utilisés sont le score de Child-Pugh et le score de MELD et sont repris ci-dessous.

Tableau 3. Score de Child-Pugh

Points	1	2	3
Encéphalopathie (grade)	Absente	1 et 2	3 et 4
Ascite	Absente	Légère	Modérée
Bilirubine (mg/dl)	1-2	2-3	> 3
Albumine (g/dl)	3,5	2,8-3,5	< 2,8
PTT (seconde prolongée) ou INR	1-4	4-6	> 6
	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3

Child-Pugh A : 5-6 points

Child-Pugh B : 7-9 points

Child-Pugh C : 10-15 points

Un score Child-Pugh A est corrélé à une mortalité à 1 an quasi nulle, un score Child-Pugh B est corrélé à 70% de survie à 2 ans et un score Child-Pugh C à 40% de survie à 2 ans (13).

Le score MELD fait intervenir la créatinine, la bilirubine et l'INR ( $MELD = 3,8 \times \log_e(\text{bilirubine totale en mg/dl}) + 11,2 \times \log_e(\text{INR}) + 9,6 \times \log_e(\text{créatinine en mg/dl}) + 6,4$ ). Il peut facilement être déterminé via des calculateurs disponibles sur l'Internet.

Utile dans nombre de situations cliniques en hépatologie, c'est surtout en transplantation hépatique que le score MELD s'est imposé. Ce score permet dans un premier temps d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une transplantation, qui doivent être référés à un centre de transplantation pour évaluation ( $MELD \geq 15$ ). Le MELD peut également être utilisé pour prédire la mortalité à court et moyen termes (trois à douze mois) dans plusieurs situations cliniques, telles que le TIPS, l'hépatite alcoolique, le syndrome hépatorénal de type 2, le sepsis dans un contexte de cirrhose, l'insuffisance hépatique aiguë et la rupture de varices œsophagiennes et ou gastriques.

Par exemple chez un patient présentant une cirrhose avec un sepsis non lié à une péritonite bactérienne spontanée, un MELD score > 20 est lié à une mortalité à 3 mois de presque 60%. (14).

## PRINCIPES DE TRAITEMENT

### A. ETIOLOGIES

Éradiquer la cause de la cirrhose a clairement un impact sur l'évolution de celle-ci. Si l'origine est toxique, l'arrêt complet de la consommation d'alcool est indispensable et améliore le pronostic du patient.

Dans le cas d'une NASH, la perte de poids doit être motivée ainsi que la prise en charge des facteurs du syndrome métabolique (traiter l'HTA, le diabète, l'hypercholestérolémie...). En cas d'hémochromatose, des plasmaphèreses sont parfois indiquées et sont à discuter avec les hématologues afin d'obtenir une ferritine en dessous de 100 µg/L.

Un traitement curatif est maintenant disponible pour les hépatites C et permet une guérison dans 95% des cas (15). Pour l'hépatite B, un traitement empêchant la réplication virale existe et permet souvent de stabiliser la maladie ou de prévenir l'évolution vers une cirrhose et/ ou hépatocarcinome. Enfin dans le cas de maladie immunitaire, un traitement immunosuppresseur sera parfois indiqué. Ces traitements sont à discuter avec les spécialistes (hépatologues ou infectiologues).

### B. PRÉVENTION

Certains médicaments sont à proscrire chez le patient cirrhotique comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes de l'angiotensine II car ils augmentent le risque d'évolution vers une insuffisance rénale. Les AINS jouent également un rôle dans l'hyponatrémie et ont des effets secondaires gastro-intestinaux importants. Le paracétamol 500 mg est autorisé jusqu'à une dose de 2gr/jour. Le tableau 4 reprend les médicaments à éviter ou pour lesquels la posologie doit être ajustée.

Tableau 4. Médicaments pour lesquels il faut envisager une diminution de la dose totale journalière ou un suivi régulier particulier

- Antidiabétiques oraux (cirrhose décompensée)
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Antidépresseurs tricycliques
- Antivitamines K
- Anti(rétro)viraux VIH, HBV, HCV
- Barbituriques
- Benzodiazépines
- Clindamycine
- Dérivés opiacés et morphine
- Flécaïnide
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de

l'angiotensine

- Isoniazide
- Métronidazole
- Paracétamol (max. 2 g/jour)
- Pyrazinamide
- Rifampicine
- Sulfamides
- Théophylline
- Certains produits de phytothérapie

En termes d'alimentation, il faut conseiller la prise de 3 repas par jour avec une collation au coucher. En effet, la malnutrition est fréquente (déjà au stade de cirrhose compensée) et représente un facteur délétère important. En présence d'ascite, le patient perd déjà 10% de ces calories. Les besoins en calories et protéines sont repris dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5. Besoins nutritionnels chez le patient cirrhotique

	Protéines (g/kg/j)	Energie (Kcal/kg/j)	% d'hydrates de carbone	% de graisse
Maladies hépatiques non- compliquées	1 à 1,5	35 à 40	67 à 80% (2/3)	20 à 33% (1/3)
Maladies hépatiques avec malnutrition	1,2 à 1,8	40 à 50	72%	28%

Pour atteindre ces objectifs, la consommation de supplément alimentaire peut être utile. En cas d'encéphalopathie ou d'insuffisance hépatique avancée, il n'y a pas d'indication de restreindre l'apport en protéines.

Si le patient n'est pas immunisé contre l'hépatite A et B, la vaccination est recommandée. En effet, en cas d'hépatite virale aigue, le patient cirrhotique est plus à risque d'infection sévère et elle peut être responsable d'une décompensation de la cirrhose. La vaccination annuelle contre la grippe, et celle contre le pneumocoque (Prevenar 13, vaccin conjugué 13-valent, suivie d'une dose de PPV23, vaccin polysaccharidique 23-valent, entre 8 semaines et 6 mois après avec un rappel tous les 5 ans par PPV23) sont également recommandées.

### C. TRAITEMENT DE L'ASCITE

Un régime pauvre en sel doit être adopté avec un objectif de < 6g de sel par jour, cela suppose l'absence de salière à table et de sel dans les préparations. Il faut supprimer les plats préparés, les charcuteries fumées et séchées, les aliments en conserve et en boîte, les matières grasses

salées et certaines eaux comme l'eau de Vichy. Au contraire, il faut recommander, les viandes, légumes non préparées, frais, les fromages blancs, la mozzarella, les fromages belges. Les produits surgelés non préparés peuvent être consommés.

L'apport hydrique maximal est de 1,5L par jour ou de 1L en cas d'hyponatrémie.

Ensuite, un traitement par diurétique doit parfois être introduit et la spironolactone (molécule de choix du fait d'un hyperaldostéronisme secondaire) est alors indiquée à un dosage de départ de 100mg/jour en cas de fonction rénale normale. Si c'est insuffisant, la spironolactone peut être majorée jusqu'à 300mg/jour avant d'envisager l'introduction d'un diurétique de l'anse comme le furosémide (40 à 80mg/jour) (2). Dans cette situation, une prise en charge par un spécialiste est souvent indiquée vu la décompensation probable du patient cirrhotique.

L'introduction d'un traitement par diurétiques implique une surveillance régulière de la fonction rénale (créatinine) et de l'ionogramme.

De nouveau, l'apport calorique joue un rôle important car en cas d'hypoalbuminémie, les diurétiques ne pourront pas agir de façon optimale. Le maintien d'une albumine > 30g/l est l'objectif et il faut parfois avoir recours à des administrations intraveineuses d'albumine en plus du régime hyperprotéiné.

#### D. PRÉVENTION DE L'HÉMORRAGIE PAR VARICES ŒSOPHAGIENNES

L'administration de bêta-bloquant non sélectif (propranolol, nadolol) ou de carvedilol (6,25 à 12,5mg/jour) peut être considérée en cas de varices de grade II. Il ne sera pas introduit ou sera suspendu en cas de ascite réfractaire associée à une hypotension (tension artérielle systolique < 90mmHg), à une créatinine > 1,5mg/dl ou à une hyponatrémie < 130mmol/L (2).

### SUIVI

Le patient cirrhotique doit bénéficier tous les 6 mois d'une échographie doppler abdominale en priorité et d'un dosage en  $\alpha$ -foeto-protéine afin de dépister la présence d'un hépatocarcinome. L'incidence est de 1-8% par an chez le cirrhotique. Les cirrhoses dont l'étiologie est l'alcool, une NASH, une hépatite virale ou une hémochromatose semblent plus à risque que les autres étiologies de développer un hépatocarcinome.

Une gastroscopie est à réaliser au moment du diagnostic de la cirrhose et ensuite tous les 2 à 3 ans si le patient n'est pas connu avec des varices œsophagiennes. En cas de varices à la gastroscopie initiale, il est recommandé de répéter l'examen 1x par an.

### EN CONCLUSION

La prise en charge de la cirrhose peut être résumée en quatre grandes étapes :

- **confirmer le diagnostic de cirrhose** et en déterminer l'étiologie (échodoppler, fibroscan®, prise de sang) ;
- **évaluer la sévérité de l'atteinte** et rechercher les complications (prise de sang, gastroscopie,...) ;
- **initiation d'un traitement de base** si nécessaire
  - a. Nutrition : peu de sels, beaucoup de protéines
  - b. Spironolactone si présence d'ascite
  - c. Traitement des complications et des étiologies
- **suivi**
  - d. Echodoppler et prise de sang ( $\alpha$ -foeto-protéine) tous les 6 mois
  - e. Gastroscopie tous les 1 à 3ans.

## RÉFÉRENCES

1. Stasi C, Silvestri C, Voller F, Cipriani F. Epidemiology of Liver Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Sep; 5(3): 272.
2. European Association for the Study of the Liver, 2018. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis
3. National Heart, Lung, and Blood Institute. What is Metabolic Syndrome. Accessed 2/11/2015.
4. Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol*. 2007 Nov;102(11):2589-600.
5. Papastergiou V, Tsochatzis E, Burroughs AK. Non-invasive assessment of liver fibrosis. *Ann Gastroenterol*. 2012;25(3):218-231.
6. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, Bedossa P; FIBROSTIC study group. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol*. 2010 Dec;53(6):1013-21.
7. Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, *et al*. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat*. 2007 May;14(5):360-9.
8. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, *et al*. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology*. 2008 Feb;47(2):380-4.
9. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, *et al*. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol*. 2010 Feb;52(2):206-10.
10. Berzigotti A, De Gottardi A, Vukotic R, Sirmolpiwat S, Abralde JG, García-Pagan JC, Bosch J. Effect of meal ingestion on liver stiffness in patients with cirrhosis and portal hypertension. *PLoS One*. 2013;8(3):e58742. doi: 10.1371/journal.pone.0058742. Epub 2013 Mar 8.
11. Calvaruso V, Cammà C, Di Marco V, Maimone S, Bronte F, Enea M, *et al*. Fibrosis staging in chronic hepatitis C: analysis of discordance between transient elastography and liver biopsy. *J Viral Hepat*. 2010 Jul;17(7):469-74.
12. Naveau S, Lamouri K, Pourcher G, Njiké-Nakseu M, Ferretti S, Courie R, *et al*. The diagnostic accuracy of transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis in bariatric surgery candidates with suspected NAFLD. *Obes Surg*. 2014 Oct;24(10):1693-701.
13. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):217-31. Epub 2005 Nov 9.
14. Merion. RM. When Is a Patient Too Well and When Is a Patient Too Sick For a Liver Transplant? *Liver Transplantation*. 2004; Vol 10, No 10, Suppl 2 (October): S69–S73.
15. Geneva: World Health Organization; 2018 Jul. Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection.

---

## AFFILIATIONS

- (1) Service de Médecine interne, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles. Belgique
- (2) Service de Hépatogastroentérologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles. Belgique

## CORRESPONDANCE

Pr. PETER STÄRKEL

Cliniques universitaires Saint Luc  
Service de Hépatogastroentérologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
peter.starkel@uclouvain.be

# Maladie de Clarkson : un syndrome rare d'hyperperméabilité capillaire

Lilas Al Zein<sup>1</sup>, Cécile Yelnik<sup>2</sup>, Juliette Woessner<sup>2</sup>, Angélique Lemaire-Olivier<sup>2</sup>, Marc Lambert<sup>2</sup>, Pierre-Yves Hatron<sup>2</sup>

## Clarkson's disease: a rare capillary leak syndrome

Idiopathic capillary leak syndrome or Clarkson's disease is a rare and potentially life-threatening condition. This condition presents with recurrent crises, characterized by the abrupt onset of generalized edema with relative hypovolemia associated with paradoxical hypoalbuminemia and elevated hematocrit levels. This almost pathognomonic clinical and biological presentation should remind us of the diagnosis, after excluding secondary causes of capillary leaks, and lead to initiating prompt supportive treatment in a specialized department, in an effort to avoid critical care and associated complications.

This article describes the clinical characteristics of the disease and current knowledge about its pathophysiology, natural history, and long-term prognosis, while highlighting the efficacy of first-line prophylactic therapy using intravenous immunoglobulins (IVIg) for relapse prevention, designed to avoid progression into a more severe form with gloomy prognosis.

### KEY WORDS

Idiopathic capillary leak, Clarkson's disease, capillary hyperpermeability, monoclonal gammopathy, intravenous immunoglobulins

Le syndrome de fuite capillaire idiopathique ou maladie de Clarkson est une pathologie rare pouvant engager le pronostic vital des patients affectés.

Il se manifeste par crises récidivantes, caractérisées par la survenue brutale d'un syndrome œdémateux diffus avec hypovolémie relative, associée à une hypoalbuminémie paradoxale et une élévation de l'hématocrite. Ce tableau clinico-biologique quasi pathognomonique doit faire évoquer le diagnostic après exclusion des causes secondaires de fuite capillaire, et conduire à l'instauration d'un traitement symptomatique précoce en milieu spécialisé, afin d'éviter une prise en charge réanimatoire et ses complications.

Cet article rappelle les caractéristiques cliniques de la maladie, les connaissances actuelles sur sa physiopathologie ainsi que son histoire naturelle et son pronostic à long terme, et met tout particulièrement en exergue l'efficacité des traitements préventifs de récives par immunoglobulines intraveineuses (IgIV) en première ligne, afin d'éviter l'évolution vers une forme sévère de pronostic sombre.

### Que savons-nous à ce propos ?

Le syndrome de Clarkson est une pathologie rare, de pronostic sévère et dont la physiopathologie reste mal connue. On sait toutefois aujourd'hui qu'il est lié à un réarrangement de la micro-vascularisation et à une contraction des cellules endothéliales, médiés durant les crises par une augmentation transitoire de certaines cytokines et facteurs angiogéniques.

### Que nous apporte cet article ?

Outre rappeler ou faire découvrir les signes et symptômes à reconnaître précocement pour une prise en charge adéquate de la maladie, cet article met en lumière l'efficacité des immunoglobulines intraveineuses en première ligne de traitement préventif des nouvelles crises chez les patients pour lesquels le diagnostic de syndrome de Clarkson avec gammopathie monoclonale a été posé.

### What is already known about the topic?

Clarkson's disease is a rare condition with severe prognosis, whose pathophysiology remains poorly understood. Currently, this syndrome is thought to be due to a rearrangement of the micro-vascularization, along with a contraction of endothelial cells, mediated by a temporary increase in cytokines and angiogenic factors during the crises.

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

In addition to sharing knowledge about the condition's signs and symptoms enabling them to be prematurely recognized so that appropriate disease management can be initiated, this article also highlights the efficacy of intravenous immunoglobulins as first-line therapy for patients diagnosed with Clarkson's disease and monoclonal gammopathy for preventing new crises to occur.

## INTRODUCTION

Le syndrome de fuite capillaire idiopathique ou maladie de Clarkson est une pathologie rare, de pronostic sévère et dont la physiopathologie reste mal connue. Caractérisé cliniquement par une prise pondérale transitoire avec œdèmes, oligurie, hypotension artérielle pouvant aller jusqu'à l'état de choc hypovolémique et biologiquement par l'association quasi pathognomonique d'une hémococoncentration et d'une hypoalbuminémie paradoxale sans albuminurie, il survient par crises récidivantes liées à un accès brutal d'hyperperméabilité capillaire laissant passer massivement des protéines plasmatiques dans le secteur extravasculaire, souvent sur épisode infectieux déclencheur. Moins de 250 cas (1) ont été rapportés dans la littérature depuis 1960, mais le syndrome est probablement sous-diagnostiqué au vu de ses signes aspécifiques – aisément confondus avec ceux d'un choc septique, d'une décompensation cardiaque, d'un angio-œdème ou d'un choc anaphylactique – et de sa mortalité élevée, oscillant entre 30 et 76% (2,3,4).

## VIGNETTE CLINIQUE

À titre illustratif, nous rapportons ici le cas d'un patient de 42 ans chez qui le diagnostic de syndrome de Clarkson a été posé devant la survenue brutale d'un tableau œdémateux avec hypovolémie relative et dissociation entre l'albumine et l'hématocrite dans un contexte de détresse respiratoire aiguë sur pneumopathie infectieuse virale.

Mr D, 42 ans, sans antécédent notable hormis un asthme dans l'enfance et un tabagisme actif, consulte aux urgences le 09/02/2017 pour une dyspnée d'effort associée à l'apparition d'œdèmes des membres et de la face, dans un contexte de rhinopharyngite. En première hypothèse est évoqué un angio-œdème bradykinique, le patient ayant vécu, suite à une rhinopharyngite virale, un épisode similaire spontanément résolutif en 2016. Un traitement d'épreuve par anti-fibrinolytique (Exacyl®) est alors mis en place, mais se révèle inefficace.

Devant une hémococoncentration (Hb 17.7 g/dL ; Htc 54%) et une hypoalbuminémie paradoxale (26,7 g/L) sur la biologie, il est suspecté un syndrome de Clarkson, et une cure d'immunoglobulines polyvalentes est initiée durant 48h, à raison de 1g/kg/j. Suite à une instabilité hémodynamique (TA 86/55 ; FC 95 bpm) et une détresse respiratoire aiguë, Mr D est transféré le 11/02 en réanimation, où l'on recourt alors à l'oxygénothérapie nasale à haut débit (Optiflow®) avec 80% de FiO<sub>2</sub>, ainsi qu'à une hydratation prudente au sérum salé isotonique. L'examen clinique retrouve des œdèmes des membres et des sibilants diffus avec des crépitations basaux à l'auscultation pulmonaire. L'échographie cardiaque ne met pas de péricardite en évidence, l'électrocardiogramme ne déroule qu'une tachycardie sinusale, la fibroscopie ne détecte pas d'anomalie des cordes vocales, mais la radiographie de thorax objective un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral prédominant en base droite, pour lequel est initiée une antibiothérapie par céphalosporine

(Claforan®) et macrolide (Rovamycine®) durant 7 jours. Un bilan infectieux complet est réalisé : les antigénuries légionelle et pneumocoque reviennent négatives mais la PCR revient positive pour la grippe A-H3, permettant de conclure à une pneumopathie virale pour laquelle un traitement par antiviral (Tamiflu®) durant 5 jours est instauré.

Transféré au service de médecine interne du CHRU de Lille le 14/02, l'évolution clinique est favorable avec une régression des œdèmes sans recours aux diurétiques, et un amendement de la dyspnée, avec un relais aux lunettes à 1L/min d'O<sub>2</sub>. L'évolution des anomalies biologiques est également favorable, mettant toutefois en évidence – outre l'hémococoncentration et l'hypoalbuminémie caractéristiques du syndrome de fuite capillaire idiopathique – un épisode de rhabdomyolyse avec des CPK à 1843 U/L, témoin d'un syndrome des loges secondaire aux œdèmes des membres inférieurs et aggravé par le remplissage. Les douleurs musculaires ainsi que les CPK régressent à l'arrêt de ce dernier.

Par ailleurs, le test de Landis réalisé – test étudiant les courbes de décroissance plasmatique en clinostatisme et en orthostatisme de la Sérum-albumine radio-iodée (I-125) par voie IV – objective une fuite protéique interstitielle anormale, confirmant le diagnostic de syndrome de Clarkson. À noter un pic monoclonal IgG kappa à 5,3 g/L et un rapport de chaînes légères kappa/lambda à 1,6, que l'on objectivera un mois plus tard sur l'électrophorèse des protéines, à distance de la cure d'immunoglobulines.

Enfin, étant donnée la gravité de la crise avec nécessité de prise en charge en réanimation de Mr D, il est décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire, de la réalisation de cures mensuelles d'immunoglobulines (2g/kg/cure) en prévention de nouvelles crises.

## DISCUSSION

Touchant les adultes d'âge moyen de 45ans (5), le syndrome d'hyperperméabilité capillaire reste avant tout un diagnostic clinique, et il convient d'en reconnaître précocement les signes et symptômes. Il peut survenir inopinément ou se manifester par une phase prodromique avec signes aspécifiques généraux (asthénie, malaise, fièvre), digestifs (diarrhées, douleurs abdominales) ou atteinte des voies aériennes supérieures (toux, rhinorrhée), cette dernière étant signalée dans 50% des cas (6). Après la phase prodromique, le syndrome se caractérise par une phase d'état et une phase de récupération. La particularité de la phase d'état est la présence d'une hypotension artérielle sévère voire un choc hypovolémique mais avec conscience préservée, associée à une infiltration œdémateuse des téguments et des séreuses, généralisée ou segmentaire, épargnant initialement le poumon (1,5,6,7). Le profil biologique est celui d'une hémococoncentration majeure avec hypoalbuminémie paradoxale, normalisé en dehors des crises, contrairement à l'électrophorèse des protéines sériques qui révèle dans plus de 80% des cas une gammopathie monoclonale le plus souvent de type immunoglobuline G kappa, pouvant

préexister aux épisodes de fuite ou apparaître durant l'évolution jusqu'à plusieurs années après la première crise (1,2,6). Celle-ci a d'ailleurs fait l'objet de plusieurs études mais son rôle dans la physiopathologie du syndrome de Clarkson reste inconnu, étant donnée sa présence inconstante et sa persistance entre les crises. Cette phase peut se compliquer d'un syndrome des loges avec rhabdomyolyse, dû à l'œdème musculaire et souvent aggravé par un remplissage vasculaire massif, et d'une insuffisance rénale fonctionnelle voire d'une nécrose tubulaire aiguë. Il existe également un risque de complications de surcharge aggravées par un remplissage vasculaire massif initial, telles que, outre une rhabdomyolyse, un œdème aigu du poumon et une péricardite. D'autres complications sont encore évoquées dans la littérature, telles qu'une pancréatite, des

convulsions, un œdème cérébral, une arythmie cardiaque ou des thromboses (5,7).

La phase de récupération enfin, se caractérise par la normalisation de la tension artérielle, une crise polyurique et la perte pondérale avec disparition des œdèmes par retour de la volémie dans le secteur vasculaire.

Devant la récurrence d'un tableau clinico-biologique évocateur, la démarche diagnostique consiste donc prioritairement à exclure les causes secondaires potentielles de fuite capillaire (dont une liste non exhaustive est reprise dans le tableau 2) ou d'œdèmes (Tableau 3), (5,7).

**Tableau 1. Étiologies des syndromes de fuite capillaire secondaire (5)**

Hémopathies et leurs complications	Syndrome lympho-prolifératifs, Maladie du greffon contre l'hôte, Syndrome d'activation macrophagique acquis, Lymphohistiocytose hémophagocytaire
Médicaments et toxiques	IL-2, G(M)-CSF, Immunotoxines, chimiothérapies anticancéreuses, Interférons, Intoxication au monoxyde de carbone, venin de serpent
Post-opératoires et post-traumatiques	Chirurgie sous circulation extracorporelle, entérocolite nécrosante opérée, appendicectomie, accidents de décompression
Pathologies dermatologiques et systémiques	Psoriasis et anti-psoriasiques, Lymphomes T cutanés, Maladie d'Ofuji, Maladie de Kawasaki, Maladie de Gaucher
Infections	Virales (fièvres hémorragiques, grippe, Epstein Barr Virus), bactériennes (Chlamydia pneumoniae, Brucellose, sepsis)
Autres	Syndrome d'hyperstimulation ovarienne

**Tableau 2. Diagnostic différentiel des accès œdémateux ou hypotensifs (7)**

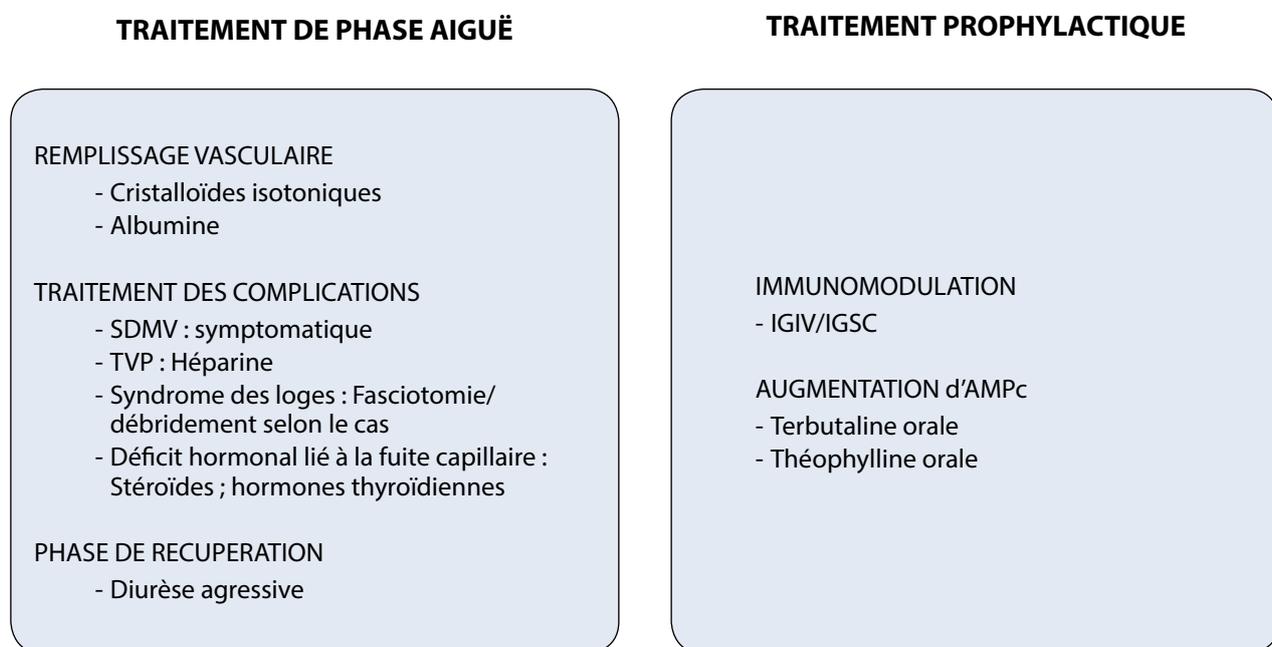
Œdème angioneurotique
Angio-œdème
Insuffisance surrénalienne aiguë
Mastocytose
Phéochromocytome
Tumeur carcinoïde
Hypothyroïdie
Syndrome néphrotique
Entéropathie exsudative
Insuffisance cardiaque
Altitude (œdème pulmonaire)

Quelques examens complémentaires sont recommandés dans la littérature en vue d'exclure les plus fréquentes, citons notamment à titre d'exemple : une biologie de routine et des prélèvements bactériologiques pour écarter un sepsis ; la recherche de protéinurie, témoin d'un éventuel syndrome néphrotique ; le dosage et la mesure de l'activité de l'inhibiteur en C1 estérase en faveur d'un œdème angioneurotique ; les taux de NT-proBNP (pro-brain natriuretic peptide) et un bilan complémentaire par électrocardiogramme, échocardiographie et radiographie thoracique afin d'exclure une cause cardiaque, permettant également d'éliminer un syndrome de Takotsubo ou cardiomyopathie de stress qui peut dans certains cas être responsable d'une diminution transitoire de la fraction d'éjection du ventricule gauche suite à une infiltration œdémateuse du myocarde; ou encore un dosage de la tryptase sérique pour exclure une anaphylaxie (1,8). Enfin, le test isotopique de Landis évoqué plus haut – marqueur sensible de la fuite protéique vers le secteur interstitiel – et la détection d'un pic monoclonal sur l'électrophorèse des protéines orientent encore le diagnostic. D'autres tests de réalisation difficile mettant en évidence la fuite d'albumine sont évoqués dans la littérature, tels que le calcul de l'index de Marks – comparant le volume plasmatique évalué à l'aide du volume globulaire et de l'hématocrite, et le volume plasmatique mesuré par albumine marquée – ou des mesures radio-isotopiques de décroissance d'albumine marquée (radioactive iodinated

serum albumin ou [RISA]), mais sont considérés comme modérément fiables et de peu d'intérêt en pratique clinique (5,7).

Étant donnée la rareté de la maladie, toutes les stratégies thérapeutiques proposées dans la littérature sont basées sur des données observationnelles et non des essais cliniques randomisés ; dès lors le traitement de la phase aiguë reste symptomatique, faisant appel à un remplissage vasculaire prudent, parfois en association avec des amines vasopressives, afin de traiter l'hypovolémie intravasculaire, maintenir la perfusion des organes et éviter une acidose métabolique sévère. Cependant grâce aux avancées des connaissances sur la physiopathologie du syndrome de Clarkson, on sait aujourd'hui qu'il est lié à un réarrangement de la micro-vascularisation par internalisation de protéines jonctionnelles (vascular endothelial cadherins), et à une contraction des cellules endothéliales, médiés durant les crises par une augmentation transitoire de certaines cytokines (Tumor necrosis factor  $\alpha$ , Interleukines...) et facteurs angiogéniques tels que VEGF (vascular endothelial growth factor) et Angpt-2 (Angiopoietin 2), (1,4,5). Toutefois, des thérapies ciblées sur ces derniers ont été mises en place dans des cas isolés seulement et les anomalies génétiques responsables, s'il y en a, n'ont pas été identifiées (1,9,10). Outre d'autres traitements symptomatiques et préventifs des complications (Figure 1), il n'existe donc pas à l'heure actuelle de traitement curatif.

Figure 1. Algorithme thérapeutique proposé pour les cas de Syndrome de fuite capillaire idiopathique aiguë (à gauche) et en prophylaxie (à droite) (1)



SDMV, Syndrome de défaillance multiviscérale; TVP, thrombose veineuse profonde; IGIV, immunoglobulines intraveineuses; IGSC, immunoglobulines sous-cutanées ; AMPc, adénosine monophosphate cyclique

La mise en place d'une prophylaxie au long cours semble être utile, réduisant la mortalité à 5 ans de 80% à 15% (11). Un traitement historique combiné associant terbutaline, un bêta-2-mimétique, et théophylline, un inhibiteur de phosphodiesterase, a d'abord été proposé car préviendrait la contraction des cellules endothéliales par augmentation de l'AMP<sub>c</sub> (adénosine monophosphate cyclique) et inhiberait ainsi l'hyperperméabilité capillaire par stabilisation des cadhérines de la barrière endothéliale. Cependant de janvier 1997 à mars 2016, un registre européen nommé EurêClark, a recensé près de 85% de rechutes malgré ce traitement en prophylaxie ; d'autre part, la tolérance était médiocre avec de nombreux effets indésirables, tels que tremblements, irritabilité, palpitations et insomnies (11,12). Cette thérapie a donc progressivement laissé place aux immunoglobulines à dose immunomodulatrice, proposé en deuxième ligne de traitement prophylactique dès l'an 2000, sous lesquelles 25% de rechutes ont été recensées et depuis lesquelles la sévérité des crises est moindre et leur fréquence moyenne annuelle retombée à 0/patient versus 2,25/patient pour les patients traités par terbutaline et théophylline (1,11,13,14). Il ressort toutefois d'une analyse multivariée récente, publiée en octobre 2017 dans *The New American Journal of Medicine* et basée sur la plus large cohorte de patients recensée à ce jour (69 patients inclus, sex ratio 1, âge moyen 52 +/- 12 ans), que seules les IgIV et la terbutaline auraient un impact significatif sur la mortalité à long terme et que cette dernière ne diminuerait que la sévérité des crises et non leur fréquence (12). Cette étude a permis d'être plus affirmatif sur l'efficacité des IgIV, recommandant dès lors leur utilisation en première ligne de traitement prophylactique. La tolérance des IgIV est satisfaisante et les rares effets secondaires rapportés – nausées, céphalées, thromboses veineuses et réactions cutanées allergiques non graves – cèdent à l'étalement des perfusions sur quelques jours. Jouissant de propriétés anti-cytokiniques et d'un pouvoir immunomodulateur, leur efficacité en phase aiguë reste toutefois incertaine devant les données limitées de la littérature (1,3,8,14).

Le décès (médiane à 47 ans) survient dans 80% des cas en contexte de crise ou de complications liées à la réanimation – notamment œdème aigu du poumon après remplissage vasculaire massif, infections liées à la réanimation, arythmies sous amines vasopressives (5,7). Quelques cas de myélomes ont été également rapportés dans la littérature (5% d'incidence globale après exclusion des formes chroniques), justifiant une surveillance attentive et prolongée des patients (5). Il a d'ailleurs été observé qu'un taux plus élevé de composant monoclonal détecté lors du diagnostic prédisposait à la récurrence de crises plus sévères, incitant à la recherche de son rôle encore mal connu dans la physiopathologie de la maladie (12).

En conclusion, le syndrome d'hyperperméabilité capillaire idiopathique est un syndrome clinico-biologique rare, survenant inopinément ou déclenché par un trigger infectieux, caractérisé par une prise pondérale avec œdème et hypotension artérielle, et par l'association

quasi pathognomonique d'une hémococoncentration avec hypoalbuminémie paradoxale sans albuminurie. Même si la compréhension physiopathologique de la maladie fait encore défaut, les études récentes ont permis d'être plus affirmatif quant à l'efficacité des immunoglobulines intraveineuses en première ligne de traitement préventif de nouvelles crises chez les patients pour qui le diagnostic de syndrome de Clarkson avec gammopathie monoclonale a été posé (12).

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

1. Le diagnostic doit être évoqué en l'absence d'étiologie évidente ou de cause secondaire de fuite capillaire – et ce d'autant plus si l'on note une gammopathie monoclonale, un caractère récidivant des crises, l'absence d'atteinte pulmonaire initiale et le respect de la conscience malgré une hypotension artérielle effondrée – et devrait conduire à une prise en charge symptomatique précoce en milieu spécialisé.
2. Devant le risque de récurrence des crises, les formes graves de la maladie justifient l'instauration d'un traitement d'entretien au long cours, à titre de prophylaxie, où une dose d'IgIV de 2g/kg/mois en 48h est recommandée en première intention.
3. Outre des soins dentaires réguliers, rappelons l'importance d'une vaccination antigrippale et anti-pneumococcique, les crises pouvant être déclenchées par un épisode infectieux.
4. Enfin, au vu de l'importante mortalité, outre une évolution potentielle vers le myélome, un suivi étroit et prolongé des patients doit être assuré afin d'éviter une prise en charge réanimatoire et ses complications.

## RÉFÉRENCES

- 1) Druet KM, Parikh SM. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *J Allergy Clin Immunol.* 2016 ; S0091-6749(16):32460-5.
- 2) Ledochowski S, Freichet M, Prieur C, Friggeri A, Lega JC. An uncommon cause of distributive shock: Lessons from two consecutive cases of idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease). *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2015;34(4):251-3.
- 3) Zipponi M, Eugster R, Birrenbach T. High-dose intravenous immunoglobulins : A promising therapeutic approach for idiopathic systemic capillary leak syndrome. *BMJ Case Rep.* 2011;1220103599.
- 4) Dowden AM, Rullo OJ, Aziz N, Fasano MB, Chatila T, Ballas ZK.: Idiopathic systemic capillary leak syndrome : Novel therapy for acute attacks. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124 (5) : 1111-3.
- 5) Duron L, Delestre F, Amoura Z, Arnaud L. Idiopathic and secondary capillary leak syndromes : a systemic review of the literature. *Rev Med Interne.* 2015; 36(6):386-94.
- 6) Bracq C, Souyris F, Masse C, Boldron A, Poivre P, Vanrenterghem B, *et al.* Le syndrome d'hyperperméabilité idiopathique : à propos de deux cas, Réanimation. 2001 ; 10 : 232-35.
- 7) Gousseff M, Amoura Z. Idiopathic capillary leak syndrome. *Rev Med Interne.* 2009; 30(9):754-68.
- 8) Wan XC, Lai A, Kompala T, Ten R. Mimicker of hereditary angioedema: Idiopathic systemic capillary leak syndrome successfully treated with intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118(5):631-632.
- 9) Lesterhuis WJ, Rennings AJ, Leenders WP, Nootboom A, Punt CJ, Sweep FC, *et al.* Vascular Endothelial Growth Factor in Systemic Capillary Leak Syndrome. *Am J Med.* 2009; 122 (6): 5-7.
- 10) Hirotsaki Y, Hayashidani S, Ouchi S, Ohshima T, Nakano R, Yamamoto H. A fatal case of acute progression of generalized edema and simultaneous flash pulmonary edema in a patient with idiopathic systemic capillary leak syndrome: a case report. *J Med Case Rep.* 2015; 9:90.
- 11) Gousseff M, Arnaud L, Lambert M, Hot A, Hamidou M, Duhaut P, *et al.* The systemic capillary leak syndrome : a case series of 28 patients from a European registry. *Ann Intern Med.* 2011;154 (7):464-71.
- 12) Pineton de Chambrun M, Gousseff M, Mauhin W, Lega J-C, Lambert M, Rivière S, *et al.* Intravenous Immunoglobulins Improve Survival in Monoclonal Gammopathy-Associated Systemic Capillary-Leak Syndrome. *Am J Med.* 2017; 130 (10): 1219.e19-1219.e27.
- 13) Xie Z, Chan EC, Long LM, Nelson C, Druet KM. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *Am J Med.* 2015;128(1):91-95.
- 14) Lambert M, Launay D, Hachulla E, Morell-Dubois S, Soland V, Queyrel V, *et al.* High-dose intravenous immunoglobulins dramatically reverse systemic capillary leak syndrome. *Crit Care Med.* 2008;36(7):2184-7.

---

## AFFILIATIONS

- <sup>1</sup> Faculté de médecine et médecine dentaire, Université catholique de Louvain, 1200 Bruxelles, Belgique
- <sup>2</sup> Service de Médecine interne, Centre Hospitalier Régional Universitaire, 59000 Lille, France

## CORRESPONDANCE

Dr. LILAS AL ZEIN

CHU UCL Namur  
Service d'Anesthésiologie  
Avenue Gaston Thérèse, 1  
B-5530 Yvoir  
lilas.alzein@student.uclouvain.be

# Hématologie & peau

Déborah Debois (1), Liliane Marot (1), Eric Van Den Neste (2), Alessandra Camboni (3), Isabelle Tromme (1)

## Hematology & dermatology

We here briefly summarize the "PEAUse dermatologique" meeting organized in February 2018 by the Department of Dermatology of the Saint-Luc University Clinics and dedicated to cutaneous lymphomas.

Professor E. Van Den Neste presented the most frequent cutaneous lymphomas, their treatments, as well as several clinical cases from the Department of Hematology. Professor A. Camboni focused on the histological aspects.

### KEY WORDS

Cutaneous lymphoma, Sézary syndrome, mycosis fungoides, CD30+ lymphoproliferative disorders

## What is already known about the topic?

- Primary cutaneous T-cell lymphomas are the most common form of extranodal non-Hodgkin T-cell lymphoma after digestive lymphomas. They form a very heterogeneous group in terms of clinical manifestations, evolution, histological characteristics, molecular profile, and prognosis.
- Epidermotropic lymphomas (mycosis fungoides and Sézary syndrome) account for 60% of all primary cutaneous T-cell lymphomas and differ from each other in evolution and prognosis.
- Other rare forms exist, such as CD30+ lymphoproliferative disorders, CD4+ small/medium-sized pleomorphic lymphomas, as well as hypodermic lymphoma.
- More rarely, skin involvement may be secondary to systemic lymphoma infiltration.

## What does this article bring up for us?

- This article recalls the clinical aspects allowing the diagnosis of the different types of cutaneous lymphomas.
- It also reviews the treatments of cutaneous epidermotropic lymphomas (mycosis fungoides and Sézary syndrome).
- Finally, it provides histological tips to differentiate between the different lymphoma types when the clinical diagnosis proves complicated.

Nous rapportons le résumé de la PEAUse « Hématologie et peau » organisée en février 2018 par le service de dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc et consacrée aux lymphomes cutanés.

Le professeur E. Van Den Neste nous a présenté les lymphomes cutanés les plus fréquents, leurs traitements suivis de quelques cas cliniques issus du service d'hématologie. Le Professeur A. Camboni nous a parlé plus précisément des aspects histologiques.

## Que savons-nous à ce propos ?

- **Les lymphomes T primitifs cutanés** constituent la forme la plus fréquente de lymphome T non-hodgkinien extra ganglionnaire après le lymphome digestif. Il s'agit d'un groupe très hétérogène sur le plan clinique, évolutif, histologique, moléculaire et pronostic.
- Parmi les formes primitives, les lymphomes épidermotropes (le **mycosis fungoïde et le syndrome de Sézary**) représentent 60 % de l'ensemble des lymphomes cutanés T primitifs et diffèrent l'un de l'autre sur le plan évolutif et pronostic.
- D'autres formes plus rares existent telles que les syndromes lymphoprolifératifs CD30+, les lymphomes pléomorphes à petites/moyennes cellules CD4+ ainsi que le lymphome hypodermique.
- Plus rarement, l'atteinte cutanée peut être **secondaire** à l'infiltration d'un lymphome systémique.

## Que nous apporte cet article ?

- Rappeler les éléments cliniques permettant le diagnostic des différents types de lymphomes cutanés.
- Faire le point sur les traitements des lymphomes cutanés épidermotropes (Mycosis Fungoïde et Sézary).
- Nous donner des astuces histologiques pour différencier les différents types de lymphomes lorsque le diagnostic clinique est compliqué.

## LE MYCOSIS FUNGOÏDE (MF)

### GÉNÉRALITÉS

Il s'agit de la forme la plus commune de lymphome T cutané primitif (55%) qui est principalement, mais non exclusivement, observée chez l'adulte (H/F : 2/1). Son origine reste indéterminée à ce jour mais plusieurs facteurs favorisants seraient impliqués dont l'obésité, le tabac ainsi que certaines professions (agriculteurs, peintres, menuisiers, charpentiers).

Sur le plan clinique, il est caractérisé par une évolution chronique avec une atteinte exclusivement cutanée sur plusieurs années. Classiquement, il se présente par des macules érythémateuses qui, progressivement, évoluent en plaques érythémato-squameuses bien délimitées, parfois atrophiques (figure 1). Après plusieurs années d'évolution, les lésions peuvent s'infiltrer et s'étendre de manière diffuse jusqu'à un état érythrodermique. La phase tumorale est représentée par l'apparition de nodules survenant soit en peau saine soit sur plaques préexistantes et constitue un facteur de mauvais pronostic car ils sont souvent associés à une transformation du MF (figure 2).

Figure 1. Mycosis fungoïde 1er stade (plaques)



D'autres formes plus rares sont possibles telles que le **MF chalazodermique, folliculotrope ou pagétoïde**.

Le **MF chalazodermique (chalazodermie granulomateuse)** est une variante indolente qui sur le plan clinique se manifeste de manière très caractéristique par l'apparition progressive d'une hyperlaxité cutanée au niveau des plis (inguinaux, axillaires) par destruction des fibres élastiques. Dans 1/3 des cas, il s'associe à une maladie de Hodgkin ou à d'autres signes plus classiques de MF.

La variante **folliculotrope** comme son nom l'indique atteint préférentiellement les follicules pileux, se présente plutôt sous forme de papules folliculaires (pseudo-

acnéiques), parfois très prurigineuses et surtout localisées sur la région céphalique (figure 3).

Le MF **pagétoïde** constitue une forme intra-épidermique pure de MF et de meilleur pronostic.

Figure 2. Mycosis fungoïde: 3e stade (tumoral). Apparition de lésions nodulaires infiltrées sur des plaques classiques, parfois à distance



Figure 3. Mycosis fungoïde folliculotrope



## EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le diagnostic doit être confirmé par analyse **histologique, immunohistochimique et moléculaire** après **biopsie cutanée**.

Sur le plan histologique, il se caractérise par la présence d'un infiltrat lymphocytaire T CD3+, CD4+, CD8-, CD45RO+, CD30+/- en bande au niveau du derme. L'épidermotropisme est un signe classique ; il correspond à l'alignement le long de la jonction épidermo-dermique, à la manière d'un collier de perle, de lymphocytes atypiques CD4+ (noyau hyperchromatique et cérébriforme). Parfois ces lymphocytes forment des collections intraépidermiques appelées microabcès de Pautrier, signe pathognomonique mais rarement observé. L'analyse du réarrangement du gène du récepteur T permet en général de mettre en évidence un clone T, sauf dans les formes débutantes. L'épidermotropisme ainsi que l'infiltrat dermique sont d'autant plus marqués que la lésion de MF est avancée et infiltrée. Au stade débutant, c'est plutôt l'inverse ; l'épidermotropisme, les atypies et l'infiltrat sont parfois très discrets et le clone T absent. La perte d'expression de CD2, CD3, CD5 et CD7 dans certaines proportions constitue alors un argument supplémentaire en faveur du diagnostic.

La transformation d'un MF constitue un facteur de mauvais pronostic et correspond histologiquement à la présence de > 25 % de « grandes cellules » parfois associée à certains changements immunohistochimiques dont l'expression du CD30.

Une **biopsie ganglionnaire** est également recommandée en cas d'adénopathies palpables.

Un **bilan d'extension par PET-CT** n'est recommandé que dans les stades avancés, c'est-à-dire en cas de nodules tumoraux (= T3) ou en cas d'extension ganglionnaire (N1 ou plus).

## PRONOSTIC

Le facteur pronostic principal est représenté par **la classification TNM** ainsi que par la présence de cellules de Sézary circulantes (**classification « B »**). D'autres facteurs pronostiques sont également observés : sexe masculin, âge avancé, folliculotropisme, LDH élevées, certains critères histologiques (MF transformé, CD8+>CD4+).

## TRAITEMENT

De multiples traitements sont disponibles et peuvent être associés :

- 1) Traitements locaux : dermocorticoïdes, carmustine, méchloréthamine, UVA/UVB, radiothérapie ciblée.
- 2) Modificateurs de la réponse biologique : interféron alpha 2A, rétinoïdes (acitrétine, bexarotène), photophorèse extracorporelle avec leucophérèse (non remboursé en Belgique).
- 3) Cytostatiques : Doxorubicine, CHOP, CHOP-like

La prise en charge du MF se fait au cas par cas et est surtout dépendante du stade. L'efficacité de ces traitements en ce qui concerne la prévention d'une transformation n'a toutefois pas été démontrée.

### Stades IA-IB-IIA

Une surveillance simple peut être proposée dans ces stades débutants associée à un traitement symptomatique. Parfois, un traitement local est instauré : dermocorticoïdes, méchloréthamine 0,02% en préparation magistrale.

### Stade IIB

L'association PUVA, Interféron alpha 2A et rétinoïdes systémiques est généralement recommandée en première intention. En cas d'échec thérapeutique, le Méthotrexate constitue une excellente alternative.

### Stade III (MF érythrodermique)

La triple thérapie est associée aux dermocorticoïdes puissants. Le Methotrexate ou la photophorèse extracorporelle peuvent être utilisés en seconde intention en cas de cellules de Sézary circulantes.

### Stade IV

Cytostatiques +- alogreffe médullaire.

## LE SYNDROME DE SÉZARY

Dans 5 % des cas, les lymphomes T cutanés peuvent se présenter par une érythrodermie prurigineuse (figure 4) associée à des adénopathies multiples ainsi qu'à la présence d'une certaine proportion de lymphocytes T atypiques circulants spécifiques (= les cellules de Sézary, stade B2). Contrairement au MF, il atteint des patients plus âgés et est de plus mauvais pronostic (25% de survie à 5 ans).

Figure 4. Syndrome de sézary : érythrodermie



Dans le sang, les cellules de Sézary ressemblent à des lymphocytes de petite à moyenne taille avec un noyau particulier : chromatine plus claire que celle d'un lymphocyte et présence d'un ou deux sillons en « coup d'ongle » conférant un aspect cérébriforme au noyau. Toutefois, ces cellules ne sont pas spécifiques du syndrome de Sézary et peuvent être également observées au cours de diverses dermatoses bénignes et malignes (érythrodermies, eczéma, psoriasis, diverses leucémies, etc.). Ainsi, leur présence à elle seule ne constitue pas un critère suffisant pour le diagnostic. D'autres critères doivent donc être recherchés et pris en compte.

### Critères diagnostic du syndrome de Sézary (EORTC, ISCL) – Stade B2<sup>1</sup>

**Clone T circulant détecté par PCR (identique à la peau)**

**Et**

**> 1000/ mm<sup>3</sup> cellules de Sézary circulantes**

**ou**

**Ly T CD4+/CD8+ ≥ 10**

**ou**

**Augmentation Ly T CD4+ avec phénotype anormal  
(CD4+CD7- ≥ 40% ou CD4+ CD26- ≥ 30 %)**

L'érythrodermie est définie par un érythème atteignant plus de 90% de la surface corporelle. Ainsi, la peau est erythémato-squameuse, très prurigineuse et souvent accompagnée d'une kératodermie palmo-plantaire ainsi que d'une atteinte des phanères (dystrophie unguéale et alopecie). Cet état érythrodermique est responsable de troubles de la thermorégulation et de perte hydro-électrolytique.

L'examen histologique est comparable à celui du MF, toutefois quelques différences peuvent être notées. En effet, bien que le phénotype soit identique (CD3+, CD4+, CD7-, CD8-), l'épidermotropisme est bien plus discret en cas de syndrome de Sézary et est souvent accompagné de spongiose psoriasiforme. Le marqueur MUM1 (Multiple Myeloma Oncogene 1), lorsqu'il est positif, peut également aider au diagnostic différentiel. Ainsi, le diagnostic du syndrome de Sézary nécessite une corrélation histo-clinique et biologique.

Le bilan doit alors être complété par une prise de sang : analyses générales (hémogramme, LDH, fonction rénale-hépatique, ionogramme), recherche de cellules de Sézary, immunophénotypage ainsi que recherche d'un clone T lymphocytaire sanguin et cutané.

Contrairement au MF, un traitement systémique est d'emblée proposé. La chimiothérapie n'est pas une bonne option en première ligne tandis que l'association photophorèse extracorporelle – Bexarotène – Interféron alpha 2A constitue un traitement de choix.

## LES SYNDROMES

### LYMPHOPROLIFÉRATIFS CD30+

Ils sont représentés par les **MF CD30+**, la **papulose lymphomatoïde** ainsi que le **lymphome primitif T cutané anaplasique CD30+**. Ces syndromes lymphoprolifératifs CD30+ sont généralement de bon pronostic étant donné la capacité de ces lymphocytes CD30+ à induire un phénomène d'apoptose. Toutefois, de nombreux autres lymphomes ou pseudo-lymphomes peuvent exprimer le CD30, d'où l'importance d'une corrélation histo-clinique.

La **papulose lymphomatoïde** constitue une entité clinique particulière. En effet, elle se présente en général chez la femme d'âge moyen par l'apparition de lésions papulo-nodulaires du tronc et de la partie proximale des membres qui évoluent en quelques semaines vers la nécrose suivie d'une cicatrice atrophique résiduelle (figure 5). Différentes poussées peuvent se chevaucher avec, ainsi, la présence simultanée de lésions à différents stades cliniques. Elle peut s'associer à d'autres formes de lymphomes cutanés ou systémiques (MF, Hodgkin ou lymphome à grandes cellules CD30+) d'où l'importance d'un examen clinique cutané et général systématique.

Figure 5. Papulose lymphomatoïde. Multiples lésions papuleuses prurigo-like



Sur le plan histologique, il existe différents sous-groupes classés de A à F<sup>2</sup>.

Le **type A (histiocytique)** est présent dans plus de 80 % des cas et est de phénotype CD4+, CD8-. Le diagnostic différentiel principal clinique reste le MF au stade tumoral. Le pronostic est excellent (100% de survie à 5 ans).

Le **type B (MF-like)** (< 5%) est histologiquement semblable au MF au stade de plaque avec transformation CD30+.

Le **type C (lymphome anaplasique like)** (10%) est indistinguable du lymphome anaplasique sur base de l'histologie mais s'en distingue par une expression clinique différente.

Le **type D** (< 5%) exprime le CD8 avec comme diagnostic différentiel principal le lymphome T cutané agressif CD8+.

Le **Type E** (*type angioinvasif*) (< 5%), également CD8+, est caractérisé par un angiotropisme marqué avec destruction vasculaire. Cliniquement les lésions sont souvent nécrotiques et ulcérées. Le diagnostic différentiel principal est le lymphome T cutané extranodal à cellules NK.

Le **type F** (*folliculaire*) est marqué par un folliculotropisme majeur mais qui, toutefois, peut également être observé dans les autres formes.

Plus récemment, un réarrangement du locus **DUSP22-IRF4** (ou translocation 6p25.3) a été observé dans certains cas de papulose lymphomatoïde d'évolution indolente. Il s'agissait principalement de personnes âgées présentant soit une lésion cutanée unique agressive soit plusieurs lésions sur une zone limitée.

#### **Le lymphome T cutané anaplasique à grandes cellules**

Cliniquement, il se présente chez l'adulte par des lésions nodulaires isolées dans 80% des cas. Des adénopathies peuvent être observées dans 10% des cas. Le pronostic est favorable.

A l'examen histologique, l'infiltrat lymphocytaire est plus diffus, sans épidermotropisme et de phénotype CD4+, CD30+ (plus de 75% des cellules), CD8+ (5% des cas), CD15+ (40% des cas), CD2-, CD3-, CD5-.

Le principal diagnostic différentiel constitue le lymphome systémique anaplasique à grandes cellules.

## CONCLUSION

Les **lymphomes T primitifs cutanés** constituent la forme la plus fréquente de lymphome T non-hodgkinien extra ganglionnaire après le lymphome digestif.

Ils sont principalement représentés par les lymphomes épidermotropes : le **mycosis fungoïde** et le **syndrome de Sézary**.

Le **mycosis fungoïde** se caractérise par des plaques érythémato-squameuses à limites nettes, parfois atrophiques, au stade débutant et qui progressivement peuvent devenir tumorales.

Le **syndrome de Sézary**, de moins bon pronostic, se manifeste par une erythrodermie prurigineuse.

Les **syndromes lymphoprolifératifs CD30+**, généralement de bon pronostic, se présentent cliniquement par des lésions nodulaires qui, dans le cadre de la papulose lymphomatoïde, sont d'involution spontanée.

Leur diagnostic nécessite des analyses **histologiques, immunohistochimiques, moléculaires et biologiques**.

## RÉFÉRENCES

- 1) Scarisbrick JJ, Hodak E, Bagot M. *et al.* Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer*. 2018 ; 93 : 47–56.
- 2) Goodlad JR. The many faces of lymphomatoid papulosis. *Diagnostic Histopathol*. 2014 ; 20(7) : 263–270.

---

## AFFILIATIONS

1. Dermatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
2. Hématologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
3. Anatomie pathologique, Cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

# Syndrome de Cushing secondaire à une sécrétion ectopique d'ACTH par un phéochromocytome

## A propos d'un cas et revue de la littérature

Anne Dysseleer<sup>1</sup>, Dominique Maiter<sup>2</sup>

### Cushing's syndrome secondary to ectopic ACTH secretion from pheochromocytoma: a case report and literature review

Pheochromocytoma is a rare cause of Cushing's syndrome (<0.5% of cases) due to ectopic ACTH secretion. This condition proves very challenging regarding both diagnosis and treatment.

Our case report illustrates the necessity of a thorough endocrinological investigation for all adrenal incidentalomas, particularly in the presence of clinical symptoms indicative of excessive hormonal secretion.

We also show that Cushing's syndrome secondary to ectopic ACTH secretion displays some typical characteristics as compared to the more common pituitary Cushing's disease.

Furthermore, we conducted a literature review regarding Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion from pheochromocytomas.

#### KEY WORDS

pheochromocytoma, Cushing's syndrome, ectopic ACTH secretion

Un phéochromocytome est une cause exceptionnelle de syndrome de Cushing (< 0,5% des cas) par sécrétion ectopique d'ACTH. Cette entité pose de réelles difficultés tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. Le cas décrit va nous permettre d'illustrer la nécessité de réaliser un bilan endocrinologique détaillé face à tout incidentalome surrénalien, en particulier lorsque le patient présente des symptômes et signes cliniques évocateurs d'une possible hypersécrétion hormonale.

Nous montrerons également que lorsqu'il est lié à une sécrétion ectopique d'ACTH, le syndrome de Cushing présente quelques caractéristiques particulières, par rapport à la maladie de Cushing hypophysaire, plus fréquente.

De plus, une revue de la littérature concernant le syndrome de Cushing sur sécrétion ectopique par un phéochromocytome a été réalisée.

#### Que nous apporte cet article ?

Bien que l'entité décrite soit exceptionnelle, elle permet d'illustrer la nécessité de réaliser un bilan endocrinologique détaillé face à tout incidentalome surrénalien, en particulier lorsque le patient présente des symptômes et signes cliniques évocateurs d'une possible hypersécrétion hormonale. Parmi ceux-ci, l'hypertension artérielle sévère ou rebelle au traitement reste à l'avant-plan.

## INTRODUCTION

Le syndrome de Cushing ou hypercorticisme endogène (non lié à la prise chronique de glucocorticoïdes) est une affection rare, avec une incidence annuelle d'environ 3 à 4 nouveaux cas par million d'habitants (1-4). Environ 80% des cas sont en rapport avec une sécrétion inappropriée de corticotropine (ACTH) et la majorité de ces patients ont un adénome hypophysaire corticotrope (maladie de Cushing) (1, 4, 5). Une sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur neuro-endocrine bénigne ou maligne est une cause beaucoup plus rare d'hypercorticisme (environ 10% des cas) (6,7). Il s'agit le plus souvent d'une tumeur carcinoïde pulmonaire ou thymique, d'une tumeur neuro-endocrine pancréatique ou d'un cancer pulmonaire à petites cellules. Très exceptionnellement, cette tumeur peut être un phéochromocytome et seulement une cinquantaine de cas ont été décrits dans la littérature (8-14).

Nous rapportons ici le cas d'une patiente âgée de 54 ans chez qui une masse surrénalienne est mise en évidence à l'occasion de la réalisation d'un scanner pour douleurs abdominales. Le bilan endocrinologique de cet incidentalome surrénalien permet de diagnostiquer un phéochromocytome sécrétant à la fois des catécholamines et de l'ACTH, responsable d'un syndrome de Cushing ectopique sévère.

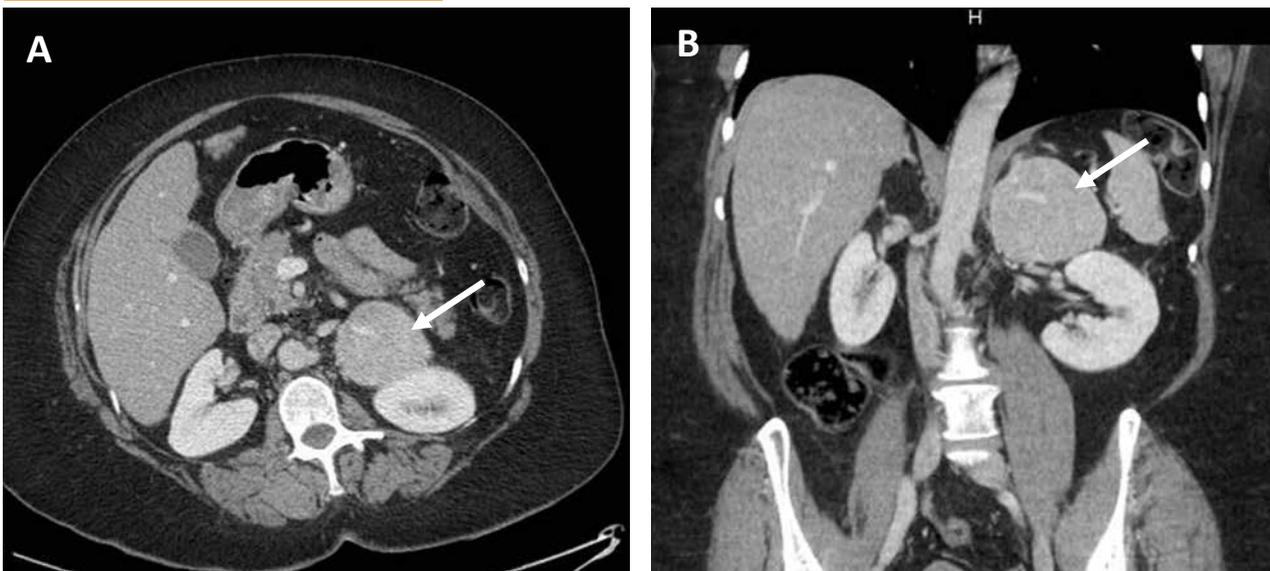
## CAS CLINIQUE

Une patiente âgée de 54 ans est hospitalisée pour état subfébrile et douleurs abdominales. Comme autres plaintes, elle rapporte spontanément une fatigue anormale avec perte de force musculaire, un syndrome polyuro-polydypsique ainsi qu'une perte de poids de 10 kg en 1 mois. Dans ses antécédents, on relève un tabagisme interrompu depuis 15 ans, un éthylisme chronique (une bouteille de vin par jour), une hypertension artérielle instable, une dyslipidémie et un asthme atopique. Son traitement habituel comprend de l'omeprazole, un anticalcique (amlodipine 5mg 1/j), de la furosémide (40 mg/jour), de l'acide acétylsalicylique (80 mg/jour) et un puff à base de budésonide et formotérol.

L'examen clinique objective une obésité tronculaire, un faciès arrondi et rougeaud, une TA normale sous traitement à 120/60 mmHg, une hépatomégalie, des vergetures, une peau fine, de l'acné dans le dos ainsi qu'un hirsutisme au niveau du visage. La biologie à l'admission démontre un syndrome inflammatoire, une hypokaliémie (3,1 mEq/l), une cholestase, une cytolyse modérée ainsi qu'un diabète sucré avec une glycémie non à jeun à 321 mg/dl et une HbA1c à 6,8%. Un CT-scanner de l'abdomen est demandé. Cet examen révèle une cholécystite avec hydrops vésiculaire, ainsi qu'une masse charnue bien délimitée de forme arrondie, de 75 mm de diamètre, développée dans la région surrénalienne gauche (Figures 1A et 1B)

La patiente est alors interrogée à nouveau et une anamnèse plus fouillée révèle qu'elle présente depuis plusieurs semaines des malaises accompagnés de céphalées, de palpitations, de sudations, de douleurs rétro-sternales et de tremblements. Ceux-ci sont concomitants à des poussées hypertensives.

Figure 1.



CT scan abdominal réalisé à l'admission de la patiente (A : coupe horizontale après injection de contraste ; B : coupe axiale après injection de produit de contraste). Les deux coupes montrent la présence indiquée par une flèche d'une tumeur surrénalienne gauche, bien délimitée, de forme arrondie, légèrement hétérogène et mesurant, de 75 mm de grand diamètre.

Devant ce tableau clinique et paraclinique, un bilan endocrinien complet est rapidement demandé et les principaux résultats sont repris dans le tableau 1. L'excrétion urinaire d'adrénaline, noradrénaline, métanéphrine, normétanéphrine et acide vanylmandélique (VMA) est nettement augmentée à deux reprises, en faveur du diagnostic de phéochromocytome surrénalien. La cortisolurie de 24 h est également pathologique sur deux collectes. Le rythme de sécrétion du cortisol et de l'ACTH est altéré et les valeurs d'ACTH sont élevées, en faveur d'un syndrome de Cushing ACTH-dépendant. Un test de freinage court par dexaméthasone (1mg à 23h) démontre une absence de suppression du cortisol matinal (61,7 µg/dl ; valeur normale < 1,8) et le test de freinage long ou test de Liddle démontre également une absence de suppression du cortisol et de l'ACTH (tableau 1). Un syndrome de Cushing ACTH-dépendant est donc également diagnostiqué chez la patiente et l'hypothèse

principale est qu'il s'agit d'une sécrétion ectopique d'ACTH par le phéochromocytome. Parmi les marqueurs tumoraux de tumeur neuro-endocrine, les dosages de la calcitonine et de la neurone-spécific enolase (NSE) sont normaux, alors que la chromogranine est très élevée à 1110 µg/l (mais sous traitement par inhibiteur de la pompe à protons).

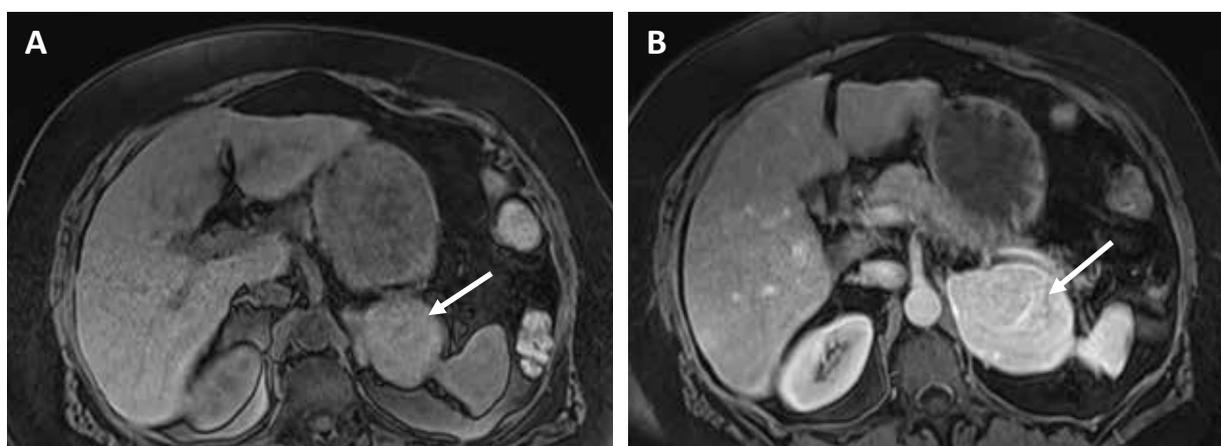
Une IRM des surrénales est également réalisée et confirme la présence d'une masse charnue bien délimitée de forme arrondie, de 75 mm de diamètre développée dans la région surrénalienne gauche. Elle est hypo-intense en T1 et hyper-intense en T2 et rehausse fortement après injection de Gadolinium (Figures 2A et 2B). La scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine marquée à l'iode<sup>123</sup> démontre une importante accumulation du traceur en projection de la loge surrénale gauche mais pas d'autre foyer controlatéral ou à distance. La tomoscintigraphie par émission de positrons au FDG démontre une fixation modérée (SUV max 8) au niveau de la tumeur, sans autre foyer d'hyperfixation pathologique.

Tableau 1. Principaux résultats du bilan hormonal préopératoire

Paramètre	Jour 1	Jour 2	Valeurs normales
Adrénaline urinaire	199	239	3-30 µg/24h
Noradrénaline urinaire	100	113	10-110 µg/24h
Métanéphrines urinaires	10.068	15.433	10-400 µg/24h
Normétanéphrines urinaires	2931	4306	20-500 µg/24h
VMA urinaire	16,4	18,1	< 6,5 mg/24h
Cortisolurie	386	389	12-100 µg/24h
Cortisol 08h	19,0	-	4,3-22,4 µg/dl
Cortisol 20h	15,3	-	3,1-12,0 µg/dl
ACTH 08h	43,0	-	9-52 pg/ml
ACTH 20h	18,5	-	5-30 pg/ml
Cortisol après test de Liddle*	28,2	-	< 1,8 µg/dl
ACTH après test de Liddle*	84,6	-	< 20 pg/ml

VMA : acide vanylmandélique ; \*test de Liddle : administration de 0.5 mg de dexaméthasone/6 heures pendant 2 jours consécutifs.

Figure 2.



Imagerie par résonance magnétique (IRM) en pondération T2, avant (A) et après injection de gadolinium (B). La tumeur surrénalienne indiquée par les flèches est hyper-intense par rapport à la rate et prend le contraste de manière importante.

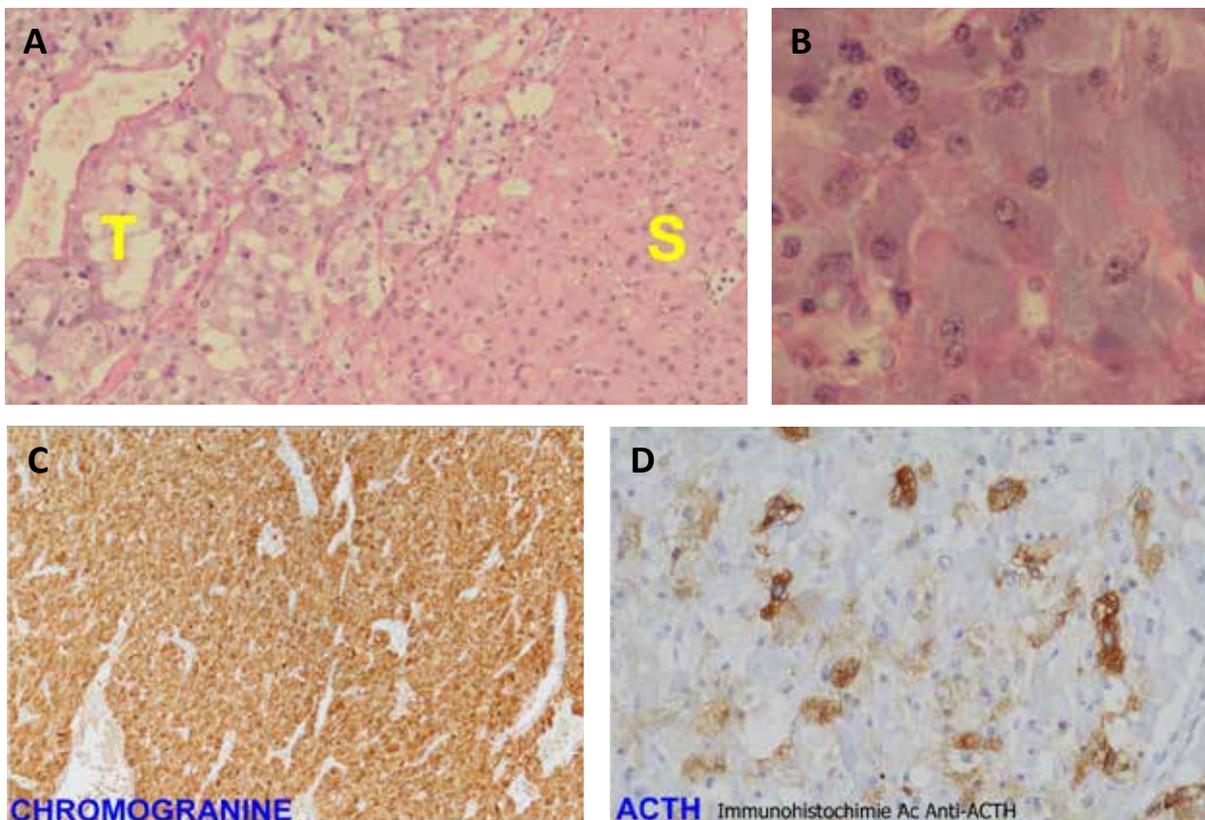
La patiente va développer une thrombose veineuse profonde tibio-péronnière gauche qui sera traitée par héparine de bas poids moléculaire durant 5 mois.

La patiente est alors préparée à la chirurgie par traitement anticalcique (Rydene 45 mg 2/J) et va bénéficier d'une surrénalectomie gauche par voie coelioscopique, d'une biopsie hépatique ainsi que d'une cholécystectomie, sans complications. La biopsie hépatique démontre un stade pré-cirrhotique, probablement lié à une toxicité éthylique chronique. La tumeur surrénalienne mesure 8 cm de diamètre et correspond à un phéochromocytome dont la résection est complète. Bien que richement vascularisée, cette tumeur ne présente pas de caractéristique histologique suspecte (pas de nécrose tumorale, de caractère infiltrant ou d'embolie vasculaire néoplasique;

activité mitotique très faible et index de prolifération Ki67 à moins de 5%) (Figures 3A et 3B). Toutes les cellules tumorales expriment fortement la chromogranine (Figure 3C) et un grand nombre d'entre elles sont positives en immunohistochimie pour l'ACTH (Figure 3D).

En postopératoire, la patiente est traitée par de l'hydrocortisone, traitement qui reste encore aujourd'hui nécessaire 8 ans après l'intervention chirurgicale. Depuis la surrénalectomie, la tension artérielle s'est normalisée, le diabète est correctement traité par régime seul et la patiente a arrêté toute consommation de boissons alcoolisées. Les catécholamines urinaires sont normales.

Figure 3.



Examen histologique et immunohistochimique de la tumeur surrénalienne qui s'avère être un phéochromocytome exprimant l'ACTH. **(A)** Agrandissement 40x. La glande est largement occupée par une lésion tumorale bien circonscrite, non encapsulée, formée de cellules généralement volumineuses, disposées en trabécules ou en plages plus compactes. La limite entre la tumeur (T) et la surrénale normale (S) reste bien nette. **(B)** Agrandissement 100x. Les cellules ont un cytoplasme le plus souvent abondant, granulaire, à prédominance basophile mais avec des inclusions éosinophiles. Les noyaux sont vésiculeux ou hyperchromatiques, relativement petits et réguliers. Dans quelques cellules isolées, les noyaux sont irréguliers ou nucléolés. L'activité mitotique est faible et la tumeur est richement vascularisée. **(C)** Toutes les cellules expriment fortement la chromogranine, ce qui démontre la nature neuroendocrine de la tumeur. **(D)** Immunohistochimie avec des anticorps anti-ACTH : un grand nombre de cellules tumorales isolées présentent une positivité cytoplasmique pour l'ACTH (sécrétion ectopique).

## DISCUSSION

Nous rapportons le cas relativement exceptionnel d'un syndrome de Cushing secondaire à une sécrétion ectopique d'ACTH par un phéochromocytome symptomatique. Une cinquantaine de cas similaires ont été décrits dans la littérature (8-14) et cette entité pathologique peut poser des difficultés sur le plan diagnostique, d'abord parce qu'elle est rare. Un phéochromocytome n'est en effet la source d'une sécrétion ectopique d'ACTH que dans 5% des cas (9). En outre, sur le plan clinique, la symptomatologie peut être variée, se rapprochant tantôt de celle d'un hypercorticisme chronique, tantôt de celle du phéochromocytome, et le plus souvent d'une combinaison des deux (8-10).

Dans le cas décrit ici, le diagnostic a été facilité par la mise en évidence rapide d'une tumeur surrenalienne dont les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et scintigraphiques évoquaient d'emblée la présence d'un phéochromocytome. En particulier, l'excrétion urinaire des méthanéphrines, le principal marqueur biologique du phéochromocytome (15), était extrêmement augmentée. Les caractéristiques de la tumeur à l'IRM et la scintigraphie à la MIBG confirmaient bien ce diagnostic. Il s'agissait a priori d'un phéochromocytome bénin au vu de l'absence de localisation extra-surrenalienne et des résultats de l'analyse histologique. Notons toutefois qu'il n'est jamais possible de prévoir avec certitude l'évolution de ce type de tumeurs sur base de l'histologie seule et un suivi prolongé est recommandé (16).

Le diagnostic positif d'un syndrome de Cushing, évoqué par la clinique, repose avant tout sur le bilan hormonal. Trois investigations sont classiquement proposées en première intention: une évaluation quantitative de la production journalière du cortisol par la mesure du cortisol libre urinaire (CLU), une évaluation qualitative de l'intégrité du rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (le test de freinage 'minute' par dexaméthasone) et une estimation de la diminution du cortisol en fin de journée par le dosage du cortisol salivaire vespéral. Tous ces tests ont leurs forces et leurs faiblesses pour le dépistage d'un syndrome de Cushing et leur valeur diagnostique a été discutée dans plusieurs revues publiées (4, 5, 17, 18). Dans le cas de notre patiente, seuls les deux premiers tests ont été réalisés et ils étaient nettement pathologiques.

Le syndrome de Cushing doit ensuite être confirmé par d'autres tests plus robustes mais aussi plus contraignants comme l'analyse du rythme circadien du cortisol plasmatique ou le test de freinage long par dexaméthasone à faibles doses ou test de Liddle (4, 17, 18). L'absence d'abaissement du taux de cortisol en dessous du seuil de 140 nMol (5 µg/dl) à ce test permet généralement de confirmer un syndrome de Cushing quelle qu'en soit la nature (17), ce qui était bien le cas de notre patiente.

L'étape ultérieure du cheminement diagnostique consiste à rechercher la cause de l'hypercorticisme, en recourant au dosage de l'ACTH, à l'imagerie, à un test de freinage par dexaméthasone à fortes doses et/ou à un test de

stimulation par CRH (*Corticotrophin Releasing Hormone*) (4, 17). En particulier, il est intéressant de noter que parmi les patients présentant une sécrétion ectopique d'ACTH, 98% des patients ne répondent pas à l'un des deux tests (6, 7). Dans les cas douteux, un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs avec dosages d'ACTH avant et après stimulation par CRH peut s'avérer nécessaire afin d'identifier formellement la source, hypophysaire ou ectopique, de la sécrétion anormale d'ACTH (4, 17). Dans le cas rapporté ici, ces tests n'ont pas dû être réalisés car l'exploration diagnostique a rapidement conduit à la mise en évidence à la fois d'un syndrome de Cushing présentant de nombreuses caractéristiques d'une sécrétion ectopique d'ACTH et d'une tumeur surrenalienne suspecte de phéochromocytome. De même, un cathétérisme des sinus pétreux n'a été nécessaire que dans une minorité des cas rapportés de sécrétion ectopique d'ACTH par un phéochromocytome (9).

Lorsqu'il est lié à une sécrétion ectopique d'ACTH, le syndrome de Cushing présente en effet quelques caractéristiques particulières (6-9), par rapport à la maladie de Cushing hypophysaire, plus fréquente. L'hypercorticisme est souvent plus sévère et est responsable d'une hypokaliémie en rapport avec les effets minéralocorticoïdes du cortisol en excès. Ainsi, une hypokaliémie est présente chez seulement 10% des patients avec maladie de Cushing, mais dans 74 à 95% des cas de sécrétion ectopique d'ACTH (6, 7, 9, 19). Les taux d'ACTH sont aussi plus élevés que lors d'une maladie de Cushing, bien qu'il y ait un chevauchement important des valeurs (4, 5). L'observation de concentrations normales d'ACTH est en effet possible dans le syndrome de Cushing sur sécrétion ectopique d'ACTH (19).

En 1979, Forman *et al.* ont proposé une série de 5 critères diagnostiques pour affirmer la présence d'un syndrome de Cushing sur sécrétion ectopique d'ACTH par un phéochromocytome (12). Ces critères ont ensuite été affinés par Chen *et al.* en 1995 (13). Ces critères sont les suivants: (i) un hypercorticisme biologique et clinique bien démontré; (ii) des taux élevés d'ACTH; (iii) l'évidence biochimique et radiologique d'un phéochromocytome; (iv) la disparition des symptômes liés à l'hypercorticisme et à l'excès de catécholamines après surrenalectomie unilatérale; (v) la normalisation rapide des taux d'ACTH après exérèse de la tumeur surrenalienne. On pourrait y ajouter un 6<sup>ème</sup> critère: (vi) la mise en évidence immunohistochimique de l'ACTH au sein de la tumeur médullo-surrenalienne. Notre patiente répondait bien à tous ces critères. En particulier, l'excrétion urinaire de cortisol et des catécholamines s'est rapidement normalisée et 8 ans après la surrenalectomie, elle reste en rémission complète, avec même persistance d'une insuffisance corticotrope justifiant la poursuite d'un traitement par hydrocortisone.

En 2009, Nijhoff *et collègues* ont revu une série de 24 cas rapportés dans la littérature depuis 1979 et présentant une pathologie similaire à notre patiente (8). En 2012, Ballav *et al.* ont repris les caractéristiques de cette série en y ajoutant un 25<sup>ème</sup> cas (9). Ils ont aussi revu les dossiers de 363 patients ayant présenté une sécrétion ectopique

d'ACTH et ont rapporté qu'un phéochromocytome en était la cause chez seulement 19 patients (5,2%). Les 25 patients rapportés dans ces deux séries étaient en grande majorité des femmes (22 sur 25) et étaient âgés de 12 à 75 ans (âge moyen 47 ans). Vingt-et-un sujets présentaient une hypokaliémie, 19 une hypertension artérielle (HTA), qui était sévère dans plus d'un tiers des cas, et 21 étaient diabétiques. Ces deux dernières manifestations sont liées à la coexistence d'un hypercorticisme et d'un phéochromocytome. Ceci pourrait expliquer la prévalence plus élevée d'hypertension artérielle et de diabète dans cette pathologie par rapport au syndrome de Cushing toute cause confondue où l'on ne retrouve que 30 à 40% de diabète et 50 à 60% d'HTA (21,22). La plupart de ces 25 patients présentaient une tumeur surrénalienne de grande taille (entre 2 et 6 cm), et dans plus de 90% des cas, les symptômes liés au phéochromocytome étaient évidents. Seulement 3 sujets sur 25 ne présentaient pas de symptômes en lien avec la sécrétion excessive de catécholamines. Deux cas décrits se déroulaient durant la grossesse, l'un compliqué de pré-éclampsie et décès fœtal, l'autre de pré-éclampsie, septicémie et décès maternel.

En 2012, Kirkby-Bott *et al.* ont analysé les dossiers de 16 patients présentant un phéochromocytome avec une sécrétion hormonale ectopique, patients opérés dans neuf hôpitaux français ou belges, sur une période allant de 1978 à 2009 (10). Ces patients représentaient 1% de tous les phéochromocytomes opérés durant cette période au sein des mêmes centres. Huit sécrétions hormonales

ectopiques différentes ont été mise en évidence : calcitonine, VIP, testostérone, rénine, aldostérone, IL-6, cortisol et ACTH. Parmi ces 16 tumeurs, 6 étaient immunologiquement positive pour l'ACTH et tous ces patients avaient un syndrome de Cushing franc (10).

Enfin, plus récemment, Flynn *et al.* ont repris une série de 29 patients avec sécrétion ectopique d'ACTH secondaire à un phéochromocytome en se basant sur les critères de Chen et collègues (11). La plupart d'entre eux avaient déjà été inclus dans les études susmentionnées (9-11). Ils y ajoutent le cas d'une 30<sup>ème</sup> patiente âgée de 63 ans qui va malheureusement décéder au décours d'une perforation intestinale, illustrant la morbidité et la mortalité importantes pouvant être liés à cette entité. Celles-ci sont à la fois liées au syndrome de Cushing, notamment sur les plans cardio-vasculaire, infectieux et osseux (23) et au phéochromocytome, dont la mortalité péri-opératoire est de 0 à 7% et les complications péri-et post-opératoires endéans les 30 jours vont de 3 à 36% (24).

En conclusion, un phéochromocytome est une cause exceptionnelle de syndrome de Cushing (< 0,5% des cas), par sécrétion ectopique d'ACTH. Cette entité pose de réelles difficultés tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. En raison de ses complications potentiellement très sévères, elle requiert un diagnostic précoce et une prise en charge spécialisée, avec préparation adéquate du patient à la chirurgie surrénalienne (25).

## RÉFÉRENCES

- Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol.* 2015; 7:281-93.
- Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, *et al.* Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:117-23.
- Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994 Apr;40(4):479-84.
- Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2015 ; 386: 913-927.
- Loriaux DL. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1451-1459.
- Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 4955-62.
- Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, *et al.* The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 371-7.
- Nijhoff MF, Dekkers OM, Vleming LJ, Smit JWA, Romijn JA, Pereira AM. ACTH-producing pheochromocytoma : Clinical considerations and concise review of the literature. *Eur J Intern Med.* 2009; 20: 682-685.
- Ballav C, Naziat A, Mihai R, Karavitaki N, Ansorge O, Grossman A. Mini-review : pheochromocytomas causing the ectopic ACTH syndrome. *Endocrine* 2012; 42: 69-73.
- Kirkby-Bott J, Brunaud L, Mathonet M, Hamoir E, Kraimps JL, Trésallet C, *et al.* Ectopic hormone-secreting pheochromocytoma : a francophone observational study. *World J Surg.* 2012; 36: 1382-1388.
- Flynn E, Baqar S, Liu D, Ekinci EI, Farrell S, Zajac JD, *et al.* Bowel perforation complicating an ACTH-secreting pheochromocytoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016; 16-0061; doi: 10.1530/EDM-16-0061
- Forman BH, Marban E, Kayne RD, Passarelli NM, Bobrow SN, Livolsi VA *et al.* Ectopic ACTH Syndrome due to pheochromocytoma : Case Report and review of the literature. *Yale J Biol Med.* 1979 ; 52: 181-189.
- Chen H, Doppman JL, Chrousos GP, Norton JA, Nieman LK, Udelsman R. Adrenocorticotrophic hormone-secreting pheochromocytomas : the exception to the rule. *Surgery.* 1995 ; 118: 988-995.
- Jenan N, Gabi M, Milhem, Yara E, Tovar, Emhemmid S. *et al.* Severe Cushing Syndrome Due to an ACTH-Producing Pheochromocytoma: A Case Presentation and Review of the Literature, *Journal of the Endocrine Society*, July 2018, Vol. 2: 621-630.
- Pacak K, Wimalawansa SJ. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pract.* 2015; 21: 406-12.

## RÉFÉRENCES

16. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JW, Lussey-Lepoutre C, Steichen O; Guideline Working Group. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174: G1-G10.
17. Nieman LK. Diagnosis of Cushing's Syndrome in the Modern Era. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018; 47: 259-273.
18. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, *et al.* Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1553-62.
19. Torpy DJ, Mullen N, Ilias I, Nieman LK. Association of hypertension and hypokalemia with Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion: a series of 58 cases. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 970:134-144.
20. Salgado LR, Fragoso MCB, Knoepfelmacher M, Machado MC, Domenice S, Pereira MAA, de Mendonça BB. Ectopic ACTH syndrome : our experience with 25 cases. *European Journal of Endocrinology* 2006 ; 155: 725-733.
21. Giordano C, Guarnotta V, Pivonello R, Amato MC, Simeoli C, Ciresi A, *et al.* Is diabetes in Cushing's syndrome only a consequence of hypercortisolism? *Eur J Endocrinol.* 2014; 170: 311-9.
22. Hirsch D, Shimon I, Manisterski Y, Aviran-Barak N, Amitai O, Nadler V, *et al.* Cushing's syndrome: comparison between Cushing's disease and adrenal Cushing's. *Endocrine.* 2018; doi: 10.1007/s12020-018-1709-y.
23. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4: 611-29.
24. Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, Boublil G, Chatellier G. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1480-6.
25. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 4069-79.

---

## AFFILIATIONS

1. Service d'Endocrinologie et Diabétologie, Centre Hospitalier de l'Ardenne, Libramont, Belgique
2. Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Endocrinologie et Nutrition, Bruxelles, Belgique

## CORRESPONDANCE

Dr. ANNE DYSSLEER

Centre Hospitalier de l'Ardenne  
Service d'Endocrinologie et Diabétologie  
Avenue de Houffalize 35  
B-6800 Libramont-Chevigny  
anne.dysseleer@vivalia.be

# Tétraparésie et thyroétoxicose

Louise Ghosez (1), Christian Davin (2), Karim Bochouari (3), David Guery (4), Isabelle Paris (4), Ides Colin (4), Pol Vincent (3)

## Tetraparesis and thyrotoxicosis

Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis is rare, especially in Caucasians. Affected patients have muscle weakness secondary to hypokalemia associated with hyperthyroidism. We report the case of a 23-year-old patient who was admitted to the emergency department for sudden-onset tetraparesis without any trauma. Tetraparesis was accompanied by severe hypokalemia. Etiologic investigations have led to the diagnosis of Graves' disease. Hypokalemic periodic paralysis is a rare neuromuscular complication of hyperthyroidism. It originates from hypokalemia secondary to intracellular transfer caused by both Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase pump overstimulation and abnormal potassium efflux due to a mutation in the potassium efflux channel. The clinical management consists in conservative potassium supplementation and administration of β-blockers. The neuromuscular deficit is transient and reverses rapidly after the correction of hyperthyroidism.

### KEY WORDS

Periodic paralysis, hypokalemia, Graves' disease, thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis

La paralysie périodique hypokaliémique thyroétoxicose est une entité rare, en particulier chez les sujets caucasiens. Le patient atteint présente une faiblesse musculaire secondaire à une hypokaliémie associée à une hyperthyroïdie. Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 23 ans qui fut admis aux urgences pour une tétraparésie brutale, sans notion de traumatisme. Cette tétraparésie était accompagnée d'une hypokaliémie sévère. Les investigations étiologiques ont permis de diagnostiquer une maladie de Basedow. La paralysie périodique hypokaliémique est une complication neuromusculaire rare de l'hyperthyroïdie. Cette entité pathologique trouve son origine dans une hypokaliémie par transfert intracellulaire provoquée à la fois par une hyperstimulation de la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase et une anomalie de l'efflux de potassium causée par une mutation du canal d'efflux du potassium. La prise en charge consiste en une supplémentation prudente en potassium et l'administration de β bloquants. Le déficit neuromusculaire est transitoire et disparaît rapidement après la correction de l'hyperthyroïdie.

## INTRODUCTION

Les paralysies périodiques hypokaliémiques sont soit de type primaire (d'origine génétique), soit associées à des étiologies responsables d'hypokaliémie (utilisation de médicaments (diurétiques de l'anse), hyperaldostéronisme primaire, pertes de potassium diverses et hyperthyroïdie). La paralysie périodique hypokaliémique thyroétoxicose (PPHT), est une entité rare. Elle atteint plus volontiers des sujets masculins d'origine asiatique, mais aussi, quoique beaucoup plus rarement, des sujets caucasiens et africains. Dès l'administration d'un traitement adéquat et la correction de la fonction thyroïdienne, les symptômes disparaissent immédiatement sans séquelles.

Les paralysies périodiques hypokaliémiques, qu'elles soient d'origine génétique ou secondaires, se présentent de manière identique. Leur symptomatologie est principalement celle de l'hypokaliémie qui peut être profonde et se compliquer d'arythmie cardiaque ou d'insuffisance respiratoire par atteinte des muscles respiratoires.

Les anomalies génétiques à l'origine des paralysies périodiques hypokaliémiques primaires sont différentes des formes secondaires. Les mutations retrouvées dans la forme familiale, aussi appelée maladie de Westphal, affectent les gènes codant pour des canaux sodiques (mutation du gène SCN4A codant pour le canal Nav1.4), ou calciques (mutation du gène CACNL1A3 codant pour le canal Cav.1) (1). La maladie se transmet

selon un mode autosomique dominant et affecte donc indifféremment les sujets féminins et masculins. Dans la PPHT, les mutations concernent spécifiquement le gène codant pour le canal d'efflux du K<sup>+</sup> (mutation Kir 2,6 et Kir 2,2) (2).

Le cas rapporté est celui d'un jeune patient caucasien de sexe masculin dont la mise au point d'un accès paralytique accompagné d'une hypokaliémie a mené au diagnostic de maladie de Basedow. L'objectif est ici de présenter la clinique, la physiopathologie et la prise en charge de la PPHT, une entité clinique suffisamment rare pour qu'elle mérite d'être rapportée.

## CAS CLINIQUE

Un homme caucasien âgé de 23 ans est admis en salle d'urgences pour une tétraparésie douloureuse d'apparition brutale, sans notion de traumatisme.

Dans ses antécédents, on note un asthme traité, à la demande, par béclométhasone, une obésité durant l'adolescence et une surdité droite partielle. Le patient est tabagique à raison de vingt cigarettes par jour, mais sans toxicomanie avérée par ailleurs. Il présente également une allergie à l'iode, aux pollens, à la poussière et aux poils de chats.

Ses antécédents familiaux sont marqués par une notion de maladie de Basedow chez la mère.

À l'anamnèse, on relève une perte de poids de 4 kg en une semaine, malgré un appétit conservé. Dans les jours précédant son admission aux urgences, il a présenté une diarrhée banale. Six mois auparavant, le patient avait déjà présenté un épisode de parésie de la tête et du tronc ayant cependant récupéré spontanément. Une parésie des membres inférieurs de récupération progressive, accompagnée de selles liquides, était également survenue un mois auparavant.

Ses paramètres vitaux à l'admission étaient normaux, avec une pression artérielle mesurée à 145/68 mmHg, des pulsations à 104/min et une saturation en oxygène à 99%.

L'examen clinique montra un déficit moteur prédominant aux membres inférieurs, au membre supérieur gauche et aussi, mais moins marqué, au membre supérieur droit. Il existait en outre une aréflexie bicipitale gauche et un réflexe cutanéoplantaire en flexion bilatérale. Le patient ne présentait ni raideur de nuque, ni troubles sensitifs, ni troubles de la conscience, ni tremblements. Il était apyrétique et respirait normalement.

La radiographie du thorax était banale, ainsi que le scanner cérébral. L'électrocardiogramme révéla une tachycardie jonctionnelle, ainsi que des altérations de la repolarisation (Figure 1). La biologie était banale, en dehors notamment d'une hypokaliémie sévère mesurée à 1,6 mEq/L. Une gazométrie montra un pH à 7,4, une PCO<sub>2</sub> à 33 mmHg et une PO<sub>2</sub> à 85 mmHg. La ponction lombaire était normale.

Le patient fut placé sous monitoring et reçut du chlorure de potassium à raison de 60 mEq/3h, ainsi qu'une ampoule de Litan® (alizapride), avant son transfert aux soins intensifs.

Le monitoring du potassium montra une hyperkaliémie de rebond à 5.9 mEq/L le jour même de l'administration de la perfusion de potassium. Elle fut dès lors immédiatement interrompue.

Le jour suivant son admission aux soins intensifs, on observa une correction de l'hypokaliémie accompagnée à la fois d'une disparition du déficit neuromusculaire et de la correction des anomalies de l'électrocardiogramme (Figure 1). L'analyse des urines de 24h montra une kaliurèse élevée à 161 mEq/24h (nl: 25-125 mEq/24h).

La biologie s'est donc normalisée, à l'exception notable d'une hyperthyroïdie franche (TSH <0,004 mU/L [nl : 0,350-4 mU/L], T3 à 15 pmol/l [nl : 2,6-5,7 pmol/l], T4 à 43,9 pmol/l [nl : 9-19 pmol/l]). Dans la foulée de ce résultat biologique inattendu, une scintigraphie thyroïdienne révéla une captation intense du traceur compatible avec une maladie de Basedow. La recherche d'anticorps antithyroïdiens se révéla positive avec des anticorps antimicrosome à 550 U/ml [nl : <35] – anticorps antithyroglobuline 403 U/ml [nl : <40] – anticorps antirécepteur TSH 3,32 U/L [nl : <0,55]). Compte tenu du diagnostic de maladie de Basedow (ou à tout le moins d'hashitoxicose), un traitement par Inderal® (propranolol) 20mg 2x/jour et Strumazol® (thiamazol) deux comprimés de 10 mg 3x/ jour fut instauré.

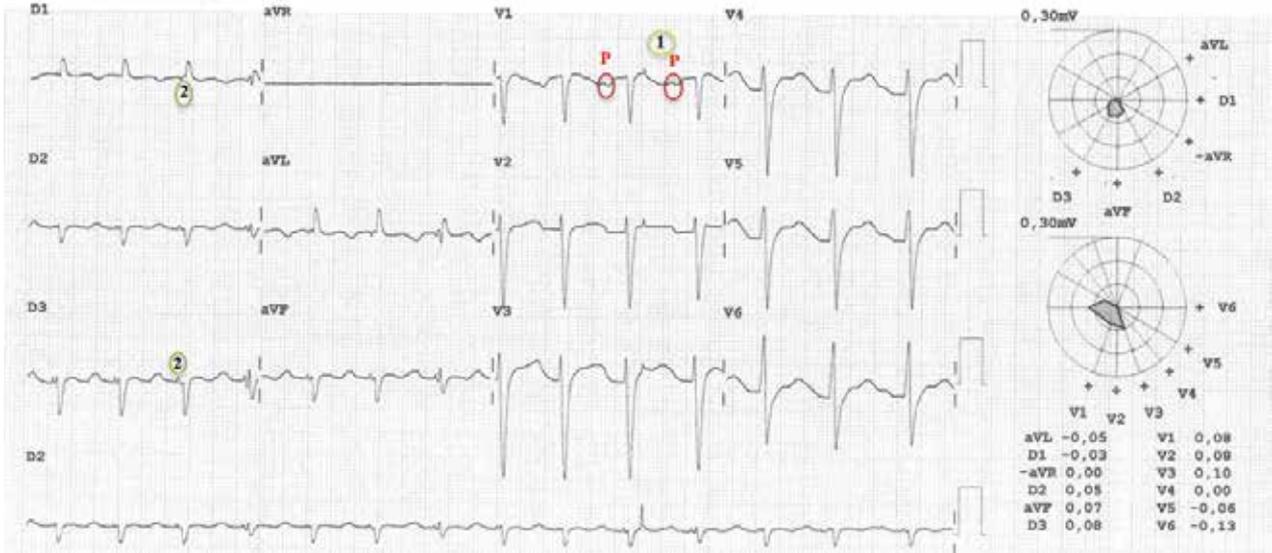
À la suite de ce traitement, dans les 24 heures qui ont suivi, le patient s'est rapidement stabilisé avec une kaliémie mesurée à 4,1 mEq/L, une fréquence cardiaque à 80/min et une récupération de la force musculaire au niveau des quatre membres, ainsi que des réflexes ostéo-tendineux. Il a pu quitter la clinique deux jours après, avec un suivi programmé en consultation d'endocrinologie.

## DISCUSSION

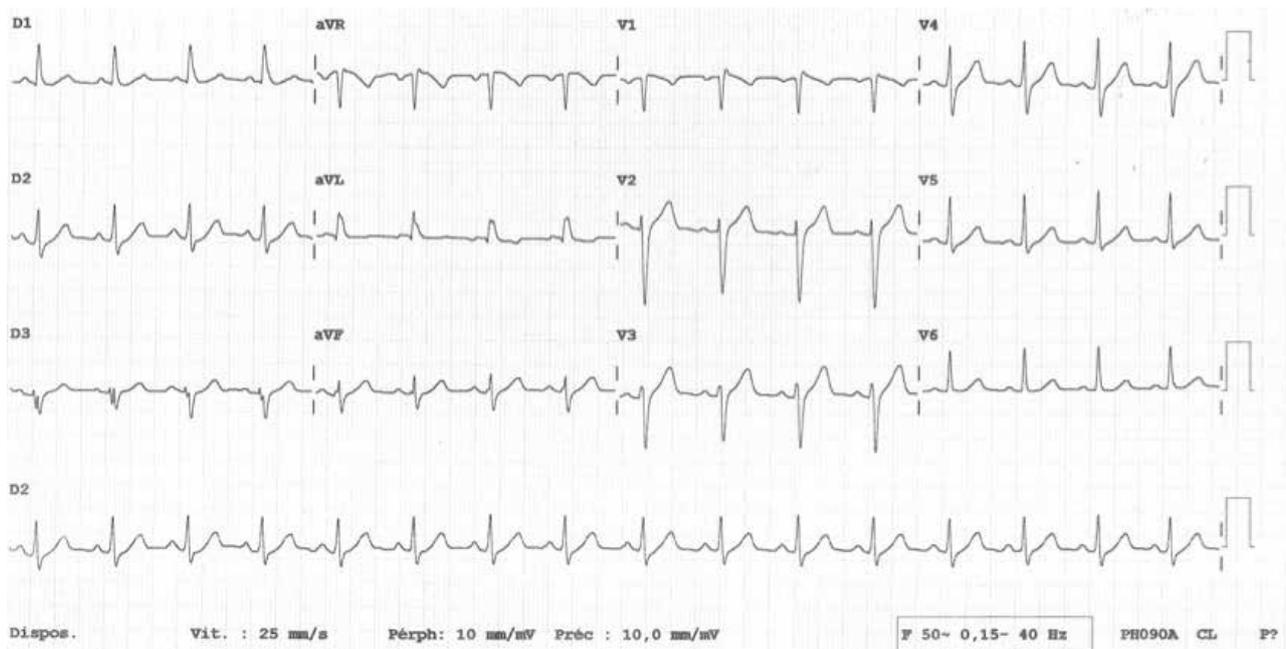
Nous rapportons le cas d'un patient caucasien âgé de 23 ans qui souffrait en fait d'une maladie de Basedow. Le mode de présentation de la maladie est ici très particulier puisque la symptomatologie était dominée par celle d'une paralysie périodique hypokaliémique, une entité peu connue et particulièrement exceptionnelle.

La PPHT est une complication neuromusculaire rare de l'hyperthyroïdie. Elle affecte plus particulièrement des sujets jeunes entre 20 et 40 ans et de sexe masculin (avec un sex-ratio variant de 17 à 70 hommes pour 1 femme) (3). Un peu plus fréquente en Asie, elle est exceptionnelle chez les caucasiens et plus encore chez les Africains et les Maghrébins. Son incidence chez les sujets hyperthyroïdiens varie de 2 à 20% en Asie et de 0,1 à 0,2% aux Etats-Unis (2). Certaines études ont mesuré l'impact des antigènes HLA sur la prévalence de la PPHT. Cette dernière est plus importante chez les patients porteurs d'un HLA B46, DR9 et DQB1\*0303 à Hong Kong et une prévalence plus importante chez les patients porteurs d'un HLA A2, Bw22, AW19, B17, BW 5 et DRW8 à Singapour et au Japon. Cependant, il n'est pas certain qu'il y ait un lien direct, car ces HLA sont également observés chez les patients atteints de maladie de Basedow sans PPHT (4,5).

Figure 1.



ECG du patient lors de son admission aux urgences



ECG du patient le lendemain de son admission

- (1)
  - Onde P visible en V1 qui tombe dans l'onde T
  - PR allongé à 236 msec (bloc A-V du 1er degré)
  - QT mesuré à 360 msec – QT corrigé à 474 msec (limite supérieure de la normale)
- (2)
  - Héli bloc antérieur gauche + retard de conduction intraventriculaire aspécifique

Tableau 1. Critères diagnostiques de PPHT (4)

- Jeune adulte de sexe masculin
- Sporadique
- Paralysie récurrente avec une récupération complète
- Atteinte membre > tronc
- Aggravation par un taux élevé d'hydrate de carbone, une alimentation riche en sel, l'alcool et l'activité physique
- Histoire familiale d'hyperthyroïdie
- Signes cliniques d'hyperthyroïdie
- Hypokaliémie
- Equilibre acido-basique normal
- Faible taux d'excrétion potassique et phosphatique
- EMG : potentiel d'action de faible amplitude, non modifié après l'administration d'épinéphrine.

Les symptômes de la PPHT sont souvent frustes (Tableau 1). Toutefois, dans certains cas, la symptomatologie est marquée par des accès de paralysie flasque, hypo- ou aréflexique (causée par l'hyperpolarisation membranaire) pouvant durer de quelques heures à plusieurs jours (6). Le déficit moteur atteint principalement les muscles proximaux et apparaît la nuit ou au réveil. Les manifestations motrices, quoique le plus souvent symétriques, peuvent être aussi asymétriques, comme dans le cas rapporté. Elles sont parfois précédées de prodromes, comme une douleur ou une raideur musculaire (2,6).

L'atteinte des muscles respiratoires est exceptionnelle, mais souvent dramatique (4). Une rhabdomyolyse est aussi rarissime, mais possible. La gravité de la PPHT réside également dans les anomalies du rythme cardiaque causées par l'hypokaliémie. Il n'est ainsi pas rare de noter sur l'électrocardiogramme un aplatissement de l'onde T, l'apparition d'une onde U, une dépression du segment ST et un allongement de l'espace QT. Toutes ces anomalies sont susceptibles de déclencher des arythmies potentiellement létales comme une tachycardie ventriculaire, des torsades de pointe et de la fibrillation ventriculaire (7).

Les crises de PPHT sont inaugurales dans la moitié des cas et conduisent à la découverte d'une hyperthyroïdie dans un second temps. Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de l'hyperthyroïdie et celle des crises paralytiques (qui est corrélée avec le degré de l'hypokaliémie), ni leur fréquence (2). Les accès de paralysie sont favorisés par un repas riche en glucides ou une prise d'alcool, après un traumatisme, ou encore après la prise de certains médicaments comme des corticoïdes. De plus, après la pratique d'une activité physique intense, le patient est également dans des conditions plus favorables pour déclencher un accès paralytique (2,8,9).

D'un point de vue biologique, l'hypokaliémie est souvent sévère ( $K^+ < 2$  mmol/l) et est accompagnée d'hypophosphorémie dans 80% des cas. En effet, le phosphore accompagne le potassium lors de son passage intracellulaire. Dès lors, en cas d'hypophosphorémie, aucune supplémentation en phosphore n'est recommandée car la correction de la kaliémie régulera automatiquement celle du phosphore. On observe occasionnellement une hypomagnésémie, ainsi qu'une élévation des CPK (4,10). Notons que si le patient a dépassé le stade aigu de sa crise paralytique et est en voie de rémission, le potassium

peut apparaître normal à la biologie. Donc, une kaliémie normale avec une symptomatologie typique n'exclut pas le diagnostic (Tableau 1). Face donc à un patient sans anomalies de l'équilibre acido-basique, ni de fuite urinaire en  $K^+$  (au contraire, la kaliurèse peut être diminuée), la possibilité d'une PPHT devra être évoquée.

L'origine physiopathologique de la PPHT réside dans la perturbation des flux cellulaires du  $K^+$  (Figure 2). En effet, l'hypokaliémie est causée par un transfert du  $K^+$  du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire. Les mouvements potassiques sont essentiellement dus à deux pompes : une pompe d'influx ( $Na^+/K^+$  ATPase) et une pompe d'efflux (canaux  $K^+$ ). Dans la PPHT, il existe un déséquilibre de ces flux, avec un influx intracellulaire augmenté (provoqué par l'hyperthyroïdie), mais non compensé par l'efflux extracellulaire. En cas d'hyperthyroïdie, la pompe  $Na^+/K^+$  ATPase est stimulée par trois mécanismes. Les taux élevés de tri-iodothyrosine ( $T_3$ ) augmentent la transcription du gène codant pour la  $Na^+/K^+$  ATPase et, de ce fait, le nombre de pompes et leur activité intrinsèque. Par ailleurs, l'hyperthyroïdie stimule les récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques qui activent également l'activité de la pompe  $Na^+/K^+$  ATPase via l'amplification de la production d'AMP cyclique intracellulaire. L'hyperinsulinémie stimule l'activité de cette pompe, ce qui explique pourquoi la prise de repas riches en glucides augmente le risque d'accès paralytiques (2). La forte prévalence masculine est expliquée par le fait que la pompe  $Na^+/K^+$  ATPase est stimulée par les androgènes.

L'influx augmenté de  $K^+$  est normalement compensé par son efflux hors des cellules. Pour qu'il y ait PPHT, il faut donc une autre anomalie sous la forme d'une mutation des canaux  $K^+$ , Kir 2,6 (mutations G1695, Q126X, K360T et E388K), ce qui les rend incapables de compenser l'influx massif de  $K^+$  dans la cellule. L'engorgement cellulaire en  $K^+$  est aggravé par l'insuline et les catécholamines qui, au-delà de l'hyperstimulation de la pompe  $Na^+/K^+$  ATPase, inhibent aussi les canaux  $K^+$  (2,4,11).

Le traitement de la PPHT est, somme toute, assez simple, mais doit être rapide afin d'éviter les complications délétères dont il a été fait mention plus haut (Tableau 2). Il consiste, dans un premier temps, à supplémenter le patient en  $K^+$ , mais de manière prudente. En effet, il n'existe pas de véritable déficit en  $K^+$ , mais plutôt un shift intracellulaire. Une supplémentation à l'aveugle peut donc

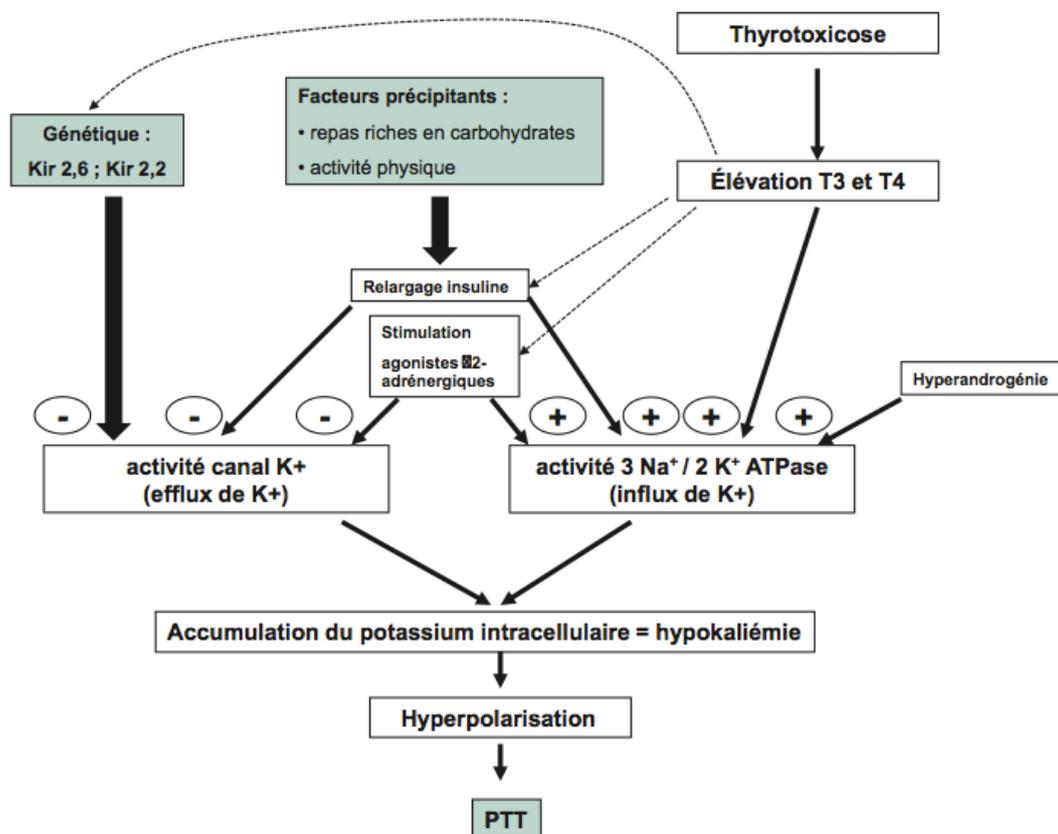


Tableau 2. Traitement de la PPHT (4)

- Traitement d'urgence
  - o Apport en potassium : KCl 10 mEq/h en IV et/ou KCl 2g tous les 2h per os
  - o Monitoring du taux de potassium sérique : risque d'hyperkaliémie par effet rebond !!
  - o Propranolol 3-4 mg/kg per os
- Prévention des récidiues
  - o Eviter les facteurs précipitants
  - o Propranolol 20 à 80 mg/8h per os
- Déterminer la cause
- Traitement définitif de l'hyperthyroïdie
  - o Anti-thyroïdiens
  - o Thyroïdectomie
  - o Radio-iode

provoquer une hyperkaliémie de rebond. En fonction de la gravité de l'hypokaliémie, on administrera du K<sup>+</sup>, par voie intraveineuse, orale, ou les deux. Toutefois, la recharge potassique n'excédera pas 10 mEq/h (3). La correction de la kaliémie est indispensable pour observer une normalisation de l'ECG et la récupération rapide de la force musculaire. L'administration de β-bloquants non sélectifs (comme le propranolol) est également encouragée car ceux-ci bloquent la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, sans apporter davantage de K<sup>+</sup>. De plus, le propranolol exerce un effet de blocage des récepteurs β<sub>2</sub> adrénergiques des fibres musculaires (12). Finalement, lorsque le patient retrouve un état d'euthyroïdie, ce dernier ne présente plus aucun accès paralytique. Le traitement de fond de la PPHT reste donc celui traditionnel de l'hyperthyroïdie.

En ce qui concerne le traitement de l'hyperthyroïdie chez les patients présentant une PPHT, on recense trois possibilités thérapeutiques : les anti-thyroïdiens de synthèse (ATS), l'utilisation de radio-iode (<sup>131</sup>I) et la chirurgie.

Le traitement par ATS se solde par un taux de récidence de 50% (13). En cas de rechute, la répétition des cures par ATS n'est en fait pas recommandée. Un taux non négligeable de récidence a été aussi rapporté avec la radio-iode (<sup>131</sup>I). Pour s'y opposer, les doses de radio-iode doivent d'emblée être élevées, avec le risque d'une hypothyroïdie permanente. Cette option thérapeutique présente en outre le risque d'une hyperthyroïdie transitoire qui peut être délétère chez des patients ayant des troubles du rythme cardiaque

ou avec des facteurs de risque cardiovasculaire (13). Finalement, c'est la thyroïdectomie totale qui semble être le maître-achat en la matière. En effet, à cause de l'ablation du tissu thyroïdien, les rechutes sont exceptionnelles. De plus, le statut euthyroïdien obtenu avec la substitution en hormones thyroïdiennes est plus facilement contrôlable après la chirurgie (13). En ce qui concerne le cas de notre patient, il n'y a jusqu'à présent, aucune notion de récurrence après le traitement par ATS. Si une récurrence devait survenir, on lui recommanderait probablement une thyroïdectomie totale après stabilisation hormonale.

En conclusion, la PPHT est une entité pathologique rare et méconnue. Potentiellement létale, elle constitue une urgence diagnostique et thérapeutique. Le diagnostic est évoqué face à un homme jeune et présentant une hypokaliémie sévère (souvent inférieure à 2 mmol/L) associée à un déficit neuromusculaire. Si aucune cause évidente d'hypokaliémie n'est dévoilée, le déficit neuromusculaire brutal devra conduire à doser les hormones thyroïdiennes et à établir le lien avec une maladie de Basedow.

## RÉFÉRENCES

- (1) Fontaine B., 2007. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=fr&Expert=681](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=681) Date de consultation 30 avril.
- (2) Balde MC, Adrar EH, Bechara K, Princeau J, Baglin A, Hanslik T. Hypokaliémie et paralysie : penser à la thyroïde. La revue de médecine interne. 2008, 29, 155-157.
- (3) Guilloton L, De Carvalho A, Quesnet L, Pasquet F, Mounier C, Drouet A. Paralysie périodique thyrotoxique hypokaliémique révélatrice d'une maladie de Basedow chez un caucasien. Revue de neurologie. 2012 ; 168, 170-172.
- (4) Kung AWC. Clinical review : thyrotoxic periodic paralysis : a diagnostic challenge. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91, 2490-2495.
- (5) Tama H, Tanaka K, Komaki G, Matsubayashi S, Hirota Y, Mori K, et al. HLA and thyrotoxic paralysis in Japanese Patients. J Clin Endocrinol Metab. 2015 ; 64 (5).
- (6) Boissier E, Georjin-Lavialle S, Cochereau D, Ducleux E, Ranque B, Aslangul E et al. Paralysie périodique hypokaliémique : quatre observations et revue de la littérature. La revue de médecine interne. 2013, 24, 565-572.
- (7) Dictionnaire médical des symptômes et syndromes, Villey R, Letellier P, Boutard P.
- (8) Sanyal D, Bhattacharjee S. Thyrotoxic hypokaliemic periodic paralysis as the presenting symptom of silent thyroiditis. Ann Indian Acad Neurol. 2013, vol 16, Issue 2.
- (9) Marlier S, Raccach D, Disdier P, Molle L, Harle JR, Vialettes B, et al. La paralysie périodique thyrotoxique : Discussion du rôle de la Na-K-ATPase, à propos d'une observation. Revue médecine interne. 1995, 16, 209-211.
- (10) Berthelot J-M. Pathologies endocriniennes et muscles. Revue du Rhumatisme. 2008 ; 75, 172-177.
- (11) Zheng J, Liang Z, Hou Y, Liu F, Hu Y, Lin P, et al. A novel Kir 2,6 mutation associated with hypokalemic periodic paralysis. Clin Neurophysiol. 2016 ; 127, 2503-2508.
- (12) Abouzahir A, Amezyane T, Hammi S, Badaoui M, Mahassin F, Ohayon V. Presse médicale 2009 ; 38, 1539-1543.
- (13) Chang R, Lang B, Chan A, Wong K. Evaluating the efficacy of primary treatment for Graves' disease complicated by thyrotoxic periodic paralysis. Int J Endocrinol. 2014.

## AFFILIATIONS

CHR Mons-Hainaut

- 1 assistante en médecine générale
- 2 Service des soins intensifs
- 3 Service des urgences
- 4 Service d'endocrino-diabétologie

## CORRESPONDANCE

Dr. POL VINCENT

CHR Mons-Hainaut  
Service des urgences  
Avenue Baudouin de Constantinople 5  
B-7000 Mons, Belgique  
Pol.vincent@hrmh.be

# Pneumothorax et sclérose tubéreuse de Bourneville

Céline Brasseur, Marie-Anne Labaisse (1)

## Pneumothorax and tuberous sclerosis of Bourneville

The adult phenotype of tuberous sclerosis of Bourneville (TSB) differs from the typical triad, usually found in children, namely epilepsy, mental retardation, and cutaneous angiofibromas. Recurrent spontaneous pneumothorax episodes may thus be a clinical presentation, secondary to pulmonary cystic lesions present in 40% of TSB women. Based on a clinical case as illustration, we recall the diagnostic criteria of TSB and pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM), along with recommendations for treatment and follow-up.

### KEY WORDS

Tuberous sclerosis complex (TSC), recurrent spontaneous pneumothorax, pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM), renal and hepatic angiomyolipomas, cortical tubers and subependymal nodules

Le phénotype adulte de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est différent de la triade classique habituellement rencontrée chez l'enfant, que sont l'épilepsie, un retard mental et des angiofibromes cutanés. Ainsi, le pneumothorax spontané récidivant peut être une des présentations cliniques secondaire à des lésions kystiques pulmonaires présentes chez 40 % de femmes atteintes de STB. Nous rappelons dans cet article les critères diagnostiques de la STB et de la lymphangiomyomatose pulmonaire (LAM) ainsi que les recommandations de traitement et de suivi.

### Que savons-nous à ce propos ?

La STB est une maladie génétique autosomique dominante caractérisée par de nombreuses manifestations cliniques avec présentation cutanée et neurologique prédominante.

### Que nous apporte cet article ?

Cet article nous informe qu'un pneumothorax récidivant peut être le premier symptôme d'une STB et illustre la présentation clinique du phénotype adulte.

À partir de revues de la littérature il permet de différencier la STB de la LAM, de rappeler les critères consensuels de diagnostic et la prise en charge d'une STB à l'âge adulte.

### What is already known about the topic?

TSB is an autosomal dominant genetic disorder characterized by numerous clinical manifestations, with predominant cutaneous and neurological presentations.

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

This article informs us that recurrent pneumothorax episodes may be the first symptom of TSB, illustrating the clinical presentation of the adult phenotype. Based on literature reviews, it differentiates TSB from lymphangiomyomatosis (LAM), and recalls consensus criteria for TSB diagnosis and management in adults.

## INTRODUCTION

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie multi-systémique rare, de transmission autosomique dominante, due à une mutation sur le gène TSC1, codant l'hamartine, ou sur le gène TSC2, codant la tubérine. Deux-tiers des cas sont sporadiques (1).

Elle se caractérise par le développement d'hamartomes dans de nombreux organes dont les principaux sont la peau, le cerveau, les reins, les yeux, le cœur et les poumons (2). Les manifestations cliniques sont très variables avec une expressivité différente (3).

Cette maladie a une pénétrance complète. À l'âge adulte, les patients présentent donc au moins une atteinte évocatrice cérébrale, cutanéomuqueuse, rénale, rétinienne ou pulmonaire (4).

Les modes de révélation les plus fréquents sont neurologiques, cutanés et cardiaques, et la triade classique d'épilepsie, de retard mental et d'angiofibromes cutanés (5) se retrouve majoritairement chez l'enfant (4).

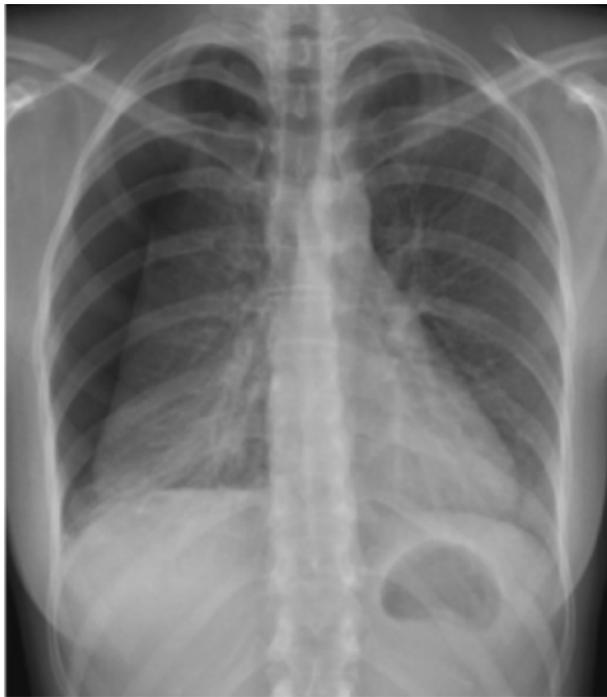
Les atteintes pulmonaires sont rares et surviennent essentiellement chez la femme adulte sous forme de pneumothorax récidivants ou d'insuffisance respiratoire chronique, secondaires à des lésions de lymphangiomyomatose pulmonaire (6).

L'espérance de vie est majoritairement normale. Néanmoins, la gravité de la maladie est surtout liée aux lésions cérébrales (épilepsie, retard mental et parfois aussi hydrocéphalie) et aux lésions viscérales (complications tumorales rénales, avec risque d'hémorragie ou atteinte de la fonction rénale et pulmonaire) qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital (7).

## VIGNETTE CLINIQUE

Une patiente de 25 ans sans aucuns antécédents médicaux-chirurgicaux ou familiaux, se présente aux urgences pour un pneumothorax diagnostiqué sur une radiographie thoracique. (Figure 1). Celle-ci fume 15 cigarettes par jour (10 UAP) et prend une contraception orale.

Figure 1. Radiographie du thorax montrant un pneumothorax droit complet avec légère déviation du médiastin vers la gauche



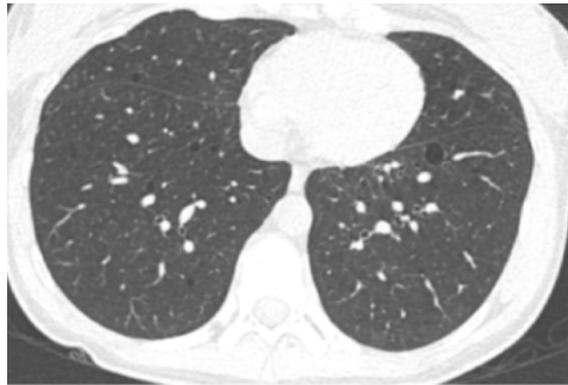
Trois semaines plus tard, la patiente récidive son pneumothorax droit.

Lors du bilan le scanner thoracique montre des lésions kystiques à parois très fines distribuées aléatoirement dans les deux poumons. Sur les coupes inférieures passant par l'abdomen supérieur on objective des lésions de densité graisseuse dans le parenchyme du rein gauche et du foie, lésions évocatrices d'angiomyolipomes (Figure 2). L'association de kystes pulmonaires et d'angiomyolipomes abdominaux sont très évocateurs de LAM, voire de STB.

Figure 2. CT scanner thoracique et abdominal supérieur



a)



b)



c)

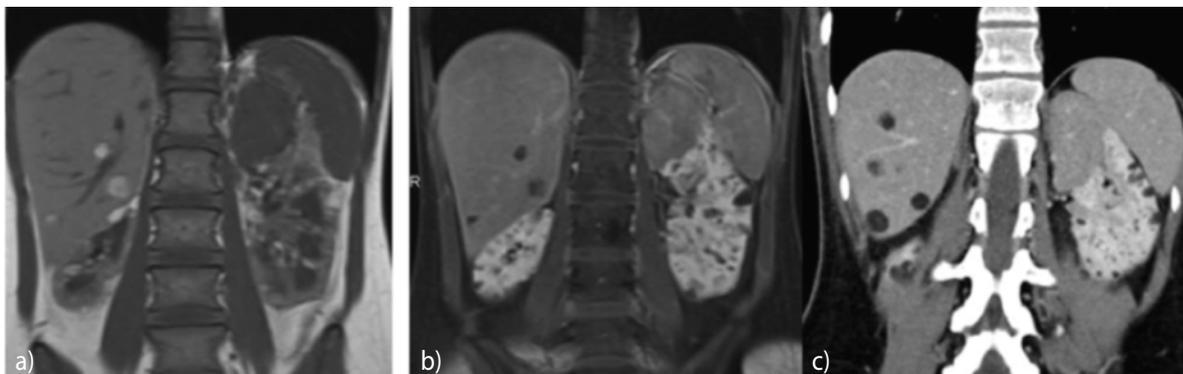
a) et b) Au niveau du parenchyme pulmonaire, présence multiples kystes disséminés dans les 2 champs pulmonaires, de 5 à 20 mm pour la plus grande.

c) Au niveau abdominal supérieur, présence de multiples formations de densité graisseuse au niveau du rein gauche et dans le foie traduisant des angiomyolipomes.

Un bilan d'extension est dès lors réalisé pour confirmer les hamartomes abdominaux et rechercher d'autres signes de STB : le scanner abdominal et l'IRM hépato-rénale mettent en évidence une infiltration endo-hépatique et surtout rénale, bilatérale, par de multiples lésions à

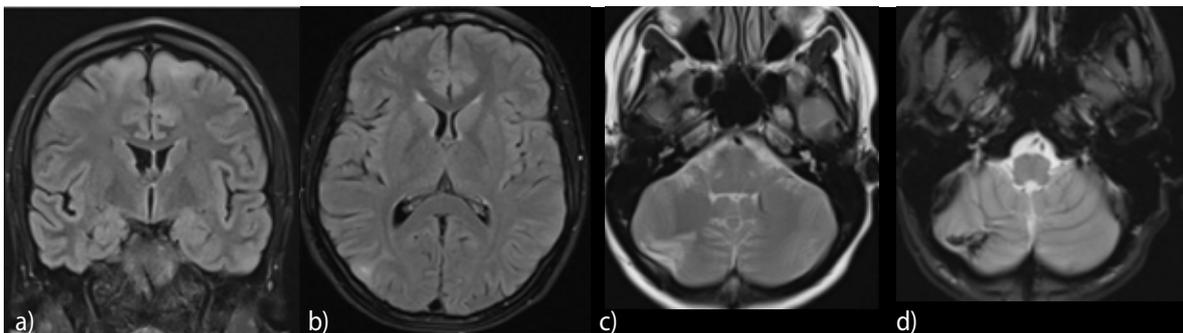
caractère partiellement graisseux correspondant à des angiomyolipomes dont le plus volumineux mesure 5,5 cm au pôle supérieur du rein gauche (Figure 3). L'IRM cérébrale retrouve des anomalies typiques de STB avec plusieurs tubers corticaux sus et sous tentoriels (Figure 4) associés à des nodules sous épendymaires au niveau des ventricules latéraux (Figure 5). Les examens ophtalmologique et dermatologique sont tout à fait normaux.

Figure 3. IRM abdominale



Coupes coronales pondérées en T1 (a) et T1 Fat Sat après injection IV de gadolinium (b). CT Scanner abdominal : reconstruction coronale après injection IV de produit de contraste iodé (c). Angiomyolipomes multiples contenant de la graisse disséminés au niveau du foie et des 2 reins dont le plus volumineux de 5,5 cm au pôle supérieur du rein gauche.

Figure 4. IRM cérébrale



Coupes coronale (a) et axiale (b) en Flair : lésions triangulaires cortico-sous corticales en hypersignal Flair correspondant à de tubers corticaux non calcifiés. Coupes axiales TSE T2 (c) et EGT2 (d) montrant un tuber calcifié au niveau du lobe cérébelleux gauche.

Figure 5. IRM cérébrale



Coupes axiales pondérées T1 montrant 2 petits nodules sous épendymaires au niveau des ventricules latéraux.

À la suite de ce bilan, l'équipe médicale a conclu à une récurrence de pneumothorax droit sur lymphangiomyomatose pulmonaire développée dans le cadre d'une sclérose tubéreuse de Bourneville.

Une semaine après la sortie de son hospitalisation, la patiente est revenue pour une nouvelle récurrence de pneumothorax droit ayant mené à un talcage au cours duquel une biopsie pulmonaire a été réalisée confirmant d'un point de vue histologique des lésions de lymphangiomyomatose.

La suite du bilan de sclérose tubéreuse de Bourneville a été poursuivi en milieu universitaire. Les spécialistes confirment l'absence totale de manifestation de STB avant son premier pneumothorax notamment d'un point de vue neurologique et cutané. Elle a bénéficié d'une échographie cardiaque normale et de tests fonctionnels respiratoires également normaux.

Les médecins du service de médecine interne lui ont conseillé l'arrêt des oestroprogestatifs et de poursuivre avec une contraception non hormonale. Le dossier a été discuté, en réunion pluridisciplinaire afin d'évaluer l'opportunité d'un traitement par mTORi.

La patiente présentant un angiomyolipome rénal de 5,5cm un traitement par everolimus a été proposé en vue de ralentir l'évolution de la maladie.

Elle a été adressée à la consultation multidisciplinaire consacrée à la sclérose tubéreuse de Bourneville à l'institut des maladies rares des cliniques universitaires Saint-Luc et un conseil génétique a été proposé à la patiente. Le bilan génétique de cette jeune femme montre une forme sporadique de STB, la patiente est identifiée porteuse d'une duplication intra-génique dans le gène TSC2. Il n'existe aucuns antécédents familiaux de STB.

## DISCUSSION

### DIAGNOSTIC DE LAM ET DE STB

#### Diagnostic de LAM

La lymphangiomyomatose est une maladie pulmonaire rare caractérisée par une prolifération de cellules de type musculaire lisse qui entraîne la formation de kystes multiples pulmonaires.(9)

Elle survient :

- soit de manière sporadique ( environ 1/400 000 femmes adultes) ;
- soit dans le cadre de la STB où elle affecte 30 à 40 % des femmes adultes ( 9).

La LAM associée à la STB doit être différenciée de la LAM dite sporadique qui se caractérise uniquement par des lésions pulmonaires et fréquemment des angiomyolipomes rénaux, sans les autres manifestations de STB. Par ailleurs, la LAM sporadique ne présente pas de risque de transmission génétique, les anomalies génétiques étant essentiellement

somatiques sans mutation germinale. Dans le LAM sporadique, l'atteinte pulmonaire est significativement plus diffuse alors que dans la LAM associée à la STB, on observe plus d'angiomyolipomes hépatiques et rénaux. Néanmoins, on retrouve des points communs entre la LAM sporadique et la LAM associée d'une STB comme le terrain féminin, le tableau clinique respiratoire identique et la grande fréquence d'angiomyolipomes rénaux. Malgré leurs points communs, ces deux pathologies représentent deux entités différentes qu'il importe de différencier (8).

Le diagnostic de certitude de la LAM est déterminé sur une biopsie pulmonaire et/ou l'association d'un tableau clinique et d'un aspect de scanner thoracique caractéristique (9).

Des critères diagnostiques de LAM chez la femme ont été proposés par la *European Respiratory Society* repris dans le tableau ci-dessous (9-10).

#### Critères diagnostiques de LAM

##### LAM CERTAINE

1. TDM pulmonaire caractéristique (kystes > 10) ou compatible (kystes 3 à 10) + biopsie pulmonaire remplissant les critères histopathologiques de LAM (association de cavités kystiques et d'une prolifération disséminée de cellules musculaires lisses immatures).

ou

2. TDM pulmonaire caractéristique + l'un des éléments suivants :
  - angiomyolipome rénal ;
  - épanchement chyleux thoracique ou abdominal ;
  - lymphangiomyome (fondé sur l'examen histopathologique) ou adénopathies atteintes par la LAM (fondé sur l'examen histopathologique);
  - STB certaine ou probable

##### LAM PROBABLE

1. TDM caractéristique et tableau clinique compatible\*

ou

2. TDM compatible et un des éléments suivants :
  - angiomyolipome (rein);
  - épanchement chyleux thoracique ou abdominal.

##### LAM POSSIBLE :

TDM pulmonaire caractéristique ou compatible.

\* *Manifestations cliniques compatibles incluant pneumothorax (en particulier multiple et/ou bilatéral) et/ou altération des explorations fonctionnelles respiratoires comme observé dans la LAM.*

Afin de diagnostiquer une LAM, il est nécessaire d'exclure d'autres causes de maladie kystique pulmonaire comme l'histiocytose langerhansienne, la pneumopathie interstitielle lymphocytaire, l'emphysème centro-lobulaire, ... Un bilan diagnostique complet pour ces autres causes est

indispensable lors de l'évaluation initiale chez les patientes avec LAM probable et LAM possible (9).

### Diagnostic de STB

La sclérose tubéreuse de Bourneville est diagnostiquée sur base de critères consensuels qui sont des critères diagnostiques cliniques et un critère diagnostique génétique (3).

Les critères diagnostiques cliniques, combinant un examen physique et des tests d'imagerie, ont été établis par M. Gomez en 1988 et ceux-ci ont été revus lors de la conférence internationale de consensus sur la sclérose tubéreuse de Bourneville de 2012 à Washington.

Selon la combinaison de ces critères, il est déterminé si le diagnostic est certain ou possible (6).

#### Diagnostic certain de la STB:

- 2 critères cliniques majeurs ou 1 critère majeur + au moins 2 critères mineurs

ou

- Critère génétique indépendant.

#### Diagnostic possible de la STB

- 1 critère majeur ou au moins 2 critères mineurs.

Le critère diagnostique génétique consistant en l'identification d'une mutation reconnue comme pathogène dans un des 2 gènes TSC1 ou TSC2 suffit à établir le diagnostic de la STB. La mutation d'un des gènes responsables n'est identifiée que chez 85 % des personnes atteintes. Un résultat négatif n'exclut pas le diagnostic, et il faudra recourir aux critères cliniques ci-dessus (3).

La cause génétique de la STB chez le 15% des patients chez qui une mutation n'est pas trouvée est jusqu'à ce jour inconnue. Ceux-ci ont généralement une maladie clinique plus douce que les patients atteints de mutations TSC1 ou TSC2 identifiées (11).

Statistiquement, une mutation située sur le gène TSC2 est associée à une maladie plus sévère qu'une mutation TSC1 mais il existe de nombreuses exceptions individuelles (11). Les patients atteints d'une mutation TSC2 ont été diagnostiqués, en moyenne, 9 ans avant ceux atteints de mutations TSC1 et 11 ans avant ceux sans mutations identifiables (12).

Il est toutefois impossible de prédire la gravité de la maladie en fonction de la mutation retrouvée, car il existe une grande variabilité, même chez deux patients affectés par la même mutation (7-11-13).

Les mutations TSC2 sont plus fréquentes que les mutations TSC1 retrouvées seulement dans 10 à 30% des familles. Dans la STB sporadique, il existe un excès encore plus important de mutations TSC2 (13).

Tableau

Critères majeurs	Critères mineurs
1. Macules hypomélanotiques (≥3; ≥ 5 mm de diamètre)	1. Lésions cutanées « Confetti »
2. Angiofibromes (>3) ou plaque fibreuse céphalique	2. Puits de l'émail dentaire (≥3)
3. Fibromes unguéaux (≥2)	3. Fibromes intra-oraux (≥2)
4. Peau de chagrin ou collagénomes multiples	4. Tache achromique rétinienne
5. Hamartomes rétiniens multiples	5. Kystes rénaux multiples
6. Dysplasies corticales (>3)	6. Hamartomes extra-rénaux
7. Nodules sous-épendymaires (≥2)	
8. Tumeur sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA)	
9. Rhabdomyome cardiaque	
10. Lymphangiomyomatose (LAM)**	
11. Angiomyolipomes (≥2)**	

\* Inclut les tubers et les anomalies de migration de la substance blanche.

\*\* La combinaison des 2 critères cliniques majeurs (LAM et AML) sans autre critère ne permet pas d'oser un diagnostic définitif.

## TRAITEMENT ET SURVEILLANCE

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement permettant de guérir la sclérose tubéreuse de Bourneville. Jusqu'il y a peu les possibilités de traitement dans les atteintes sévères se limitaient à des traitements symptomatiques (antiépileptiques, drainage des pneumothorax, embolisation des angiomyolipomes hémorragiques) ou ablatifs. Ces dernières années, les inhibiteurs mTORi, premières molécules ayant une action ciblée et multi-systémique, ont révolutionné le traitement de la maladie. Ce sont les premières molécules permettant d'infléchir le cours de la maladie et d'éviter éventuellement le recours à la chirurgie (3). Ces traitements mTORi ont fait l'objet de recommandations internationales publiées en 2013 (14).

### LES INDICATIONS ACTUELLES DU TRAITEMENT PAR MTORI SONT LES SUIVANTES

- Astrocytome cérébral asymptomatique de volume croissant et potentiellement menaçant (14) ou lorsque la chirurgie comporte un risque ou n'est pas possible (6).
- Atteinte pulmonaire réduisant la fonction respiratoire (14).
- AML rénaux en croissance ou à risque d'hémorragie (diamètre de plus de 3 cm) et/ou ayant déjà conduit à une réduction du capital néphrotique. L'embolisation sélective, voire une néphrectomie partielle, est aujourd'hui réservée au traitement d'urgence d'un AML hémorragique. Ces traitements amputent clairement la fonction des reins et peuvent même aboutir à une insuffisance terminale (14). Par contre, les kystes rénaux ne nécessitent aucun traitement (3-7).

Les mTORi sont capables de stabiliser voire même de réduire la taille des hamartomes dans tous les tissus atteints (14). La STB peut donc être prise en charge de manière causale sur la base des connaissances de la biologie moléculaire (2). Par contre, l'arrêt du traitement mTORi est inévitablement suivi d'une réaugmentation du volume des hamartomes. Cela implique qu'ils devront être pris sans interruption pour conserver leur efficacité (14).

Les effets secondaires du traitement mTORi sont acceptables au moyen de stratégie de dosage prudente parce que ceux-ci ont une fenêtre thérapeutique étroite (15).

Les effets secondaires les plus fréquents sont les stomatites, l'acné, les diarrhées, les céphalées, les dyslipidémies, l'œdème des membres inférieurs, l'albuminurie, la eucopénie, l'infection respiratoire, la formation de kystes ovariens et l'apparition de trouble du cycle menstruel mais ils ont tendance à s'atténuer avec le temps (2-11-15).

L'arrêt des oestrogénostatifs est préconisé puisqu'on pense que les œstrogènes sont susceptibles de favoriser le développement des lésions rénales et pulmonaires. Bien que cela ne soit pas formellement établi, on conseille d'éviter ce mode de contraception mais aussi le traitement

hormonal substitutif de la ménopause. Toutefois, un moyen de contraception efficace devra être employé par toutes les femmes qui seront traitées par mTORi puisque celui-ci a un effet tératogène.

Également, la grossesse a été longtemps déconseillée car on a observé des aggravations de la LAM à cette occasion. Néanmoins, le rôle de la grossesse dans l'aggravation de la maladie n'est pas prouvé. Une évaluation approfondie au cas par cas est donc nécessaire.

Par ailleurs, un soutien psychologique est souhaitable car c'est une maladie chronique qui peut être très invalidante (9).

### POUR LA SURVEILLANCE EN CAS DE STB, IL EST RECOMMANDÉ

- Sur le plan neurologique : d'effectuer une IRM tous les 1 à 3 ans généralement jusqu'à l'âge de 25 ans. À l'âge adulte seuls les individus porteurs d'astrocytomes subépendymaire à cellules géante seront suivis à intervalle régulier compte tenu du potentiel de croissance de ce type de tumeur (6).
- Sur le plan pulmonaire : dès qu'une LAM est diagnostiquée de réaliser tous les 2 à 3 ans un scanner thoracique. Il est également conseillé de faire une évaluation de la fonction pulmonaire avec un test de marche de 6 minutes et un EFR annuellement (6).
- Sur le plan rénal : de réaliser une échographie rénal, un scanner abdominal ou IRM si possible tous les 1 à 3 ans dès le diagnostic de la STB et de vérifier une fois par an la fonction rénale et la tension artérielle. Dès qu'on découvre un angiomyolipome rénal, une imagerie annuelle est recommandée (6-8).
- Sur le plan cardiaque : De réaliser un ECG tous les 3 à 5 ans pour détecter d'éventuels défauts de conduction chez des patients asymptomatiques de tous âges (6).
- Sur le plan dermatologique et ophtalmologique, un examen clinique annuel est recommandé (6).
- Cette surveillance ciblée, par des examens de contrôle réguliers, permet de prévenir l'apparition de complications cérébrales, rénales et pulmonaires pouvant mettre en jeu le pronostic vital (4).

De plus, il est recommandé de proposer des tests génétiques en consultation spécialisée avec des conseils génétiques chez les personnes en âge de procréer (6) et de référer les patients dans les centres experts de la STB, dans lesquels une consultation multidisciplinaire va permettre de coordonner les avis et de générer un compte rendu unique (14).

De même, il est important de recueillir tous les cas de STB dans une banque de données qui permet de mieux comprendre les manifestations de la STB et facilite le développement de meilleures stratégies de gestion et de surveillance pour les patients atteints de TSC (16).

## CONCLUSION

La STB est une maladie génétique rare, de transmission dominante, avec une grande variété de symptômes, surtout neurologiques et cutanés chez l'enfant.

Dans 20 % des cas elle se manifeste tardivement chez l'adulte avec un phénotype différent; les lésions cutanées sont moins fréquentes, les symptômes sont essentiellement liés aux lésions rénales et chez la femme aux lésions pulmonaires. L'histoire familiale est absente dans 2/3 des cas.

En cas de pneumothorax spontané récidivant chez une femme adulte, il faut donc rester vigilant et garder à

l'esprit la possibilité du diagnostic de LAM dans le cadre d'une STB.

Devant toute lésion kystique pulmonaire, une recherche de STB est préconisée même s'il n'existe aucune histoire familiale.

Il faut savoir différencier la LAM sporadique de la LAM associée à une STB.

Il est recommandé de diagnostiquer la STB sur base de critères consensuels qui sont un critère diagnostique génétique et des critères diagnostiques cliniques. Il est primordial de référer les patients à un centre d'expert avec une approche pluridisciplinaire afin d'optimiser la prise en charge globale pour les patients atteints de STB.

## RÉFÉRENCES

- 1) Henske EP, Jozwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele E. A. Tuberous sclerosis complex, *Nature Reviews Disease Primers* 26 May 2016.
- 2) Serra A, Bonny O, Burki S, Dorn T, Fuster D, Guzman R, *et al.* La sclérose tubéreuse de Bourneville: pathogenèse, clinique et nouvelles options thérapeutiques. *Forum Med Suisse*. 2013; 13 (36) : 696–702.
- 3) Dekeuleneer V, Ho T-A, Van Rijckevorsel, Sznajder Y, Nassogne M-C, Godefroid N., *et al.* Les inhibiteurs mTOR : nouvel outil thérapeutique dans la prise en charge de la sclérose tubéreuse de Bourneville. *Louvain Med*. 2015; 134 (10): 537-546.
- 4) Chipaux M, Chiron C, Touraine R, Ouss L, Dulac O, Nabbout R. Sclérose tubéreuse de Bourneville : mise au point et actualités. *Épilepsies*. 2009 ; 21 (1) : 34-40.
- 5) Seibert D, Hong CH, Takeuchi F, Olsen C, Hathaway O, Moss J, *et al.* Recognition of tuberous sclerosis in adult women: delayed presentation with life-threatening consequences. *Ann Intern Med*. 2011 Jun 21;154(12):806-13, W-294
- 6) Krueger DA, Northrup H. Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference *Pediatric Neurology*. 49 (2013) : 255-265.
- 7) Chiron C. Sclérose tubéreuse de Bourneville: spectres cliniques, démarche diagnostique, prise en charge pratique. *La Lettre du Neurologue - Vol. XII - n° 1-2 - janvier-février 2008*.
- 8) Nassaf M, Aff H, Aichane A, Ridai M, Souabny A, Ouafi NE, *et al.* Sclérose tubéreuse de Bourneville révélée par des pneumothorax à répétition. *La Revue de médecine interne*. 2008 ; 29 : 252-254.
- 9) Lymphangioliéomyomatose: Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares, HAS / Service des bonnes pratiques professionnelles / Mars 2012, site disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/ald\\_hors\\_liste\\_-\\_pnlds\\_sur\\_lymphangioliéomyomatose.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/ald_hors_liste_-_pnlds_sur_lymphangioliéomyomatose.pdf)
- 10) Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, *et al.* European respiratory society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliéomyomatosis. *Eur Respir J*. 2010; 35: 14–26.
- 11) Crino P, Nathanson KL, Henske EP. The Tuberous Sclerosis Complex. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1345-56.
- 12) Staley BA, Vail EA, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex: diagnostic challenges, presenting symptoms, and commonly missed signs. *PEDIATRICS*. 2011; 127 (1).
- 13) Rosset C, Brinckmann Oliveira Netto C, Ashton-Proll P. TSC1 and TSC2 gene mutations and their implications for treatment in Tuberous Sclerosis Complex: a review. *Genetics and Molecular Biology*. 2017; 40 (1): 69-79.
- 14) Pirson Y, HO T-A, Demoulin N, Godefroid N, Dekeuleneer V, van Rijckevorsel K, *et al.* Sclérose tubéreuse de Bourneville: poser le diagnostic et traiter à bon escient, *Louvain Med*. 2017 ; 136 (1) : 10-15.
- 15) Urban T, Lymphangioliéomyomatose pulmonaire avec ou sans sclérose tubéreuse de Bourneville. *Rev Mal Respir*. 2007; 24 : 725-40.
- 16) Kingswood JC, D'Augeres GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, *et al.* Tuberous sclerosis registry to increase disease awareness (Tosca)- baseline data on 2093 patients, *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017; 12:2.

## AFFILIATIONS

- (1) Service de radiologie médicale au CHwapi de Tournai- Site Union

## CORRESPONDANCE

Dr. CÉLINE BRASSEUR

[celine.brasseur@student.uclouvain.be](mailto:celine.brasseur@student.uclouvain.be)

# L'électrocardiogramme : théorie et pratique

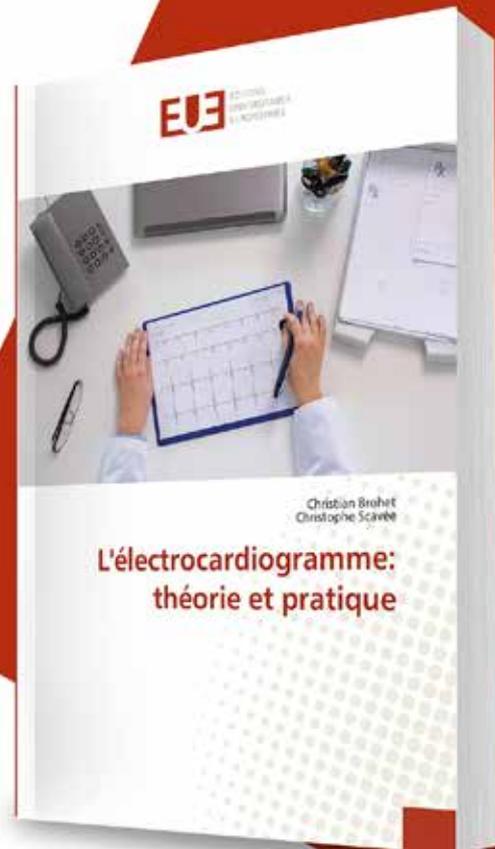
par : Christian Brohet  
Christophe Scavée

**EUE** ÉDITIONS  
UNIVERSITAIRES  
EUROPÉENNES



**More  
Books!**  
[www.morebooks.de](http://www.morebooks.de)

ISBN 978-613-8-42675-2



Christian Brohet, Christophe Scavée

[www.editions-ue.com](http://www.editions-ue.com)

## **Pourquoi un nouveau livre sur l'ECG ?**

Un livre de plus sur l'électrocardiogramme (ECG) ? Il en existe déjà tant, surtout en langue anglaise mais également en français ! Ce foisonnement de livres consacrés à l'électrocardiographie n'indique-t-il pas qu'il s'agit d'une matière complexe, difficile à apprendre pour le novice et difficile à maîtriser pour quiconque utilise l'ECG comme moyen diagnostique ?

L'électrocardiographie est une technique de base indispensable en pratique cardiologique. L'ECG reste un outil diagnostique de premier choix, non seulement

dans ses domaines d'excellence (arythmies, syndromes coronariens aigus) mais également dans un grand nombre de diverses pathologies (hypertrophies cardiaques, troubles de conduction, anomalies métaboliques, etc.). Cependant, l'apprentissage de l'électrocardiographie est difficile car il n'y a pas de concordance immédiate entre le signal ECG enregistré à la surface du corps et les phénomènes physiologiques se produisant à l'intérieur du cœur.

### **Quels sont les points « forts » de ce livre ?**

Par rapport à ses prédécesseurs, cet ouvrage offre plusieurs particularités qu'il nous paraît utile de souligner.

Premièrement, ceci n'est pas simplement un « livre de recettes » avec des listes de critères ECG devant mener au diagnostic de diverses anomalies cardiaques. Au contraire, alliant « théorie et pratique » comme indiqué dans le titre, l'objectif est de procurer une connaissance des mécanismes physiques et physiologiques à la base de l'électrogenèse cardiaque, suivant l'adage « mieux comprendre pour mieux retenir et mieux interpréter ». En outre, l'approche vectorielle permettra au lecteur de mieux visualiser l'interaction entre les processus électrophysiologiques se déroulant au sein de la masse cardiaque et les aspects de l'ECG de surface, ce qui facilitera leur mémorisation.

Deuxièmement, les critères d'interprétation tiennent certes compte de l'expérience accumulée depuis plus un siècle d'exploitation, mais en y intégrant les données plus récentes fournies par les investigations électrophysiologiques et les autres techniques d'imagerie cardiaque. Le texte est illustré par de nombreux schémas avec explications et il est enrichi de 156 tracés ECG avec leur interprétation et une documentation provenant des données cliniques du patient (historique médicale, examens cliniques et paracliniques...). Chacun des chapitres est suivi d'une liste de références qu'utilisera le lecteur désireux d'approfondir ses connaissances dans un domaine particulier.

Cette première partie consacrée à l'analyse morphologique du complexe P-QRS-T est principalement rédigée par un auteur (CB) ayant plus de 40 années d'expérience en tant que responsable de l'Unité d'Electrocardiologie aux Cliniques Universitaires Saint-Luc (UCLouvain) à Bruxelles. Il est également l'auteur d'un logiciel d'interprétation automatisée de l'ECG et du vectocardiogramme. La seconde partie sera consacrée à la rythmologie et son auteur (CS) est actuellement responsable de l'Unité d'électrophysiologie et de rythmologie interventionnelle dans la même institution. La troisième partie sera dédiée à des thèmes particuliers (ECG de l'athlète, ECG pédiatrique, ECG d'effort etc.)

### **Quel est le contenu de cette première partie du livre ?**

La première partie finalisée présente dans cet ouvrage comporte les chapitres suivants :

- Bases anatomiques et électrophysiologiques
- Lecture et interprétation de l'ECG-12 dérivations
- Les hypertrophies auriculaires et ventriculaires
- Les troubles de conduction intra-ventriculaires (blocs de branche, blocs fasciculaires, pré-excitation)
- L'ECG dans la maladie coronarienne (ischémie myocardique, angor instable, syndromes coronariens aigus)
- Varia (problèmes techniques, anomalies métaboliques, médicamenteuses, etc., entités nosologiques...)

---

### **En conclusion et en pratique :**

Cet ouvrage est susceptible d'intéresser un vaste public : non seulement les étudiants, les cardiologues, internistes, médecins de famille, mais aussi les urgentistes, technologues, infirmiers, tous ceux qui utilisent l'électrocardiographie dans leurs activités professionnelles.

Le livre existe en version numérisée disponible en s'adressant directement à l'auteur ([christian.brohet@uclouvain.be](mailto:christian.brohet@uclouvain.be)), ou en version imprimée (Editions Universitaires Européennes) disponible chez More Books (au prix de 37,90 euros) ou chez Amazon (au prix de 39,90 euros).

---



Louvain Médical est la revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain (UCL)

## DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

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

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

### SOUSSION DES ARTICLES

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

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

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

### ARTICLES

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

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

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

Il comprendra

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

## DIRECTIVES AUX AUTEURS

- Un encart de « Recommandations pratiques » de 3,4 lignes, en fin de texte.
- Les tableaux, graphiques et figures suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.
- Les photos devront être enregistrées sous format JPG, Gif, Tiff, sur une résolution de 300 DPI.  
*Attention : les images récupérées sur internet ne seront jamais de bonne qualité.*
- Coordonnées des auteurs  
Mentionner les prénoms et noms (en toutes lettres), adresses professionnelles (service, institution) pour chacun des auteurs.  
Pour l'auteur de correspondance, indiquer l'adresse complète (avec numéro de téléphone et adresse électronique)
- Cas cliniques  
Les cas cliniques ne seront acceptés que si l'article présente une synthèse récente et pratique d'une problématique d'intérêt général, illustrée par une vignette clinique concise. L'abstract résume le contenu général de l'article et ses messages pertinents sans détailler la vignette clinique.

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

### LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

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

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

Exemple :

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

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

### DROITS D'AUTEUR

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

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

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

### PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

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

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

### CONFLITS D'INTÉRÊTS

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

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

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

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

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



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

## INDICATIONS PRATIQUES

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

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

Tel. 32 2 764.52.65  
Fax. 32 2 764.52.80

Les manuscrits doivent être transmis par email à la rédaction :

[isabelle.istasse@uclouvain.be](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)



Louvain Médical is the monthly medical Journal of the Faculty of Medicine and Dentistry of The University catholique de Louvain (UCL).

## GUIDELINES FOR AUTHORS

Louvain Médical is the monthly medical Journal (published in paper form and online in 10 editions per year) of the Faculty of Medicine and Dentistry of The University catholique de Louvain (UCL).

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

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

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

### ARTICLE SUBMISSION

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

### PEER-REVIEW PROCESS AND ACCEPTANCE OF ARTICLES

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

### ARTICLES

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

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

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

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

It will include

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

## GUIDELINES FOR AUTHORS

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

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

### REFERENCES

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

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

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

Exemple :

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

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

### COPYRIGHT

The author is responsible for indicating and citing all sources.

The author is responsible for using scientifically-recognized sources.

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

### PROTECTING PATIENT PRIVACY

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

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

### CONFLICTS OF INTEREST

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

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

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

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

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



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

## PRACTICAL INSTRUCTIONS

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

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

Tel. 32 2 764.52.65  
Fax. 32 2 764.52.80

Manuscripts must be submitted by email to the editing team :

[isabelle.istasse@uclouvain.be](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)

La Commission d'Enseignement Continu Universitaire de l'Université Catholique de Louvain a le plaisir de vous annoncer le

# CONGRES



# MEDECINE GENERALE

## SAVE

THE

## DATE

J E U D I 23 M  
V E N D R E D I 24 A  
S A M E D I 25 I  
2 0 1 9

### JEUDI 23 MAI 2019

de 09H00 à 17H00

#### CARDIOVASCULAIRE

- ✓ HTA essentielle
- ✓ Anticoagulants oraux directs, comment choisir ?
- ✓ Indication du test d'effort

#### GASTROENTÉROLOGIE

- ✓ Indications et techniques nouvelles de polypectomie colorectale
- ✓ Quiz proctologie pratique

WALKING DINER

#### MAISONS DE REPOS ET DE SOINS (SESSION ÉTHIQUE)

#### ONCOHÉMATOLOGIE

- ✓ MGUS
- ✓ Effets secondaires des thérapies ciblées
- ✓ Immunothérapie du cancer colorectal



UCL Bruxelles, Auditoriois Roi Baudouin  
1200 Woluwe-Saint-Lambert

### VENDREDI 24 MAI 2019

de 09H00 à 17H00

#### GYNÉCOLOGIE

- ✓ Endométriose : quand y penser ?
- ✓ Nouveautés en contraception
- ✓ Procréation médicalement assistée (PMA)

#### LA MAIN

- ✓ La main douloureuse
- ✓ Les doigts qui se rétractent
- ✓ La main qui picote

WALKING DINER

#### SOINS PALLIATIFS (SESSION ÉTHIQUE)

#### DERMATOLOGIE

- ✓ Le mélanome
- ✓ Quiz dermatologique

### SAMEDI 25 MAI 2019

de 09H00 à 12H30

#### ACTUALITÉS DIAGNOSTIQUES

- ✓ Diagnostic des allergies en médecine générale
- ✓ Transaminases, comment les interpréter ?
- ✓ Anomalie des globules blancs

#### PSYCHIATRIE

- ✓ Dépression
- ✓ Dépistage précoce de l'autisme





DR. GABRIELLE  
**CREMER**  
**CONSULTING**

## MEDICAL EDITING

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

## MEDICAL TRANSLATION

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

## MEDICAL WRITING

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

**TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE**

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

[INFO@CREMERCONSULTING.COM](mailto:INFO@CREMERCONSULTING.COM)

14 rue Sleidan · F-67000 Strasbourg  
Tel. : +33 (0)3 88 35 14 72 · Mobile : +33 (0)6 24 63 03 40  
[www.cremerconsulting.com](http://www.cremerconsulting.com)

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

# Ama CONTACTS

Bulletin des médecins anciens  
de l'Université catholique de Louvain



L'équipe du Brigham de  
Boston (de gauche à droite :  
Joseph Murray, John Merrill  
et Hartwell Harrison) derrière  
les jumeaux Herrick peu après la  
greffe historique de 1954



- ▶ L'HISTOIRE DE LA NÉPHROLOGIE  
(4<sup>e</sup> PARTIE)
- ▶ REMISE DES PRIX ET BOURSES 2018



## SOMMAIRE

### EDITORIAL

Dominique Pestiaux ..... 51

### HISTOIRE DE LA MEDECINE

**Histoire de la plus jeune des spécialités  
médicales : la néphrologie (4<sup>e</sup> partie)**

Pr. Yves Pirson ..... 52

**REMISE DES PRIX ET BOURSES 2018..... 71**

# EDITORIAL

Dominique Pestiaux

Ce premier numéro de l'Ama Contacts pour l'année 2019 est consacré à la dernière partie de l'histoire de la néphrologie. Ce dossier nous a illustré de manière magistrale l'évolution d'une discipline au fil des siècles pour nous conduire dans cette dernière partie vers les évolutions récentes de cette spécialité devenue efficace au point de guérir et accompagner bien des affections dont on croyait jusqu'il y a seulement quelques dizaines d'années qu'elles seraient mortelles. Le lien étroit entre recherche et clinique est illustré une nouvelle fois et constitue un plaidoyer remarquable pour soutenir l'investissement dans celle-ci. Soulignons ici le travail minutieux, richement documenté et illustré du professeur Pirson.

Le docteur Perino (<https://lucperino.com/611/albumine-mentale.html>) nous rappelle que c'est Marcel Proust qui a forgé le concept d'albumine mentale et nous devons lui rendre justice. Le docteur Du Boulbon est un personnage récurrent de ses romans. Un jour que la grand-mère de l'auteur se plaint d'avoir un peu d'albumine, Proust fait prononcer à son personnage cette réponse savoureuse :

*« Vous ne devriez pas le savoir. Vous avez ce que j'ai décrit sous le nom de l'albumine mentale. Nous avons tous eu, au cours d'une indisposition, notre petite crise d'albumine que notre médecin s'est empressé de rendre durable en nous la signalant. Pour une affection que les médecins guérissent avec des médicaments (on assure, du moins, que cela est déjà arrivé quelquefois), ils en produisent dix chez des sujets bien portants en leur inoculant cet agent pathogène, plus virulent mille fois que tous les microbes, l'idée qu'on est malade. »*

Le professeur Pirson nous a planté le décor de cette discipline et son histoire démontrant que l'objectivation des différentes affections rénales ont permis à la plus jeune des spécialités médicales de se développer pour aujourd'hui être à la pointe du progrès lorsque la maladie n'est pas une idée... Et comme il le souligne, depuis l'avènement de la dialyse et de la greffe rénale, la néphrologie a été à la base de questionnements éthiques complexes comme la sélection des patients pour des traitements disponibles de manière limitée, le don d'organe, la justice distributive, l'utilité, le coût-efficacité.... Vous trouverez dans ce numéro le recensement des prix et bourses remis à des chercheurs de notre faculté en 2018. Qu'ils soient experts confirmés ou jeunes chercheurs et cliniciens au parcours universitaire brillant, la richesse de la contribution de ces collègues illustre la qualité de la recherche dans notre faculté et au sein des cliniques universitaires de Saint-Luc et Mont-Godinne.

#### AMA CONTACTS

Bulletin des médecins anciens  
de l'Université catholique de Louvain

#### COMITÉ DE RÉDACTION :

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

#### ÉDITEUR RESPONSABLE :

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

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

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

## Histoire de la plus jeune des spécialités médicales : la néphrologie (4<sup>e</sup> partie)

« Qu'elle serait belle et utile à écrire l'histoire de la part du cœur dans les progrès de la science »

(Louis Pasteur)

cité par Gabriel Richet dans sa préface du livre de Guy Laurent  
 « Aventure médicale – découverte et mise au point du rein artificiel » (Ed. CHEPE, 2010)

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

Nephrology as a full-blown specialty was born in the middle of the 20th century with the advent of kidney replacement therapy.

As regards knowledge of kidney diseases, decisive steps forward were introduction of percutaneous kidney biopsy (with examination by immunofluorescence staining and electron microscopy), as well as investigation of individual nephron function by micropuncture and more recently molecular biology techniques.

As regards therapy, nephrology benefited the tremendous development of pharmacology with the advent of diuretics, hypotensive agents and immunosuppressive drugs.

But the revolution of the time was actually the invention of hemodialysis and peritoneal dialysis as well as the first success of kidney transplantation, allowing a rapidly growing number of patients worldwide to survive renal insufficiency for decades.

Access to renal replacement therapy gave rise to novel ethical issues, which has been the foundation of medical bioethics.

### INVENTER ET REMPLACER

En août 2017 s'éteignait le Docteur Robin Eady, professeur de dermatologie à Londres. Avec 24 ans de dialyse et 30 ans de greffe rénale, il détenait le record de survie par traitement de suppléance rénale. L'évocation de son parcours médical récapitule autant l'état encore embryonnaire de la clinique néphrologique au début des années 1960 que le demi-siècle d'or des inventeurs des thérapeutiques de suppléance qui suivra. Leur mise en œuvre allait d'emblée susciter - nous terminerons par là - un questionnement éthique.

Robin Eady a 9 ans lorsqu'un examen scolaire révèle l'existence d'une protéinurie. Un bilan effectué à l'adolescence met en évidence une insuffisance rénale chronique dont la cause ne sera pas étiquetée. La biopsie rénale - nous commencerons par là - venait seulement d'advenir et on ne connaissait pas encore les traitements qu'on appellera néphroprotecteurs. Robin est soumis à un régime hypoprotéique sévère qui l'affaiblit. Il reçoit des hypotenseurs ganglioplégiques - les seuls disponibles à l'époque - qu'il tolère très mal. Il est contraint de renoncer à ses études de médecine. Il se sent temporairement un peu moins exténué lorsqu'on le transfuse. Ses jours sont comptés, il le sait. Tout comme ses parents, qui ont déjà perdu accidentellement un premier enfant. C'est alors que sa mère tombe, chez sa coiffeuse, sur un article du bien nommé *Life Magazine* relatant l'invention, aux USA, d'un « rein artificiel » qui permet à des patients comme Robin de survivre à l'insuffisance rénale. Mais c'est à Seattle, bien loin de l'Angleterre. Qu'à cela ne tienne, les Eady font monter Robin dans un avion. Son état est tellement grave que l'équipage est déjà heureux de le voir arriver vivant à destination. Le comité chargé par Belding Scribner, l'inventeur de cette technique, de sélectionner les candidats au rein artificiel lui donne le feu vert. C'est ainsi qu'il devient le 4<sup>ème</sup> patient à recevoir ce nouveau traitement. Il commence à revivre. Et c'est le miracle ! Remis

sur pied, il déménage plus tard au Canada où il devient à la fois patient et technicien d'un nouveau centre de dialyse. Il rentre à Londres dès qu'un centre similaire ouvre ses portes. Il y reprend ses études de médecine et épouse une infirmière du centre. Avec son aide, il se dialyse par la suite à domicile. Ce traitement ne l'empêchera pas de visiter 15 pays en étant l'hôte de 30 centres de dialyse. En 1987, il bénéficie d'une greffe rénale. Grâce aux médicaments immunosuppresseurs récemment mis au point, (ils participent comme nous le verrons au prodigieux essor de la pharmacologie) il tolère parfaitement son greffon jusqu'à son décès à l'âge de 76 ans. Communicateur enthousiaste, il a narré son aventure dans de nombreuses réunions de néphrologie et d'associations de patients.

## L'HEUREUX AVÈNEMENT DE LA BIOPSIE RÉNALE

Si le clinicien des années 1950 dispose déjà d'analyses fines de la fonction rénale, il n'a en revanche qu'une idée vague, si ce n'est confuse, nous l'avons vu, de la typologie des néphropathies : en ce qui concerne notamment les glomérulopathies, il en est quasi réduit à utiliser une classification basée sur la seule clinique : glomérulonéphrite aiguë ou chronique et syndrome néphrotique (défini par une protéinurie supérieure à 3 g/24h et une hypoalbuminémie) (1).

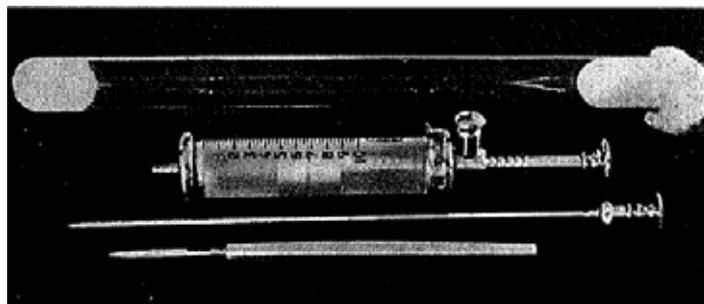
Cette impasse nosologique trouve son issue dans la mise au point entre 1950 et 1960 de la biopsie rénale. Nous en devons la technique à un duo scandinave ainsi qu'à l'équipe de Kark à Chicago. Par une heureuse coïncidence, son avènement survient au moment où l'anatomie pathologique est bouleversée par l'introduction de deux techniques nouvelles : la microscopie électronique, qui va dévoiler la structure fine du néphron et l'immunofluorescence : fille aînée de l'immunopathologie, elle permet désormais d'identifier les dépôts d'anticorps et de fractions du complément, faisant dès lors de la biopsie rénale l'outil par excellence de l'étude pathogénique des néphropathies (1,2). A l'hôpital Necker, l'équipe de Renée Habib devient un des leaders de cette nouvelle branche de notre spécialité : la néphropathologie (2).

Notons que le mot « biopsie » (littéralement « voir le vivant ») remonte à 1895. Il nous vient du dermatologue français Ernest Besnier (1831-1909) (qui, avec Boeck et Schaumann, donnera son nom à la maladie que nous appelons maintenant la sarcoïdose) : sur base de l'examen microscopique d'échantillons de peau, il recommande de recourir à pareil examen pour « confirmer ou au contraire, invalider un diagnostic ». En 1928, paraît en Italie le premier traité consacré à cette nouvelle technique : « La biopsia degli organi interni (contributo anatomo-clinico) » (3). Dix ans plus tard, Poul Iversen (1889-1966), un interniste de Copenhague, publie un article fondateur dans lequel il décrit une technique de biopsie transcutanée du foie par aspiration à l'aiguille : il l'a pratiquée avec succès et sécurité chez 160 patients (3). Le rein, plus profond et plus vascularisé -donc plus à risque de saignement- se prête moins bien à cette procédure : les rares cliniciens

désireux d'obtenir une biopsie rénale préfèrent recourir à un prélèvement chirurgical sous contrôle de la vue (3). Nils Alwall (1904-1984), l'ingénieur suédois qui conçoit, nous le verrons, un des premiers reins artificiels ainsi qu'un des premiers shunts artério-veineux, se risque, en 1944, à appliquer au rein la technique de P. Iversen. Mais échaudé par le décès d'un de ses patients, il va renoncer rapidement et définitivement. C'est P. Iversen lui-même, avec son collègue Claus Brun (1914-2014) (un des pionniers de notre spécialité) qui montrera, en 1951, dans un article désormais historique, le succès et l'absence de complication, chez 6 patients, de la ponction-biopsie du rein à l'aide de l'aiguille qu'ils utilisent pour le foie (fig 1A) (3). Le duo étend rapidement son expérience à une série de plus de 100 patients. Leur procédé ne permet toutefois de ramener un échantillon de tissu rénal que dans un cas sur deux. Parmi les nombreux praticiens qui leur rendent visite afin de se lancer sur leurs traces, Robert Kark (1910-2002) va améliorer la technique sur plusieurs points : le rein est repéré par une fine aiguille qui se mobilise avec la respiration, l'aiguille à biopsie tranche le fragment de tissu rénal plutôt que de l'aspirer et enfin le patient n'est plus assis mais en décubitus ventral, sur un boudin abdominal (fig 1B). Le succès est au rendez-vous avec 48 biopsies réussies sur 50 (3). La technique de Chicago se répand à travers le monde. Robert Kark convainc de l'utilité clinique de la biopsie rénale : dans ses mains, elle amène, écrit-il, à modifier l'attitude thérapeutique dans plus de 50% des cas (3). De quoi tempérer quelque peu les critiques des détracteurs de la technique, encore nombreux à l'époque...

1961 est l'année de consécration de la biopsie rénale. Deux internistes de Padoue publient le premier atlas entièrement consacré à la biopsie rénale (la Biopsia Renale Transcutanea). Et surtout, la CIBA Foundation organise à Londres le premier grand symposium dédié à la technique : les 28 plus grands experts en pathologie rénale (cliniciens et anatomopathologistes) y sont présents, les résultats de 5120 biopsies pratiquées dans 15 centres à travers le monde sont synthétisés et des entités histologiques sont définies et classifiées : ainsi, Renée Habib et Jean Hamburger y démontrent le syndrome néphrotique dit primitif (2).

Figure 1A.



Aiguille à biopsie par aspiration, conçue pour le foie, puis utilisée pour le rein par N. Alwall et Paul Iversen (3)

Figure 1B.



Aiguille à biopsie de Vim-Silvermann, modifiée par R. Kark : le fragment est non plus aspiré mais tranché et sectionné avant d'être retiré avec l'aiguille ; vue de la canule, du trocart et de l'aiguille bifide dont les deux lames au bord tranchant présentent sur leur face interne une cannelure longitudinale (A & B) (3)

Jean Hamburger, parlons-en. Il avait pressenti l'importance de l'histologie rénale en fondant en France dès 1948 le Club de Pathologie Rénale ; il est rejoint en 1950 par la Renal Association britannique puis en 1957 par la Società Italiana di Nefrologia. En 1960, Hamburger intègre ce club dans la Société de Néphrologie / International Society of Nephrology qu'il vient de créer. Au congrès inaugural de la Société à Genève, l'école de Necker montre comment la microscopie électronique -elle est animée par Paul Michielsen qui fonda le service de néphrologie de la Katholiek Universiteit Leuven- permet d'aller plus avant dans la connaissance intime du néphron (1). Toujours à Necker, Jean Berger et Nicole Hinglais décrivent en 1968 la glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA (4). En 1970, Renée Habib rapporte les résultats collectés dans une série de 600 enfants atteints de glomérulopathie : elle y établit des corrélations entre les lésions et la clinique. Grâce à des biopsies itératives, elle est en outre bientôt à même de proposer pour la première fois un schéma évolutif des maladies glomérulaires (2). Le groupe de Robert Kark n'est pas en reste avec un collectif de plus de 500 biopsies faisant l'objet de publications en rafale (3). Le premier traité en anglais entièrement dévolu à l'anatomopathologie rénale est écrit par Robert Heptinstall en 1966. Avec ses 7 éditions successives, le Heptinstall fait toujours autorité de nos jours.

Un demi-siècle aura donc suffi pour faire de la biopsie rénale un des outils majeurs de notre spécialité. La confrontation anatomo-clinique est devenue un moment fort de tout service académique de néphrologie. Celles de l'Hôpital Tenon, inaugurées et animées par Gabriel Richet (1916-2014) et ses collaborateurs, puis par son successeur Pierre Ronco (1951), ont acquis une notoriété qui ne se dément pas.

## L'ACCÉLÉRATION DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU NÉPHRON

Au mitan du XXème siècle, les physiologistes du néphron connaissaient, nous l'avons vu, les facteurs principaux de la filtration glomérulaire et ils apprenaient patiemment la fonction de réabsorption et de sécrétion de chaque segment du néphron. Durant le demi-siècle suivant, ils vont peaufiner leurs acquis grâce d'abord aux techniques de microdissection et de microperfusion et ensuite à un changement d'échelle révolutionnaire dans l'approche du fonctionnement cellulaire : la biologie moléculaire, illuminée par la génétique.

Nous allons voir comment la compréhension de l'adaptation de la filtration glomérulaire à la raréfaction néphronique a conditionné la mise en place de ce que nous appelons aujourd'hui le traitement néphroprotecteur. Puis, à l'aide de deux exemples, le diabète insipide et le syndrome de Bartter, nous mesurerons l'immense progrès que la génétique a permis d'accomplir dans l'élucidation du fonctionnement normal et pathologique de chacune des sections du dédale tubulaire.

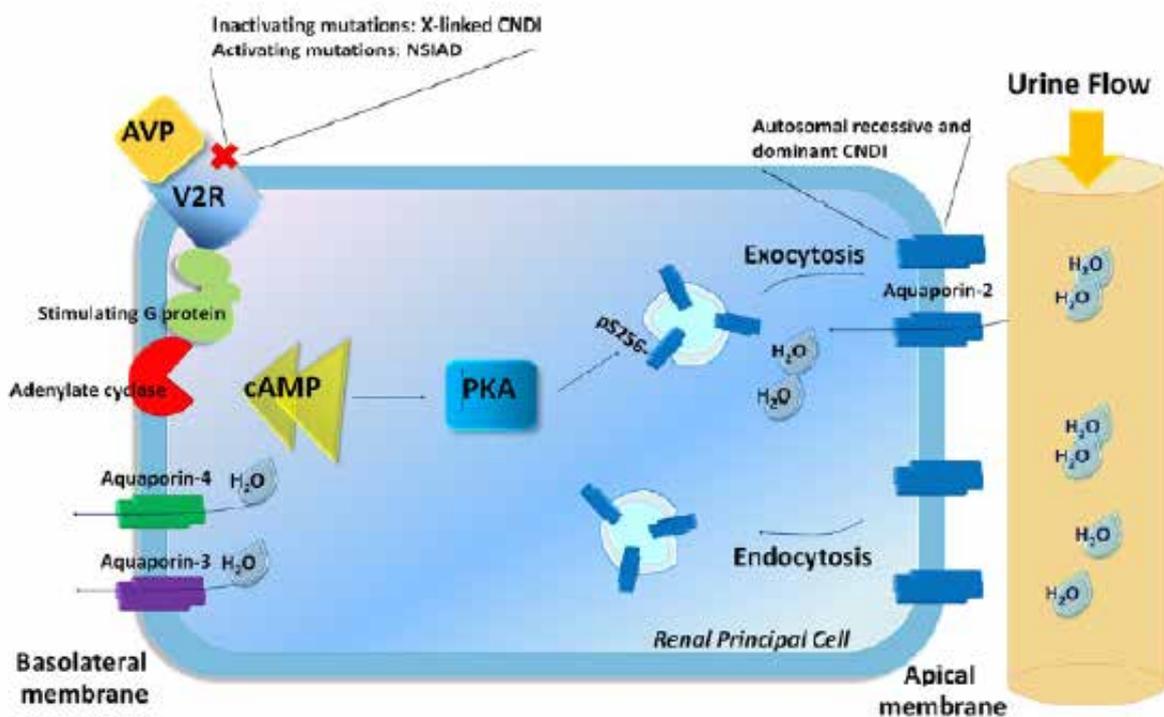
Différents modèles animaux allant de la souris au primate permettent, dans les années 1970, de mesurer avec une grande précision le profil de la pression nette d'ultrafiltration tout au long du glomérule (5). Ces études sont effectuées par Barry Brenner (1937) à San Francisco. C'est encore lui qui résout la question qui taraudait les physiologistes du glomérule : comment ce filtre pouvait-il être si perméable à divers solutés et si imperméable aux protéines plasmatiques, y compris l'albumine dont la taille était pourtant inférieure au diamètre des pores de la membrane de filtration ? B. Brenner découvre un déterminant insoupçonné de la filtration glomérulaire : la charge électrique. La membrane glomérulaire étant électronégative, comme l'albumine, elle lui oppose une répulsion qui explique parfaitement sa sélectivité (6). Durant la deuxième partie de sa carrière à Boston, B. Brenner introduit un autre concept majeur qui permettra de comprendre le mécanisme majeur de progression inexorable de l'insuffisance rénale chronique : l'hyperperfusion des néphrons demeurant épargnés par la maladie rénale. Il s'appuie sur une démonstration antérieure de Neal Bricker (1927-2015) de l'Université de Washington. Chez un rat amputé des 4/5 de sa masse rénale, N. Bricker avait en effet constaté que les néphrons restants s'adaptent remarquablement pour maintenir l'homéostasie : ils s'hypertrophient et augmentent leur pression de filtration ainsi que leur pouvoir de réabsorption tubulaire. Salulaire dans un premier temps, cette adaptation se paie au prix fort dans un deuxième temps, car l'hypertension intraglomérulaire ainsi que divers médiateurs qui sont activés par cet ajustement (dont les acteurs du système rénine-angiotensine intrarénal, dont il sera question plus bas), vont, à terme, entraîner des lésions de sclérose glomérulaire et de fibrose tubulo-interstitielle. La progression de l'insuffisance rénale paraît inéluctable dès lors que la fonction est amputée de plus de 75%, quelle que soit la maladie rénale qui en est

responsable. B. Brenner élabore ce mécanisme et en tire des propositions thérapeutiques de première importance qui seront détaillées plus loin. Durant le dernier quart de siècle, différents constituants du filtre glomérulaire seront révélés par l'identification des gènes -et donc des protéines dont ils commandent la composition- responsables des syndromes néphrotiques héréditaires ; le premier sera le gène de la néphrine, dont l'absence ou le déficit entraîne le syndrome néphrotique finlandais (7) ; d'autres constituants vont suivre, complétant notre connaissance du mécano du filtre glomérulaire. L'élucidation des autres fonctions du néphron bénéficie de la même évolution des outils d'exploration. Le dévoilement des causes du diabète insipide en est une belle illustration.

Alors que les urines de la plupart des diabétiques goutent le sucré « comme du miel » (« *diabetes mellitus* »), celles d'une minorité d'entre eux sont insipides (« *diabetes insipidus* ») notait déjà Thomas Willis (1621-1675), professeur de « Philosophie naturelle » à Oxford en 1670. Le caractère familial de certains diabètes insipides est décrit deux siècles plus tard. Au début du XXème siècle, deux observations privilégiées orientent vers une origine cérébrale. La maladie s'est en effet brutalement déclenchée dans un cas chez un survivant d'un suicide par balle dans la tête et dans l'autre, à la suite de métastases cérébrales d'un cancer du sein (8). Or, les physiologistes qui s'intéressent au cerveau sont en train de découvrir qu'un organe minuscule

situé à la base du crâne, l'hypophyse, est le siège de la production de plusieurs hormones, certains lui décernant déjà le titre de chef d'orchestre des organes endocrines (8). Et voici qu'en 1913 deux d'entre eux montrent qu'un extrait de la partie postérieure de l'hypophyse corrige le diabète insipide ! Comme cet extrait se révèle en outre doté d'un puissant effet vasoconstricteur, on nomme cette substance tantôt « hormone antidiurétique (ADH in English) », tantôt vasopressine, dénominations que nous avons gardées. Elle sera purifiée et commercialisée en 1927. Conclusion à l'époque : cette maladie est un désordre hypophysaire. Et c'est à nouveau quelques observations cliniques surprenantes qui rebattent les cartes. Entre 1935 et 1947, des cliniciens allemands et scandinaves constatent en effet que certains diabètes insipides, souvent de forme sévère, ne répondent pas à l'injection d'ADH-vasopressine. Postulant qu'il s'agit d'une variété d'origine rénale, ils l'appellent « diabète insipide néphrogénique », qu'ils distinguent donc de la forme hypophysaire ou « centrale ». Autre caractéristique de la forme néphrogénique familiale : une forte prépondérance masculine, faisant suspecter une transmission par le chromosome X. L'existence de l'entité est définitivement confirmée en 1992 par l'identification du gène responsable (de la plupart) des formes néphrogéniques : ce gène code pour le récepteur de l'ADH-vasopressine situé sur le versant basocellulaire du tube collecteur et il est effectivement localisé sur le chromosome X (fig 2) (9). La dernière pièce

Figure 2.



Cellule du tube collecteur. Lorsque l'ADH-vasopressine (AVP) se lie à son récepteur (V2R) sur le versant basolatéral, l'activation en chaîne d'une voie qui passe par l'AMP cyclique (cAMP) et la Protein Kinase A (PKA) conduit à l'insertion, sur le versant luminal, de l'aquaporine-2, permettant ainsi la réabsorption de molécules d'eau et, partant, la concentration de l'urine. Cette voie est entravée par une mutation inactivatrice du gène, soit du V2R (maladie liée à X), soit de l'aquaporine-2 (maladie autosomique, récessive ou dominante), rendant compte d'un diabète insipide néphro-génique (9)

du puzzle est placée l'année suivante sur le versant luminal du tube collecteur : c'est l'aquaporine-2, un canal à eau qui est inséré sur ce versant en réponse à l'activation du récepteur de l'ADH-vasopressine. La mutation du gène qui code pour l'aquaporine-2 rend bien compte des formes néphrogéniques plus rares dont la transmission n'est pas liée à X (fig 2). Un prix Nobel de chimie récompensera deux acteurs majeurs de cette saga : Vincent du Vigneau (1901-1955) pour la synthèse de l'ADH-vasopressine et Peter Agre (1949) pour la découverte des aquaporines (on sait aujourd'hui que ces molécules forment une vaste famille, répandue dans le monde végétal et animal).

Tout aussi instructif est le feuilleton du décryptage du syndrome de Bartter. Dans sa description princeps de 1962, l'Américain Frédéric Bartter (1914-1983) rapporte le cas de deux garçons qui présentent une polyuro-polydipsie et souffrent de crampes ; ils ont une fuite urinaire massive de potassium et de chlore ainsi qu'un taux très élevé d'angiotensine dans le sérum et d'aldostérone dans l'urine. Rien d'étonnant à ce que l'endocrinologue Bartter pose un diagnostic d'hyperaldostéronisme et ordonne une surrénalectomie totale. Déconvenue de taille : dans le tissu surrénalien, point d'adénome mais bien une hyperplasie diffuse. Et le tableau clinique s'avère inchangé après l'intervention... Reste la primauté de la description : elle justifie la mention de « nouveau syndrome » dans

l'intitulé de l'article et fera passer son premier signataire à la postérité (10) ! D'autres cas sont reconnus ailleurs, mais les auteurs se perdent en conjectures quant à l'étiologie. Certains pensent toucher au but après avoir décelé chez les patients atteints un taux très élevé de prostaglandine et une réponse partielle de la symptomatologie à un anti-prostaglandine, mais on s'aperçoit bien vite que, à l'instar de l'hyperaldostéronisme, l'hyperprostaglandinémie n'est qu'une anomalie secondaire. Mais secondaire à quoi ? Comme pour ajouter à la confusion, Gitelman décrit, quatre ans après Bartter, un syndrome apparenté quoiqu'un peu différent (la calciurie y est basse, alors qu'elle est normale ou élevée dans le syndrome de Bartter). D'aucuns pensent alors que les malades de Gitelman ont une forme moins sévère de la même maladie. Alors que les cliniciens tournent en rond, les physiologistes, qui maîtrisent de mieux en mieux les techniques de microperfusion tubulaire, identifient dans les années 1970 un transporteur couplant la réabsorption de sodium et de chlore et l'excrétion de potassium ; ils le situent dans la partie ascendante de l'anse de Henle. Et après la découverte du furosemide, un puissant diurétique (fig 3) qui inhibe ce transporteur, les cliniciens sont frappés de constater que les patients qui en reçoivent une dose élevée (ou en abusent, parfois subrepticement) développent un tableau ressemblant furieusement à un syndrome de Bartter... « Vous étiez enfin sur la bonne piste », leur

Figure 3.

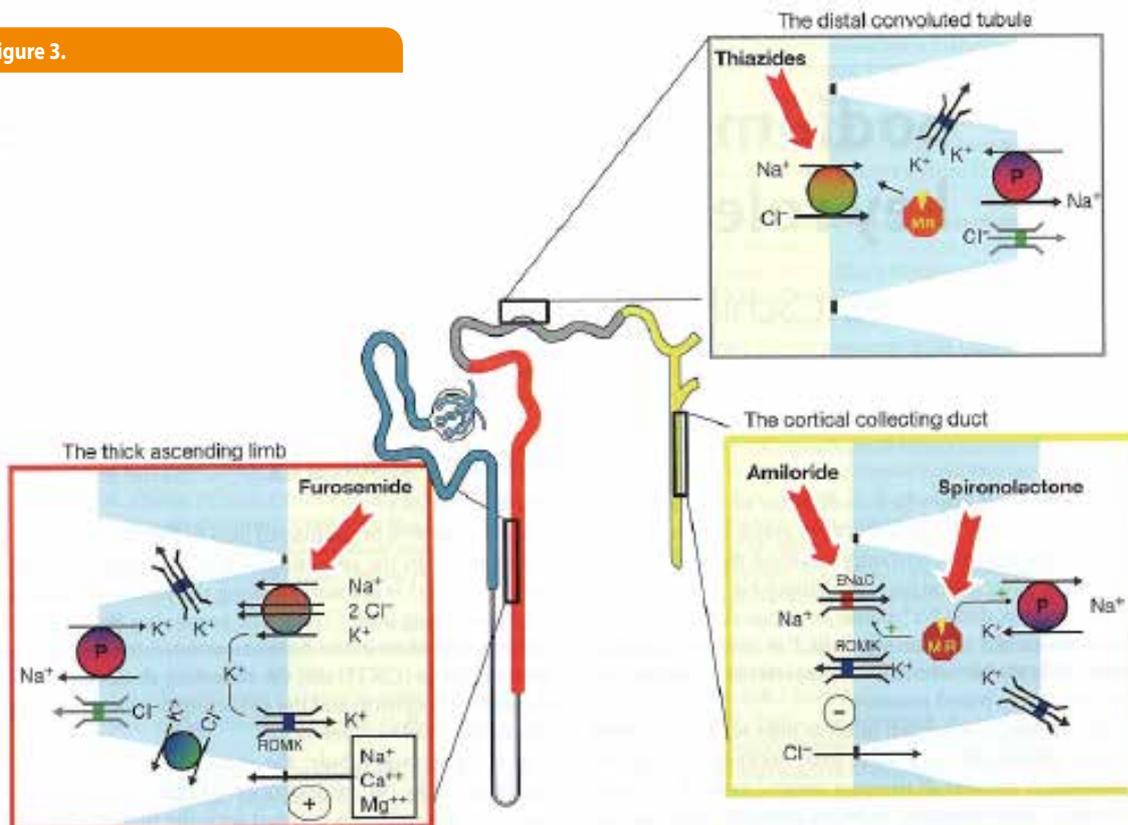


Schéma des mécanismes de transport du Na<sup>+</sup> dans la partie ascendante épaisse de l'anse (rouge) dans le tube contourné distal (gris) et le tube collecteur (jaune). On distingue des transporteurs et canaux opérant dans chacune des sections avec, en regard, des diurétiques (furosemide, thiazides et amiloride / spironolactone) capables de les inhiber (schéma emprunté à L. Schild. Sodium transport and balance : a key role for the distal nephron. In : Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 4th edition, Oxford University Press 2016).

disent les généticiens dans les années 1990. Car, en moins de 10 ans, ceux-ci peuvent savourer leur triomphe : ils ont décortiqué le transport compliqué des électrolytes dans la partie ascendante épaisse de l'anse de Henle, ils ont fait coller les quatre variétés cliniques de syndrome de Bartter à des mutations affectant les gènes de quatre des transporteurs ou canaux opérant à ce niveau (fig 4) et enfin, ils ont trouvé ailleurs, sur un segment plus distal du tubule, un autre transporteur qui explique le syndrome -désormais distinct- décrit par Gitelman. Rideau.

## LE FORMIDABLE ESSOR DE LA PHARMACOLOGIE

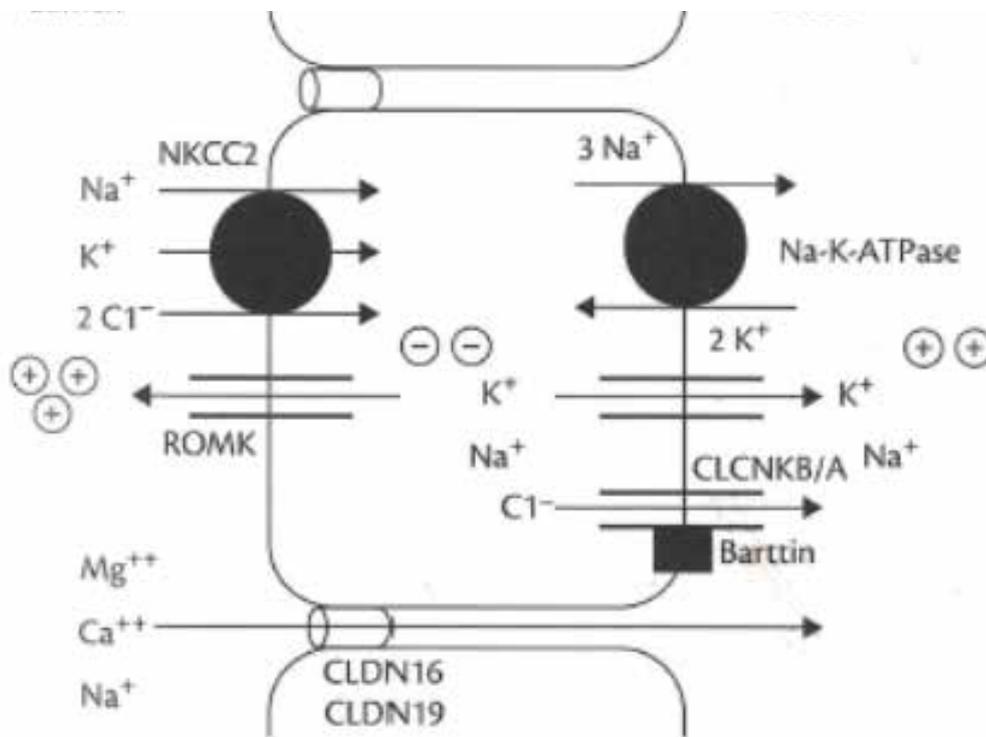
L'insuffisant rénal qui s'injecte de l'érythropoïétine (la fameuse EPO), l'hypertendu qui prend chaque matin un comprimé combinant un diurétique et un (voire deux) hypotenseur(s) ou le greffé qui fait renouveler sa prescription d'anti-rejet réalisent-ils qu'aucun de ces médicaments n'existait avant 1950 ? Qu'auparavant, leur médecin se serait contenté de recommander un régime alimentaire, parfois assorti d'une potion de son cru (doctement appelée « prescription magistrale ») ?

Reconnaissons qu'avant l'ère du médicament, la restriction alimentaire en protéines en vue de ralentir la progression de l'insuffisance rénale avait une base rationnelle et qu'il avait été démontré que la restriction

sodée avait pour effet d'abaisser la pression artérielle. Mais c'est aux médicaments issus de la recherche que les patients traités aujourd'hui par les néphrologues doivent une bonne partie de l'amélioration de leur espérance autant que de leur qualité de vie. Un bon demi-siècle de développement de la pharmacopée aura vu advenir diurétiques, hypotenseurs et autres immunosuppresseurs qui ont vraiment changé la donne.

Le bien-fondé d'une réduction de l'apport en protéines chez l'urémique était discuté depuis la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle par plusieurs ténors que nous avons déjà croisés dans la troisième partie (11). Sur base de leur expérience clinique, L Beale puis F Volhard recommandent déjà un régime pauvre en protéines afin d'abaisser le taux d'urée et d'améliorer les symptômes associés à l'urémie. Fin des années 1950, les manipulations diététiques effectuées au laboratoire dans la néphrite expérimentale de Masugi renforcent leur conviction : les animaux recevant une alimentation contenant 40% de protéines ont une progression bien plus rapide de l'insuffisance rénale que ceux dont le régime ne comporte que 5% de protéines (11). Mais les cliniciens réalisent à quel point ce régime est difficile à suivre par leurs patients. Et les nutritionnistes attirent leur attention sur les risques de carences et de malnutrition associés à une restriction sévère en protéines. Les très influents John Peters et Donald Van Slyke sont des plus sceptiques quant à la pertinence du régime hypoprotéique... Comme

Figure 4.



Cellule de la partie épaisse de l'anse ascendante de Henle, avec la représentation des transporteurs et canaux opérant le transfert complexe des électrolytes aux pôles luminal et basocellulaire. Les mutations affectant les gènes de NKCC2, ROMK, CLCNKB et de Barttin rendent compte des variétés 1, 2, 3 et 4 du syndrome de Bartter, respectivement (Bockenhauer D and Kleta R. Approach to the patient with salt-wasting tubulopathies. In : Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 4th ed. Oxford University Press 2016).

bien souvent dans le mouvement pendulaire de la valeur d'une thérapeutique nouvelle, *in medio stat virtus* : John Merrill (1917-1984) (considéré comme le père de la néphrologie clinique américaine ; nous en reparlerons à propos des traitements de suppléance) estime qu'une restriction modérée en protéines (0,6 g prot./kg) a le mérite d'atténuer la symptomatologie tout en évitant les carences et moyennant un apport calorique suffisant. Un peu plus tard, avec l'entrée en scène des médicaments inhibant le système rénine-angiotensine (voir plus bas) la restriction protéique ne fera plus que de la figuration.

Une autre mesure diététique faisant consensus au début du XX<sup>ème</sup> siècle est la restriction sodée en cas d'hypertension artérielle et/ou d'œdèmes. L'évidence est là : la soustraction du liquide extra-cellulaire qu'entraîne cette restriction fait bien baisser la pression artérielle. Mais sans arriver, loin de là, à la normaliser quand l'hypertension est sévère. Or, en 1950, l'accident vasculaire cérébral et l'insuffisance cardiaque continuent à faire des ravages. L'histoire se souvient de l'AVC fatal du Président Roosevelt 2 mois après la conférence de Yalta (durant laquelle sa pression artérielle avait été mesurée à 220/120...). Les seuls médicaments susceptibles d'avoir un effet hypotenseur étaient alors quelques substances ayant un pouvoir diurétique : les dérivés mercuriels, connus depuis Paracelse, passablement toxiques, les diurétiques osmotiques et un nouveau venu, l'acétazolamide : leur effet hypotenseur s'avérait cependant modeste (12). Une nouvelle piste est défrichée entre les deux guerres avec la démonstration que la sympathectomie a un puissant effet hypotenseur. Plusieurs médicaments ganglioplégiques (réalisant en quelque sorte une sympathectomie chimique) sont testés après la deuxième guerre. Ils s'avèrent efficaces mais sont très mal supportés... Arrive alors en 1949 le premier hypotenseur agissant comme vasodilatateur artériolaire direct, l'hydralazine - le seul de cette époque qui ait traversé l'épreuve du temps.

La grande innovation sera la découverte du premier diurétique thiazide en 1957. Nouveauté pour les cliniciens : il s'avère aussi efficace qu'un régime désodé strict tout en étant bien plus acceptable ; il est en outre bien toléré et il renforce l'effet hypotenseur des vasodilatateurs. Innovation aussi quant à sa conception : c'est un des premiers médicaments issus d'une recherche pharmacologiquement ciblée. On savait qu'une variété de sulfamide, utilisée depuis le début du XX<sup>ème</sup> siècle pour ses vertus antibactériennes, avait un faible pouvoir diurétique. Par modifications successives de sa formule chimique, Karl H Beyer (1914-1996) réussit à synthétiser un premier dérivé, -le chlorothiazide-, qui, combinant l'activité de l'acétazolamide et des diurétiques mercuriels, entraîne une excrétion de 5 à 10% de la charge filtrée en sodium et en chlore (14). On découvrira bien plus tard que les diurétiques thiazides inhibent un transporteur  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  dont la mutation rend compte du syndrome de Gitelman (fig 3). La chlorthalidone et l'indapamide que nous utilisons toujours sont les héritiers du chlorothiazide (14).

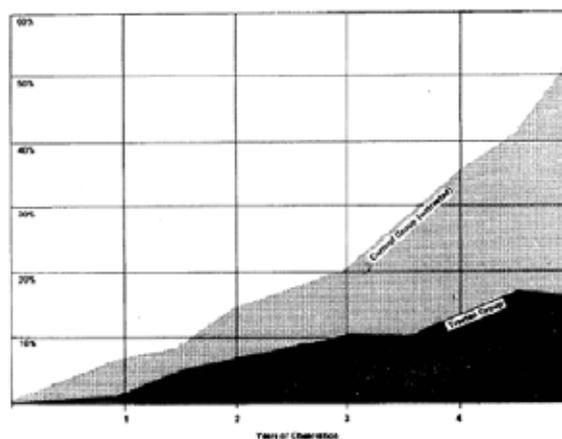
A la même époque, la recherche sur les minéralocorticoïdes conduit à la mise au point d'un inhibiteur de l'aldostérone, -la spironolactone-, qui échange au niveau du tube

collecteur une (faible) excrétion sodée contre du potassium (fig 3). Viendra ensuite l'amiloride qui agit directement sur le même transporteur sodique (fig 3).

Deux autres classes d'anti-hypertenseurs voient le jour au début des années 1960 : les hypotenseurs centraux avec la méthyl-dopa (toujours d'actualité) et les bloqueurs des récepteurs  $\beta$  de l'adrénaline avec le propranolol qui vaudra à son découvreur, James Black (1924-2010) le Prix Nobel de Médecine en 1988.

En dépit de l'élargissement de la gamme d'hypotenseurs et de l'amélioration continue de leur profil efficacité-tolérance, nombre de praticiens des années 1960 ne sont pas convaincus du bien-fondé de ce traitement... Jusqu'à ce que soit publié en 1967 le premier essai de la Veterans Administration démontrant que le traitement de l'hypertension sévère réduit drastiquement le risque de complications cardiovasculaires à 5 ans (fig 5) ! Le

Figure 5.



Incidence à 5 ans de la morbidité cardio-vasculaire dans le groupe traité (18%) contre le groupe placebo (55%) dans l'essai de la Veterans Administration conduit chez des patients ayant une pression artérielle diastolique de 95-109 mmHg (13)

scepticisme n'est désormais plus de mise. L'arsenal thérapeutique va encore s'enrichir de deux nouvelles armes, parmi lesquelles le furosemide (fig 3) et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

Avec le furosemide, diurétique agissant cette fois au niveau de l'anse de Henle la natriurèse est nettement plus abondante qu'avec les thiazides. Ce puissant diurétique a gardé toute sa place dans notre pratique.

Bien après l'identification de la rénine (voir plus haut) Léonard T. Skeggs (1918-2002) identifie le substrat de cette dernière, puis le décapeptide qui en résulte et enfin l'enzyme qui le convertit ensuite en octapeptide : le schéma du désormais célèbre système rénine-angiotensine est ainsi complété, son rôle majeur dans le maintien de la pression artérielle est précisé et la recherche

de médicaments visant à l'inhiber est enclenchée : et voici venir, d'abord les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, puis les antagonistes du récepteur de l'octapeptide (ou sartan). Outre leur puissant effet hypotenseur systémique, ces médicaments révèlent une propriété unique : ils abaissent la pression intraglomérulaire et ils réduisent la protéinurie, ce qui fait d'eux les meilleurs protecteurs de la fonction rénale amoindrie ou défaillante, se substituant avantageusement aux régimes hypoprotéiques !

La profonde métamorphose de la pharmacopée touche d'autres domaines dont bénéficie la néphrologie. La mise au point au début des années 1950 de la prednisone, un dérivé de la cortisone dotée d'une puissante activité anti-inflammatoire et immunodépressive, trouve une de ses premières applications en transplantation rénale (voir plus loin) ainsi que dans plusieurs pathologies auto-immunitaires affectant le rein. Puis arrivent les immunosuppresseurs proprement dits, avec comme têtes de pont, la cyclophosphamide et l'azathioprine. C'est aussi en transplantation rénale que sera utilisé le premier anticorps monoclonal, dirigé en l'occurrence contre les lymphocytes T.

La pharmacologie vient aussi au secours de deux hormones produites par le rein dont les dialysés restaient démunis : la vitamine D et l'érythropoïétine ou EPO. Premier médicament issu de la technique de l'ADN recombinant (insertion du gène d'intérêt dans un ADN bactérien) l'EPO est la molécule phare du génie génétique naissant des années 1980. Là encore, la néphrologie était aux avant-postes.

## L'INVENTION DE L'HÉMODIALYSE

Trois millions de personnes vivent aujourd'hui dans le monde grâce à la dialyse (les 3/4 en hémodialyse, les autres en dialyse péritonéale). Presque banalisée dans nos pays, l'hémodialyse ne date pourtant que d'une bonne cinquantaine d'années.

C'est en 1945 que, pour la première fois, une vie est sauvée par l'hémodialyse. Une quinzaine d'années plus tard, à la faveur de multiples améliorations techniques, le traitement devient efficace, sûr et praticable au long cours.

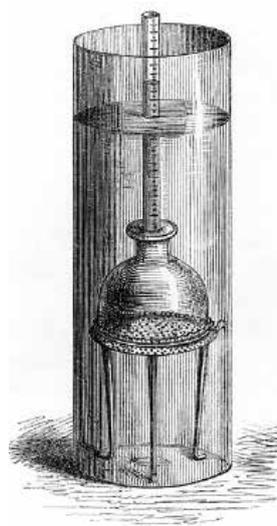
Le principe de la dialyse repose sur les transferts d'eau et de solutés entre le sang du patient d'une part, et une solution (le « dialysat ») – de composition proche de celle du plasma normal –, d'autre part à travers une membrane semi-perméable. Chez un patient urémique, cet échange permet la soustraction d'eau, l'extraction des produits de déchet du métabolisme ainsi que l'ajustement de la concentration en électrolytes du plasma à celle du dialysat. L'hémodialyse, ou dialyse extra-corporelle, utilise une membrane artificielle, tandis que la dialyse péritonéale (traitée à la section suivante), ou dialyse intra-corporelle tire parti de la membrane péritonéale du patient.

La paternité du concept revient comme nous allons le voir à Thomas Graham. Puis viennent les inventeurs des premiers appareils qu'on appelle aussitôt des « reins artificiels » ; ils sont testés chez l'animal de laboratoire par John Abel puis prudemment essayés chez l'homme par

Georg Haas dès 1924. L'après-guerre voit les premières applications cliniques de la technique, inaugurant une période qu'on pourrait appeler les 20 glorieuses de l'hémodialyse. Comme nous allons le voir, elles auront convoqué chez les protagonistes, non seulement une créativité exceptionnelle et une large ouverture à d'autres disciplines, mais aussi une ténacité et une résilience peu communes.

Les prémices du concept remontent au 18<sup>ème</sup> siècle (15). L'abbé Jean-Antoine Nollet (1700-1770), le plus brillant physicien de son temps, est le premier à rapporter la « curieuse propriété » d'une vessie de porc ou d'un parchemin végétal séparant de l'eau pure d'un côté et une solution alcoolique de l'autre : il observe que le niveau de cette dernière se met à augmenter... L'explication est fournie 80 ans plus tard par le médecin Henri Dutrochet (1776-1847) qui décrit parfaitement le phénomène observé par l'abbé. Il lui donne un nom : l'osmose (du grec *osmos* : force) ; il distingue deux mouvements, l'un rapide, l'exosmose qui est celui de l'eau vers la solution alcoolique et l'autre, plus lent, qui est celui des solutés en sens inverse. Il prédit que cette force doit gouverner nombre de transferts à travers les parois cellulaires. De l'autre côté de la Manche et une génération plus tard, le chimiste Thomas Graham (1805-1869), Ecossais travaillant à Londres, reproduit les expériences de Dutrochet et construit un osmomètre (fig 6). Il considère la pression osmotique comme « la transformation d'une attraction chimique en une force mécanique ». Sa contribution la plus intéressante pour nous, datant de 1861, s'intitule « la diffusion des liquides appliquée à l'analyse » : il montre

Figure 6.

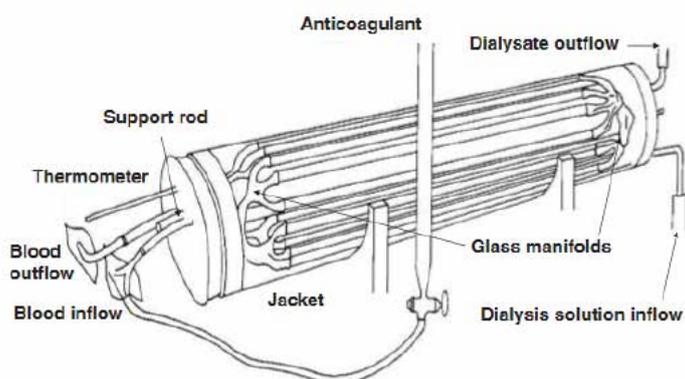


L'osmomètre de T. Graham. Le récipient en forme de cloche est rempli de la solution à tester. Il est fermé par une membrane semi-perméable posée sur une plaque métallique perforée. Il est immergé dans un cylindre rempli d'eau. Le transfert d'eau dans la cloche fait monter le niveau dans le tube gradué surmontant la cloche, au prorata de la « force osmotique » ainsi quantifiée (16).

que la propriété d'une membrane semi-perméable est de laisser passer des substances de petite taille, que l'on peut purifier par cristallisation (les « cristoïdes ») et de retenir les composés plus volumineux, non cristallisables (les « colloïdes », par analogie avec la colle) tels que l'amidon ou l'albumine. « Je propose, déclare-t-il devant la Royal Society, le terme de « dialyse » (littéralement : délier/séparer) pour nommer cette méthode ». Et voilà comment on passe à la postérité... (16).

Outre Atlantique et un demi-siècle plus tard, un physiologiste d'origine allemande, John Abel (1859-1938), a l'idée d'utiliser la méthode de T. Graham pour purifier du sang vicié, *ex vivo*, en recourant à une circulation extra-corporelle. Celle-ci est rendue possible par la découverte en 1884 d'une substance anticoagulante sécrétée par la sangsue (*Hirudo medicinalis*), l'hirudine. La membrane semi-perméable qui a alors cours est le collodion (nitrocellulose conservée dans un mélange éther-alcool) (17). Pour mener à bien son projet, J. Abel peut compter sur un physiologiste et un biochimiste qui ont en prime un vrai talent d'ingénieur : le trio fabrique en 1913 une petite merveille que les journalistes du London Times s'empressent d'appeler un « rein artificiel », quand bien même la démonstration de J. Abel a consisté à mettre en évidence la capacité de l'appareil à débarrasser le sang d'un chien d'un toxique exogène (15). Mais l'extrapolation était prophétique, on en convient. Le lecteur néphrologue ne manquera pas d'être épaté par la ressemblance du prototype d'Abel avec les dialyseurs à fibres creuses que nous utilisons aujourd'hui ! (fig. 7).

Figure 7.



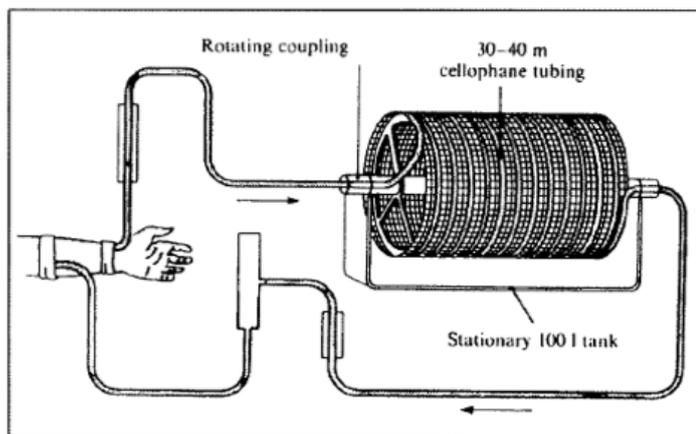
Dialyseur de J. Abel. Le sang artificiel anticoagulé avec de l'hirudine se distribue dans les tubes de collodion d'un diamètre de 6 à 8 mm et d'une longueur de 40 cm. L'échange s'effectue à travers la membrane avec le liquide de dialyse (du sérum salé) qui baigne le cylindre de verre. Le sang est restitué dans la veine de l'animal. La pression artérielle sert de pompe naturelle au circuit (17)

Un autre Allemand, le médecin Georg Haas (1886-1971) qui s'est formé comme J. Abel à la Mecque des techniques de perfusion qu'est alors Strasbourg, est crédité de la première application du rein artificiel d'Abel à un humain en 1924. Pour avoir accès au sang du patient, il canule l'artère radiale et la veine cubitale. La séance ne dure que 15 minutes. Chez les quelques patients suivants, les séances passent à 30 minutes mais la toxicité de l'hirudine et la difficulté de préparation et de stérilisation du collodion le font renoncer. Ces deux problèmes vont heureusement être résolus peu après.

Le plus sérieux concernait l'hirudine car elle est mal tolérée et peu stable. Des chercheurs américains travaillant sur la coagulation découvrent une autre substance, d'origine humaine, s'avérant aussi anticoagulante que l'hirudine sans avoir ses inconvénients ; comme elle est isolée initialement du foie, ils l'appellent héparine... Elle se substitue rapidement à l'hirudine. G. Haas l'utilise chez trois patients et, en allongeant les séances, il montre que la dialyse réduit clairement le taux sanguin d'urée. Mais il est rapidement la cible de critiques (que nous qualifierions aujourd'hui d'ordre éthique) notamment du chef (dans tous les sens du terme) de F. Volhard et il est contraint d'abandonner définitivement ses tentatives. L'autre progrès qui vient au secours de ses successeurs est l'invention d'une membrane semi-perméable bien plus pratique que le collodion, à savoir l'acétate de cellulose ou cellophane. Comme elle vient d'être adoptée par les industriels de l'emballage, il suffit de s'adresser à un fabricant de saucisses pour en disposer ! Un élève de J. Abel, William Talhimer (1886-1961) met ces deux progrès à profit pour développer à Chicago un programme de dialyse expérimentale chez les chiens urémiques. Les séances peuvent maintenant durer 3 à 5 heures (18). Encore une vingtaine d'années de mise au point et l'hémodialyse va faire son entrée en clinique avec trois locomotives : Willem Kolff en Hollande, Gordon Murray à Toronto et Nils Alwall en Suède.

« Talhimer avait recommandé l'utilisation de la cellophane et de l'héparine... J'avais les deux... Il ne me restait plus qu'à construire un dialyseur cliniquement utilisable »... Toute la modestie du géant que fut Willem Kolff (1911-2009) est dans cette phrase. Chargé, en pleine guerre, d'organiser une banque de sang dans la Hollande occupée, Kolff voit mourir de jeunes hommes d'insuffisance rénale aigüe. Innovateur né et bricoleur génial, il se lance dans la fabrication d'un rein artificiel. Il a l'idée d'enrouler un tube de cellophane de 30 mètres de long autour d'un tambour récupéré de la carcasse d'un Messerschmitt abattu. La partie inférieure est immergée dans un bain de dialyse, la rotation du cylindre étalant le film de sang sur la membrane (fig. 8). Malgré un effet clair sur l'épuration de l'urée, les 15 premiers patients ne survivent pas... La première patiente qui doit sa vie à la dialyse est traitée en 1945 pour une insuffisance rénale aigüe sévère sur sepsis : comateuse, elle se réveille à la onzième heure de dialyse et va aller de mieux en mieux jusqu'à la reprise de diurèse alors qu'elle était sur le point de mourir lors de la connexion. Et les succès vont s'enchaîner. Désireux de disséminer sa technique, W. Kolff rapporte tous les détails

Figure 8.



Le rein artificiel construit par Willem Kolff. Le tambour rotatif recouvert d'un tube de cellophane est à moitié immergé dans un bain de dialyse (16)

de son expérience dans un livre de 200 pages qu'il publie dès 1946 et il construit promptement cinq appareils semblables qu'il offre à des centres étrangers.

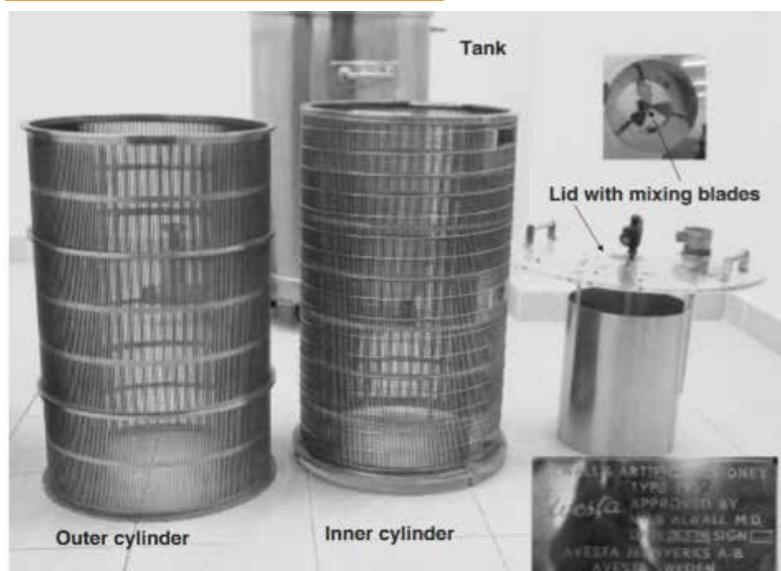
Un peu plus tard, un chirurgien canadien, Gordon Murray (1894-1976), (19) propose une variante de la machine de Kolff : il choisit d'accéder à la circulation du patient par un cathéter fémoral et il propulse le sang par une ingénieuse pompe-seringue. Il obtient lui aussi une épuration significative de l'urée.

Un système encore différent est construit peu après par Nils Alwall (1906-1986). Le cylindre recouvert de cellophane est devenu vertical et immobile et c'est le dialysat (qu'on remplace toutes les deux heures) qui circule autour de la membrane (fig. 9). Autre innovation : le dialysat provient d'un réservoir surélevé, ce qui permet d'utiliser

la pression hydrostatique pour obtenir, par ultrafiltration, la soustraction d'eau qui est un des objectifs du traitement chez l'insuffisant rénal en hypervolémie.

Déception pour ces pionniers : l'accueil que leurs inventions reçoivent chez leurs pairs est pour le moins mitigé. Un des seuls patrons à croire à l'avenir du rein artificiel est John Merrill à Boston : il adopte et perfectionne le système de Kolff, qui devient le rein Kolff-Brigham. Chez les autres pontes de l'époque, que ce soit en Europe ou aux USA, on condamne le traitement, jugé bien trop hasardeux. Il s'y ajoute un dédain certain pour ce qui n'est pas vraiment de la Science... (20). Mais les pionniers sont obstinés et ils sont convaincus d'être sur la bonne voie. Ils travaillent à l'amélioration de la performance et de la tolérance de la dialyse. L'idée leur vient d'augmenter la surface d'échange en aplatissant la cellophane et en faisant circuler le sang entre deux feuilles de la membrane. On réduit du même coup la résistance interne du circuit et on diminue également le volume de sang qu'il faut y introduire à la connexion. C'est l'avènement d'un nouveau modèle : le rein dit à plaques (fig 10). Plusieurs exemplaires sont mis au point de chaque côté de l'Atlantique. Le plus populaire est celui d'un urologue norvégien, Frederik Kiil (1921-2015) : il superpose quatre compartiments d'échange entre cinq plaques et utilise en outre une nouvelle membrane, encore plus perméable : la cuprophane. Plusieurs firmes pharmaceutiques perçoivent l'intérêt de fabriquer les deux types de dialyseur, les bobines de type Alwall et les plaques. Plus tard, viendront les capillaires (ou fibres creuses) qui ne sont que la version miniaturisée du prototype d'Abel (avec une surface d'échange considérablement amplifiée). Il restait encore une difficulté de taille pour envisager la dialyse au long cours : l'accès au courant sanguin car les ponctions répétées des veines périphériques à chaque séance finissaient par les rendre l'une après l'autre inutilisables... Dès 1949, Alwall avait bien pensé à placer un connecteur à demeure entre une artère et une veine mais il avait rencontré trop de complications avec les matériaux de l'époque.

Figure 9.



Le rein artificiel construit par Nils Alwall. Le cylindre interne, recouvert de cellophane, est fixe et entièrement immergé dans un bain de dialyse que des pales font circuler autour de lui (17)

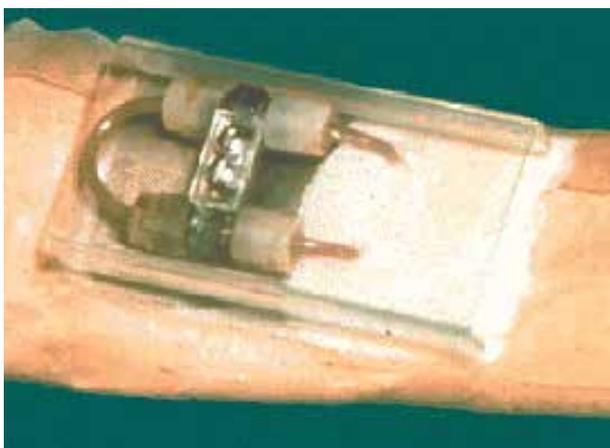
Figure 10.



Version du rein de Kiil à 3 plaques (2 compartiments sanguins, 4 feuilles de cuprophane) dont la surface a encore été agrandie par l'interposition de petites pyramides (modèle « multipoint » Meltec) (17)

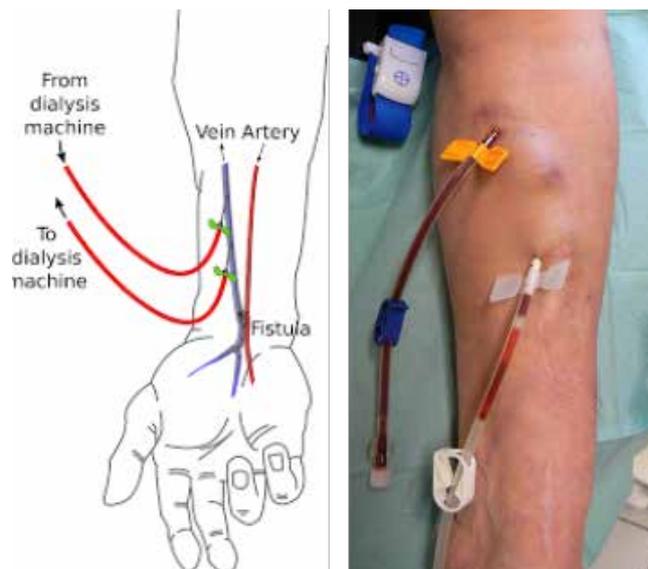
En 1960, Belding Scribner (1921-2003), mène un programme de recherche sur la dialyse à Seattle. Il reprend l'idée d'Alwall en utilisant un nouveau polymère qui connaît depuis peu un usage médical : le téflon. Il a l'avantage d'être chimiquement inerte et anti-adhésif. Les premiers shunts artério-veineux qu'il met en place (21) à l'avant-bras de ses trois premiers patients sont un succès : ils restent perméables entre deux séances, ce qui permet, pour la première fois, de disposer d'un accès permanent au courant sanguin (fig 11). A l'usage, ces shunts finissent cependant trop souvent par se thromboser. Nouveau progrès six ans plus tard à New-York : James Cimino (1928-2010) et ses collaborateurs (22) décrivent la technique de mise en place de la fistule artério-veineuse (fig 12).

Figure 11.



Shunt artério-veineux de Scribner. Il est constitué de canules de téflon insérées dans l'artère et la veine et prolongées par un tube en silastic : il est ouvert pour la connexion au dialyseur et refermé après la séance (21)

Figure 12.



Fistule artério-veineuse. En abouchant chirurgicalement à l'artère radiale une veine de l'avant-bras, celle-ci se dilate en quelques semaines sous l'effet de la pression artérielle. Elle peut alors être ponctionnée à chaque séance avec deux aiguilles de gros calibre qui assurent un bon débit dans le dialyseur

Elle est toujours l'accès vasculaire de choix aujourd'hui. L'ingéniosité de Scribner ne s'arrête pas là : c'est encore lui qui construit en 1963 un distributeur central de liquide de dialyse alimentant quatre postes -c'est la première « unité de dialyse »- et l'année suivante, une version individuelle autorisant le traitement à domicile.

A la fin des années 1960, le rein artificiel a conquis de haute lutte sa place en médecine. Il va se répandre à travers le monde, avec, chemin faisant, des membranes encore plus performantes et des progrès continus dans les appareils de surveillance de la séance. Mais les néphrologues découvrent aussi avec le temps des complications propres à l'hémodialyse au long cours. Bien décrites par Charles van Ypersele (1933) à Bruxelles, les plus redoutables sont l'encéphalopathie aluminique (intoxication par l'aluminium provenant de l'eau de distribution et /ou des médicaments à base d'aluminium communément prescrits aux dialysés comme chélateur du phosphore) et une maladie ostéo-articulaire inédite, l'amylose dite depuis lors du dialysé, due au dépôt dans la synoviale d'une protéine (la bêta-2-microglobuline) qui n'est pas filtrée par la membrane de dialyse.

Mais au total, personne ne conteste aujourd'hui que la dialyse est un des plus beaux fleurons de l'histoire de la néphrologie !

## LE DÉVELOPPEMENT DE LA DIALYSE PÉRITONÉALE

Il faut attendre les années 1960 pour que la dialyse péritonéale (DP) soit proposée comme une modalité de suppléance de l'insuffisance rénale chronique (IRC) soutenant la comparaison avec l'hémodialyse (HD). La découverte de la dialysance de la membrane péritonéale et de sa capacité d'épuration remontent cependant à bien plus longtemps.

Dans la foulée des expériences de Thomas Graham, il avait en effet été établi que, parmi 15 membranes semi-perméables testées, artificielles et naturelles, le péritoine remportait la palme de l'efficacité (mais s'inclinait devant le collodion utilisé en HD sur le plan pratique) (15). E.H. Starling, que nous avons déjà croisé aux prémices de la physiologie, montre dès 1894 qu'il existe un passage bidirectionnel des molécules à travers le péritoine et que le mouvement de l'eau transite par les vaisseaux de cette membrane (23). On découvre un peu plus tard que l'urée traverse aisément le péritoine, que même les protéines peuvent la franchir et que le transfert des solutés est régi, tout simplement, par leur gradient de concentration.

C'est un Allemand, Georg Ganter (1855-1940) qui est crédité de la première utilisation de la DP chez l'homme (24). Durant son assistantat, il note qu'après avoir remplacé le transsudat pleural d'un patient urémique en anasarque par une solution physiologique, son état clinique s'améliore pour un temps. Il teste ensuite cette technique chez des animaux urémiques, en utilisant leur cavité péritonéale ; en réitérant les infusions de liquide physiologique et il apporte la démonstration que cette manœuvre abaisse le taux d'urée dans le sang. Le moment lui semble alors venu de passer à l'homme : en 1923, il instille 1,5L de solution physiologique dans la cavité péritonéale d'une patiente souffrant d'insuffisance rénale et observe bien l'effet attendu sur le taux d'urée. Malheureusement pour lui, sa carrière va être brisée par les nazis, qui ne lui pardonnent pas sa compassion pour les Juifs d'Allemagne (24).

Entre 1924 et 1960, plusieurs groupes, tant aux Etats-Unis qu'en Europe (notamment dans l'entourage de Kolff) apportent des modifications au cathéter de DP et à la composition du liquide de dialyse. Citons trois de ces contributions : Arthur Grollman (1901-1980) a l'idée de percer de petits orifices à l'extrémité distale du cathéter afin de faciliter la vidange de la cavité ; Morton H. Maxwell (1924) a le mérite de simplifier la technique (infusion de 2 litres, temps d'échange de 30 minutes, drainage par la même voie et ainsi de suite jusqu'à la normalisation des paramètres sanguins) et donc de la populariser ; enfin, l'équipe du Naval Hospital de San Francisco parvient en 1956 à maintenir une patiente en DP durant 6 mois avec le même cathéter. A l'heure où l'HD chronique va prendre son envol, un cap paraît dès lors franchi pour la DP : elle est bien une alternative à l'HD, et qui plus est, est moins complexe et moins coûteuse.

Ces derniers arguments seront déterminants dans le soutien institutionnel ou privé que reçoivent les cliniciens-chercheurs, pour la plupart nord-américains, qui vont, au cours des années 1970, donner à la DP son statut actuel de thérapie de suppléance de l'IRC à part entière. Les principaux acteurs de ces progrès ont pour nom Fred Boen, Henry Tenkhoff, Norman Lasker, le duo Jack Moncrief – Robert Popovich et Dimitrios Oreopoulos.

Indonésien d'origine, Fred ST Boen (1927-2017) fait sa thèse à Amsterdam sur les facteurs déterminant l'efficacité de la DP. Belding Scribner l'invite à poursuivre ses recherches auprès de lui à Seattle. Il y développe en 1964 un remarquable système de DP automatisée, destiné au domicile (fig 13). L'encombrement du réservoir de 40L et surtout la fréquence des péritonites (qui lui fait opter pour l'enlèvement du cathéter après chaque séance hebdomadaire de 24h) freinent pourtant son succès. Ces deux difficultés sont brillamment surmontées par son collègue à l'Université de Washington Henry Tenkhoff (1930-2017) (25). Tenkhoff ne s'encombre plus du réservoir : il utilise l'eau courante qui, après purification dans un système d'osmose inverse, est mélangée à un concentrat. Il améliore en outre l'automatisation des échanges. Enfin et peut être surtout, s'inspirant du shunt artério-veineux mis au point dans son groupe et perfectionné à Vancouver, il a recours à un cathéter à demeure, en silicone. Il en teste méticuleusement la longueur idéale (en particulier

Figure 13.



Machine de DP automatisée mise au point par Fred Boen (à noter le réservoir de 40L)

le segment sous-cutané) ainsi que la forme (droite ou en queue de cochon) et il l'équipe astucieusement de deux manchons en dacron qui en assurent l'arrimage cutané et l'étanchéité. Résultat : « A bacteriologically safe peritoneal access device » qu'il publie en 1968. Il fait aussi breveter un trocard d'insertion. Généreux, il en fait reverser les dividendes à la recherche en DP. Son cathéter (fig 14) reste aujourd'hui la référence en la matière (25).

Figure 14.



Cathéter de DP conçu par H Tenkhoff (à noter l'interposition de deux manchons en dacron (25))

Norman Lasker (1927-2011) va, avec l'aide d'un médecin privé, perfectionner le système de DP tout en le simplifiant (automatisation plus grande des échanges et utilisation de sacs plastiques de dialysat de 2L). Son « cycleur », décrit en 1970, facilite grandement la réalisation de la DP au domicile. Jack Moncrief (1937) met lui aussi sur pied un programme de DP au Texas. Avec la collaboration d'un ingénieur, Robert Popovich (1939-2012), il étudie méthodiquement la cinétique des échanges de longue durée. Leurs recherches les amènent à proposer un schéma de 5 échanges quotidiens en continu (le liquide

restant dans l'abdomen entre deux changements de poche) qui assurent une épuration et une soustraction d'eau optimales : leur méthode est publiée sous le nom désormais consacré de Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire ou DPCA.

Néphrologue grec formé en Irlande et arrivé à Toronto en 1969, Dimitrios Oreopoulos (1936-2012) y prend d'emblée en charge quelques patients en DP. Séduit par les succès engrangés par Tenkhoff et Lasker, à qui il a rendu visite, Oreopoulos devient un zéléateur de la DP. Dès 1975, il traite près de 100 patients, devenant *de facto* le leader mondial de cette modalité thérapeutique. Comme Henry Tenkhoff, il n'aura de cesse d'en améliorer pas à pas la technique, notamment en matière de prévention de la péritonite. Ces deux pionniers illustrent parfaitement l'adage bien connu disant que c'est souvent la somme des petits détails qui fait la différence. Il lance par ailleurs la revue *Human Medicine*, tout un programme pour cet héritier d'Hippocrate, ardent défenseur d'une médecine holistique (26).

Après la DPCA viendra la DPA (pour Dialyse Péritonéale Automatisée) où un cycleur automatique prend complètement en charge les échanges, qui peuvent dès lors se dérouler durant la nuit (fig 15). Avec l'expérience, la DP au long cours va aussi révéler sa limite principale : la perte progressive des qualités d'épuration de la membrane, qui en réduit dès lors l'efficacité. Quoiqu'il en soit, 50 ans de progrès auront permis à la DP (sous forme de DPCA ou de DPA) d'être aujourd'hui présentée sur un pied d'égalité avec l'HD chez nos patients arrivant en IRC.

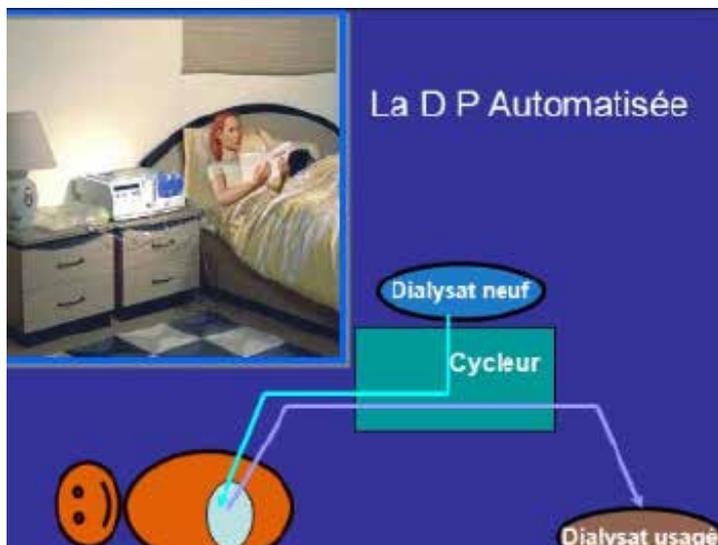
## L'ÉPOPÉE DE LA TRANSPLANTATION RÉNALE

Prolonger la vie d'un individu en lui greffant un organe prélevé sur un de ses semblables : ce rêve venu de la nuit des temps est devenu réalité au cours de la deuxième moitié du XXème siècle. Et c'est par le rein qu'a commencé cette extraordinaire aventure médicale. Elle s'enracine

Figure 15.



Cycleur de dialyse péritonéale automatisée



comme on va le voir dans une terre fertilisée d'abord par des naturalistes, des biologistes et des physiologistes et ensuite par des immunologistes, des chirurgiens et des cliniciens.

Tout commence avec les jardiniers de l'Antiquité qui découvrent la greffe végétale. Bien étudié par Pline le Jeune, le procédé suscite déjà l'enthousiasme de Virgile quand il décrit « les platanes porteurs de pommes et les frênes à fleurs de poiriers ». Le terme de *greife*, devenu greffe, vient d'ailleurs du latin *graphium* qui désigne le stylet avec lequel était pratiquée l'opération ; il s'applique ensuite, par extension, à l'intervention elle-même qui aboutit à la « pousse d'un fragment de plante insérée dans un autre végétal » (27). La greffe animale ne fait son entrée qu'au XVIII<sup>ème</sup> siècle. Zoologiste devenu spécialiste de l'hydre d'eau douce, le Genevois Abraham Trembley (1710-1784) est le premier à montrer que deux fragments d'hydre « mis en contact, peuvent se toucher, s'attacher et se réunir aussi facilement que le font ceux des plantes » (27). Notons que les zoologistes répétant ces expériences remarqueront très tôt que, comme dans le règne végétal, il existe des incompatibilités entre hydres de couleur différente, les amenant à distinguer des greffes « légitimes » et des greffes « illégitimes ».

Le siècle suivant voit trois avancées, certes encore modestes, sur le long chemin menant à la transplantation d'organes : la réalisation des greffes de peau, la démonstration de la survie possible d'un organe en dehors du corps et l'ébauche d'une immunologie de la greffe.

Facile à exécuter et aisée à surveiller, la greffe de peau est inaugurée chez l'homme en 1862 par le chirurgien genevois Jacques-Louis Reverdin (1842-1928) : il propose d'y recourir pour hâter la guérison de plaies atones. Comme chez l'animal, la réussite n'est toutefois au rendez-vous que si la peau provient du patient lui-même. De leur côté, les physiologistes mettent au point une pompe dotée d'un oxygénateur qui permet de perfuser et de conserver un organe *ex vivo* ; ils parviennent ensuite à remplacer le sang par une solution dite de Locke-Ringer, mimant la composition du sérum physiologique. Enfin, l'acceptation des autogreffes et le rejet des homogreffes (ou allogreffes, les deux mots désignant une greffe provenant d'un autre individu de la même espèce) ainsi que des hétérogreffes (ou xélogreffes, provenant d'un individu d'une autre espèce) commencent à être comprises avec les premiers pas de l'immunologie tissulaire dont il a été question plus haut (27).

De la première moitié du XX<sup>ème</sup> siècle, on retiendra la mise au point des techniques chirurgicales autorisant la transplantation d'un organe vascularisé et l'échec, prévisible, des premières tentatives d'homogreffe humaine. C'est à l'école lyonnaise et à Alexis Carrel (1875-1944) en particulier que nous devons l'invention des anastomoses vasculaires. Carrel énonce les deux facteurs essentiels au succès de ce geste : la minutie des sutures et l'asepsie rigoureuse. C'est le rein qui est d'emblée l'organe préféré des expérimentateurs, et ce pour plusieurs raisons : sa dualité - le rein restant pouvant assurer le cas

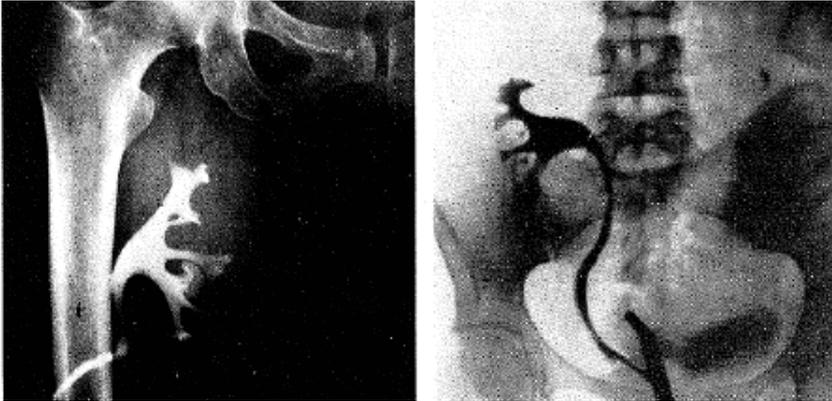
échéant la survie de l'animal - le calibre assez large du pédicule vasculaire et enfin le contrôle aisé de la fonction de la greffe par l'écoulement des urines. Appelé à diriger le département de chirurgie expérimentale du Rockefeller à New-York, Carrel y réussit, en 1908, chez une chienne, une auto-transplantation qui fonctionnera durant plus de 2 ans. En rapportant cette observation en 1911, il conclut que « la greffe d'un organe est devenue une réalité ». Ses travaux seront couronnés par le Prix Nobel l'année suivante.

La technique de réimplantation étant maîtrisée, on ne s'étonnera pas que de hardis chirurgiens ne résistent pas à embarquer des patients en urémie terminale dans une greffe de rein comme traitement de la dernière chance. Tant les hétérogreffes (rein de porc, puis de chèvre transplanté dès 1906 au pli du coude) que les homogreffes (la première est une greffe d'un rein de cadavre implanté à la cuisse en 1933) (fig 16) se soldent, comme les greffes de peau, par un échec. Carrel avait pourtant bien mis en garde : « Avant de passer à l'homme, les efforts de recherche doivent se porter sur les méthodes biologiques qui empêcheront les réactions de l'organisme vis-à-vis du tissu étranger » (27)...

Les tentatives reprennent après 1945, avec deux pôles d'activité, Paris et Boston et une décennie décisive, 1950-1960. La technique de réimplantation s'affine et surtout, on assiste à la réussite des premières greffes rénales entre jumeaux univitellins, et puis - et c'est un tournant majeur - des premières greffes entre non-jumeaux.

A Paris, durant le mois de janvier 1951, trois équipes, impliquées depuis plusieurs années dans la greffe expérimentale, tentent chacune une homogreffe de rein de donneur décédé chez l'homme. A leur tête, un brillant urologue, René Küss (1913-2006) (27). Il invente une technique de réimplantation vasculaire qui sera immédiatement - et définitivement - adoptée par tous les chirurgiens de transplantation : il place le rein greffé dans le bassin, en l'anastomosant aux vaisseaux iliaques (fig 16). En revanche, il n'obtient pas une meilleure tolérance de la greffe que ses prédécesseurs : les neuf greffes qu'il effectue en 1951 sont rejetées. Et René Küss d'en tirer la leçon : « dans l'état actuel des connaissances, seuls les jumeaux monozygotes sont susceptibles d'être greffés avec succès ». L'échec de la greffe très médiatisée effectuée l'année d'après à Necker par l'équipe de Jean Hamburger lui donne raison : malgré une semi-identité tissulaire, la greffe rénale reçue de sa mère par Marius Renard - un jeune charpentier venant de subir l'ablation d'un rein unique éclaté lors d'une chute - sera rejetée au 21<sup>ème</sup> jour (28). Et la confirmation ultime de la prédiction de Küss arrive de Boston en 1954. Le chirurgien Joseph Murray (1919-2012) et le néphrologue John Merrill (1917-1984) réalisent en effet avec un succès total la première transplantation, cette fois-ci entre jumeaux monozygotes (leur identité génétique ayant été préalablement vérifiée par des greffes de peau croisées) (fig 17). Le jumeau greffé reprendra une vie normale, et, pour la petite histoire, il épousera son infirmière et ils auront une fille qui deviendra elle-même infirmière de dialyse... Le duo Murray-Merrill

Figure 16.



Pyélographie d'un rein transplanté à la cuisse - avec mise à la peau de l'uretère - par l'équipe de J. Murray à Boston (à gauche) et celle d'un rein transplanté dans le bassin - avec réimplantation de l'uretère dans la vessie - par l'équipe de R. Küss à Paris (à droite), en 1951 (27)

Figure 17.



L'équipe du Brigham de Boston (de gauche à droite : Joseph Murray, John Merrill et Hartwell Harrison) derrière les jumeaux Herrick peu après la greffe historique de 1954

effectuera dans la foulée six autres greffes du même type, tout aussi réussies (29). Le problème restait néanmoins entier pour l'immense majorité des candidats à la greffe n'ayant pas de jumeau : il fallait trouver le moyen de contrer l'inévitable réaction de rejet. C'est ici qu'entrent en scène les immunologistes.

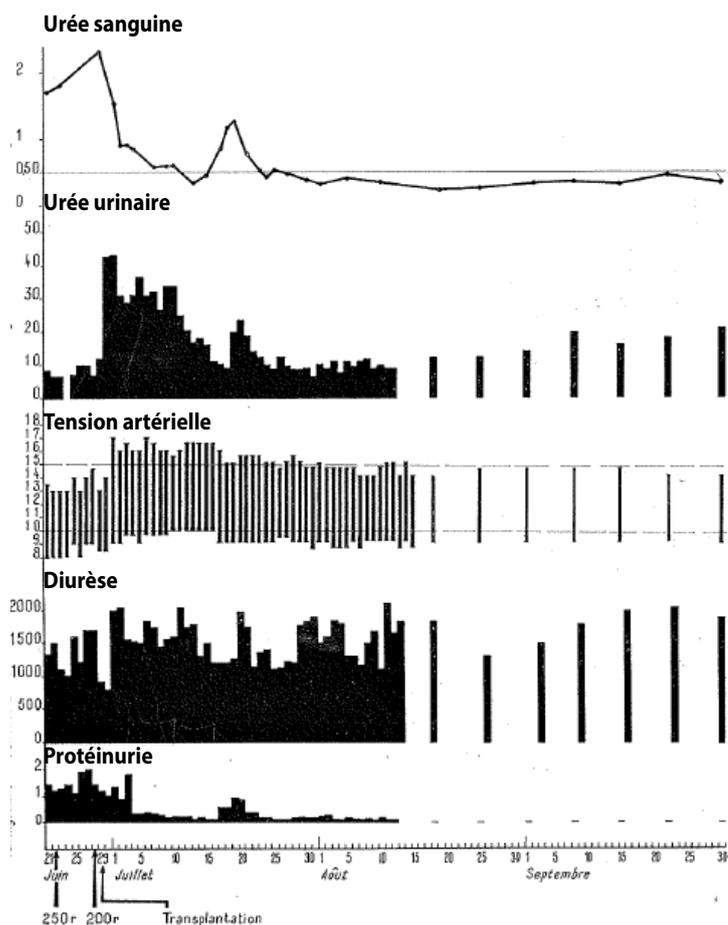
Les recherches en immunologie avaient amené à distinguer deux types d'immunité : l'une véhiculée par les anticorps circulants, dès lors appelée « humorale » et l'autre, découverte plus tard, médiée par les lymphocytes, dès lors appelée « cellulaire ». En 1954, l'école du Royaume Uni, sous la direction de Peter Medawar (1915-1987) établit le rôle majeur de l'immunité cellulaire dans la réaction de

rejet en montrant que chez la souris les lymphocytes sont capables de transférer spécifiquement à un autre animal la réaction immunitaire suscitée par une greffe de peau ou d'un autre tissu, ce que P. Medawar appellera le « transfert adoptif », démonstration dont l'importance lui vaudra le Nobel en 1960. Restait à identifier la cible antigénique reconnue par les lymphocytes de l'homme. Ce sera l'œuvre de Jean Dausset (1916-2009), un hématologue-chercheur que Jean Hamburger a convaincu de s'intéresser à l'immunologie de transplantation : il découvre dans les années 50 le complexe majeur d'histocompatibilité gouvernant la réaction de rejet cellulaire. En collaboration avec d'autres chercheurs, dont Paul Terasaki (1920-2016) aux USA et Jon van Rood (1926-2017) à Leiden, il fournira ensuite une description détaillée de ce que nous appelons aujourd'hui le système HLA (pour *Human Leucocyte Antigens*) auquel se réfèrent le typage leucocytaire qui définit l'histocompatibilité entre donneur et receveur ainsi que le fameux cross-match (test croisant le sérum du receveur et les cellules sanguines du donneur afin de détecter d'éventuels anticorps anti-HLA) préalable à toute greffe. Jean Dausset obtiendra lui aussi le prix Nobel en 1980. Pour tenter de réussir une allogreffe, il fallait donc arriver à paralyser la réaction lymphocytaire.

La première méthode utilisée est l'irradiation totale du receveur à haute dose : les lymphocytes sont ainsi détruits et une greffe de moelle provenant du futur donneur d'organe donne ensuite naissance à de nouvelles lignées hématopoïétiques qui reconnaîtront le greffon comme propre et non comme étranger. Méthode théoriquement idéale, mais cliniquement dangereuse... Loin du succès obtenu chez la souris, les premiers patients ainsi préparés à la greffe aux USA meurent de complications hémorragiques ou infectieuses (29). A Boston comme à Paris, la décision est alors prise, d'une part de recourir à une dose plus faible de radiothérapie, et d'autre part de minimiser l'incompatibilité tissulaire en s'adressant à des jumeaux dizygotes. Sur chacun des deux sites, c'est enfin la réussite, en cette mémorable année 1959 : publié à quelques mois d'intervalle par Jean Hamburger et John Merrill (qui se sont concertés) le succès de la greffe chez

leurs deux jumeaux dizygotes sera consolidé par leur longévité, puisque les receveurs survivront chacun plus de 20 ans (30, 31). A noter que le cap critique du 21<sup>ème</sup> jour, redouté par Jean Hamburger, sera bien une « crise du transplant », spontanément réversible chez le patient de Necker (fig 18) et répondant à un traitement par cortisone chez le patient de Boston. Le travail obstiné de l'équipe de Boston sera honoré par le prix Nobel de 1990, décerné à Joseph Murray.

Figure 18.



Evolution de la greffe effectuée à Necker le 29 juin 1959 entre jumeaux dizygotes ; à noter la normalisation rapide du taux d'urée, sa réascension au 21ème jour (la « crise du transplant ») et sa régression spontanée avec maintien d'une fonction rénale normale à 3 mois (31)

La voie est désormais tracée. En recourant à un protocole similaire d'irradiation et en y ajoutant durant les 3 jours précédant la greffe de la cortisone ainsi qu'un nouveau médicament ayant des propriétés immunosuppressives, la 6-mercaptopurine - dont Roy Calne (1930) vient de démontrer l'efficacité en transplantation expérimentale - René Küss réussit à son tour, dès 1960, quelques greffes provenant de donneurs qui sont cette fois non apparentés (27). Un nouveau pas est donc franchi.

L'utilisation systématique d'azathioprine (un dérivé de la 6-mercaptopurine) et de corticoïdes permet bientôt de se passer de la radiothérapie, décidément trop agressive et les corticoïdes à haute dose s'avèrent le plus souvent capables de juguler les crises de rejet. A la suite de ces pionniers, des programmes de greffe rénale sont lancés un peu partout dans le monde dans les années 60.

Diverses améliorations vont en rendre la réalisation encore plus aisée et plus sûre. Sur le front des immunosuppresseurs, c'est la mise au point d'un sérum anti-lymphocytaire produit par un animal qu'on a immunisé avec des lymphocytes humains, puis la découverte en 1972 d'un nouvel immunosuppresseur, la cyclosporine. S'agissant du prélèvement sur donneur décédé, c'est le nouveau concept du décès, à savoir la mort cérébrale (voir plus loin), qui permettra à Guy Alexandre (1934) d'effectuer en 1963, dans notre institution, le premier prélèvement de rein sur un donneur en coma dépassé « à cœur encore battant assurant la préservation des reins ». Sur le plan logistique, c'est la création d'Eurotransplant (banque d'organes visant à attribuer à chaque receveur l'organe disponible le plus compatible) par Jon van Rood sans oublier, last but not least, la mise sur pied d'unités de dialyse, compagnons indispensables des services de transplantation rénale.

Le rein n'était que le premier chapitre du grand livre de la transplantation d'organe : le foie, le pancréas, le cœur, le poumon et l'intestin allaient bientôt constituer la suite de ce passionnant récit (27).

## LA DIALYSE ET LA GREFFE, LABORATOIRES DE LA BIOÉTHIQUE

S'il est vrai que l'éthique médicale, inhérente à l'exercice de la médecine, remonte au serment d'Hippocrate, ce qu'on appelle aujourd'hui la bioéthique en est un champ relativement récent, apparu à la fin des années 1960, lorsque les médecins sont confrontés à des questions morales inédites suscitées par des interventions nouvelles sur le vivant. Le néologisme apparaît pour la première fois en 1971.

Il n'est pas exagéré de dire que l'avènement de la dialyse et de la greffe rénale a joué un rôle important dans l'émergence de la bioéthique. L'ouverture de la première unité de dialyse a d'emblée soulevé la question de la modalité de sélection des heureux élus. La même question a surgi avec la greffe rénale. Celle-ci impliquant par ailleurs la contribution d'un donneur, d'autres questions surgissent : dans quelles conditions peut-on recourir au prélèvement d'un rein chez un donneur vivant ? Et chez un donneur décédé ? Est-il admissible de rémunérer un donneur ? Des lois et recommandations ont jalonné un demi-siècle de pratique. Certaines des questions initiales font encore et toujours débat aujourd'hui. Voyons comment les pionniers ont abordé ces questions.

Nous sommes à Seattle en 1961. Belding Scribner est aux anges : le succès de la dialyse chez ses quatre premiers

patients, à raison de deux séances par semaine, fait entrevoir le formidable avenir de ce nouveau traitement. Mais il ne dispose que de 3 postes de dialyse et son budget est limité. Sa préoccupation est dès lors de savoir comment il va sélectionner les candidats qui accourent à la porte de son centre. Il s'en ouvre à un collègue qui enseigne la médecine générale. Ils conviennent que l'approche strictement médicale et plutôt paternaliste qui prévalait jusque-là a fait son temps et qu'il serait plus sage et plus juste de confier la décision à un comité représentatif de la société : c'est ainsi que se constitue en 1962, un « Admissions and Policy Committee », réunissant un médecin non néphrologue, un juriste, une ménagère, un cadre, un responsable syndical, un élu et un ministre du culte (32). Après avoir exclu de recourir au tirage au sort ou à l'ordre d'arrivée, ce comité élabore les critères suivants : âge inférieur à 45 ans, absence de complications sévères, stabilité émotionnelle, coopération au traitement et rôle dans la société. C'est sur ce dernier point, ainsi que sur le caractère secret de la délibération du comité que les critiques ne tardent pas à fuser. Le *Life Magazine* s'en empare et choisit un titre choc, qui fera date : « Life or Death Committee » (32). B. Scribner n'est pas vraiment surpris. Il pense que son comité est pour l'heure « the best of a bad solution ». Ce qui ne l'empêche pas d'entreprendre un lobbying tous azimuts pour faire reconnaître et rembourser la dialyse par le Medicare fédéral. Il y arrivera 10 ans plus tard avec l'aide de nombreux collègues, dont Carl Gottschalk (32). Toujours est-il que la constitution du comité de Seattle est aujourd'hui considérée par les bioéthiciens comme un acte fondateur de leur discipline. L'évolution des indications du traitement par dialyse au cours des décennies suivantes illustre assez bien les principes de base de la bioéthique: la justice distributive lorsque la ressource est limitée avec, dans le cas du comité local, le choix de critères « d'utilité » (plutôt qu'une stricte égalité) afin d'optimiser les bénéfices du traitement ; la « bienfaisance » du traitement et, son corollaire, la « non malfaisance » (le « *primum non nocere* » de nos pères...), principe qu'il s'agit de bien garder à l'esprit depuis que la dialyse s'est étendue à des patients soit très âgés soit nouveaux-nés ou encore des patients atteints de comorbidité grave chez lesquels l'instauration de la dialyse risque de ruiner la qualité de vie (33) ; enfin, le respect de l'autonomie du patient, entendu ici comme la prise en compte des valeurs et des préférences du patient dans son contexte de vie. Avec l'aide de son équipe soignante, le néphrologue a aussi appris comment, dans des cas indécis, proposer un traitement à l'essai, comment arrêter le traitement en fin de vie, comment gérer les conflits avec les patients difficiles etc. Enfin, en co-responsable des deniers publics, il n'oublie pas que les traitements de suppléance rénale engendrent un coût élevé pour la société au profit d'une minorité d'entre eux.

S'agissant de la greffe rénale, transportons-nous maintenant sur la côte est des USA, à Boston, le 22 décembre 1954. Joseph Murray ne trouve pas le sommeil : le lendemain, il a décidé de greffer avec son équipe les Herrick, jumeaux identiques : opportunité unique pour une situation unique... Il n'est pas question d'avoir le

moindre pépin. Surtout chez le donneur (34). Et par-dessus le marché, le secret de l'intervention a été éventé. La radio en parle. La presse sera là... Tout se déroulera au mieux comme nous l'avons vu. Comme ses quelques prédécesseurs et ses nombreux successeurs, Murray a bien conscience que, pour la première fois dans l'histoire de la médecine, un chirurgien opère une personne pour le bénéfice exclusif d'une autre. Avant de se lancer dans l'aventure, il a lui aussi pris conseil auprès de collègues d'autres hôpitaux, de religieux, de juristes et d'hommes publics. Un comité d'éthique avant la lettre au fond... Par la suite, la transplantation par rein de donneur vivant sera codifiée et des conférences de consensus organisées par le comité d'éthique de la Société Internationale de Transplantation serviront de référence aux équipes à travers le monde. Deux grands principes seront affirmés : ne pas nuire à la santé du donneur et exiger la gratuité de ce qui est d'ailleurs appelé un don... Ce qu'avait rappelé l'OMS en 1991 en écrivant que « le corps humain et ses parties ne peuvent être l'objet de transactions commerciales ». Et pourtant, le trafic d'organes se développera dans plusieurs pays (35). Parfois sans le moindre encadrement, comme en Inde ou au Pakistan, avec, à la clé, une exploitation prévisible des plus démunis. Mais parfois aussi avec la caution des autorités publiques : ainsi, en Iran, depuis 1988, une association contrôlée par l'état recrute des donneurs anonymes, organise leur bilan et distribue les reins dans les centres de transplantation. Les donneurs perçoivent une rétribution et bénéficient d'une assurance-santé à vie. Une politique qui, selon les tutelles de ces programmes, a fait disparaître et le trafic et les listes d'attente. Surfant sur le même pragmatisme, plusieurs autorités américaines plaident actuellement pour la mise en place d'une « juste compensation financière » du don de rein qui, selon leur projection, devrait, par l'afflux attendu de donneurs, sauver de nombreuses vies et, en sortant les patients de dialyse, générer de substantielles économies dans le budget de la santé (36). C'est faire bien peu de cas, rétorquent les éthiciens, de la pression qu'exercerait un tel système sur les citoyens les plus pauvres et les plus endettés, allant dès lors à l'encontre du principe de justice (37). Le débat n'est pas clos...

Concernant le prélèvement de rein chez un donneur décédé, il fallait bien entendu, avoir toutes les garanties quant à la réalité du décès tout en raccourcissant au maximum le temps d'ischémie (depuis l'arrêt du cœur jusqu'à la réimplantation du rein chez le receveur) de manière à préserver la fonction de l'organe. Deux progrès arrivent à point nommé pour les transplantateurs : la perfusion rapide du rein par un liquide de conservation à 4°, qui permet de prolonger le temps d'ischémie ; et surtout la possibilité nouvelle de faire le prélèvement chez un donneur en état de coma dépassé chez lequel la circulation est entretenue artificiellement (assistance respiratoire et circulatoire etc...). Cet état de coma dépassé, décrit par des neurophysiologistes français en 1959, va conduire à une redéfinition de la mort : elle peut désormais être prononcée lorsque l'activité cérébrale est complètement et définitivement disparue (deux EEG plats à 4h d'intervalle) alors même que l'activité cardiaque

est encore préservée pour un temps. C'est une petite révolution... Elle mettra un certain temps, on peut le comprendre, à se traduire dans les législations nationales. Comme on l'a vu, les pionniers de la transplantation n'ont pas attendu le législateur pour appliquer le concept de la mort cérébrale. Rétrospectivement, il est réconfortant de voir que, bien avant la création des comités d'éthique, les autorités ont accordé leur confiance aux équipes neurochirurgicales responsables. La reconnaissance de l'état de mort cérébrale ouvre ensuite la voie à la greffe des autres organes, tels le cœur. Encore faut-il ensuite disposer des organes en suffisance. Ce qui suppose un consentement du donneur ou de sa famille. Ici aussi, on assiste à une heureuse évolution des esprits, soutenue explicitement par le législateur dans des pays comme la Belgique et la France, pays dans lesquels il y a plus de 40 ans est promulguée une loi sur le prélèvement qui repose sur trois grands principes : le consentement présumé, l'anonymat et la gratuité. Le plus emblématique est le premier. Souvent traduit par le « qui ne dit mot

consent », il présume que tout un chacun est, sauf s'il s'y est explicitement opposé de son vivant, un donneur d'organes potentiel. Augurer de la générosité de chacun de nous, parier sur la solidarité : n'est-ce pas, avec cette loi et avec le don du vivant, un des plus beaux messages que nous lègue l'histoire de la néphrologie ?

## REMERCIEMENTS

A Mmes Cathy Nackom et Chantal Fagot pour la mise en page du manuscrit

## RÉFÉRENCES

1. Michielsen P. L'histoire de la biopsie rénale. Néphrologie d'Hier et d'Aujourd'hui 1994;3:4-8.
2. Habib R. La biopsie rénale: historique. In: Atlas de Pathologie rénale. Paris, Médecine-Sciences, Flammarion 2008:1-7.
3. Cameron JS and Hicks J. The introduction of renal biopsy into nephrology from 1901 to 1961: a paradigm of the forming of nephrology by technology. Am J Nephrol 1997;17:347-358.
4. Berger J, Hinglais N, Striker L. Intercapillary deposits of IgA-IgC. J Am Soc Nephrol 2000;11:1957-1959.
5. Maddox DA, Deen WM, Brenner BM. Dynamics of glomerular ultrafiltration. VI. Studies in the primate. Kidney Int 1974;5:271-278.
6. Bohrer MP, Baylis C, Humes HD, Glasscock RJ, Robertson CR, Brenner BM. Permeability of the glomerular capillary wall. Facilitated filtration of circulating polycations. J Clin Invest 1978;61:72-78.
7. Lenkkeri U, Mannikko M, McCready P et al. Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1) and characterization of mutations. Am J Hum Genet 1999;64:51-61.
8. Eknoyan G. A history of diabetes insipidus: paving the road to internal water balance. Am J Kidney Dis 2010;56:1175-1183.
9. Valenti G and Tamma G. History of diabetes insipidus. G Ital Nefrol 2016;33 Suppl 66.
10. Proesmans W. Threading through the maze of Bartter syndrome. Pediatr Nephrol 2006;21:896-902.
11. Kopple JD. History of dietary protein therapy for the treatment of chronic renal disease from the mid 1800s until the 1950s. Am J Nephrol 2002;22:278-283.
12. Krzesinski JM. History and trends in the treatment with diuretics. Rev Med Liege 1996;51:30-34.
13. Freis ED. Historical development of anti-hypertensive treatment. In: Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Second Ed. Laragh JH and Brenner BM (eds). Raven Press, New York, 1995;2741-2751.
14. Beyer KH. Chlorothiazide. Br J Clin Pharmacol 1982;13:15-24.
15. Cameron JS. The prehistory of haemodialysis as a treatment for uraemia. G Ital Nefrol 2016;33 Suppl 66:33.
16. Gottschalk CW, Fellner SK. History of the science of dialysis. Am J Nephrol 1997;17:289-298.
17. Twardowski ZJ. History of hemodialyzers' designs. Hemodial Int 2008;12:173-210.

## RÉFÉRENCES

18. Cameron JS. Practical haemodialysis began with cellophane and heparin: the crucial role of William Thalheimer (1884-1961). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1086-1091.
19. Fellner SK, Purkerson ML. Gordon Murray: heparin, hemodialysis and hubris. *Am J Nephrol* 2002;22:271-277.
20. Peitzman SJ. Origins and early reception of clinical dialysis. *Am J Nephrol* 1997;17:299-303.
21. Blagg CR. The early years of chronic dialysis: The Seattle contribution. *Am J Nephrol* 1999;19:350-354.
22. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 1966;275:1089-1092.
23. The emergence of Peritoneal Dialysis. [www.ispd.org/media/pdf/Genesis.pdf](http://www.ispd.org/media/pdf/Genesis.pdf)
24. Heidland A. et al. Georg Gauter – a pioneer of peritoneal dialysis and his tragic academic demise at the hands of the Nazi regime. *J Nephrol* 2004;17:1-4.
25. Szeto CC, Ing TS, Li PK. In memoriam of Henry Tenckhoff. *Artif Organs* 2017;41:697-699.
26. Dombros NV. Dimitrios Oreopoulos – May he rest in peace. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1439-1440.
27. Küss R et Bourget P. Une histoire illustrée de la greffe d'organes. 1992. Laboratoires Sandoz, Rueil-Malmaison.
28. Legendre Ch et Kreis H. A tribute to Jean Hamburger's contribution to organ transplantation. *Am J Transpl* 2010;10:2392-2395.
29. Epstein M. John P. Merrill: the father of nephrology as a specialty. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:2-8..
30. Merrill JP et al. Successful homotransplantation of the kidney between nonidentical twins. *N Engl J Med* 1960;262:1251-1259.
31. Hamburger J et coll. Transplantation d'un rein entre jumeaux non monozygotes après irradiation du receveur. *Presse Med* 1959;67:1771-1775.
32. Butler CR, Mehrotra R, Tonelli MR, Lam DY. The evolving ethics of dialysis in the United States: a principlist bioethics approach. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:704-709.
33. Thorsteinsdottir B, Swetz KM, Albright RC. The ethics of chronic dialysis for the older patient: time to reevaluate the norms. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:2094-2099.
34. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Renal homotransplantation in identical twins. 1955. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:201-204.
35. Ghoneim MA. Organ donation and kidney sales. *Nat Clin Pract Urol* 2008;5:467.
36. Held PJ, McCormick F, Ojo A, Roberts JP. A cost-benefit analysis of government compensation of kidney donors. *Am J Transplant* 2016;16:877-885.
37. Koplin J. Choice, pressure and markets in kidneys. *J Med Ethics* 2018;44:310-313.

# REMISE DES PRIX ET BOURSES 2018



Le professeur Vincent Blondel, *recteur de l'Université catholique de Louvain*,  
le professeur Frédéric Houssiau, *vice-recteur du Secteur des sciences de la santé*,  
le professeur Pierre Gianello, *conseiller du vice-recteur à la recherche et à l'international du Secteur des sciences de la santé*  
le professeur Jean-Louis Vanoverschelde, *directeur médical des Cliniques universitaires Saint-Luc*,  
monsieur Renaud Mazy, *administrateur délégué des Cliniques universitaires Saint-Luc*,  
monsieur Benoît Libert, *directeur général du CHU UCL Namur*,  
le professeur Alain Dive, *directeur médical du CHU UCL Namur*

## REMISE DES PRIX DÉCERNÉS PAR LE SECTEUR DES SCIENCES DE LA SANTÉ LE JEUDI 06 DÉCEMBRE 2018

La bourse de la Fondation Salus Sanguinis à madame **Elsa KHOURY**  
La bourse de la Fondation médicale M. Horlait-Dapsens au docteur **Julie FREZIN**  
Le prix De Somer au professeur **Giulio MUCCIOLI**  
Le prix Lagast à madame **Serena STANGA**  
Le prix Perdieu Petit à monsieur **Cyril CORBET**  
La bourse de la Fondation Damman au docteur **Sibille LEJEUNE**  
Les bourses du patrimoine



# Remise des Prix et Bourses 2018

Ce fut un réel honneur de présider cette cérémonie de remise des prix et bourses de recherche du secteur des Sciences de la Santé de notre université.

Ces prix et bourses 2018 ont couronné de nombreux travaux de recherche cliniques et/ou fondamentaux. De manière générale, les recherches réalisées dans notre secteur s'intéressent à mieux comprendre les maladies. Elles s'intéressent à identifier les mécanismes impliqués dans leur développement. Le plus souvent, elles permettent la mise au point de nouvelles approches thérapeutiques, thérapies qui seront probablement utilisées dans le futur non seulement dans nos cliniques universitaires Saint-Luc et UCL Namur mais également de part le monde.

Deux types de chercheurs ont été récompensés par le secteur des sciences de la santé. Les premiers sont des experts confirmés. Ces chercheurs ont réalisés des découvertes et des innovations de premières importance dans leur domaine de recherche respectif. Ces prix mettent en évidence l'excellence de leurs travaux, et de manière plus générale reflètent l'excellence des recherches entreprises au sein de notre secteur et de notre université.

D'un autre côté, ces prix et bourses ont également honorés des jeunes chercheurs et cliniciens au parcours universitaire brillant. En ce sens, le secteur désire encourager ces jeunes alors qu'ils débutent leur carrière.

Pas moins de 15 prix et bourses de recherche ont été octroyés.

De généreux donateurs sont à l'origine d'une partie des prix distribués. Au nom des responsables de notre université et de notre secteur, je les en remercie.

Nous avons eu le plaisir d'entendre certains des lauréats présenter brièvement leur travaux de vive voix, en alternance avec la diffusion de capsules vidéos reprenant leur recherche.

C'est ce mélange entre jeunes et moins jeunes, entre chercheurs confirmés et débutants qui a fait la caractéristique de cette soirée de remise des prix et bourses du secteur. Mais qu'ils soient au début de leur carrière ou qu'ils soient des chercheurs confirmés, ils ont toutes et tous en commun, la passion de leur métier et la soif de découverte.

Pr. Luc Bertrand  
Maître de Cérémonie  
Université catholique de Louvain  
Senior Research Associate (Maître de Recherche) from FRS-FNRS  
Pole of cardiovascular research  
Institute of Experimental and Clinical Research (IREC)



## PRIX LAGAST



Le Prix Lagast vise à récompenser un travail de recherche fondamental ou clinique dans le domaines des affections musculaires génétiques

Membres jury : \_\_\_\_\_ CREC (conseil de recherche),  
Pr Frédéric Houssiau (vice-recteur SSS)

**Le prix est attribué cette année au Docteur SERENA STANGA**

Madame Serena Stanga est née en Italie. Elle obtient son diplôme en Biotechnologie Médicale et Pharmaceutique à l'Université de Pavie en Lombardie en 2007. Elle y poursuit sa formation par une thèse de doctorat en Sciences Pharmaceutiques qu'elle termine brillamment en 2010. Son travail portait sur le dépistage précoce de la maladie d'Alzheimer au moyen d'un biomarqueur sanguin. En 2011, le Docteur Stanga rejoint l'Institut de Neurosciences de notre secteur pour un premier stage postdoctoral. Elle y devient Chargée de Recherche en 2016. Dans nos murs, elle va poursuivre ses recherches sur la maladie d'Alzheimer et découvrir l'importance d'un facteur neurotrophique appelé GDNF dans cette maladie. Elle va ensuite démontrer que le GDNF est également altéré des pathologies neuromusculaires et notamment la sclérose latérale amyotrophique, également appelée maladie de Charcot.

15 publications scientifiques jalonnent le parcours de recherche du Dr Stanga.



## PRIX PERDIEUS PETIT



Le Prix Perdieu Petit est destiné à couronner un travail de recherche sur le cancer.

Membres jury : \_\_\_\_\_ CREC (conseil de recherche),  
Pr Frédéric Houssiau (vice-recteur SSS)

**Le prix est attribué cette année au Docteur CYRIL CORBET**

Après l'Italie, nous partons pour la France, pays d'origine du Dr Corbet. Cela prouve une nouvelle fois que la recherche scientifique n'a pas de frontière et que notre secteur est un centre d'excellence capable d'attirer les meilleurs scientifiques étrangers. Cyril Corbet nous vient de l'université de Lille où il a obtenu un doctorat en Biologie-Santé en 2012 sur un sujet lié au cancer du sein. Après son doctorat, il rejoint l'équipe du Professeur Olivier Feron au sein de l'Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, équipe spécialisée dans le cancer et particulièrement au lien étroit entre les cellules cancéreuses et leur métabolisme. Le Dr. Corbet y excelle et est l'auteur de plusieurs découvertes importantes dans le domaine. Découvertes récompensées par plusieurs publications dans les meilleurs journaux internationaux tels que Cell Metabolism et Nature Communication. Le Dr Corbet est depuis 2016 Chargé de Recherche auprès du FNRS.



## BOURSE DE LA FONDATION MÉDICALE HORLAI-DAPSENS



Cette bourse est attribuée à un jeune docteur en médecine, soit dès la fin de ses études médicales, soit en fin de spécialisation. L'objectif de cette bourse est de permettre au bénéficiaire de poursuivre sa formation ou sa recherche dans un centre spécialisé du pays ou à l'étranger.

Membres jury : \_\_\_\_\_ CREC (conseil de recherche),  
Pr Frédéric Houssiau (vice-recteur SSS)

**Le prix est attribué cette année au Docteur JULIE FREZIN**

Diplômée en médecine de notre université en 2012, Le Dr Frezin a par la suite réalisé une spécialisation en chirurgie générale dans le Service de chirurgie et transplantation de l'hôpital Saint-Luc, mais également à Mont-Godinne et au Centre Hospitalier du Luxembourg.

La bourse de la fondation médicale Horlait-Dapsens lui permet de réaliser une formation de pointe au service de chirurgie colorectale de l'Hôpital Saint-François d'Assise à Québec, et de se perfectionner dans les techniques chirurgicales en chirurgie colorectale et pariétale complexe. Ce stage lui permet également d'acquérir de meilleures compétences en endoscopie digestive.

Remerciements à Mr Paul Jacques, Administrateur de la Fondation médicale Horlait-Dapsens

## PRIX EUGENE DE SOMER



Le prix De Somer vise à couronner un travail de recherche fondamentale dans le domaine des sciences biomédicales. Il est attribué au professeur Giulio MUCCIOLI.

Membres du Jury: \_\_\_\_\_ CREC (conseil de recherche),  
Pr Frédéric Houssiau (vice-recteur SSS)

**Le prix est attribué cette année au Professeur GIULIO MUCCIOLI**

Après une Maîtrise en sciences pharmaceutiques, Giulio Muccioli obtient son doctorat dans la même discipline en 2005. Les travaux de son doctorat avaient pour thématique la synthèse et l'évaluation pharmacologique de composés interagissant avec le système endocannabinoïde. Le Prof. Muccioli a ensuite poursuivi sa carrière par un stage postdoctoral au département de pharmacologie de l'University de Washington à Seattle aux Etats-Unis jusqu'en 2007. Il poursuit une brillante carrière de chercheur en faisant son retour au sein de notre secteur comme chargé de Recherche auprès du FNRS. Il obtient un poste de Chargé de cours dans la faculté de Pharmacie et de Sciences biomédicales en 2008. Depuis, Giulio Muccioli a créé son propre groupe de recherche au sein de l'Institut du médicament appelé *Bioanalysis and Pharmacology of Bioactive Lipids*. Il est également devenu professeur en 2016. Le Prof. Muccioli a participé à plus de 120 publications à ce jour. C'est aussi plus de 6000 citations et un H-index de 42. Le Prof. Muccioli est considéré comme un spécialiste mondial des récepteurs endocannabinoïdes. Depuis 2016, il est en outre, devenu vice-président de l'Institut du médicament de notre secteur. Il est également hautement impliqué dans l'enseignement au sein de notre secteur et est actuellement président de l'école de Pharmacie.



## BOURSE DE LA FONDATION SALUS SANGUINIS



La fondation Salus Sanguinis permet au bénéficiaire d'entamer ou de poursuivre un programme de recherche dans le domaine de l'hématologie dans un laboratoire du Secteur des Sciences de la Santé de l'UCL.

Membres jury : \_\_\_\_\_ CREC (conseil de recherche),  
\_\_\_\_\_ Pr Frédéric Houssiau (vice-recteur SSS)  
\_\_\_\_\_ et les donateurs (Fondation Salus Sanguinis)

**Cette année, ce soutien est attribué à Mme Elsa Khoury**

Mme Khoury a obtenu un master en Biochimie et en Sciences médico-légale et diagnostique moléculaire au Liban en 2015. Elle a ensuite rejoint notre secteur et plus particulièrement l'Institut de Duve au sein de l'équipe de génétique humaine dirigée par le Pr. Nisha Limaye

Le soutien de la bourse Salus Sanguinis lui permettra de poursuivre et terminer sa thèse de doctorat qui s'intéresse aux bases génétiques des lymphomes Hodgkiniens.



## LA BOURSE FONDATION DAMMAN

La bourse de la Fondation Germaine Damman a pour objectif de favoriser la recherche en cardiologie à l'UCLouvain.

Membres du Jury : jury scientifique Damman \_\_\_\_\_

**Deux lauréates ont reçu cette bourse cette année, les Dr. Sibille Lejeune et Mme Coralie Georges**



Le Dr. Sibille Lejeune est diplômée en médecine de l'UCL depuis 2016. Elle s'est ensuite engagée dans une spécialisation en médecine interne puis en cardiologie. Depuis le mois d'octobre de cette année, Le Dr. Lejeune a entamé un doctorat au sein du service de cardiologie des cliniques universitaires Saint-Luc et de l'Institut de recherche expérimentale et clinique (IREC) sous la supervision du Dr. Anne-Catherine Pouleur.

Cette bourse Fondation Camille et Germaine DAMMAN permettra de financer sa thèse qui vise au phénotypage de patients insuffisants cardiaque avec fonction systolique préservée et un focus particulier sur la fonction endothéliale.



Mme Coralie Georges a réalisé des études en Nutrition et diététique avant de réaliser un Master en Sciences Biomédicales dans notre secteur pour lequel elle a été diplômée en 2017. Depuis, elle a débuté un doctorat dans le service de cardiologie au sein de l'Institut de recherche expérimentale et clinique (IREC) sous la direction du Pr. Alexandre Persu.

La bourse de la Fondation DAMMAN permettra de financer la poursuite de sa thèse qui vise à étudier les interactions entre le profil psychologique, l'adhérence thérapeutique et le contrôle de la pression artérielle chez des patients hypertendus.



## LES BOURSES DU PATRIMOINE

L'objectif des Bourses du patrimoine est de permettre aux bénéficiaires de poursuivre à temps plein un programme de recherches, principalement leur doctorat, dans un laboratoire du secteur des Sciences de la Santé

Membres du Jury: CREC (conseil de recherche), Pr Frédéric Houssiau (vice-recteur SSS)

Cette année la secteur a récompensé pas moins de 9 jeunes chercheurs.

Les lauréats des Bourses du patrimoine 2018 sont:

PRÉNOM	INSTITUTS	PROMOTEUR	TITRE THÈSE
Anthony VELTRI	DDUV	Wen-Hui LIEN	Understanding the role of non-canonical Wnt pathway and its crosstalk with Wnt/beta-catenin signaling in regulation of hair follicle stem cells.
Sara LECOMTE	DDUV	Sophie LUCAS	Etude des protéines coopérant avec GARP pour l'activation du TGF-beta par les lymphocytes T régulateurs humains.
Gauhar MASGUTOVA	IONS	Frédéric CLOTMAN	Contrôle du développement des interneurons dorsaux de la moelle épinière par les facteurs de transcription Onecut : identification des mécanismes d'action.
Rita MANCO	IREC	Isabelle LECLERCQ	The ductular reaction in chronic liver disease: Friend or Foe?
Quentin SPILLIER	LDRI	Raphaël FRÉDÉRICK	Conception d'inhibiteurs de la phosphoglycerate dehydrogenase, une cible prometteuse pour le développement d'agents anticancéreux.
Debora GRASSO	IREC	Pierre SONVEAUX	Cancer radiosensitivity under metabolic control.
Sophie HIEL	LDRI	Nathalie DELZENNE	Interest of inulin-type fructans in the modulation of dysbiosis and metabolic alterations: experimental approach and nutritional interventions in human.
Audrey SMITH	2 ans Univ. Nantes et 1 an LDRI (cotutelle)	Anne DES RIEUX	Inhibition of osteoarthritis-associated inflammation through MSCs encapsulation in biomaterials.
Janske NEL	2 ans Univ. Angers et 1 an LDRI (cotutelle)	Bernard GALLEZ	Lipid nanocapsules as a theranostic tool.



#### Liste des patrimoines présents

- |   |                  |   |                            |
|---|------------------|---|----------------------------|
| 1 | Quentin Spillier | 6 | Rita Manco                 |
| 2 | Anthony Veltri   | 7 | Sophie Hiel                |
| 3 | Sara Lecomte     | 8 | Professeur Pierre Gianello |
| 4 | Debora Grasso    |   |                            |
| 5 | Gauhar Masgutova |   |                            |



#### Remise des Prix et Bourses 2019

L'appel à candidatures pour les prix et bourses 2019 sera lancé le **23/04/2019**

Les dossiers devront être introduits pour le **31/05/2019**