

NOVEMBRE 2018

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



PÉDAGOGIE MÉDICALE : RAISONNEMENT CLINIQUE

PÉDIATRIE : SEPSIS NÉONATAL

PEAU'SE DERMATOLOGIQUE

CAS CLINIQUES

- Anomalie du métabolisme de la cobalamine
- Syndrome hyperéosinophilique
- Encéphalomyélite aigüe

MÉMOIRES DE RECHERCHE CLINIQUE 2017-2018

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences
de la Santé

D. VANPEE

► Doyen de la Faculté de Médecine
et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission
d'Enseignement Continu

M. BUYSSCHAERT

► Président de l'AMA-UCL

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DEVISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

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

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

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

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

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

ÉDITION

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

Président du Conseil
d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint

Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef

Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476

BIC : BBRUBEBB

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

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

CONSULTANT

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

E-mail : 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

SOMMAIRE

NOVEMBRE 2018

PÉDAGOGIE MÉDICALE

**La supervision du raisonnement clinique au chevet du malade :
quoi et comment ?**

Georges Bordage, Diane Clavet 587

PÉDIATRIE

**Prise en charge des nouveau-nés à risque de sepsis néonatal précoce :
priorité à une stratégie clinique**

Morgane Hancart, Danielle Rousseaux, Véronique Thiry, Jean-Paul Langhendries,
Pierre Maton 592

PEAU'SE DERMATOLOGIQUE

Eméritat du Docteur Bernard Leroy

Caroline Peeters, Marine Beeckman, Diane Declaye, Bertrand Richert, Pascal Joly,
Dominique Tennstedt, Marie Baeck, Laurine Sacré 603

Quelques idées reçues en dermatologie

P. Joly 604

Quand un dermatologue sort ses griffes

B. Richert 606

CAS CLINIQUES

**Anomalies hématologiques comme point d'appel d'un défaut du
métabolisme intracellulaire de la cobalamine – rapport de cinq cas**

Elise Osterheld, Lutz Bindl, Wolfgang Boehm, Leon Bofferding, Jean Bottu, Christine Geron,
Sandra Heck, Charlotte Pierron, Moritz Vogel, Linda De Meirleir, Geert Martens, Luc Regal,
Emmanuel Scalais 610

**Syndrome hyperéosinophilique : description de 3 cas cliniques et revue
de la littérature**

Léa Schmitz, Christian Michaux, Laurent Plawny 616

**Encéphalomyélite aigüe disséminée sur primo infection à EBV chez une
enfant**

Marie-Laure Oberweis, Laurent Houtekie, Jacques Louis 623

MÉMOIRES DE RECHERCHE CLINIQUE

Avant-propos

Les meilleurs mémoires de recherche clinique de l'année 2017-2018 à l'honneur

Cédric Hermans 631

Cardiologie pédiatrique

Comparaison de la qualité de vie des patients pédiatriques avant et après ablation de leur foyer d'arythmie cardiaque

Laura Peter, Maria Cecilia Gonzalez 632

Centre de génétique humaine

Lymphoedème primaire et gène HGF : Analyse phénotypique de 11 patients avec lymphoedème primaire associé à une mutation dans le gène HGF et revue de la littérature

Laura Mengeot, Elodie Fastré, Sandrine Mestre Nicole Revencu, Raphaël Helaers, Gabriela M. Repetto, Arie van Haeringen, Laurence M. Boon, Isabelle Quere, Pascal Brouillard, Miikka Vikkula 634

Chirurgie orthopédique et traumatologie de l'appareil locomoteur

Évaluation de la prise en charge des fractures diaphysaires du tibia traitées par enclouage centromédullaire et identification des facteurs de risque de complications

Julie Manon 636

Chirurgie Plastique

Traduction française, validation linguistique et culturelle d'un nouveau PRO : le BODY-Q. Description du processus et application dans un projet d'étude clinique

Perle Rillon 638

Dermatologie

L'éczéma de contact allergique aux gants en caoutchouc synthétique chez le personnel soignant

Guillaume Dejonckheere 640

Étude de la compliance dans le suivi des patients atteints de mélanome

Laura Baumel, Aline Van Maanen, David Ogez, Isabelle Tromme 642

Dermatologie - oncologie

Éléments prédictifs de réponse aux nouveaux traitements immunomodulateurs dans les mélanomes

Alexia Degraeuwe 644

Endocrinologie et Nutrition

Prévalence de l'insuffisance hypophysaire chez les patients avec macroadénome hypophysaire non-fonctionnel et évolution après traitement neurochirurgical : étude d'une cohorte de 150 patients

Valérie Everard 646

Gastroentérologie

Comment dépister et enregistrer les complications liées à l'endoscopie digestive ?

Francesca Chiara Della Casa 648

Gastroentérologie & Hépatologie Pédiatrique

Overlap syndrome et cholangite sclérosante primitive chez l'enfant et l'adolescent: évaluation de la réponse aux antibiotiques et des modifications subséquentes au niveau de la microflore intestinale et du profil des acides biliaires

Pauline Sambon, Amandine Everard, Xavier Stephenne, Françoise Smets, Isabelle Scheers, Mina Komuta, Giulio G. Muccioli, Patrice D. Cani, Etienne Sokal. 650

Gynécologie-obstétrique

Évaluation de la stratégie de dépistage du diabète gestationnel aux Cliniques universitaires Saint-Luc
« Conséquences maternelles & fœtales ». Analyse rétrospective de 1018 patientes

Jeanne Cuvelier 652

Hépto-Gastro-Entérologie

La régénération hépatique et le rôle des cellules progénitrices dans la stéatohépatite alcoolique

Adrienne Lejeune, Peter Stärkel, Alexandre Louvet, Axel Hittelet, Céline Bazille, Boris Bastens, Hans Orlent, Luc Lasser, Xavier Dekoninck, Sergio Negrin Dastis, Jean Delwaide, Anja Geerts, Chantal De Galocsy, Virginie Putzeys, Phillippe Langlet, Hendrik Reynaert, Sven Francque, Mina Komuta, Nicolas Lanthier and On behalf of the Belgian Association for the Study of the Liver (BASL) 654

Traitement endoscopique de fistules pancréatiques postopératoires

Gabriela Gujda, Catherine Hubert, Tom Moreels, Julie Navez, Enrique Perez Cuadrado-Robles, Pierre Henri Deprez. 656

Néphrologie

Caractérisation de la variabilité interne et intra familiale dans la polykystose rénale autosomique dominante

Henry Gaspard. 658

SOMMAIRE

NOVEMBRE 2018

Ophthalmologie

Evaluation objective et rapide de la fonction visuelle : utilité de potentiels évoqués mesurés par EEG haute densité

Coralie Hemptinne, Joan Liu-Shuang, Demet Yuksel, Bruno Rossion 660

Radiothérapie

Application de machine learning en imagerie médicale : validation de l'approche Radiomics sur une population de patients traités par radio(chimio)thérapie aux Cliniques universitaires Saint-Luc pour un cancer du poumon non à petites cellules

Madeleine Scrivener 662

Rhumatologie

Interruption de la corticothérapie dans une cohorte incidente de néphrite lupique

Séverine Wautier, Farah Tamirou, Séverine Nieuwland-Husson, Frédéric Houssiau 664

Transplantation Abdominale

La transplantation hépatique dans le cadre du cancer hépatocellulaire : place de l'immunosuppression et du traitement du rejet à propos de la récurrence cancéreuse. Résultats d'une étude pluricentrique

Maxime Foguene, Samuele Iesari, Jan Lerut 666

AMA CONTACTS 668

LA SUPERVISION DU RAISONNEMENT CLINIQUE AU CHEVET DU MALADE : QUOI ET COMMENT ?

Georges Bordage, Diane Clavet

Louvain Med 2018; 137 (10): 587-591

Afin de faciliter la supervision du raisonnement clinique au chevet du malade, nous proposons cinq éléments prioritaires à observer et à discuter avec l'étudiant : ses toutes premières hypothèses diagnostiques, sa représentation globale du problème, sa recherche de données discriminantes, sa justification des décisions prises et ses incertitudes. Deux outils pédagogiques sont suggérés pour aider l'expression du raisonnement clinique au moment de la discussion du cas et pour assurer un suivi pédagogique par après: le SNAPPS et la prescription pédagogique.

PRISE EN CHARGE DES NOUVEAU-NÉS À RISQUE DE SEPSIS NÉONATAL PRÉCOCE : PRIORITÉ À UNE STRATÉGIE CLINIQUE

Morgane Hancart, Danielle Rousseaux, Véronique Thiry, Jean-Paul Langhendries, Pierre Maton

Louvain Med 2018; 137 (10): 592-602

Objectif

Le dépistage du sepsis néonatal précoce chez un nouveau-né asymptomatique, à risque d'infection, est un challenge et reste controversé. L'objectif de cette étude est d'analyser l'impact d'une surveillance clinique standardisée et optimisée dans une population ciblée de nouveau-nés à risque infectieux. Elle se base sur l'actualisation des recommandations belges.

Méthode

Étude clinique rétrospective, comparant deux périodes de 6 mois et incluant tous les enfants admis en maternité. Dans la 1ère période, les nouveau-nés à risque de sepsis précoce ont été évalués par biologie sanguine de façon systématique alors que dans la 2ème période, ils étaient observés pendant les premières 48 heures selon une surveillance clinique standardisée et optimisée avec indications de biologie plus ciblées. L'objectif principal était de comparer le recours aux examens biologiques entre les 2 périodes, et les objectifs secondaires étaient de comparer le nombre d'hospitalisations en néonatalogie et le nombre de traitements antibiotiques.

Résultats

Durant la 1ère période, une C-reactive protein (CRP) a été mesurée chez 21,61% et une numération formule sanguine (NFS) chez 20,54% des 1490 enfants admis en maternité. Lors de la 2ème période, 26,7% des enfants (472/1768) ont bénéficié d'une surveillance clinique standardisée et optimisée, la CRP a été évaluée chez 6,50% ($P < 0,0001$) et la NFS chez 6,05% ($P < 0,0001$) de la population totale. La diminution du nombre d'hospitalisation et de traitement antibiotique n'a pas pu être démontrée statistiquement. Aucun diagnostic de sepsis n'a été retardé par cette méthode.

Conclusion

La surveillance clinique standardisée et optimisée des nouveau-nés à risque de sepsis précoce permet de diminuer significativement le nombre de biologies réalisées.

PEAU'SE DERMATOLOGIQUE

Caroline Peeters, Beeckman Marine, Diane Declaye, Bertrand Richert, Pascal Joly,
Dominique Tennstedt, Marie Baeck, Laurine Sacré

Louvain Med 2018; 137 (10): 603-609

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique des Cliniques Universitaires Saint-Luc du 16 octobre 2017, organisée en l'honneur de l'éméritat du Docteur Bernard Leroy. Deux professeurs renommés sont venus nous parler de sujets dans le domaine d'expertise du Dr. Leroy. Le Professeur Pascal Joly, Chef du Service de Dermatologie de l'Hôpital Charles Nicolle du CHU de Rouen, a fait un exposé sur le thème de la controverse en remettant en question cinq idées bien établies en dermatologie : i. l'efficacité du Dermovate®

dans le lichen scléro-atrophique, ii. la nécessité de traiter les kératoses actiniques, iii. la nécessité de traiter les néoplasies intra-épithéliales génitales, ii. la prise en charge chirurgicale du mélanome de Dubreuilh et ii. l'utilité du dépistage du mélanome. Le Professeur Bertrand Richert, Chef du Service de Dermatologie du CHU Brugmann, nous a présenté quelques cas cliniques de pathologie unguéale.

ANOMALIES HÉMATOLOGIQUES COMME POINT D'APPEL D'UN DÉFAUT DU MÉTABOLISME INTRACELLULAIRE DE LA COBALAMINE – RAPPORT DE CINQ CAS

Elise Osterheld, Lutz Bindl, Wolfgang Boehm, Leon Bofferding, Jean Bottu, Christine Geron, Sandra Heck, Charlotte Pierron, Moritz Vogel, Linda De Meirleir, Geert Martens, Luc Regal, Emmanuel Scalais *Louvain Med 2018; 137 (10): 610-615*

La cobalamine intracellulaire (CI) et ses deux coenzymes, l'adénosylcobalamine et la méthylcobalamine, sont nécessaires pour l'homéostasie de l'acide méthylmalonique et de l'homocystéine (Hcy). Les défauts du métabolisme intracellulaire de la cobalamine causent une acidurie méthylmalonique isolée (AMM), une augmentation de l'homocystéine (Hcy), ou les deux.

L'acidurie méthylmalonique survient lorsque l'adénosylcobalamine, cofacteur de la méthylmalonyl-CoA mutase, est basse, causant une élévation de l'acide méthylmalonique et une diminution du succinyl-CoA. Un manque de méthylcobalamine, cofacteur de la méthionine synthase, empêchera pour sa part la transformation d'homocystéine en méthionine, entraînant une élévation de l'homocystéine et des valeurs basses de méthionine.

SYNDROME HYPERÉOSINOPHIQUE : DESCRIPTION DE 3 CAS CLINIQUES ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Léa Schmitz, Christian Michaux, Laurent Plawny *Louvain Med 2018; 137 (10): 616-622*

Le syndrome hyperéosinophilique (HES) est caractérisé par une hyperéosinophilie associée à une atteinte subséquente d'un ou plusieurs organes-cibles. Ses causes sont variées et sont divisées en primaires (atteinte clonale de la lignée myéloïde), secondaires (polyclonales par production d'interleukine-5) ou idiopathiques. L'évolution des techniques, en particulier en génétique, a permis de définir six variants clinico-biologiques et a conduit à l'émergence de thérapies ciblées. Ainsi l'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase, est utilisé dans les HES myéloprolifératifs (M-HES) alors que les autres HES sont traités en première ligne par corticoïdes. Le développement de nouveaux agents tels que les inhibiteurs d'IL-5 (mepolizumab) permet une épargne des corticoïdes et de leurs effets secondaires, améliorant la qualité de vie des patients.

ENCÉPHALOMYÉLITE AIGÜE DISSÉMINÉE SUR PRIMO INFECTION À EBV CHEZ UNE ENFANT

Marie-Laure Oberweis, Laurent Houtekie, Jacques Louis *Louvain Med 2018; 137 (10): 623-629*

L'encéphalomyélite aigüe disséminée est une atteinte inflammatoire et démyélinisante du système nerveux central touchant principalement les enfants. Dans sa forme classique, la maladie se déclare par la survenue aigüe ou subaigüe de symptômes neurologiques multifocaux et d'une encéphalopathie suite à une infection. Bien que la plupart des enfants ait un bon pronostic avec guérison lente, mais complète, nous décrivons le cas d'un enfant de 25 mois atteint d'une forme sévère d'ADEM suite à une primo infection à EBV. Son cas est d'autant plus atypique qu'il est caractérisé par une extension rapide et sévère des lésions ayant mené à son décès.

La supervision du raisonnement clinique au chevet du malade : quoi et comment ?

Georges Bordage¹, Diane Clavet²

Supervision of clinical reasoning at the bedside: What and how ?

To facilitate the supervision of clinical reasoning at the bedside, we propose five priority items to observe and discuss with students: their very first diagnostic hypotheses, their overall representation of the problem, their search for discriminating clinical findings, their justification for the decisions made, and their uncertainties. Two educational tools are suggested to facilitate the expression of clinical reasoning and to ensure its follow-up: SNAPPS and the educational prescription.

KEY WORDS

Supervision, clinical reasoning

Afin de faciliter la supervision du raisonnement clinique au chevet du malade, nous proposons cinq éléments prioritaires à observer et à discuter avec l'étudiant : ses toutes premières hypothèses diagnostiques, sa représentation globale du problème, sa recherche de données discriminantes, sa justification des décisions prises et ses incertitudes. Deux outils pédagogiques sont suggérés pour aider l'expression du raisonnement clinique au moment de la discussion du cas et pour assurer un suivi pédagogique par après: le *SNAPPS* et la *prescription pédagogique*.

Que savons-nous à ce propos ?

Des données probantes en pédagogie des sciences de la santé sont utiles pour orienter le contenu et la démarche de la supervision du raisonnement clinique de l'étudiant au chevet du malade.

Que nous apporte cet article ?

À partir de ces données, des conseils pratiques et des outils pédagogiques pour les étudiants et les superviseurs sont proposés.

What is already known about the topic?

Evidence-based findings from health professions education are useful to guide the content and process of supervising the students clinical reasoning at the bedside.

What does this article bring up for us?

Based on these findings, practical advice and educational tools are suggested for students and supervisors.

Au moment d'interroger et d'examiner un malade, le stagiaire (étudiant en médecine) ou l'assistant (résident) mobilise, sur le plan cognitif, un certain nombre de processus de raisonnement afin d'analyser le problème pour poser un diagnostic et proposer une conduite à tenir. Le superviseur qui observe cet échange, ou en discute par la suite, s'interroge sur quoi observer, comment solliciter le raisonnement clinique du stagiaire/ résident (ci-après, étudiant), et comment faire le suivi une fois la séance de supervision terminée. À partir de notre expérience de superviseur et de données probantes en pédagogie des sciences de la santé, nous vous proposons cinq éléments prioritaires à observer et à discuter avec l'étudiant, soit :

- ses toutes premières hypothèses diagnostiques;
- sa représentation globale du problème;
- sa recherche de données discriminantes;
- sa justification des décisions prises; et
- ses incertitudes.

Ces éléments permettront de jauger la qualité du raisonnement clinique et de proposer aux étudiants des conseils et un suivi adapté à leurs besoins d'apprentissage.

PREMIÈRES HYPOTHÈSES DIAGNOSTIQUES

Les toutes premières hypothèses diagnostiques arrivent rapidement en début de rencontre, suite à des processus de raisonnement le plus souvent non-analytiques, de type reconnaissance de forme (« pattern recognition »). (Eva, 2004) Ces hypothèses seront déterminantes pour le reste de la démarche car plus elles sont générées tôt, plus elles s'avèreront justes. (Sherbino *et al*, 2012) Ces premières impressions sont aussitôt accompagnées de quelques hypothèses rivales, certaines moins probables mais à ne pas manquer en raison de leur

gravité possible; elles sont générées principalement grâce à un raisonnement hypothético-déductif (i.e., un processus itératif d'acquisition de données, de génération d'hypothèses, d'interprétation des données et d'évaluation des hypothèses (Elstein, Shulman, Sprafka, 1978)). L'apprentissage du raisonnement clinique sera maximisé en encourageant l'étudiant à utiliser simultanément ces deux types de processus pour élaborer ses impressions diagnostiques, l'un non-analytique, contribuant tout particulièrement à susciter les premières hypothèses spontanées, l'autre analytique, faisant émerger les hypothèses subséquentes. (Ark *et al*, 2006)

CONSEILS PRATIQUES À L'ÉTUDIANT

- Générer très tôt, dans votre tête, des hypothèses à partir de la raison de consultation exprimée par le malade et de ses premières réponses à vos questions.
- Nommer au superviseur la première hypothèse diagnostique qui vous est venue à l'idée et une ou deux autres qui sont survenues par après.

CONSEILS PRATIQUES AU SUPERVISEUR

- Si l'étudiant ne le fait pas spontanément, lui demander d'énoncer ses premières impressions une fois qu'il a présenté le contexte et la raison de consultation.

REPRÉSENTATION GLOBALE DU PROBLÈME

Le malade dit, « en voulant soulever un objet lourd hier, j'ai ressenti une douleur vive dans le bas du dos allant jusqu'à mon pied droit... j'ai toujours été en bonne santé... »; et le médecin pense, « un problème aigu, local, irradiant en bas du genou, ce qui me fait penser à une hernie discale plutôt qu'une simple entorse lombaire ». Ces transformations plus abstraites, de « ce que le malade dit » en « ce que le médecin pense », permettront à l'étudiant de se faire une représentation globale du problème qui lui permettra d'évoquer des hypothèses pertinentes en mémoire (une hernie discale et une entorse lombaire) plutôt que de s'appuyer sur un diagnostic différentiel exhaustif et livresque (e.g., abcès épidual, métastases, ostéo-arthrite,

spondylite ankylosante, etc...) (Bordage *et al*, 1991, 1994; Connell *et al*, 1999). Les étudiants et médecins en exercice avec le bon diagnostic ont plus tendance à formuler une vue d'ensemble de ce type. (Chang *et al*, 1998) Cette représentation globale leur permet aussi de mieux se réorienter s'ils perdent le fil pendant la rencontre ou lorsque le malade présente de multiples plaintes vraisemblablement disparates. En invitant l'étudiant à présenter son malade en énonçant sa représentation globale du problème, le superviseur peut se faire une idée rapide du problème pour accompagner efficacement la démarche clinique de l'étudiant, tout en étant en mesure de juger de son raisonnement à travers la pertinence des éléments clés qu'il a sélectionnés pour effectuer son compte-rendu.

CONSEILS PRATIQUES À L'ÉTUDIANT

- Résumer le problème en quelques mots, sous forme de vue d'ensemble, tôt dans votre démarche d'évaluation du malade.
- Prendre le temps de se formuler une représentation globale de la situation avant de procéder à l'examen physique.

CONSEILS PRATIQUES AU SUPERVISEUR

- Demander à l'étudiant de formuler une « représentation globale » avant de présenter les détails du cas.
- Servir de modèle de rôle en formulant un résumé avec des termes plus abstraits que les signes et symptômes exprimés, tout en faisant le lien avec des diagnostics appropriés en mémoire.

DONNÉES DISCRIMINANTES

Le tri des hypothèses se fait en recueillant et en analysant des données discriminantes plutôt qu'en faisant une anamnèse ou un examen physique exhaustif et stéréotypé. Un simple examen complet est un signe que l'étudiant recueille passivement les données du malade

et les présente tel quel au superviseur afin que celui-ci les traite à sa place ou encore que l'étudiant est perdu dans sa démarche (Elstein, Shulman, Sprafka, 1978). Par contre le recueil de données discriminantes, sélectives permettra à l'étudiant de comparer et contraster les hypothèses et de cheminer vers un diagnostic juste. (Yudkowsky *et al*, 2006, 2009, 2011, 2014)

CONSEILS PRATIQUES À L'ÉTUDIANT	CONSEILS PRATIQUES AU SUPERVISEUR
• Comparer les deux ou trois hypothèses principales que vous mettez de l'avant en identifiant les données cliniques positives et négatives qui permettent de les distinguer (données discriminantes).	• Poser la question suivante : « Si vous ne pouviez utiliser que deux ou trois questions (ou manœuvres d'examen physique), lesquelles vous permettraient le mieux de différencier vos hypothèses principales? ». • Demander à l'étudiant de faire ressortir les données discriminantes, parmi la longue liste de données mentionnées dans la présentation du cas, qui permettent de faire le tri entre ses hypothèses principales.

JUSTIFICATION

Le fait de devoir justifier son raisonnement, autant diagnostique que thérapeutique, permet de déterminer jusqu'à quel point les décisions prises sont justes, ce qui n'est pas toujours le cas. Par exemple, environ un tiers des justifications diagnostiques données par des étudiants en médecine se sont avérées erronées ou de piètre

qualité pour plus de la moitié des cas vus lors de l'examen clinique objectif structuré (ECOS) de fin d'étude. (Williams *et al*. 2014) En plus, le fait d'explicitier et de justifier son raisonnement aidera au développement et au raffinement des processus cognitifs analytiques et non-analytiques. (Cianciolo *et al*, 2013)

CONSEILS PRATIQUES À L'ÉTUDIANT	CONSEILS PRATIQUES AU SUPERVISEUR
• Décrire comment vos hypothèses de départ sont devenues plus plausibles et moins plausibles au fur et à mesure de l'évaluation du malade. • Accepter de raconter son cas « à l'envers » au superviseur, c'est-à-dire en présentant d'abord ses hypothèses (diagnostic différentiel final) pour ensuite exposer les données cliniques en faveur de celles-ci ainsi que les données qui ont permis d'éliminer les autres hypothèses envisagées en cours d'évaluation. (Mehlman & Farmer, 2003)	• Vérifier auprès de l'étudiant quels sont ses arguments, ce qui l'a amené là, en évitant de mettre l'étudiant sur la défensive avec des « Pourquoi? »; utiliser plutôt « qu'est-ce qui t'amène à... ». • Inviter l'étudiant à raconter son cas « à l'envers » (voir conseils à l'étudiant) et l'encourager en lui expliquant la pertinence s'il est hésitant à procéder ainsi.

INCERTITUDES, DIFFICULTÉS

Le fait d'exprimer ses incertitudes ou ses difficultés constitue une occasion privilégiée de maximiser ses apprentissages en favorisant un double encodage en mémoire, à la fois contextuel (les incertitudes ou difficultés vécues lors de la rencontre avec le malade) et cognitif (les connaissances théoriques et expérientielles en mémoire liées au diagnostic et au traitement). (Bjork & Bjork, 2011; Kapur, 2016) On se rappelle tous du malade que nous avons vu il y a de ça belle lurette chez qui, par exemple, nous avons manqué le diagnostic en ignorant une donnée

cruciale. Cet épisode s'est bien gravé dans notre mémoire et refait surface instantanément lors de circonstances semblables futures. – Cette capacité à s'interroger et à exprimer ses hésitations est aussi le propre des bons cliniciens en formation. (Connell *et al*, 1998)

CONSEILS PRATIQUES À L'ÉTUDIANT

- Nommer les difficultés et les hésitations que vous avez eues en évaluant le malade.
- Nommer ce qui, selon vous, ne concorde pas avec le reste du tableau clinique.

CONSEILS PRATIQUES AU SUPERVISEUR

- Demander à l'étudiant quelle est sa « zone d'incertitude » par rapport à ce malade en lui précisant que cette information permettra de soutenir son apprentissage et non de porter un jugement pour l'évaluer.
- Rappeler à l'étudiant qu'en exprimant ses incertitudes, son évaluation (note de stage) a des chances d'être bonifiée plutôt qu'influencée négativement.

Deux outils pédagogiques sont utiles lors de la supervision, l'un pour faciliter l'expression du raisonnement clinique au moment de la discussion du cas et l'autre pour assurer un suivi pédagogique par après; il s'agit du *SNAPPS* et de la *prescription pédagogique*.

SNAPPS est une technique de présentation de cas dont l'acronyme signifie : **S**ommaire des données cliniques pertinentes; **N**e présenter que deux ou trois hypothèses plausibles; **A**analyser son diagnostic différentiel en comparant et contrastant les données cliniques; **P**oser des questions par rapport à ses incertitudes; **P**roposer une conduite à tenir; et **S**ujets à explorer par rapport au cas. (Wolpaw *et al*, 2009) Cette technique, utilisée par l'étudiant pour présenter son malade, permet de saisir rapidement les cinq éléments prioritaires proposés en introduction. Comme l'ont exprimé certains étudiants, SNAPPS leur permet de « prendre un moment de réflexion avant de présenter le malade au superviseur pour s'assurer que leurs idées sont bien en ordre » et lors de la discussion, « de passer moins de temps à décrire les données et plus de temps à réfléchir à propos des décisions prises, à planifier la suite et à proposer une conduite avec le superviseur. » En comparaison avec des présentations habituelles de cas, les présentations SNAPPS prennent une minute de plus (5.65 vs. 4.66 min.) mais contiennent des données plus concises, deux à trois fois plus de diagnostics dans le différentiel, cinq fois plus de justifications et presque huit fois plus d'incertitudes rendues explicites. (Wolpaw *et al*, 2009) En exprimant ainsi leurs incertitudes lors de présentations SNAPPS, les étudiants expriment directement leurs besoins d'apprentissage et les superviseurs peuvent réagir avec pertinence « à la tombée d'une question » (Wolpaw, 2012), soit en fournissant des explications personnalisées ou en leur conseillant une façon précise d'aller plus loin pour y répondre par eux-mêmes. Les étudiants doivent être d'une part formés pour utiliser cette approche et d'autre part stimulés par leur superviseur, qui utilisera au besoin des questions pour susciter les étapes du SNAPPS. Pour assurer une utilisation optimale de l'outil, superviseurs et étudiants doivent avoir l'occasion de s'entraîner.

La **prescription pédagogique** est un outil pédagogique qui permet d'assurer un suivi à la supervision, tout en agissant comme complément à deux composantes du SNAPPS, c'est-à-dire, « poser des questions par rapport à ses incertitudes » et « sujets à explorer par rapport au cas ». (Nixon *et al*, 2014) Inspirée de la prescription pharmaceutique, la prescription pédagogique est rédigée et conservée par l'étudiant, avec une copie

remise au superviseur. Elle est composée de trois éléments : l'énoncé de l'incertitude (sous forme d'un PICO - Patient, Intervention, Comparaison et « Outcome »), l'identité de l'étudiant, et la date d'échéance. Voici un exemple d'énoncé du problème : « (P :) Chez un enfant de 2 ans avec une gingivo-stomatite herpétique, (I :) est-ce que l'acyclovir oral (C :) versus un placebo (O :) diminue le risque de difficultés à manger et boire et de déshydratation? Avec la prescription en main, l'étudiant se met à la recherche de la réponse à la question posée et en discutera avec son superviseur selon l'échéancier fixé (par exemple, lors de discussions hebdomadaires en petit groupe ou lors de la prochaine supervision). Plus les questions sont claires, c'est-à-dire conformes au format PICO, plus les réponses seront de bonne qualité, c'est-à-dire précises, avec preuves à l'appui et comprenant l'énoncé d'une conduite privilégiée. (Nixon *et al*, 2014) La prescription pédagogique, en plus d'assurer un suivi quasi garanti, permet une rétroaction personnalisée et une évaluation objective des apprentissages de l'étudiant. Elle s'avère utilisable autant en milieu hospitalier qu'en clinique externe ou en cabinet de consultation.

En terminant, et pour en apprendre davantage sur le raisonnement clinique, ses difficultés et son apprentissage, nous vous suggérons quatre articles complémentaires : Bowen (2003), Nendaz *et al*. (2005), Audétat *et al*. (2011a,b) et Cook *et al*. (2018). Mettre en œuvre les stratégies proposées permettra une bonne supervision du raisonnement clinique, en sachant davantage sur quoi porter l'observation, comment stimuler la réflexion de l'étudiant et comment, concrètement, en assurer le suivi pédagogique.

RÉFÉRENCES

1. Ark, TK, Brooks, LR, Eva, KW. Giving Learners the Best of Both Worlds: Do Clinical Teachers Need to Guard Against Teaching Pattern Recognition to Novices? *Acad Med.* 2006; 81:405–409.
2. Audétat, MC, Laurin, S, Sanche, G. Aborder le raisonnement clinique du point de vue pédagogique. I. Un cadre conceptuel pour identifier les problèmes de raisonnement clinique. *Péd Méd.* 2011a; 12:223–229.
3. Audétat, MC, Laurin, S, Sanche, G. Aborder le raisonnement clinique du point de vue pédagogique. II. Les difficultés de raisonnement clinique à l'étape du recueil initial des données et de la génération d'hypothèses. *Péd Méd.* 2011b; 12: 231–236.
4. Bjork, EL, Bjork, RA. Making things hard on yourself, but in a good way: Creating desirable difficulties to enhance learning. In M. A. Gernsbacher, R. W. Pew, L. M. Hough, J. R. Pomerantz (Eds.) & FABB Foundation, *Psychology and the real world: Essays illustrating fundamental contributions to society.* New York, NY, US: Worth Publishers. 2011, pp. 56–64.
5. Bordage, G, Lemieux, M. Semantic Structures and Diagnostic Thinking of Experts and Novices. *Acad Med.* 1991; 66:570–72.
6. Bordage, G. Elaborated Knowledge: A Key to Successful Diagnostic Thinking. *Acad Med.* 1994; 69: 883–885.
7. Bowen, JL. Educational Strategies to Promote Clinical Diagnostic Reasoning. *N Engl J Med* 2006; 355:2217–25.
8. Chang, R., Bordage, G., Connell, K. The Importance of Early Problem Representation During Case Presentation. *Acad Med.* 1998; 73:S109–S111.
9. Connell, K, Bordage, G, Chang, R, Howard, B, Sinacore, J. Measuring the Promotion of Thinking during Precepting Encounters in Outpatient Settings. *Acad Med.* 1999; 74:S10–S12.
10. Cook, DA, Sherbino, J, Durning, SJ. Management Reasoning Beyond the Diagnosis. *JAMA.* 2018; 319:2267–68.
11. Cianciolo, AT, Williams, RG, Klamen, DL, Roberts, NK. Biomedical knowledge, clinical cognition and diagnostic justification: a structural equation model. *Med Educ.* 2013. 47:309–16. doi: 10.1111/medu.12096.
12. Elstein AS, Shulman LS, Sprafka S. *Medical Problem Solving.* Cambridge: Harvard University Press; 1978.
13. Kapur, M. Examining Productive Failure, Productive Success, Unproductive Failure, and Unproductive Success in Learning. *Educ Psychologist*, 2016; 51:289–299.
14. Mehlman, CT, Farmer, JA. Teaching Orthopedics on the Run : Tell me the Story Backward. *Clin Orthopaedics and Related Research.* 2003; 413:330–308.
15. Nendaz, M, Charlin, B, LeBlanc, V, Bordage, G. Le raisonnement clinique : données issues de la recherche et implications pour l'enseignement. *Péd Méd.* 2005; 6:235–54.
16. Nixon LJ, Wolpaw, TM, Schwartz, A, Duffy, BL, Menk, J, Bordage, G. SNAPPS-Plus: an Educational Prescription to Facilitate Formulating and Answering Clinical Questions. *Acad Med.* 2014; 89:1174–9.
17. Sherbino, J, Dore, KL, Wood, TJ, Young, ME, Gaissmaier, W, Kreuger, S, Norman, GR. The relationship between response time and diagnostic accuracy. *Acad Med.* 2012; 87:785–91.
18. Williams, RG, Klamen, DL, Markwell, SJ, Cianciolo, AT, Colliver, JA, Verhulst, SJ. Variations in Senior Medical Student Diagnostic Justification Ability. *Acad Med.* 2014; 89:790–798.
19. Wolpaw, T., Papp, K., Bordage, G. Using SNAPPS to facilitate the expression of clinical reasoning and uncertainties: a randomized comparison group trial. *Acad Med*, 2009; 84:517–524.
20. Wolpaw, T, Cote, L, Papp, K, Bordage, G. Student Uncertainties Drive the Quantity and Type of Teaching during Case Presentations: More so with SNAPPS. *Acad Med.* 2012;87(9):1210–1217.
21. Yudkowsky, R, Bordage, G, Lowenstein, T, Riddle, J. Residents anticipating, eliciting, and interpreting physical findings. *Medical Education*, 2006; 40:1141–42.
22. Yudkowsky, R, Otaki, J, Lowenstein, T, Riddle, J, Nishigori, H, Bordage, G. A Hypothesis-Driven Physical Exam for Medical Students: Initial Gathering of Validity Evidence. *Med Educ*, 2009; 43:729–40.
23. Yudkowsky R, Otaki J, Bordage G, Lowenstein T, Riddle J, Nishigori H. Hypothesis-driven Physical Examination Student Handbook. MedEdPORTAL; 2011. Disponible à : www.mededportal.org/publication/8294.
24. Yudkowsky, R, Park, YS, Riddle, J., Palladino, C., Bordage, G. Clinically Discriminating Checklists versus Thoroughness Checklists: Improving the Validity of Performance Test Scores. *Acad Med.* 2014; 89:1057–62.

Conflits d'intérêts: Les auteurs n'ont pas de conflits d'intérêts; ils ont indiqué et référencé leurs sources.

AFFILIATIONS

- ¹ College of Medicine, University of Illinois at Chicago
- ² Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

CORRESPONDANCE

Dr. GEORGE BORDAGE

4021 Sumac Ct, Naperville, IL 60564, USA
bordage@uic.edu

Prise en charge des nouveau-nés à risque de sepsis néonatal précoce : priorité à une stratégie clinique

Morgane Hancart¹, Danielle Rousseaux², Véronique Thiry³, Jean-Paul Langhendries⁴, Pierre Maton⁴

Management of neonates at risk of early-onset sepsis: priority to a clinical strategy

Objectif

The screening of early-onset sepsis in asymptomatic neonates at risk of infection is challenging and remains controversial. The objective of this study was to analyze the impact of standardized and optimized clinical surveillance in a targeted population of neonates at risk of infection, based on the updated Belgian recommendations.

Méthode

This was a retrospective clinical study comparing two 6-month periods and including all children admitted to maternity. In the first period, neonates at risk of early-onset sepsis were almost always evaluated by blood tests, while in the second period, they were monitored during the first 48 hours using a standardized and optimized clinical evaluation with more targeted indications of blood tests. The main objective was to compare the number of blood tests between the two periods, while the secondary objectives were to compare the numbers of hospitalizations in neonatology and antibiotic treatments.

Résultats

During the first period, the C-reactive protein (CRP) level was checked in 21.61% of the 1490 children admitted to the maternity ward, and a whole blood count was performed in 20.54%. In the second period, 26.7% of children (472/1768) underwent standardized and optimized clinical evaluation; CRP levels were checked in 6.50% ($P < 0.0001$), and whole blood count was performed in 6.05% ($P < 0.0001$). No significant decrease in the number of hospitalizations and antibiotic treatments was observed with the standardized and optimized clinical evaluation. This method caused no delayed diagnosis of sepsis.

Conclusion

Standardized and optimized clinical monitoring of neonates at risk of early-onset sepsis significantly reduces the number of blood tests performed.

KEY WORDS

Group B Streptococcus, early-onset sepsis, management, clinical monitoring

Objectif

Le dépistage du sepsis néonatal précoce chez un nouveau-né asymptomatique, à risque d'infection, est un challenge et reste controversé. L'objectif de cette étude est d'analyser l'impact d'une surveillance clinique standardisée et optimisée dans une population ciblée de nouveau-nés à risque infectieux. Elle se base sur l'actualisation des recommandations belges.

Méthode

Étude clinique rétrospective, comparant deux périodes de 6 mois et incluant tous les enfants admis en maternité. Dans la 1^{ère} période, les nouveau-nés à risque de sepsis précoce ont été évalués par biologie sanguine de façon systématique alors que dans la 2^{ème} période, ils étaient observés pendant les premières 48 heures selon une surveillance clinique standardisée et optimisée avec indications de biologie plus ciblées. L'objectif principal était de comparer le recours aux examens biologiques entre les 2 périodes, et les objectifs secondaires étaient de comparer le nombre d'hospitalisations en néonatalogie et le nombre de traitements antibiotiques.

Résultats

Durant la 1^{ère} période, une C-reactive protein (CRP) a été mesurée chez 21,61% et une numération formule sanguine (NFS) chez 20,54% des 1490 enfants admis en maternité. Lors de la 2^{ème} période, 26,7% des enfants (472/1768) ont bénéficié d'une surveillance clinique standardisée et optimisée, la CRP a été évaluée chez 6,50% ($P < 0,0001$) et la NFS chez 6,05% ($P < 0,0001$) de la population totale. La diminution du nombre d'hospitalisation et de traitement antibiotique n'a pas pu être démontrée statistiquement. Aucun diagnostic de sepsis n'a été retardé par cette méthode.

Conclusion

La surveillance clinique standardisée et optimisée des nouveau-nés à risque de sepsis précoce permet de diminuer significativement le nombre de biologies réalisées.

Que savons-nous à ce propos ?

Dans la prise en charge du sepsis néonatal précoce, les prélèvements biologiques présentent une faible sensibilité et spécificité, ils ne sont pas de bons outils de dépistage.

Que nous apporte cet article ?

Cet article propose la réalisation en maternité d'une surveillance clinique standardisée et optimisée des nouveau-nés à risque de sepsis précoce, conformément aux recommandations belges, afin d'éviter des examens complémentaires inutiles.

What is already known about the topic?

In the management of early-onset neonatal sepsis, blood tests show low sensitivity and specificity and are thus inappropriate screening tools.

What does this article bring up for us?

In order to avoid unnecessary blood tests, this article proposes to implement a standardized and optimized clinical monitoring of neonates at risk of early-onset sepsis in maternity, in accordance with the latest Belgian recommendations.

INTRODUCTION

Le sepsis néonatal précoce (early-onset sepsis = EOS) est défini comme apparaissant endéans les 72 premières heures de vie (1). Il est une cause majeure de morbidité et mortalité néonatale pour laquelle le diagnostic et le traitement rapide sont essentiels (2,3). La prise en charge des nouveau-nés à terme ou proches du terme à risque de EOS reste controversée car il n'existe pas de consensus sur les marqueurs de dépistage les plus adéquats (1). La modification de l'état clinique est le premier signe d'une infection débutante alors que la biologie est peu sensible dans les premières heures du sepsis (1). L'incidence du EOS a fortement diminué ces dernières années grâce au dépistage systématique du portage maternel du streptocoque du groupe B (SGB) et à l'antibioprophylaxie intrapartale (AIP) administrée (2,3). Si le SGB reste l'agent infectieux prédominant, il n'est cependant pas le seul germe incriminé (1), ce qui explique que la proportion d'enfants évalués et traités en excès reste importante. Chaque année dans l'union européenne, environ 395.000 nouveau-nés (7,9% des naissances vivantes) sont traités pour suspicion de EOS, et 14% sont évalués, alors que l'incidence du sepsis prouvé varie entre 0,01 et 0,53 pour 1000 naissances vivantes (3).

Les guidelines récentes sur le sujet, comme celles du Center for Diseases Control de 2010 (4), ou les recommandations nationales belges de 2014 (2) (Annexe 1) proposent une surveillance clinique rapprochée de minimum 48 heures pour les nouveau-nés asymptomatiques, sans signe de chorioamnionite maternelle, pour qui la prophylaxie contre le GBS était indiquée. L'évaluation biologique n'est plus recommandée systématiquement en Belgique sauf en cas d'antibioprophylaxie inadéquate avec rupture de la poche des eaux (RPE) de plus de 18 heures ou de naissance avant 35 semaines d'aménorrhée (SA). Elle comprend alors une hémoculture à la naissance et une biologie sanguine à 12 et à 36 heures de vie.

Ces nouvelles recommandations se basent sur la valeur limitée des biomarqueurs actuellement disponibles dans le dépistage du EOS par rapport aux signes cliniques (2), ces derniers atteignant une sensibilité de 92% et une valeur prédictive négative (VPN) de 99% (5).

Les indices leucocytaires présentent une faible sensibilité et des valeurs prédictives basses, qui s'améliorent avec le temps ; ils peuvent être utiles s'ils sont obtenus après 4 heures de vie (6,7). Un taux de leucocytes $< 5.10^9/L$ ou une neutropénie $< 1,5.10^9/L$ est plus susceptible de s'associer à un EOS qu'un ratio neutrophiles immatures/totaux (I/T) $> 0,2$ (7).

Dans la majorité des études, la sensibilité de la CRP varie de 49 à 68% (avec un cut off de 10 mg/L) ; elle s'améliore si la mesure est répétée ou associée à d'autres marqueurs comme le ratio I/T, les neutrophiles ou les leucocytes totaux (6). Pour le diagnostic prouvé de EOS, la répétition des valeurs de CRP présente une valeur prédictive positive (VPP) faible (5-6%) mais une VPN excellente (99,7%) (8). La procalcitonine (PCT) semble prometteuse dans le diagnostic du sepsis bactérien car plus sensible mais

elle présente une augmentation physiologique les deux premiers jours de vie (6) qui rend son interprétation aléatoire durant cette période (1). Les études sur la PCT dans le EOS obtiennent des résultats très hétérogènes mais une méta-analyse de 2011 (9) a montré une sensibilité poolée de 76% et une spécificité poolée de 76% (cut off de 0,5 à 5,75 microg/L).

Cette incertitude diagnostique et la crainte d'une infection sévère mènent à des évaluations, parfois répétées. Cela engendre des traitements antibiotiques empiriques inutiles dont les effets néfastes commencent à être mesurés en termes de sélection de résistance, d'influence sur le microbiote en lien avec l'allergie, l'eczéma atopique, les maladies inflammatoires du tube digestif, les maladies auto-immunes et l'obésité (1,3,10,11).

En attendant la mise au point de marqueurs performants pour le dépistage du EOS, il est primordial de repenser notre stratégie de prise en charge des nouveau-nés à risque. La faisabilité en pratique quotidienne et l'impact de l'application d'une surveillance clinique en maternité n'a pas encore été évaluée.

Cette étude a pour but de comparer deux approches dans la prise en charge des nouveau-nés asymptomatiques à risque de EOS : une prise en charge classique avec réalisation plus systématique de prélèvements biologiques et une surveillance clinique standardisée et optimisée, inspirée des recommandations belges. Cette nouvelle approche basée sur l'observation récurrente du statut clinique permettrait de mieux cibler les nouveau-nés les plus à risque de EOS, diminuant considérablement la fréquence des investigations inutiles mais également les séparations entre la mère et l'enfant, l'exposition aux antibiotiques, et le coût économique ; sans risque surajouté de diagnostic retardé.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Cette étude clinique monocentrique rétrospective a été réalisée dans une maternité classique, annexée à un service de néonatalogie de niveau 3, la Clinique Saint-Vincent à Rocourt.

1° POPULATION, CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Cette étude a comparé deux populations de nouveau-nés, ayant séjourné en maternité lors de deux périodes de 6 mois, séparées de 18 mois (du 01/05/2013 au 31/10/2013 et du 01/05/2015 au 31/10/2015) afin d'évaluer l'effet du changement de stratégie dans la prise en charge des nouveau-nés à risque de EOS.

2° INTERVENTION

Durant la 1^{ère} période, tous les nouveau-nés ont bénéficié d'une surveillance classique, avec réalisation presque systématique de tests biologiques (CRP et NFS) à H12 en présence d'au moins un facteur de risque de EOS sauf en cas d'AIP recommandée et adéquate. Les critères

considérés comme facteurs de risque étaient les même que lors de la 2^{ème} période (voir ci-dessous).

Lors de la 2^{ème} période, les enfants ayant au moins un facteur de risque de EOS ont bénéficié d'une surveillance clinique ciblée, standardisée et optimisée durant les premières 48 heures de vie (Annexe 2). Les facteurs de risque comprenaient d'abord les critères de recommandation de l'AIP, proches de ceux choisis par les guidelines belges (2).

- 1) Enfant précédent avec infection invasive à SGB.
- 2) Bactériurie à SGB pendant cette grossesse.
- 3) Frottis vaginal (réalisé entre 35 et 37 SA) avec culture positive pour le SGB. Sauf en cas de césarienne avant le début du travail et sans RPE.
- 4) Frottis vaginal inconnu et au moins un critère parmi les suivants, au moment du travail :
 - Terme < 37 SA.
 - RPE ≥ 18 heures (seuil abaissé à 12 heures selon notre protocole interne).
 - Température maternelle intrapartum ≥ 38°C.

D'autres facteurs de risque pouvaient être considérés par les soignants, tels une prématurité isolée (< 37 SA), une fièvre maternelle ou chez le nouveau-né (≥ 38°C), un liquide amniotique méconial, ainsi que la présence ou l'apparition de symptômes pouvant évoquer un EOS.

Cette surveillance a été réalisée toutes les 4 heures, par les sages-femmes entraînées, selon un protocole précis (Annexe 2). En fonction des symptômes ou signes présentés, ces nouveau-nés ont été évalués cliniquement par le pédiatre, avec réalisation éventuelle de tests de laboratoire voire hospitalisation en néonatalogie. Les médecins sont restés libres de réaliser des tests biologiques chez ces enfants à risque en l'absence d'anomalie clinique. Les enfants sans facteur de risque continuaient d'être surveillés de manière classique et bilantés en fonction de la clinique.

3° OBJECTIFS

L'objectif principal de cette étude a été de comparer le nombre total de biologies réalisées lors des deux périodes : CRP et NFS entre le jour de la naissance (J0) et le 2^{ème} jour de vie (J2). Le seuil de positivité pour la CRP a été fixé arbitrairement à 10 mg/l. Les objectifs secondaires étaient de comparer le nombre d'hospitalisation en néonatalogie et d'antibiothérapie.

4° STATISTIQUE

Les méthodes utilisées étaient le Fisher Exact Test ou le Student t test, via le site <https://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>. Des statistiques descriptives ont été utilisées pour résumer les caractéristiques des populations, avec calcul de la moyenne et des déviations standards (DS).

5° ETHIQUE

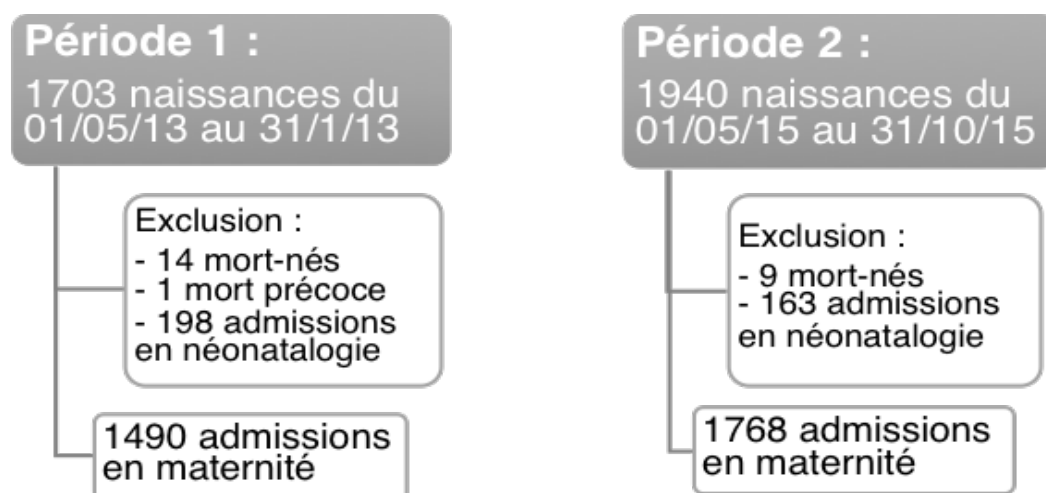
Il s'agit d'une étude clinique rétrospective, non interventionnelle, évaluant l'impact d'une modification des pratiques courantes, selon un protocole uniforme. L'anonymat des patients étant préservé (collecte de données sur fichier Excel protégé et anonyme), leur consentement n'est pas nécessaire et l'assentiment du comité d'éthique n'est pas indispensable.

RÉSULTATS

1° CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DES POPULATIONS

Cette étude a inclus tous les nouveau-nés ayant séjourné en maternité sur deux périodes distinctes (Figure 1). Les nouveau-nés exclus étaient les mort-nés, les morts précoces et ceux admis endéans les 2 premières heures de vie dans le centre néonatal, peu importe la raison. Le taux

Figure 1. Populations étudiées et facteurs d'exclusion



d'hospitalisation en néonatalogie est très différent entre les périodes : 11,6% (198/1703) pour la période 1 versus 8,4% (163/1940) pour la période 2. Ceci s'explique en partie par le nombre de prématuré de moins de 35 3/7 SA (6,0% (103/1703) versus 3,9% (76/1940)), le nombre de petit poids de naissance < 2200 gr (6,3% (108/1703) versus 4,2% (82/1940)) et par une moins bonne adaptation néonatale (score d'APGAR < 7 à 5 minutes dans 2,0% (34/1703) versus 1,3% (26/1940) des cas). Les populations de nouveau-nés séjournant en maternité étaient comparables, hormis le taux de péridurale ou rachianesthésie plus faible dans la 2^{ème} période (Tableau 1).

2° CRITÈRES D'INCLUSION POUR LA SURVEILLANCE CLINIQUE STANDARDISÉE ET OPTIMISÉE

Parmi les 1768 enfants admis en maternité lors de la 2^{ème} période, 472 enfants (26,7%) ont présenté au moins un facteur de risque de EOS et ont bénéficié d'une surveillance clinique standardisée et optimisée (Tableau 2). Durant cette période, 30 nouveau-nés de moins de 37 SA ont été surveillé sur les 72 admis en maternité (dont 4 sur les 9 ayant entre 35 3/7 et 35 6/7 SA) ; il s'agissait du seul facteur de risque de EOS pour 3 de ces 30 nouveau-nés.

3° SYMPTÔMES OU SIGNES PRÉSENTÉS LORS DE LA SURVEILLANCE CLINIQUE STANDARDISÉE ET OPTIMISÉE

Lors de la 2^{ème} période, 48% des patients surveillés (225/472) ont présenté des symptômes ou signes compatibles avec un EOS (Tableau 3). Ces nouveau-nés ont été évalués cliniquement par le pédiatre, avec réalisation de tests de laboratoire dans 33,7% des cas (76/225) et hospitalisation en néonatalogie dans 5,7% des cas (13/225).

4° COMPARAISON DES INVESTIGATIONS BIOLOGIQUES, HOSPITALISATIONS ET ANTIBIOTHÉRAPIES

Pour les deux périodes, le nombre de biologies (CRP ou NFS) réalisées entre J0 et J2 a été calculé en fonction des données fournies par le laboratoire (Tableau 4). Durant la 2^{ème} période, nous observons une diminution significative du nombre de biologies réalisées, tant au niveau des CRP que des NFS, passant de 21,61% à 6,50% et de 20,54% à 6,05% respectivement. Le nombre de CRP positives (> 10 mg/l) est plus faible dans la 2^{ème} période mais la proportion reste importante dans les deux groupes comparativement à la faible incidence des EOS. La diminution du nombre d'hospitalisation (1,81% versus 1,13%,) et de traitement antibiotique instauré (1,61% versus 1,07%,) observée

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des populations étudiées

Caractéristiques démographiques	Période 1	Période 2	p-value
Admissions en maternité (nb)	1490	1768	
Sexe masculin	52,8%	51,0%	
Age gestationnel moyenne +/-DS, SA	39,0 +/-1,1	39,1 +/- 1,2	0,73
extrêmes, SA	35,3 - 41,4	35,3 - 41,6	
< 37 SA (nb et %)	63 = 4,2%	72 = 4,1%	0,86
- 35 3/7-35 6/7 SA	8 = 0,5%	9 = 0,5%	
- 36 0/7-36 6/7 SA	55 = 3,7%	63 = 3,6%	
37-40 SA (nb et %)	1091 = 73,2%	1275 = 72,1%	0,50
> 40 SA (nb et %)	336 = 22,5%	421 = 23,8%	0,40
Poids de naissance moyenne +/-DS, gr	3301 +/- 436	3313 +/- 446	0,46
extrêmes, gr	2135 - 4780	2125 - 4835	
Score d'Apgar moyen à 5 minutes - médiane	10	10	
- 1 ^{er} quartile	10	10	
- 3 ^{ème} quartile	10	10	
Voie basse (nb et %)	1111 = 74,5%	1306 = 73,8%	0,66
Péridurale ou rachianesthésie (nb et %)	1360 = 91,3%	1571 = 88,9%	0,02

Résultats exprimés en nombre de patients (nb), pourcentage (%), moyenne et déviation standard (DS).

Tableau 2. Critères pour débiter la surveillance clinique standardisée

Critères (cumulables) pour débiter la surveillance clinique standardisée	Nb	% surv.	% total
Frottis vaginal positif pour SGB	292	61,9%	16,5%
ATCD de SGB chez enfant précédent	7	1,5%	0,4%
Bactériurie à SGB	0	0,0%	0,0%
RPE > 12h	88	18,6%	4,5%
Prématurité < 37 SA	30	6,3%	1,7%
Fièvre maternelle ou nouveau-né	34	7,2%	1,9%
Symptôme compatible avec un EOS	26	5,5%	1,5%
Liquide amniotique méconial (seul critère)	14	3,0%	0,8%
Non renseigné	37	7,8%	2,1%

Résultats exprimés en nombre de patients (nb), pourcentage de ceux surveillés (% surv.) et pourcentage de la population totale en maternité sur cette période (% total).

Tableau 3. Symptômes ou signes cliniques présentés lors de la surveillance clinique standardisée et pouvant faire évoquer un EOS

Symptôme(s) ou signe(s) présenté(s) lors de la surveillance clinique	Nb et % surveillés		Nb et % infectés	
Aucun	247	52%	0	0%
Respiratoire : tachypnée, grunting, cyanose	80	17%	2	100%
Cardiovasculaire : tachycardie, TRC > 3 sec, paleur	97	20%	2	100%
Instabilité thermique : $\geq 38^{\circ}\text{C}$, $\leq 36,3^{\circ}\text{C}$	73	15%	2	100%
Neurologique : trémulation, irritabilité, clonie	33	7%	1	50%
Digestif : difficultés alimentaires, vomissements	15	3%	1	50%

Résultats exprimés en nombre absolu (Nb), pourcentage des patients surveillés (% surveillés) et pourcentage des patients réellement infectés (% infectés).

Tableau 4. Comparaison entre les 2 périodes étudiées, du nombre de CRP, NFS, CRP positives, hospitalisations, traitements antibiotiques et EOS.

Période	Période 1		Période 2		p-value
	Nb	%	Nb	%	
Surveillance clinique standardisée	0	0%	472	26,69%	
Biologie : CRP (J0-J2) NFS (J0-J2)	322	21,61%	115	6,50%	< 0.0001
	306	20,54%	107	6,05%	< 0.0001
CRP > 10 mg/l	56	3,75%	32	1,80%	0,0007
Hospitalisés pour suspicion de EOS (Dans population surveillée)	27	1,81 %	20 (14)	1,13% (2,97%)	0,107
Traitement antibiotique (Dans population surveillée)	24	1,61%	19 (13)	1,07% (2,75%)	0,217
EOS (Dans population surveillée)	1 clinique	0,067%	2 prouvés (2)	0,113% (0,424%)	

Résultats exprimés en nombre de patients (Nb) et en pourcentage de la population (%).

dans la 2^{ème} période n'est pas statistiquement significative ($P=0,107$ et $P=0,217$). La prévalence du EOS est très faible dans les populations étudiées et peut donc varier de manière importante sans que cela ne soit significatif. Parmi les 472 enfants à risque surveillés cliniquement lors de la 2^{ème} période, 71,2% des CRP réalisées avant 48h de vie (62/87) l'ont été chez des enfants asymptomatiques.

5° CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS AYANT PRÉSENTÉ UN EOS

Tous nos patients atteints de EOS ont présenté des symptômes endéans quelques heures de vie, avec une CRP initiale faussement rassurante dans 2/3 des cas (< 10 mg/L à H8 et H12) et une leucocytose restée normale dans 2/3 des cas. Lors de la 1^{ère} période, un patient a présenté un sepsis clinique, il n'avait aucun facteur de risque et les symptômes sont apparus à 19 heures de vie. Lors de la seconde période, 2 patients ont présenté un sepsis prouvé à SGB, ils n'avaient pas bénéficié de l'AIP car le dépistage initial était négatif. Les frottis de contrôles (réalisés systématiquement à l'admission en cas de dépistage initialement négatif afin de diagnostiquer les colonisations tardives) se sont révélés positifs d'où leur inclusion dans la surveillance clinique.

6° CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS HOSPITALISÉS POUR SUSPICION DE EOS QUI N'ÉTAIENT PAS INCLUS DANS LA SURVEILLANCE CLINIQUE STANDARDISÉE ET OPTIMISÉE

Lors de la 2^{ème} période, 6 patients qui n'étaient pas inclus dans la surveillance clinique standardisée et optimisée ont été admis en néonatalogie pour suspicion de EOS et traités par antibiothérapies empiriques, et ce pendant maximum 72 heures. Pour tous ces patients, le dépistage maternel pour le SGB était négatif et le bilan biologique initial (CRP et NFS) était normal. Deux nouveau-nés avaient bénéficiés d'une antibioprophylaxie adéquate pour une RPE > 18 heures, ils étaient nés prématurément à 36 0/7 et 35 4/7 SA, le second a également présenté une détresse respiratoire. Deux nouveau-nés prématurés de 36 1/7 et 36 4/7 SA, sans autre facteur de risque, ont présenté une détresse respiratoire de type retard de résorption, traitée par ventilation non invasive. Un nouveau-né à terme a présenté un malaise hypoglycémique à H48 puis des convulsions dans le cadre d'une encéphalopathie. Le dernier enfant a présenté deux pics fébriles à 38,1°C (à H0 et à H30), une hypoglycémie et des difficultés alimentaires.

DISCUSSION

Cette étude compare la surveillance clinique standardisée et optimisée des nouveau-nés à risque de EOS avec l'ancien protocole de l'institution. Ce dernier comportait la réalisation systématique de biologie sanguine (CRP et NFS) en présence de facteur de risque de EOS sauf si l'AIP contre le SGB était adéquate. La mise en place de la surveillance clinique standardisée et optimisée a permis un dépistage précoce fiable des enfants infectés avec une réduction significative des prélèvements biologiques,

de la charge de travail et du coût institutionnel tout en évitant au patient un geste douloureux et stressant. Cette méthode est simple d'apprentissage, nécessite peu de moyen et de matériel et ne requiert qu'environ 2 ou 3 minutes de travail supplémentaire à chaque surveillance par les sage-femmes entraînées. Les résultats obtenus lors de cette étude pourraient inspirer l'élaboration d'un protocole analogue dans d'autres maternités.

Pour cette étude, tous les patients admis en maternité ont été inclus. Les facteurs de risque de EOS étaient semblables à la plupart des études, ils se basaient principalement sur les critères d'AIP.

Même en cas d'AIP adéquate, les nouveau-nés ont bénéficié de la surveillance rapprochée, conformément aux recommandations belges, alors que le risque de EOS est fortement diminué (efficacité de 91% à terme et 86% pour les prématurés (11)). Dès lors, certains auteurs (12) ont choisi de ne plus en tenir compte.

Malgré les recommandations de considérer 18 heures de RPE comme facteur de risque, le seuil de 12 heures a été maintenu à Rocourt, seuil à partir duquel le risque augmente (5).

Les nouveau-nés prématurés peuvent séjourner en maternité en fonction du contexte général, en pratique à partir de 35 3/7 SA dans la maternité de Rocourt. Entre 35 3/7 SA et 36 SA, le risque de EOS est multiplié d'un facteur 2 à 2,5 (13) par rapport au nouveau-né à terme alors qu'entre 36 SA et 37 SA il est multiplié d'un facteur 1,5 à 2 (13). Le seul critère de la prématurité < 37 SA a été considéré comme suffisant pour l'inclusion dans la surveillance clinique et ce de manière non systématique. À la lumière de ces données, l'inclusion systématique des nouveau-nés de moins de 36 SA pourrait être une mesure prudente.

La présence d'une fièvre maternelle pendant le travail est un élément pouvant faire suspecter une chorioamniotite et la hauteur de la fièvre est directement liée au risque de EOS (10,13). La fièvre néonatale est un autre facteur pris en compte dans ce travail.

L'aspect méconial du liquide amniotique est un facteur de risque historiquement décrit et associé statistiquement au EOS dans certaines études (5), les pédiatres sont restés libres d'en tenir compte en fonction du contexte.

La proportion conséquente d'enfants surveillés (26,7%) est liée au choix d'inclure largement chacun des facteurs de risque, ne se limitant pas à la colonisation maternelle par le SGB car un faux négatif n'est pas formellement exclu, de même que la colonisation tardive, ou l'implication d'autres pathogènes, notamment *Escherichia Coli* qui arrive en seconde position dans la majorité des études (10).

La surveillance clinique standardisée et optimisée proposée ici combine des méthodes d'observation décrites dans différentes recommandations. D'autres études (12,14) ont choisi une surveillance avec des items moins nombreux ou une fréquence dégressive, se basant sur le fait que la plupart des symptômes sont d'ordre

respiratoire ou hémodynamique et qu'ils surviennent surtout dans les 12 premières heures de vie.

Lors de cette surveillance ciblée, 48% des nouveau-nés à risque ont présenté des symptômes ou signes compatibles avec un EOS, alors que seulement 2 ont présenté un sepsis prouvé. Cela illustre le manque de spécificité des signes cliniques et l'importance de leur persistance dans le temps (10).

Il est admis que la CRP a une valeur limitée dans l'évaluation initiale d'un nouveau-né à risque de EOS (8) et, bien qu'elle ne fasse plus partie des guidelines du CDC 2010 (4) ni de l'AAP 2011 (15), elle est encore régulièrement mesurée dans les études récentes (12,14) et toujours proposée dans les recommandations belges de 2014. En effet, la CRP manque de spécificité, elle peut être influencée par l'âge gestationnel, le poids de naissance, la durée de la RPE, la durée du travail, l'exposition prénatale aux stéroïdes, l'AIP et le mode de délivrance vaginal (16). D'autres recommandations nationales préconisent encore de mesurer la CRP dans le bilan initial, c'est le cas des guidelines anglaises de 2012 (NICE Clinical Guideline 149) (17) réalisant une revue de la littérature sur le sujet. Ces recommandations anglaises proposent un bilan biologique systématique (hémoculture et CRP) chez tous nouveau-nés présentant un *red flag* ou au moins 2 facteurs de risque ou indicateurs cliniques de EOS avant la mise sous antibiotiques. L'article précise que la mesure de la CRP dans ce contexte pourrait être un argument en faveur du EOS mais ne contribue pas à son exclusion ; elle est à intégrer avec les indices leucocytaires et l'évolution clinico-biologique.

Cette étude comporte plusieurs limites. Tout d'abord, les populations étudiées l'ont été de manière séquentielle, avec 18 mois d'intervalle. Tous les facteurs de risque maternels n'ayant pas été répertoriés et, s'agissant d'une étude non randomisée, certains biais sont possibles. Deuxièmement, il n'a pas été possible de tirer de conclusion significative quant à la diminution des hospitalisations et des traitements antibiotiques, probablement de part la taille limitée des populations car d'autres études similaires ont pu le démontrer (12,14). Troisièmement, l'incidence du EOS étant faible, cette étude ne permet pas de juger de la sécurité de cette pratique. Néanmoins, aucun diagnostic prouvé de EOS n'a été retardé par l'application de cette méthode et aucune complication n'est à déplorer, comme le soulignent des études plus larges (12,14). Quatrièmement, malgré la stratégie de surveillance clinique des enfants à risque lors de la 2^{ème} période, les médecins restaient libres de réaliser des tests biologiques en l'absence d'anomalie clinique, entraînant la réalisation de CRP uniquement sur base des facteurs de risque maternels. Cette fausse assurance semble motivée par la crainte d'un retard de diagnostic et suggère la possibilité d'une diminution encore plus importante des bilans réalisés à l'avenir.

La force de cette étude est l'enrôlement de tous les patients admis en maternité, à terme et proche du terme alors que certaines études continuent d'exclure les moins de 37 SA, évoquant un risque augmenté de EOS (12). Ce facteur de risque est indéniablement à prendre en

compte, mais l'incidence du EOS est peu élevée chez les nouveau-nés proches du terme (35-36 SA) (2), diminue considérablement entre 34 et 40 SA puis augmente à nouveau chez les post-termes (13). Un autre point positif est la vision globale du risque de EOS, ne se limitant pas au contexte de colonisation maternelle par le SGB. L'importance de chaque facteur de risque est à soupeser mais la hauteur de la fièvre maternelle, l'âge gestationnel, et la durée de RPE sont des éléments prédictifs essentiels de EOS (13).

CONCLUSION

La stratégie de prise en charge des nouveau-nés asymptomatiques à risque de EOS est un challenge pour les praticiens et demeure controversée, il est urgent de l'adapter car la balance bénéfices-risques s'est déséquilibrée. Les biomarqueurs tel que la CRP et la NFS peuvent aider au diagnostic mais le gold standard reste l'hémoculture. De nombreux autres marqueurs sont en cours de validation comme la PCT, certaines cytokines (interleukine-6, interleukine-8) (6), l'identification des germes par polymérase-chain-reaction (3),... De récentes études réalisées aux Etats Unis par Puopolo, Escobar *et al.* (8,11,15), ont montré l'intérêt d'algorithmes intégrant les facteurs de risques maternels et l'évolution clinique du nouveau-né pendant les 12 à 24 premières heures de vie.

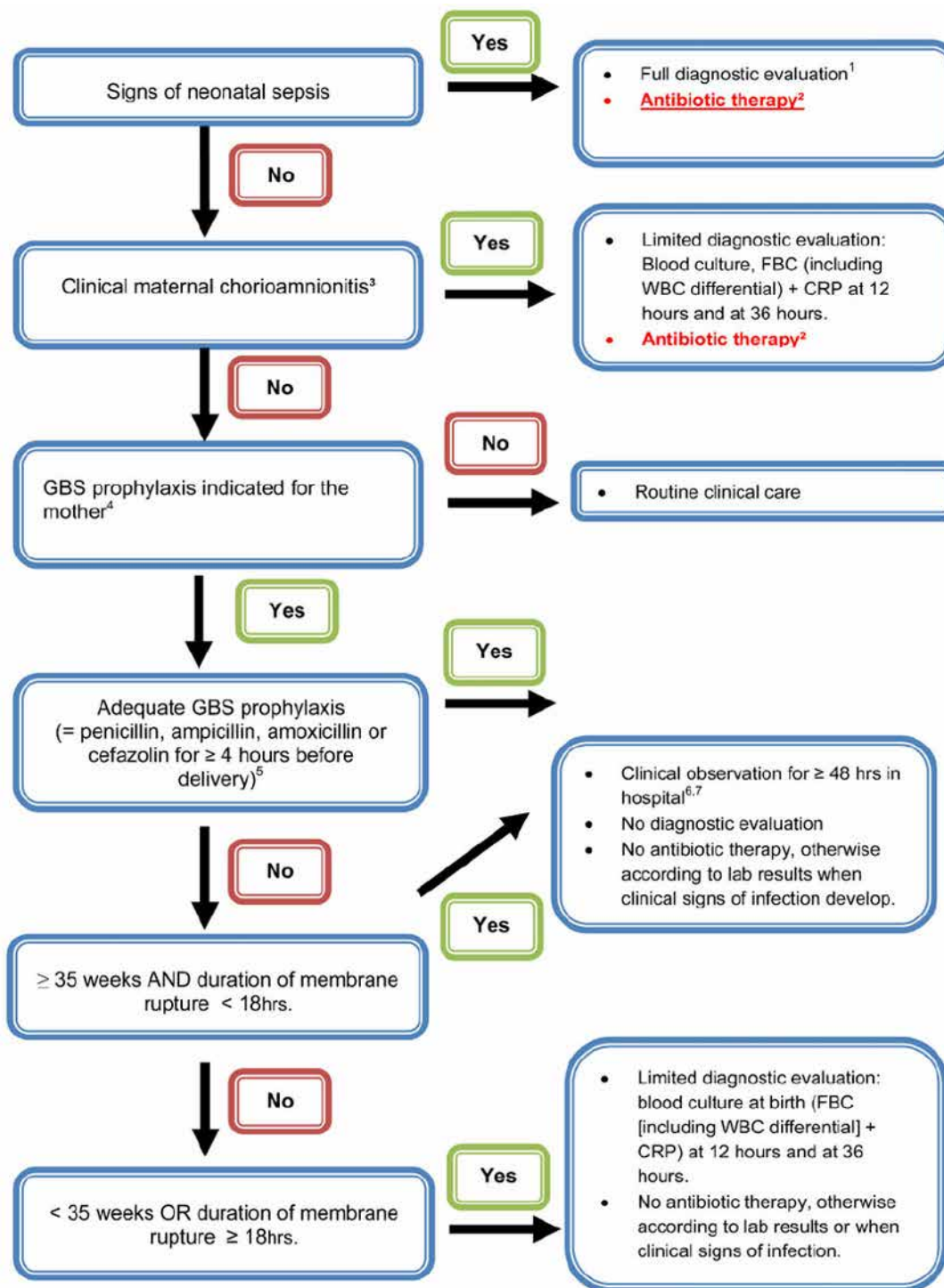
La remise en question permanente des pratiques quotidiennes, à la lumière des données de la littérature, permettra d'encore mieux cibler les nouveau-nés réellement à risque et de minimiser les évaluations et les traitements inutiles. À l'heure des technologies de plus en plus sophistiquées dans tous les domaines, il ne faudrait pas négliger la valeur de l'évaluation clinique des patients, à remettre au centre des pratiques.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dans la prise en charge des nouveau-nés asymptomatique à risque de EOS séjournant en maternité, nous recommandons une surveillance clinique standardisée et optimisée selon un protocole précis (Annexe 2), à réaliser toutes les 4 heures pendant les premières 48 heures de vie.

ANNEXE 1 :

RECOMMANDATIONS BELGES DE 2014, Mahieu *et al.*²



¹ Evaluation diagnostique complète : hémoculture, formule sanguine et plaquettaire, CRP, radiographie thoracique (si symptôme respiratoire) et ponction lombaire (au minimum si signe neurologique central, hémoculture positive et patient suffisamment stable pour tolérer la procédure).

² Traitement antibiotique : Ampicilline ou Pénicilline IV : double dose en cas de méningite ou de sepsis sévère à SGB. Aminoglycoside IV : monitoring thérapeutique si traitement plus de 48 heures.

³ Signes cliniques de chorioamnionite en consultation avec l'obstétricien (par exemple fièvre maternelle > 38°C, douleur utérine, leucocytose > 15.10⁹/l, liquide amniotique nauséabonde et/ou tachycardie fœtale).

⁴ Indication de l'AIP pour le SGB :

1) Enfant précédent avec infection invasive à SGB

2) Bactériurie à SGB pendant cette grossesse

3) Frottis vaginal (réalisé entre 35 et 37 SA) avec culture positive pour le SGB ou test d'amplification d'acide nucléique intrapartum positif. Sauf en cas de césarienne avant le début du travail et sans RPE.

4) Frottis vaginal inconnu et au moins un critère parmi les suivants, au moment du travail :

- Terme < 37 SA

- RPE ≥ 18 heures

- Température maternelle intrapartum ≥ 38°C

- Test d'amplification d'acide nucléique intrapartum positif

⁵ L'efficacité des autres antibiotiques (par exemple Vancomycine, Clindamycine) n'a pas encore été étudiée, et pour cette raison ils sont considérés comme inadéquats. Les antibiotiques oraux sont aussi considérés comme inadéquats.

⁶ Le patient peut rentrer à domicile dès 24 heures de vie si il a plus de 37 SA, que tous les critères de retour à domicile sont remplis, qu'un accès aux soins médicaux est prévu, qu'une personne est habilitée à le ré-évaluer (sage-femme ou médecin généraliste) et qu'une infection ai été exclue par une formule sanguine complète avec CRP après 24 heures.

⁷ Si des signes de EOS apparaissent, une évaluation diagnostique complète devrait être réalisée ainsi qu'une antibiothérapie.

ANNEXE 2 :

FEUILLE DE SURVEILLANCE CLINIQUE STANDARDISÉE ET OPTIMISÉE, MATERNITÉ DE ROCOURT

Paramètres toutes les 4 heures /48 heures ENSUITE, SURVEILLANCE HABITUELLE 2x/j.

1) **T°** : se prend en rectal par le personnel¹

$$\left. \begin{array}{l} T^{\circ} > 38^{\circ}\text{C} \\ T^{\circ} < 36,3^{\circ}\text{C} \end{array} \right\} \Rightarrow \text{Appel}$$

2) **Fréquence cardiaque** : (compter la FC sur 6 secondes et multiplier par 10). Enfant calme.²

$$\left. \begin{array}{l} \text{Bradycardie} < 80 \\ \text{Tachycardie} > 160 \text{ au calme} \end{array} \right\} \Rightarrow \text{Appel}$$

3) **Fréquence respiratoire** : (compter la FR sur 30' et multiplier par 2)

$$\left. \begin{array}{l} \text{Apnée}^3 \\ \text{Polypée} > 60 \end{array} \right\} \Rightarrow \text{Appel}$$

4) **Cri** : cri franc (**C**) / gémit (**G**)

5) **Détresse respiratoire** : Tirage (**T**) – battement des ailes du nez (**BAN**) – balancement thoraco-abdominal (**BTA**)

6) **Alimentation** : boit bien (**B**) / Refus (**R**) / Vômit (**V**) => Appel si refus ou vômit

7) **Coloration** : cyanose (**C**) / Pâleur (**P**) / Ictère (**I**) / Normal (**N**) => Appel si cyanose, pâleur ou ictère < 24 h

8) **Temps de recoloration** : si > 3 sec : appel

9) **Convulsion / mouvements anormaux** : appel

10) **Tonus** : hypotonie (**h**) – hypertonie (**H**) – Normal (**N**)

11) SpO2

12) TA 1 x/jour

ANNEXE 2 (SUITE)

Date :												
Heure:												
	H4	H8	H12	H16	H20	H24	H28	H32	H36	H40	H44	H48
T°												
Fréq. Card.												
Fréq. Respi.												
Cri (C,G)												
Détr. Respir. (T, BAN, BTA)												
Alimentation (B, R, V)												
Coloration (N,C, P, I)												
Temps recolor >3sec												
Convulsions/ Mouv anorm												
Tonus N Hypot.												
Tension Artérielle												
SaO2												

- ¹ La prise de température en intra-rectale est réalisée au moment du change et à visée d'écologie parentale. En pratique, la température se mesure fréquemment en axillaire avec contrôle en intra-rectal en cas d'anomalie.
- ² La fréquence cardiaque est comptée sur 6 secondes pour la facilité de l'extrapolation. En pratique, elle se mesure souvent par un oxymètre de pouls. En cas d'anomalie, indication de mise sous monitoring pour confirmation.
- ³ L'apnée est considérée comme une pause respiratoire de plus de 20 secondes si isolée, ou 10 secondes si associée à une désaturation ou une bradycardie.

RÉFÉRENCES

1. Langhendries J-P. *Antibiotiques en néonatalogie : pour un usage plus rationnel*. In: Masson E, ed. *Néonatalogie : bases scientifiques*. Paris: Saliba Elie; 2017:69-85.
2. Mahieu L, Langhendries JP, Cossey V, De Praeter C, Lepage P, Melin P. Management of the neonate at risk for early-onset Group B streptococcal disease (GBS EOD): new paediatric guidelines in Belgium. *Acta Clin Belg*. 2014;69:313-9.
3. van Herk W, Stocker M, van Rossum AM. Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use. *J Infect*. 2016;72 Suppl:S77-82.
4. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases NCfI, Respiratory Diseases CfDC, Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1-36.
5. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, et al. Neonatal sepsis workups in infants ≥ 2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics*. 2000;106:256-63.
6. Gilfillan M, Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Hum Dev*. 2017;105:25-33.
7. Jefferies AL. Management of term infants at increased risk for early-onset bacterial sepsis. *Paediatr Child Health*. 2017;22:223-8.
8. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics*. 1998;102:E41.
9. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, Mantadakis E, Falagas ME. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2011;37:747-62.
10. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, et al. A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis. *JAMA Pediatr*. 2017;171:365-71.
11. Fairlie T, Zell ER, Schrag S. Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset group B streptococcal disease. *Obstet Gynecol*. 2013;121:570-7.
12. Cantoni L, Ronfani L, Da Riò R, Demarini S, Perinatal Study Group of the Region Friuli-Venezia G. Physical examination instead of laboratory tests for most infants born to mothers colonized with group B Streptococcus: support for the Centers for Disease Control and Prevention's 2010 recommendations. *J Pediatr*. 2013;163:568-73.
13. Puopolo KM, Draper D, Wi S, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics*. 2011;128:e1155-63.
14. Berardi A, Fornaciari S, Rossi C, et al. Safety of physical examination alone for managing well-appearing neonates ≥ 35 weeks' gestation at risk for early-onset sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28:1123-7.
15. Committee on Infectious D, Committee on F, Newborn, Baker CJ, Byington CL, Polin RA. Policy statement-Recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal (GBS) disease. *Pediatrics*. 2011;128:611-6.
16. Chiesa C, Natale F, Pascone R, et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for pre-term and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta*. 2011;412:1053-9.
17. 149 NCGC. Antibiotics for early-onset neonatal infection : antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg149>; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 27 Sussex Place, Regent's Park, London NW1 4RG; 2012.

Aucun conflit d'intérêt, aucun sponsor ni aucune rémunération ne sont à signaler.

AFFILIATIONS

- 1 Médecin assistant candidat spécialiste en 5^{ème} année de pédiatrie à l'Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.
- 2 Médecin biologiste, laboratoire de bactériologie, Centre Hospitalier Chrétien (CHC), Clinique Saint-Vincent, Rocourt, Belgique
- 3 Pédiatre, CHC, Clinique Saint-Vincent, Rocourt, Belgique
- 4 Néonatalogue, CHC, Clinique Saint-Vincent, Rocourt, Belgique

CORRESPONDANCE

Dr. MORGANE HANCART

Cliniques universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique.
morgane.hancart@uclouvain.be
Téléphone : +32 472 44 19 81

Eméritat du Docteur Bernard Leroy

Caroline Peeters (1), Marine Beeckman (1), Diane Declaye (1), Bertrand Richert (2), Pascal Joly (3),
Dominique Tennstedt (1), Marie Baeck (1), Laurine Sacré (1)

Dr. Bernard Leroy's emeritus status

We report herein on the "PEAU'se dermatologique" meeting of the Cliniques Universitaires Saint-Luc held on October 16, 2017, which was organized in honor of Doctor Bernard Leroy's emeritus status. Two renowned professors presented topics from Dr. Leroy's field of expertise. Professor Pascal Joly, head of the Dermatology department at the Hôpital Charles Nicolle, CHU Rouen, casted doubt on five well-established ideas in dermatology: i. efficacy of Dermovate® in lichen sclerosus et atrophicus, ii. necessity to treat actinic keratosis, iii. necessity to treat genital intra-epithelial neoplasia, iiiii. surgical treatment of Dubreuilh melanoma, and iiiiii. usefulness of melanoma screening. Professor Bertrand Richert, head of the Dermatology department at the CHU Brugmann, presented cases of nail diseases.

KEY WORDS

Lichen sclerosus et atrophicus, actinic keratosis, genital intra-epithelial neoplasia, Dubreuilh melanoma, melanoma, nails

AFFILIATIONS

- (1) Service de Dermatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles
- (2) Service de Dermatologie, Hôpital Charles Nicolle CHU Rouen, Rouen
- (3) Service de Dermatologie, CHU Brugmann – CHU Saint-Pierre – HUDERF, Bruxelles

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique des Cliniques Universitaires Saint-Luc du 16 octobre 2017, organisée en l'honneur de l'éméritat du Docteur Bernard Leroy. Deux professeurs renommés sont venus nous parler de sujets dans le domaine d'expertise du Dr. Leroy. Le Professeur Pascal Joly, Chef du Service de Dermatologie de l'Hôpital Charles Nicolle du CHU de Rouen, a fait un exposé sur le thème de la controverse en remettant en question cinq idées bien établies en dermatologie : i. l'efficacité du Dermovate® dans le lichen scléro-atrophique, ii. la nécessité de traiter les kératoses actiniques, iii. la nécessité de traiter les néoplasies intra-épithéliales génitales, iiiii. la prise en charge chirurgicale du mélanome de Dubreuilh et iiiiii. l'utilité du dépistage du mélanome. Le Professeur Bertrand Richert, Chef du Service de Dermatologie du CHU Brugmann, nous a présenté quelques cas cliniques de pathologie unguéale.

Que savons-nous à ce propos ?

- Quelques idées sont bien établies en dermatologie :
 - Le Dermovate® est un traitement efficace du lichen scléro-atrophique,
 - Le traitement des kératoses actiniques est vivement conseillé,
 - Il faut traiter de façon curative les néoplasies intra-épithéliales génitales (VIN, PIN),
 - Le traitement du mélanome de Dubreuilh est jusqu'à preuve du contraire chirurgical,
 - Le dépistage du mélanome est utile et recommandé.
- La pathologie unguéale est une spécialité à part entière de la dermatologie, y compris son abord chirurgical.

Que nous apporte cet article ?

- Les cinq remises en question proposées par le Pr. Joly sur des thématiques faisant habituellement l'objet d'un certain consensus auprès de la communauté dermatologique nous invitent à réfléchir sur celles-ci pour éviter de répéter de manière « trop » automatique certaines prises en charge, surtout lorsqu'elles sont douloureuses ou éventuellement mutilantes.
- Le Pr. Richert, spécialiste de la pathologie unguéale et de sa prise en charge chirurgicale, partage sa passion et son expérience autour de quelques cas cliniques.

P. Joly

Le Professeur P. Joly remet en question cinq concepts thérapeutiques bien établis en dermatologie :

1. le Dermovate® est un traitement efficace du lichen scléro-atrophique ;
2. le traitement des kératoses actiniques est vivement conseillé ;
3. il faut traiter de façon curative les néoplasies intra-épithéliales génitales (VIN, PIN) ;
4. le traitement du mélanome de Dubreuilh est jusqu'à preuve du contraire chirurgical ;
5. le dépistage du mélanome est utile et recommandé.

1. LE DERMOVATE® EST UN TRAITEMENT EFFICACE DU LICHEN SCLÉRO-ATROPHIQUE

L'effet bénéfique du Dermovate® (propionate de clobétasol) dans le lichen scléro-atrophique (LSA) est bien admis par la communauté scientifique mais des questions restent en suspens :

- Est-ce qu'il permet de prévenir les modifications anatomiques (en particulier vulvaires) et les troubles sexuels induits par cette pathologie ?
- Est-ce qu'il permet de prévenir la survenue d'une transformation carcinomateuse ?

Dans le LSA, les dermocorticoïdes sont efficaces sur le prurit dans 80-90 % des cas et le traitement d'entretien (3 applications par semaine) réduirait le risque de rechute. Par contre, leur efficacité est beaucoup plus modeste (30 %) en termes de prévention des déformations vulvaires et d'amélioration clinique à long terme. Un problème thérapeutique fréquent, mais souvent méconnu, est l'absence d'amélioration voire l'aggravation des symptômes (prurit, picotements et brûlures) sous corticoïdes topiques puissants comme le Dermovate®.

En cas d'aggravation paradoxale des symptômes sous Dermovate®, il faut penser, dans un premier temps, à deux diagnostics : une candidose ou une irritation induite par ce corticoïde. Cette dernière est plus fréquente en cas de LSA très atrophique ou inflammatoire. En cas d'irritation sous Dermovate®, le Pr. Joly conseille de remplacer son application par celle de Diprosone® (dipropionate de bétaméthasone) et d'un émollient.

Dans un deuxième temps, un troisième diagnostic, plus rare, peut être évoqué chez les femmes ayant un LSA traité mais se plaignant de dyspareunie et de sensation de brûlures pendant les rapports sexuels : il s'agit du syndrome de Gougerot-Sjogren. Celui-ci peut être associé au LSA et aggrave alors la sécheresse vaginale et la sensation d'inconfort. Dans 30 % des cas, ce syndrome débute par une atteinte génitale. Cependant, il n'existe pas

de test vaginal spécifique. Il faut alors rechercher d'autres signes cliniques comme la xérostomie et la xérophtalmie et réaliser une biopsie des glandes salivaires accessoires, un test au sucre et un test de Shiermer afin de confirmer ou non le diagnostic.

L'effet du Dermovate® sur la diminution du risque de cancérisation n'est quant à lui absolument pas démontré. Ce risque étant très faible, de l'ordre de 2 %, la réduction de celui-ci par l'application du dermocorticoïde est difficile à prouver. Selon le Pr. Joly, il serait probablement diminué par la simple surveillance proposée aux patients atteints de LSA.

2. IL FAUT TRAITER LES KÉRATOSES ACTINIQUES

De multiples traitements existent pour traiter les kératoses actiniques (KA) : cryothérapie, 5-fluoro-uracile (Efudix®), imiquimod (Aldara®), diclofenac de sodium (Solaraze®), photothérapie dynamique et exérèse-curetage. Toutefois, la question est de savoir s'il faut traiter toutes les KA de manière systématique, indépendamment de la présentation clinique. En effet, dans la pratique, on les traite pour éviter leur progression en carcinome spinocellulaire (CSC) mais il n'existe aucune étude montrant que le traitement des KA prévient la survenue de CSC, et ce, pour deux raisons. D'une part, le taux de transformation est très faible en pratique, de l'ordre de 5 % après 10-25 ans d'évolution, et, d'autre part, les études évaluent généralement l'efficacité des divers traitements à trois mois et le risque de récurrence des KA à un an, ce qui est très court par rapport au délai de survenue des CSC qui se chiffre en années. Le Pr. Joly soulève la question du regroupement à tort et sous la même entité des KA qui signent un facteur de risque de CSC et un marqueur de vieillissement actinique et les KA qui constituent d'authentiques lésions précancéreuses ?

Dès lors, selon cette hypothèse, il recommande de traiter différemment les KA planes isolées et les KA épaisses verruco-kératosiques. En effet, selon lui, seules ces dernières sont véritablement des lésions précancéreuses alors que les KA planes isolées constituent surtout un problème esthétique. Le traitement préventif de ces KA planes n'empêcherait donc pas la survenue de CSC invasifs car ces derniers ne surviennent que rarement sur les champs de KA fines. Par contre, les KA épaisses verruco-kératosiques sont à considérer d'après lui comme des « pré-cancers » à brève échéance, pour lesquelles il faut recommander une exérèse, et ce, a fortiori chez les patients immunodéprimés.

3. IL FAUT TRAITER DE FAÇON CURATIVE LES NÉOPLASIES INTRA-ÉPITHÉLIALES GÉNITALES (VIN, PIN)

Les condylomatoses profuses sont largement sous tendues par un déficit immunitaire (transplantés, VIH) mais sont aussi parfois rencontrées chez des patients immunocompétents. Les méthodes de destruction isolée (podophylline, imiquimod, acide trichloroacétique, cryothérapie, laser CO2) sont douloureuses, parfois mutilantes et ne règlent pas le problème car elles n'empêchent pas les récurrences, qui sont très fréquentes. Le développement des vaccins anti-HPV en complément de ces traitements physiques offre toutefois l'espoir d'un meilleur contrôle de ces infections. L'efficacité du Gardasil® (vaccin quadrivalent anti-HPV 6,11,16 et 18) dans la prévention primaire des condylomes chez les adolescents vaccinés est de 90%. En prévention secondaire, le Gardasil® diminuerait le risque de récurrence des lésions génitales et anales, surtout si celles-ci ont été préalablement traitées. Le Pr. Joly conseille donc de combiner vaccination et traitement de destruction physique. Précisons enfin qu'il existe trois possibilités d'évolution des néoplasies intra-épithéliales génitales : régression, persistance sans transformation ou progression vers un carcinome invasif. En l'absence de régression, il recommande avant tout une surveillance clinique avec réalisation de biopsies en cas de zones suspectes et/ou un traitement en présence de zones transformées.

4. LE TRAITEMENT DU MÉLANOME DE DUBREUILH EST JUSQU'À PREUVE DU CONTRAIRE CHIRURGICAL

Selon les recommandations internationales, le traitement de choix du mélanome de Dubreuilh est chirurgical : résection chirurgicale avec marges de 1 cm en cas de chirurgie classique ou de 0,5 cm en cas de chirurgie micrographique. En effet, la chirurgie permet une analyse histologique de la pièce opératoire avec contrôle des berges mais, face à ce sous-type très particulier de mélanome, des questions demeurent :

- Quelle est la valeur pronostique d'un foyer de micro-invasion ?
- Est-ce que le contrôle histologique des berges garantit l'absence de récurrence dans une maladie souvent multifocale (cellules tumorales potentiellement très à distance des berges apparemment saines) ?

Pour le Pr. Joly, en l'absence de réponses claires et précises à ces questions, la chirurgie du mélanome de Dubreuilh, lorsqu'il reste in situ, n'est acceptable que lorsque les cicatrices sont raisonnables. La chirurgie micrographique ne prévient en effet pas totalement des récurrences, puisque le mélanome de Dubreuilh revêt plus souvent un caractère multifocal. Par ailleurs, selon le Dr. Joly, il existe des alternatives thérapeutiques efficaces à la chirurgie pour les lésions de grande taille : imiquimod, radiothérapie et cryothérapie.

5. LE DÉPISTAGE DU MÉLANOME EST UTILE

Le dépistage permet de diagnostiquer des mélanomes souvent peu épais. A ce titre, il permet d'assurer un taux élevé de guérison. Il est ainsi montré dans les familles d'AMS (atypical mole syndrome), que l'épaisseur moyenne du 2^{ème} et du 3^{ème} mélanome est nettement plus faible que celle du 1^{er} mélanome diagnostiqué, grâce à la surveillance intensive instaurée suite à ce diagnostic. Cependant, ce qui tue dans le mélanome, ce sont surtout les mélanomes agressifs à croissance rapide plutôt que les mélanomes à croissance lente. Hors, le dépistage dépiste préférentiellement les mélanomes à croissance lente, donc peu épais, qui ont intrinsèquement le meilleur pronostic. La plupart de ces mélanomes, à type de SSM (superficial spreading melanoma), s'ils sont très fins lors du dépistage, seront en général à peine plus épais, quand le malade s'en apercevra quelques mois plus tard, et en pratique, ces quelques mois de gain diagnostique ne changent quasiment rien au pronostic, qui reste excellent. Ce biais de détection des cancers les moins agressifs est malheureusement inhérent à tous les dépistages.

Ces cinq remises en question proposées par le Pr. Joly ne sont pas à prendre au pied de la lettre mais nous invitent à réfléchir à nos pratiques, à bouleverser nos acquis et à éviter de répéter de manière automatique des gestes thérapeutiques dont l'intérêt est parfois discutable, surtout lorsque ces derniers sont douloureux ou éventuellement mutilants pour le patient.

QUAND UN DERMATOLOGUE SORT SES GRIFFES

B. Richert

Le Professeur Bertrand Richert nous a présenté quelques cas cliniques de pathologie unguéale.

CAS 1

Une femme de 52 ans, vendeuse au rayon fromage d'un supermarché, est traitée depuis 15 ans pour une très volumineuse verrue en corne, péri- et sous-unguéale, de l'index gauche (*Image 1a*).

Image 1.



a. Très volumineuse verrue en corne, péri- et sous-unguéale, de l'index gauche ; **b.** Exérèse chirurgicale après avulsion unguéale ; **c.** Inflammation induite par l'imiquimod ; **d.** Résultat après traitement.

Devant ce type de lésion, le Pr. Richert propose une exérèse chirurgicale après avulsion unguéale (*Image 1b*) et, en complément, l'application d'imiquimod (Aldara®) 3x/semaine, débutée huit jours après la chirurgie et ce, pendant 8 semaines. Cette dernière induit une inflammation transitoire (*Image 1c*) avec un résultat à distance très satisfaisant (*Image 1d*).

La localisation péri- et sous-unguéale expose la plupart des traitements classiques au risque de destruction définitive de l'ongle. Devant ce type de verrue, la chirurgie constitue parfois la seule option thérapeutique.

CAS 2

Une patiente de 63 ans, avec antécédent de néoplasie mammaire en rémission depuis 2 ans, présente une masse bourgeonnante et saignotante du pouce droit.

Elle a déjà été opérée trois fois à ce doigt pour « ongle incarné avec botriomycome », sans trace d'analyse anatomopathologique. Le Pr. Richert a excisé la lésion et l'analyse histologique de celle-ci est malheureusement revenue en faveur d'un mélanome.

Ce cas nous rappelle que les mélanomes acraux sont achromiques dans 20-30 % des cas. Ils touchent surtout les adultes de plus de 60 ans et ont une prédilection de localisation aux pouces et hallux. Ils sont nodulaires et de mauvais pronostic.

Devant une destruction de la tablette unguéale, il faut penser à un mélanome malin ou à un carcinome spinocellulaire. Toute lésion bourgeonnante doit impérativement être envoyée au laboratoire pour analyse anatomopathologique.

Le Pr. Richert nous a également montré d'autres cas de mélanomes acraux (*Images 2a et 2b*).

Image 2.



a. Mélanome acral de l'hallux ;
b. Mélanome acral de l'hallux.

CAS 3

Une femme de 54 ans présente une érythronychie longitudinale douloureuse avec onycholyse distale et chloronychie à son index gauche (*Image 3a*). La radiographie montre une fracture de la phalange distale avec spicule osseuse (*Image 3b*). En réfléchissant, la patiente s'est souvenue s'être coincé le doigt dans une porte quelques mois auparavant. Le Pr. Richert a réalisé une excision longitudinale emportant une partie de la matrice distale. L'analyse histologique a conclu en un onychopapillome.

L'onychopapillome est la première cause d'érythronychie longitudinale localisée. Il se caractérise par une bande rouge partant de la matrice distale avec onycholyse distale en forme de V et hyperkératose. L'excision chirurgicale n'est pas systématique. Des cas de maladie de Bowen mimant un onychopapillome ont toutefois été décrits, surtout chez les sujets de plus de 50 ans et chez les immunodéprimés. Aussi, si la lésion est évolutive ou fonctionnellement gênante, il est préférable de procéder à une exérèse afin d'avoir une confirmation histologique du diagnostic.

Image 3.



a. Erythronychie longitudinale avec onycholyse distale et chloronychie de l'index gauche ;
b. Radiographie : fracture de la phalange distale avec spicule osseuse.

CAS 4

Le Pr. Richert nous a ensuite présenté plusieurs cas de fibromyxome acral superficiel (FMAS), entité peu connue des praticiens.

Macroscopiquement, le FMAS se caractérise par une onychogrieffose majeure. Il s'agit en fait d'une masse nodulaire, fibreuse, peu ou non douloureuse, sous-unguéale. Il est toujours bénin et a un tropisme unguéal. Il se localise essentiellement aux doigts et orteils, toujours dans le voisinage de l'appareil unguéal. Il est un peu plus

fréquent chez l'homme (sex ratio de 1,3/1) et touche l'adulte d'âge moyen (moyenne de 48 ans). Le diagnostic est histologique et est posé en présence d'une tumeur dermique bien circonscrite, non encapsulée, soulevant l'épiderme sans le détruire, bien vascularisée, peu cellularisée, sans infiltrat, avec stroma myxoïde et fibres de collagène. Le marquage CD34 en immunohistochimie est positif. Le traitement est chirurgical et nécessite une exérèse soignée et complète pour éviter toute récurrence. **Il faut y penser face à une lésion fibreuse développée à la périphérie ou au sein de l'appareil unguéal et suggérer ce diagnostic sur la demande d'anatomopathologie.**

Le Pr. Richert nous a aussi projeté d'autres cas de FMAS du Dr. Cogrel de Bordeaux (Images 4a et 4b).

Image 4.



a. FMAS ; b. FMAS.

CAS 5

Une patiente d'origine africaine de 36 ans présente, sur les ongles des doigts, des lésions unguéales douloureuses de différents types : mélanonychie longitudinale, leuconychie longitudinale, micro-hémorragie et dystrophie unguéale (*Image 5*). Elle présente également une leucodermie en gouttes disséminée sur le corps (*Image 5*). Sa grand-mère et sa mère présentent les mêmes symptômes et cela commence également chez la fille de la patiente. L'histologie unguéale montre une acantholyse supra-basale au niveau du lit distal et de l'hyponychium. Ce type d'acantholyse s'observe dans le pemphigus vulgaire, l'acanthome acantholytique dyskératosique, la maladie de Darier et en cas d'artéfact. **L'association de cette acantholyse à des leuconychies longitudinales sur plusieurs ongles et à une leucodermie en gouttes doit faire évoquer le diagnostic de maladie de Darier.** Dans cette dernière, l'atteinte unguéale est très fréquente (99%). Par contre, la leucodermie en gouttes en est une manifestation rare et essentiellement présente sur les peaux foncées. Elle se caractérise par des lésions en confetti apparaissant progressivement avec l'âge, non précédées de papules kératosiques.

Image 5.



Leucodermie en gouttes et leuconychies longitudinales.

CAS 6

Une femme de 50 ans présente une tuméfaction de la face latérale de l'extrémité distale de son index gauche, évoluant depuis un an, avec inconfort à la pression, sans douleur spontanée et sans histoire de traumatisme (*Image 6*). Après incision, on observe une masse blanchâtre de consistance ferme. L'histologie révèle une tumeur à cellules géantes des gaines tendineuses.

Il s'agit de la deuxième tumeur la plus fréquente aux doigts, avec une prédominance féminine (sex ratio de 2/1). Elle peut survenir à tout âge (âge moyen de 38 ans) et se présente comme une masse indolore lentement

croissante, de localisation interphalangienne digitale dans 85 % des cas et des orteils dans 15 %. Le traitement consiste en une exérèse chirurgicale large de la lésion.

Image 6.



Tuméfaction de la face latérale de l'extrémité distale de l'index gauche.

CAS 7

Une femme de 56 ans traitée depuis 5 ans pour onychomycose présente une dystrophie des dix ongles des doigts avec destruction de la tablette unguéale et ptérygion dorsal acquis sur certains doigts (*Image 7*). Il s'agit bien entendu d'un lichen plan unguéal.

Le traitement de celui-ci est très délicat lorsqu'il est étendu à l'ensemble des ongles. Le Pr. Richert propose parfois une corticothérapie intra-musculaire à la dose de 1 mg/kg une fois par mois. Cependant, le résultat de cette dernière peut s'avérer décevant.

Dans le cas de cette patiente, où l'inconfort et la gêne esthétique étaient majeurs, il a proposé des prothèses digitales dont le résultat est surprenant mais malheureusement très onéreux (*Image 8*).

Image 7.



//////
Lichen plan onguéal : dystrophie des dix ongles des doigts avec destruction de la tablette unguéale et ptérygion dorsal
acquis sur certains doigts.
//////

Image8.



//////
Prothèses digitales.
//////

Anomalies hématologiques comme point d'appel d'un défaut du métabolisme intracellulaire de la cobalamine – rapport de cinq cas

Elise Osterheld¹, Lutz Bindl¹, Wolfgang Boehm¹, Leon Bofferding¹, Jean Bottu¹, Christine Geron¹, Sandra Heck¹, Charlotte Pierron¹, Moritz Vogel¹, Linda De Meirleir², Geert Martens², Luc Regal², Emmanuel Scalais¹

Hematologic abnormalities as a manifestation of a defect of intracellular cobalamin metabolism – report of five cases

Intracellular cobalamin (IC) and its two coenzymes, adenosylcobalamin and methylcobalamin, are necessary for the homeostasis of methylmalonic acid and homocysteine (Hcy). Defects of intracellular cobalamin metabolism are responsible for isolated methylmalonic aciduria (MMA), isolated increased Hcy, or both. MMA occurs when adenosylcobalamin, a cofactor of methylmalonic-CoA mutase, is low, thereby causing elevated MMA and decreased succinyl-CoA. A lack of methylcobalamin, a cofactor for methionine synthase, impairs the transformation of Hcy into methionine, thus leading to increased Hcy and low methionine levels.

KEY WORDS

Methylmalonic acid, cobalamin metabolism

La cobalamine intracellulaire (CI) et ses deux coenzymes, l'adénosylcobalamine et la méthylcobalamine, sont nécessaires pour l'homéostasie de l'acide méthylmalonique et de l'homocystéine (Hcy). Les défauts du métabolisme intracellulaire de la cobalamine causent une acidurie méthylmalonique isolée (AMM), une augmentation de l'homocystéine (Hcy), ou les deux.

L'acidurie méthylmalonique survient lorsque l'adénosylcobalamine, cofacteur de la méthylmalonyl-CoA mutase, est basse, causant une élévation de l'acide méthylmalonique et une diminution du succinyl-CoA. Un manque de méthylcobalamine, cofacteur de la méthionine synthase, empêchera pour sa part la transformation d'homocystéine en méthionine, entraînant une élévation de l'homocystéine et des valeurs basses de méthionine.

Que savons-nous à ce propos ?

Les manifestations cliniques sont très variables, rendant le diagnostic difficile. Le délai de traitement ayant une grande influence sur le pronostic (notamment neurologique) du patient, le diagnostic précoce est primordial.

Que nous apporte cet article ?

La description des cas existants pouvant contribuer au diagnostic précoce des cas à venir, nous décrivons dans cet article cinq cas de défaut du métabolisme intracellulaire de la cobalamine ayant présenté des anomalies hématologiques comme point d'appel.

What is already known about the topic?

The clinical manifestations are very variable, thus rendering the diagnosis difficult. Since the timing of treatment initiation influences the prognosis (namely on the neurological level), early diagnosis is crucial.

What does this article bring up for us?

Given that the description of existing cases is helpful for the early diagnosis of further cases, we here described five cases of intracellular cobalamin metabolism defect with hematologic abnormalities.

RAPPEL SUR LE MÉTABOLISME DE LA VITAMINE B12

La vitamine B12, aussi appelée cobalamine, est essentielle à un fonctionnement neurologique optimal ainsi qu'à l'hématopoïèse.

Contenue dans des aliments de source animale tels que la viande, le foie, les œufs et le lait, elle est ingérée sous une forme liée aux protéines, dont elle se dissocie sous l'effet de l'acidité gastrique. Le facteur intrinsèque (FI), produit par les cellules pariétales de l'estomac, va ensuite se lier à la B12 au niveau duodénal. Le complexe FI-B12 est absorbé au niveau de l'iléon distal. Le FI est dégradé par les lysosomes des entérocytes, tandis que la vitamine B12 atteint la circulation sanguine, où elle se lie à la transcobalamine (TC). Le complexe TC-B12 peut alors être absorbé par les hépatocytes et les cellules de la moelle osseuse. La TC est ensuite dégradée et la B12 intracellulaire métabolisée en adénosylcobalamine et méthylcobalamine.

La vitamine B12 a de multiples fonctions. Elle intervient dans la synthèse de l'ADN en recyclant le 5-méthyl-tétrahydrofolate en tétrahydrofolate, permettant ainsi la synthèse de purines et pyrimidines.

Une carence en vitamine B12 se traduira donc par une diminution du nombre de mitoses et par une majoration du volume des cellules à renouvellement fréquent telles que les cellules épithéliales et hématopoïétiques, avec notamment une anémie mégalo-blastique.

La transformation du 5-méthyl-tétrahydrofolate en tétrahydrofolate est couplée à la transformation d'homocystéine en méthionine, nécessaire à la synthèse de S-adénosylméthionine (SAM). Cette dernière intervient dans la méthylation de l'ADN, entraînant des changements dans l'expression de certains gènes. La SAM intervient également dans la méthylation de certains lipides et de la protéine basique de la myéline; son dysfonctionnement peut causer une démyélinisation.

PRÉSENTATION DES CAS

CAS A ET B

Il s'agit de jumelles nées à terme après une grossesse sans particularité, avec un poids de naissance de respectivement 2260g (P3) et 2370g (P3-10).

À 5 jours de vie, elles sont référées dans le service de néonatalogie de l'hôpital périphérique où elles sont nées pour difficultés alimentaires, puis à 24 jours de vie, dans un service de néonatalogie intensive pour prise en charge de prise pondérale insuffisante avec neutropénie persistante (Cas A : neutrophiles entre 240 et 650/mm³, Cas B : neutrophiles entre 370 et 600/mm³) et acidurie méthylmalonique à respectivement 1425 et 2229 micromol/mmol créat. L'examen clinique montre une hypotonie axiale, sans autre particularité.

Un dosage de l'homocystéinémie est rapidement fait, et montre des taux élevés à 174 et 197 micromol/L, respectivement. La méthionine est non détectable.

L'IRM cérébrale montre un signal de la substance blanche hyperintense en T2.

A noter que l'analyse rétrospective du test de Guthrie montre un taux d'acylcarnitine C3 déjà élevé à j3 de vie.

Sur base de ces résultats, le diagnostic d'acidurie méthylmalonique avec homocystéinémie est évoqué. L'analyse génétique confirmera un déficit en ClbC.

Le traitement initial a consisté en de l'hydroxycobalamine 1mg SC journalièrement, de la bétaine, de la L-carnitine, et de l'acide folinique.

Leur évolution a été spectaculaire au niveau alimentaire et pondéral. Au niveau neurologique également, le tonus et l'éveil se sont nettement améliorés. Au niveau hématologique, la neutropénie est résolue après une semaine de traitement.

CAS C

L'enfant est né à terme, après une grossesse sans particularité, et avec une bonne adaptation néonatale. Le poids de naissance est de 3150g (P25).

A l'âge de quatre semaines, l'enfant est présenté aux urgences pour difficultés alimentaires et altération de l'état général. On note une perte de poids et une hypothermie à 34.5°C. Le nourrisson présente un syndrome de détresse respiratoire aiguë avec insuffisance respiratoire, une défaillance cardiaque avec nécessité de support inotrope, et une atteinte rénale sous forme d'un SHU atypique. Il présente également une dermatite périnéale.

La biologie montre un syndrome inflammatoire important (CRP à 124 mg/L), une anémie normocytaire sévère à 7.7 g/dL avec présence de schizocytes et une thrombopénie à 11 G/L. Les globules blancs sont à 7.25 G/L et les neutrophiles à 1.60 G/L. Le lactate est à 32.3 mg/dL, les LDH à 688 U/L, l'urée à 117 mg/dL, la créatinine à 0.41 mg/dL. La coagulation est normale.

La gazométrie montre une acidose métabolique avec un pH à 7.28, un base excess (BE) à -11, des bicarbonates à 15.7 mmol/L. Le trou anionique est augmenté à 24.5 mmol/L.

L'ammoniac est normal, il n'y a pas de céto-génèse ni d'hy-poglycémie.

Sur base du tableau septique, une antibiothérapie est démarrée dès l'arrivée de l'enfant aux urgences. Les prélèvements infectieux reviendront finalement négatifs.

Le bilan est complété sur base d'une hypothèse métabolique. L'homocystéine est élevée à 184 micromol/L et la méthionine n'est pas détectable. L'AMM urinaire, quant à lui, s'élève à 925 micromol/mmol créat. Le profil des acylcarnitines est normal.

L'IRM cérébrale montre une ventriculomégalie et un signal de la substance blanche hyperintense en T2.

Le diagnostic d'acidurie méthylmalonique avec hyperhomocystéinémie est posé ; l'analyse génétique confirmera un déficit en ClbC.

L'enfant a été traité par de l'hydroxycobalamine 5mg dose de charge puis 1 mg IV/SC journalièrement, de la bétaine, de la L-carnitine, de l'acide folinique et de la riboflavine. Les apports en protéines ont été transitoirement arrêtés hormis un apport en méthionine à 40 mg/kg.

L'évolution est favorable sous traitement. L'enfant a récupéré un tonus normal et s'est bien développé au niveau psycho-moteur. La seule anomalie neurologique qui persiste à l'âge de 6 mois est un nystagmus invalidant et une absence de poursuite visuelle. Les anomalies hématologiques se sont normalisées.

CAS D

L'enfant est né à terme, après une grossesse sans particularité, et avec une bonne adaptation néonatale. Le poids de naissance est de 3030g (P10-25).

À cinq mois de vie, l'enfant est référé à l'hôpital par son pédiatre pour cassure importante de la courbe staturo-pondérale avec hypotonie majeure, tant axiale que périphérique. Du point de vue psychomoteur, l'enfant ne tient pas encore bien sa tête et ne se retourne pas tout seul. La maman décrit un enfant faible, différent de sa fratrie. Il présente également une inappétence depuis trois jours ainsi que des vomissements. L'examen clinique montre un enfant déshydraté et apathique.

La gazométrie montre une acidose métabolique avec un pH à 7.34, un BE à -15 et des bicarbonates à 10.5 mmol/L. Le trou anionique augmenté à 40 mmol/L. On note une cétonurie (acétone 100 mg/dL) sans hypoglycémie (79 mg/dL). Les neutrophiles sont abaissés à 810/mm³.

L'acide méthylmalonique urinaire est augmenté à 844 µmol/mmol creat. La méthionine est normale, à 16 µmol/L. Le diagnostic d'acidurie méthylmalonique est posé. Il s'agit d'une forme vitamino-sensible.

Le traitement a consisté en l'administration d'hydroxycobalamine 1 mg journalièrement, de suppléments de L-carnitine et en une restriction protéique. L'évolution de l'enfant est favorable. Il n'a plus représenté de crise métabolique importante, à l'exception de périodes avec un accroissement métabolique (épisode infectieux ou chirurgie) qui ont été associés à une majoration relative de l'acidurie méthylmalonique. Du point de vue hématologique, les neutrophiles sont dans les valeurs normales à basses.

CAS E (DÉCRIT EN DÉTAIL DANS LES ARTICLES DE SCALAIS ET AL) (1,2)

L'enfant est né à terme, après une grossesse sans particularité, et avec une bonne adaptation néonatale. Le poids de naissance est de 3870g (P85).

Il présente une encéphalopathie épileptique sévère, avec des convulsions dès cinq jours de vie. L'enfant est hypotonique, avec une apathie fluctuante et il présente un cri aigu.

La gazométrie artérielle, avec glycémie, 3-hydroxybutyrate sérique, et calcium est normale.

La biologie montre une macrocytose (MCV à 103.4) sans anémie. Les neutrophiles sont hypersegmentés et l'évolution des biologies montre une neutropénie relative intermittente (1360-1670/mm³).

L'analyse du LCR montre un taux de glycine élevé à 69 micromol/L, avec un rapport Glycine LCR/Glycine sérum élevé à 0.30 (VN <0.5).

L'acide méthylmalonique urinaire est à 73 µmol/mmol creat. L'homocystéinémie est à 47.1 µmol /L.

L'IRM montre des anomalies de myélinisation.

Devant ce tableau clinique et biologique, une hyperglycinémie sans cétose est initialement suspectée. Étonnamment, aucune mutation des gènes AMT, GLDC ou GCSH n'est retrouvée, et la culture de fibroblastes montre une lipoylation normale.

Un traitement d'essai par hydroxo-cobalamine 1mg SC 1x/jour montre une amélioration des paramètres biochimiques (MMA urinaire et LCR, Hcy plasmatique et Glycine du LCR); la clinique reste inchangée. Une interruption de ce traitement conduit à une réaugmentation de ces valeurs. La recherche de mutation de MMACHC et MMADHC est négative. On identifie par contre une séquence pathologique de HCFC1, qui est lié à l'X et qui est un régulateur de transcription du gène MMACHC.

L'enfant, actuellement âgé de sept ans, présente toujours un retard neuro-développemental franc, une absence de poursuite visuelle et une épilepsie réfractaire, bien qu'une amélioration soit notée. La dernière biologie montre une hémoglobine normale à 13.7 g/dL avec persistance de macrocytose (MCV 105 fl). Les neutrophiles sont à 1.32 G/L.

Tableau récapitulatif. Tous les médicaments sont donnés per os, hormis l'hydroxy-cobalamine qui est donnée en sous-cutané.

	A	B	C	D	E
Âge au diagnostic	3 semaines	3 semaines	4 semaines	5 mois	5 ans
Signes cliniques	Hypotonie Difficultés alimentaires Mauvaise prise pondérale	Hypotonie Difficultés alimentaires Mauvaise prise pondérale	Hypotonie Difficultés alimentaires Mauvaise prise pondérale Hypothermie SDMV	Hypotonie Difficultés alimentaires Mauvaise prise pondérale Vomissements	Hypotonie Encéphalopathie épileptique
Atteintes hématologiques	Neutropénie	Neutropénie	Anémie, Thrombopénie	Neutropénie	Macrocytose Neutropénie relative Hypersegmentation des neutrophiles
AMM (< 15 µmol/ mmolcreat)	1425	2229	925	844	73
Hcy (< 15 µmol/L)	174	197	184	-	47.1
Acidose métabolique	-	-	++	++	-
Cétones	-	-	-	+	-
Diagnostic	Déficit CblC	Déficit CblC	Déficit CblC	AMM Cbl-dépendante	Déficit CblX
Traitement	OH-cbl Bétaine L-carnitine Acide folinique	OH-cbl Bétaine L-carnitine Acide folinique	OH-cbl Bétaine L-carnitine Acide folinique Méthionine	OH-cbl L-carnitine Régime pauvre en protéines	OH-cbl L-carnitine Acides folique et folinique Acide lipoïque Antiépileptiques Régime cétogène

Légende

Hcy: homocystéine.

MMA: acide méthylmalonique.

OH-cbl: hydroxy-cobalamine.

SDMV: syndrome de défaillance multiviscérale

DISCUSSION

Les présentations cliniques des défauts du métabolisme intracellulaire de la cobalamine sont très variées (3). Les symptômes peuvent apparaître dès la période prénatale, comme ils peuvent apparaître beaucoup plus tard (4). On parle de « late-onset » en cas d'apparition des symptômes après l'âge de quatre ans (5).

La mauvaise évolution staturo-pondérale (qui peut survenir déjà *in utero*) (4) ainsi que les difficultés alimentaires sont l'une des manifestations les plus fréquentes de ces maladies (6).

Du point de vue neurologique, les enfants atteints peuvent présenter entre autres une microcéphalie ou une hydrocéphalie, une hypotonie, un déficit cognitif et une encéphalopathie épileptique (7); en cas de présentation

« late-onset », une démyélinisation multifocale de la moëlle épinière peut être présente. Ces atteintes neurologiques sont la conséquence de l'augmentation du taux d'homocystéine dans le liquide céphalo-rachidien, et de la diminution des taux de S-adenosylméthionine et de méthionine (7). Le mécanisme physio-pathologique est repris en détail dans l'article de Carrillo-Carrasco *et al* (6).

Du point de vue hématologique, on retrouve fréquemment des cytopénies (anémie, thrombopénie, neutropénie) (4) ainsi qu'une macrocytose (6). D'une part, l'acide méthylmalonique exerce un effet toxique direct sur la maturation des cellules hématopoïétiques. Par ailleurs, en cas de diminution de la méthylcobalamine, la conversion de l'homocystéine en méthionine ne se fait pas, résultant en un trapping de folate sous la forme de méthyl-tétrahydrofolate. La synthèse de novo de purines et pyrimidines s'en trouve insuffisante

par dysfonctionnement du métabolisme du folate, et le cycle cellulaire s'en trouve prolongé par défaut de synthèse d'ADN. La macrocytose est liée au maintien des capacités de synthèse de l'ARN et des protéines. Les cellules principalement affectées sont celles se divisant et proliférant rapidement, c'est-à-dire essentiellement les cellules hématopoïétiques de la moëlle osseuse, où l'on retrouve des cytopénies, des mégalo blasts et des neutrophiles hypersegmentés par manque de division cellulaire.

Des atteintes ophtalmologiques (allant jusqu'à la cécité), rénales (y compris un SHU), cardiaques, vasculaires (avec complications thrombo-emboliques), hépatologiques et cutanées peuvent également être présentes (6).

BILAN

En cas de suspicion clinique de défaut du métabolisme intracellulaire de la cobalamine, une analyse des acides organiques urinaires, de l'acide méthylmalonique, de l'homocystéine, des acides aminés sanguins et un dosage des acylcarnitines doit être réalisé de toute urgence. Le dosage de l'homocystéine plasmatique totale est plus fiable que le dosage de l'homocystéine libre. On procède également à une analyse génétique afin de rechercher le gène mis en cause. La forme la plus fréquente est un déficit en CblC (8, 9), qui se manifeste par un acide méthylmalonique et une homocystéine augmentés, et une méthionine abaissée.

TRAITEMENT

L'administration d'hydroxycobalamine constitue la base du traitement. Pour être efficace, l'hydroxycobalamine doit être administrée par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire, la forme orale n'entraînant pas de bonnes réponses métaboliques (10).

La fréquence d'administration associée avec le meilleur *outcome* est journalière, un espacement des doses étant associé avec un moins bon pronostic. Afin d'améliorer la compliance thérapeutique, on peut avoir recours à un cathéter sous-cutané que l'on remplace toutes les semaines (5).

La dose optimale n'est pas connue. La dose habituelle d'hydroxycobalamine est de 1 mg 1x/jour (4, 10, 11) et n'est pas toujours ajustée en fonction du poids, ce qui réduit la dose administrée par kilogramme au fur et à mesure que l'enfant grandit. Matos *et al.* (12) proposent de dorénavant calculer la dose par kilogramme, afin d'améliorer la précision.

Van Hove *et al.* (10) décrivent la réponse métabolique et clinique de deux patients âgés initialement de 4 et 12 ans et atteints de microangiopathie thrombotique rénale chronique dans un contexte de déficit en CblC. En majorant progressivement la dose d'OHcbl administrée de 1 mg/jour à 5 mg/jour, les auteurs ont observé un meilleur contrôle métabolique et une meilleure réponse

clinique. La B12 sérique atteignait 1×10^6 pg/ml pour une dose d'OHcbl de 5 mg/jour.

Carillo-Carrasco *et al.* (11) rapportent le cas clinique d'un patient de 13 ans atteint de déficit en CblC chez qui la dose d'OHcbl administrée a été progressivement majorée de 1 mg/jour à 20 mg/jour IM. L'équipe a observé une réponse métabolique dose-dépendante, avec une diminution des taux plasmatiques de MMA de -80%, de la tHcy de -55% et une majoration de la Méthionine de plus de 50% lorsque la dose de OHcbl administrée était majorée à 20 mg/jour. La B12 sérique se majorait de façon proportionnelle à la dose de OHcbl, et atteignait 4×10^6 pg/ml pour une dose d'OHcbl de 20 mg/jour, ce qui correspondait à la meilleure réponse métabolique. Ce taux sérique est similaire à celui rapporté dans l'article de Van Hove *et al.*

Suite à la publication de cet article, Matos *et al.* (12) ont augmenté progressivement les doses d'OHcbl de 5 patients suivis jusqu'à l'âge de 5 à 14 ans, avec des doses initiales variant de 0.02 à 0.2 mg/kg/jour et une augmentation jusqu'à 0.1 à 0.35 mg/kg/jour. Une amélioration des paramètres métaboliques a été observée en particulier chez les enfants moins bien contrôlés au départ. Les paramètres métaboliques des patients chez qui la tHcy était < 50 micromol/L ont peu changé. Cliniquement, une amélioration de la communication et du comportement a été observée, surtout chez les patients avec un phénotype neurologique plus sévère. La B12 sérique atteignait > 1004 pg/mL (valeur maximale détectée par le laboratoire) à la fin de l'augmentation des doses.

Ces données semblent montrer que les complications de la maladie pourraient être limitées en majorant la dose d'hydroxycobalamine administrée, bien que certaines complications pourraient être intrinsèques à la maladie et non dûes à un contrôle métabolique suboptimal (12).

Selon Carrillo-Carrasco *et al.* (11), la dose devrait être titrée en visant une normalisation des paramètres biochimiques. Une dose élevée est potentiellement nécessaire, et la valeur sérique de B12 devrait atteindre au minimum 1.000.000 pg/mL (la valeur normale est de 170-800 pg/mL) afin d'avoir une bonne réponse métabolique.

Bien que l'usage à court terme de doses élevées de OHcbl semble sécuritaire (13), leur utilisation n'a pas encore été étudiée à long terme, et des études complémentaires seront nécessaires afin de pouvoir établir un protocole de traitement.

La bétaine, qui reméthyle l'homocystéine en méthionine, est une autre composante importante du traitement et agit de façon synergique avec l'hydroxycobalamine. La carnitine facilite l'excrétion des groupes propionyl. L'acide folinique, la forme méthylée de l'acide folique, sert de by-pass au 5-méthyl-tétrahydrofolate accumulé par le manque d'activité de la méthionine synthase. La restriction alimentaire en protéines (avec ou sans supplément de méthionine) est un sujet débattu et à considérer au cas par cas.

Le traitement est une urgence thérapeutique et doit être initialisé en cas de toute suspicion clinique, sans attendre

les résultats métaboliques. La réponse clinique est en général spectaculaire.

Dans les cinq cas décrits ci-dessus, l'évolution a été rapidement favorable, avec une amélioration voire une normalisation du statut neurologique et des atteintes hématologiques sous traitement.

CONCLUSION

Il est indispensable d'inclure un dépistage métabolique dans le bilan d'un enfant présentant des anomalies hématologiques inexpliquées, et en particulier en cas d'association avec une hypotonie. Un dépistage précoce est important car le pronostic de cette maladie, souvent sévère, en dépend.

RÉFÉRENCES

1. Scalais E, Osterheld E, Weitzel C, De Meirleir L, Maigne F, Martens G *et al.* "X-linked cobalamin disorder (HCF1) mimicking nonketotic hyperglycinemia with increased both CSF glycine and methylmalonic acid". *Pediatric Neurology*. 2016; doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.003.
2. Scalais E. *et al.* "Cobalamin X (HCF1 deficiency) mimicking nonketotic hyperglycinemia with increased CSF glycine and methylmalonic acid – a case report." *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38 (Suppl 1):S35-S378
3. Han B *et al.* "Clinical presentation, gene analysis and outcomes in young patients with early-treated combined methylmalonic acidemia and homocysteinemia (cblC type) in Shandong province, China." *Brain Dev*. 2015;
4. Jimenez Varo, I. *et al.* "[Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria; a case report]." *Nutr Hosp*. 2015; 31(4): 1885-1888.
5. Carrillo-Carrasco N, *et al.* "Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management." *J Inherit Metab Dis*. 2012; 35(1): 91-102.
6. Carrillo-Carrasco N, Venditti CP. "Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. II. Complications, pathophysiology, and outcomes." *J Inherit Metab Dis*. 2012; 35(1): 103-114.
7. Biancheri R *et al.* "Early-onset cobalamin C/D deficiency: epilepsy and electroencephalographic features." *Epilepsia* 43.2002; (6): 616-622.
8. Yu HC *et al.* "An X-linked cobalamin disorder caused by mutations in transcriptional coregulator HCF1." *Am J Hum Genet*. 2013; 93(3): 506-514.
9. Wang J *et al.* "Genetic analysis of four cases of methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type." *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(8): 9337-9341.
10. Van Hove JL *et al.* "Cobalamin disorder Cbl-C presenting with late-onset thrombotic microangiopathy." *Am J Med Genet*. 2002; 111(2): 195-201.
11. Carrillo-Carrasco N. *et al.* "Hydroxocobalamin dose escalation improves metabolic control in cblC." *J Inherit Metab Dis*. 2009; 32(6): 728-731.
12. Matos IV *et al.* "Clinical and biochemical outcome after hydroxocobalamin dose escalation in a series of patients with cobalamin C deficiency." *Mol Genet Metab*. 2013; 109(4): 360-365.
13. Uhl W *et al.* "Safety of hydroxocobalamin in healthy volunteers in a randomized, placebo-controlled study." *Clin Toxicol (Phila)*. 2006; 44 Suppl 1: 17-28.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Une chromatographie des acides organiques urinaires couplée à un dosage plasmatique de l'homocystéine et un statut redox (afin d'exclure une glycogénose de type I, qui peut également se présenter par des anomalies hématologiques) permet d'exclure une acidurie méthylmalonique, avec ou sans homocystéinémie.

AFFILIATIONS

- ¹ Centre Hospitalier du Luxembourg (CHL), Luxembourg
- ² AZ- VUB, Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

Dr. ELISE OSTERHELD

Centre Hospitalier du Luxembourg
Service de Pédiatrie
Rue Ernest Barblé 4
L-1210 Luxembourg
elise.osterheld@student.uclouvain.be

Syndrome hyperéosinophilique : description de 3 cas cliniques et revue de la littérature

Léa Schmitz¹, Christian Michaux², Laurent Plawny³

Hypereosinophilic syndrome: description of three clinical cases and literature review

Hypereosinophilic syndrome (HES) is characterized by hypereosinophilia associated with subsequent damage of one or more target organs. HES has various causes, that can be divided into primary (clonal involvement of the myeloid lineage), secondary (polyclonal by interleukin-5 production), and idiopathic. Thanks to technological advances, particularly in genetics, six clinical-biological variants could be defined, thus leading to the emergence of targeted therapies. Imatinib, a tyrosine kinase inhibitor, is used in myeloproliferative HES (M-HES), while other variants are treated in first line by corticosteroids. The development of new agents, such as IL-5 inhibitors (mepolizumab), has allowed sparing corticosteroids and thus avoiding their adverse effects, thereby improving the patients' quality of life.

KEY WORDS

Hypereosinophilia, hypereosinophilic syndrome, FIP1L1-PDGFR

Le syndrome hyperéosinophilique (HES) est caractérisé par une hyperéosinophilie associée à une atteinte subséquente d'un ou plusieurs organes-cibles. Ses causes sont variées et sont divisées en primaires (atteinte clonale de la lignée myéloïde), secondaires (polyclonales par production d'interleukine-5) ou idiopathiques. L'évolution des techniques, en particulier en génétique, a permis de définir six variants clinico-biologiques et a conduit à l'émergence de thérapies ciblées. Ainsi l'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase, est utilisé dans les HES myéloprolifératifs (M-HES) alors que les autres HES sont traités en première ligne par corticoïdes. Le développement de nouveaux agents tels que les inhibiteurs d'IL-5 (mepolizumab) permet une épargne des corticoïdes et de leurs effets secondaires, améliorant la qualité de vie des patients.

Que savons-nous à ce propos ?

Le syndrome hyperéosinophilique est rare et souvent méconnu et sa définition ne fait pas encore consensus. Ses étiologies sont diverses et le progrès se fait vers le développement de thérapeutiques de plus en plus ciblées.

Que nous apporte cet article ?

Cet article offre une revue de la littérature sur les étiologies, le diagnostic différentiel et les principaux traitements du syndrome hyperéosinophilique.

What is already known about the topic?

Hypereosinophilic syndrome is a rare and often little known condition, with no consensual definition reached so far. It has various etiologies, and thanks to technological advances, more and more targeted therapies are being developed.

What does this article bring up for us?

This article provides a literature review on the etiologies, differential diagnosis, and main treatments of hypereosinophilic syndrome.

INTRODUCTION

Les éosinophiles sont des globules blancs issus de la lignée granulocytaire, présents essentiellement au niveau tissulaire et dont la différenciation dépend des interleukines (IL) 3 et 5 et du GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor). Ils interviennent principalement dans les réactions allergiques et les maladies parasitaires. Une éosinophilie correspond à une augmentation du taux circulant $\geq 500/\mu\text{L}$ et est classée en légère ($500\text{-}1500/\mu\text{L}$), modérée ($1500\text{-}5000/\mu\text{L}$) ou sévère ($>5000/\mu\text{L}$) (1). Nous parlons d'hyperéosinophilie à partir d'une élévation sanguine modérée ($>1500/\mu\text{L}$) retrouvée à 2 reprises à 1 mois d'intervalle ou d'une atteinte tissulaire (éosinophiles médullaires $>20\%$ et/ou infiltration tissulaire extensive et/ou dépôt tissulaire de protéines d'origine granulaire) (2). La définition du syndrome hyperéosinophilique n'est pas sujette à consensus dans le milieu scientifique actuellement. Pour cet article, nous retiendrons celle-ci : un syndrome hyperéosinophilique (HES) est défini par la présence d'une hyperéosinophilie (comme sus-décrite) associée à une atteinte organique subséquente après exclusion d'une autre étiologie pour cette dernière (3,4).

Le syndrome hyperéosinophilique est rare et son incidence est estimée à 0,036/100.000 (après exclusion des causes secondaires). L'âge au moment du diagnostic se situe généralement entre 20 et 50 ans, et le ratio homme/femme est de 1,47 (1).

La toxicité tissulaire des éosinophiles est médiée par la libération de médiateurs, d'enzymes, de radicaux libres mais surtout de protéines cytotoxiques : MBP (major basic protein), ECP (eosinophil cationic protein), EDN (eosinophil derived neurotoxine) et EPX (eosinophil peroxidase). L'atteinte cardiaque aiguë nécrotique est secondaire à cette dégranulation alors que le stade thrombotique semble lié à des lésions endothéliales avec exposition du facteur tissulaire (5).

CAS CLINIQUES

CAS N°1

Un patient de 54 ans sans antécédent particulier se présente en consultation pour une toux sèche chronique évoluant depuis un séjour aux Seychelles 1 an auparavant, sans dyspnée ni douleur thoracique. L'état général est conservé. Il n'y a pas d'exposition professionnelle ni de tabagisme et aucune médication. L'hémogramme révèle des taux d'érythrocytes et de plaquettes dans les normes, une leucocytose à $19800/\mu\text{L}$ avec une hyperéosinophilie à $11000/\mu\text{L}$, le taux de lymphocytes est de $990/\mu\text{L}$, les neutrophiles $6540/\mu\text{L}$, les monocytes $990/\mu\text{L}$ et les basophiles $0/\mu\text{L}$. La troponine est majorée à $0,492\text{ ng/ml}$ et le CEA à 570 ng/ml . Le bilan auto-immun est négatif, de même que les sérologies infectieuses, la coproculture et la culture d'expectorations. La ponction-biopsie médullaire révèle une hyperplasie de la lignée éosinophile. Le caryotype est normal et il n'y a pas de mutation FIP1L1-PDGFR en FISH. Le scanner thoracique montre un important infiltrat apical bilatéral (Figure 1) et l'IRM cardiaque une atteinte endo-myocardique. Des lésions méningées sont découvertes à l'IRM cérébrale. Le diagnostic retenu est un syndrome hyperéosinophilique primaire avec atteintes cardiaque, pulmonaire et cérébrale. Sur le plan thérapeutique, l'administration de corticoïdes a initialement donné une excellente réponse puis le développement d'un syndrome cushingoïde a nécessité un changement vers l'Hydrea et l'interféron alpha. Enfin en raison d'une intolérance à ces derniers (céphalées et troubles gastro-intestinaux invalidants), un traitement par anti-IL5, le mepolizumab (Nucala), a été débuté avec une rémission clinique et biologique soutenue de 8 mois.

Figure 1. Scanner thoracique d'un patient atteint d'hyperéosinophilie mettant en évidence les infiltrats parenchymateux bilatéraux



CAS N°2

Un patient de 50 ans est adressé en hématologie pour bilan d'hyperéosinophilie découverte fortuite. Il n'a aucune plainte et l'examen clinique est sans particularité. Il n'a pas d'antécédents notables à l'exception d'un tabagisme stoppé 20 ans plus tôt et d'une exposition professionnelle occasionnelle à des solvants. Le traitement habituel est composé d'antalgiques au besoin. La biologie sanguine révèle une hyperéosinophilie de 2150/mm³ et une hypergammaglobulinémie polyclonale. L'immunophénotypage lymphocytaire est normal, les sérologies infectieuses et le bilan auto-immun négatifs. La ponction de moelle retrouve une hyperplasie éosinophile. Le caryotype est normal et il n'y a pas de mutation BCR-ABL ou FIP1L1-PDGFR. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien est rassurant. Le patient a bénéficié d'une simple surveillance régulière.

Un an plus tard est réalisé un scanner lombo-sacré suite à l'apparition de lombalgies et d'une parésie du membre inférieur droit. L'examen révèle de multiples lésions lytiques avec extension épидurale et compression médullaire (Figure 2). La biologie sanguine retrouve des précurseurs myélocytaires et une population blastique. La ponction médullaire montre une myélodblastose de 12%. Ces éléments plaident en faveur d'un syndrome myéloprolifératif de type leucémie myéloïde chronique atypique en phase accélérée. Le patient est 47,XY,+8 avec perte du chromosome 17p en cytogénétique, ce qui est de mauvais pronostic. La biologie moléculaire ne retrouve pas de mutation JAK2 ni BCR-ABL. Un chlorome est biopsié et l'analyse confirme le diagnostic de leucémie myéloïde

Figure 2. IRM lombaire démontrant l'extension extra-osséuse épидurale plurifocale prédominant en regard de L3



aigue. Après une chirurgie décompressive du rachis le patient bénéficie d'une chimiothérapie puis d'une allogreffe. L'évolution s'avère défavorable et le patient décède 10 mois plus tard d'une maladie du greffon contre l'hôte et de complications infectieuses.

CAS N°3

Un patient de 46 ans se présente en hématologie pour une hyperéosinophilie isolée sans aucune plainte associée, évoluant depuis plusieurs années, supposée initialement d'origine atopique. De ses antécédents nous retenons un traumatisme crânien 10 ans auparavant ainsi qu'une rhinite allergique saisonnière. Il n'y a pas d'habitude éthylo-tabagique, pas de voyage récent ni de modification médicamenteuse. L'examen clinique est sans particularité. L'hyperéosinophilie s'élève à 3190/mm³, le typage lymphocytaire retrouve une hyperlymphocytose T CD4 et on décèle un pic monoclonal IgG lambda. Les sérologies virales et parasitaires sont négatives, de même que les RAST et les facteurs auto-immuns, et le taux d'IgE totales est normal. On observe une hyperéosinophilie marquée et une plasmocytose de 6% à la ponction-biopsie médullaire. Le caryotype est normal. La recherche de mutation FIP1L1-PDGFR en biologie moléculaire est positive. Le scanner corps entier ne montre aucune anomalie. Nous concluons à un syndrome hyperéosinophilique avec translocation FIP1L1-PDGFR (sans évidence d'atteinte d'organe) ainsi qu'à une M-GUS. La mutation étant retrouvée chez le patient, celui-ci entame un traitement ciblé par imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase. Le traitement est bien toléré et on assiste à une normalisation de l'hémogramme à 2 mois et une disparition de la mutation FIP1L1 à 5 mois. Le patient est toujours en rémission après 3 ans et la M-GUS reste stable.

DISCUSSION

PHYSIOPATHOLOGIE ET CLASSIFICATION

L'hyperéosinophilie peut être subdivisée selon son origine en : primaire ou clonale (prolifération néoplasique de cellules de la lignée myéloïde), secondaire ou réactive (prolifération polyclonale cytokines-médiée via IL-5, IL-3 ou GM-CSF), héréditaire (agrégation familiale après exclusion de causes primaires ou secondaires) ou enfin de signification indéterminée (après exclusion des causes primaires, secondaires ou héréditaires et en l'absence d'une lésion d'organe associée) (2).

Les étiologies secondaires comprennent par ordre de fréquence dans les pays industrialisés (1,5):

- les réactions médicamenteuses : certaines classes thérapeutiques sont plus à risque (Figure 3) mais potentiellement tout médicament peut être incriminé. Le DRESS (pour « drug rash eosinophilia and systemic symptoms ») est la forme avec atteinte d'organe-cible, et débute généralement dans les 3 mois après l'initiation du médicament responsable (5) ;

Figure 3. Médicaments associés à l'éosinophilie et au DRESS syndrome (5)

Medications causing organ-specific eosinophilic dysfunction	Medications causing DIHS
Pulmonary Pulmonary infiltrates • Sulfasalazine • Nitrofurantoin • Non-steroidal anti-inflammatories Renal Acute interstitial nephritis • Semi-synthetic penicillins • Cephalosporins • Sulfonamides • Phenytoin • Cimetidine • Non-steroidal anti-inflammatories • Allopurinol Gastrointestinal Enterocolitis • Non-steroidal anti-inflammatories Hepatitis • Tetracyclines • Penicillins Vasculitis • Allopurinol Asymptomatic eosinophilia • Penicillins • Cephalosporins • Quinine • Fluoroquinolones	Anticonvulsants • Carbamazepine • Phenytoin • Phenobarbital • Lamotrigine • Zonisamide Antimicrobials • Metronidazole • Piperacillin-tazobactam • Ceftriaxone • Nitrofurantoin • Minocycline Antiretrovirals • Abacavir • Nevirapine Sulfonamides/sulfones • Trimethoprim-sulfamethoxazole • Dapsone • Sulfasalazine Non-steroidal anti-inflammatories • Diclofenac • Ibuprofen • Naproxen Other • Allopurinol • Amitriptyline • Fluoxetine

- les allergies : asthme, rhinosinusites chroniques, dermatites, aspergillose broncho-pulmonaire allergique ;
- les néoplasies hématologiques ou non hématologiques : leucémie myéloïde chronique, mastocytose systémique, leucémie aiguë myéloblastique ou lymphoblastique, lymphomes B ou T mais aussi certains adénocarcinomes ;
- les infections parasitaires : essentiellement strongyloïdose, toxocarose et trichinellose qui sont retrouvées dans le monde entier, alors que l'ankylostomose, la filariose ou la schistosomiase ne sont pas présentes en Europe de l'ouest ;
- les variants lymphoïdes T des syndromes hyperéosinophiliques (L-HES) : ils sont classés parmi les causes d'HES secondaires, la production d'IL-5 est liée à une population de lymphocytes anormaux (le plus souvent des lymphocytes avec un phénotype CD3-CD4+ ou CD3+CD4-CD8- mais d'autres phénotypes peuvent être identifiés) (5). On retrouve également un taux d'IgE sérique augmenté et parfois une hypergammaglobulinémie polyclonale. Les patients atteints sont à risque de développer ultérieurement une leucémie ou un lymphome T et doivent être surveillés (4) ;

- les maladies de système : surtout la granulomatose éosinophilique avec polyangéite ;
- les infections non parasitaires : HTLV-1 et 2, infection mycotique (aspergillose, coccidioïdomycose) ;
- l'insuffisance surrénalienne : en rapport avec l'hypocorticisme, qu'il soit primaire ou secondaire ;
- le syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS) ;
- la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) chez un patient greffé.

Parmi les étiologies primaires nous trouvons (2,5) :

- les néoplasies issues de la lignée myéloïde associées à une éosinophilie : certaines anomalies touchant spécifiquement les gènes PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 sont recherchées (2,6). La plus fréquente consiste en la fusion des gènes FIP1L1 et PDGFRA. De cette fusion résulte une activation tyrosine kinase à la base de la prolifération et par conséquent une thérapie ciblée par inhibiteurs de tyrosine kinase pourra être proposée chez ces patients ;
- la leucémie chronique à éosinophiles : on retrouve une prolifération clonale d'éosinophiles dysplasiques avec des anomalies cytogénétiques n'entrant pas dans les autres catégories, et une population blastique (>2% dans le sang ou >5% dans la moelle) (1).

Comme défini précédemment les HES correspondent à une hyperéosinophilie associée à une atteinte organique. Ils sont le plus souvent d'étiologie primaire mais des causes secondaires sont également possibles (par exemple une réaction médicamenteuse (DRESS) ou une infection parasitaire de type syndrome de Löffler). Les HES d'origine secondaire clairement identifiée sont appelés « associated HES ». Sont également décrits les variants idiopathiques (I-HES) et les variants familiaux (de transmission autosomale dominante). Enfin l'« overlap HES » est défini par une hyperéosinophilie sanguine avec atteinte d'un seul organe-cible (4) (Figure 4).

Ainsi nous obtenons comme diagnostic pour les cas cliniques : un HES primaire pour les cas n°1 et 2, et le cas n°3 correspond à une hyperéosinophilie et pas un HES en raison de l'absence d'atteinte organique.

PRÉSENTATION CLINIQUE

Par ordre de fréquence les organes atteints sont (1,5):

- la peau et les muqueuses (eczéma, urticaire, angioedème, érythrodermie, ulcères des muqueuses, prurit) – 69% ;
- le tractus respiratoire (embolie pulmonaire, adénopathies médiastinales, épanchements pleuraux, fibrose avec infiltrats parenchymateux en verre dépoli au scanner thoracique ; les principaux symptômes étant la dyspnée, la toux et les sibilances) – 44% ;
- le système digestif (gastro-entérite, colite, hépatite chronique, cholangite, se manifestant par une perte de poids, des vomissements, de la diarrhée, une dysphagie ou une perte de poids) – 38% ;

- le cœur (endocardite et myocardite nécrosantes évoluant vers la formation de thrombi intra-cavitaires puis enfin vers la fibrose avec valvulopathies, ruptures de cordages et signes de décompensation cardiaque). L'atteinte cardiaque constitue la principale cause de mortalité des HES (7) – 20% ;
- le système nerveux (AVC, neuropathies périphériques ou encéphalopathies) ;
- hypercoagulabilité et risque thrombotique (thromboses artérielles ou veineuses, nécrose des extrémités) ;
- les atteintes rhumatologiques (arthrite, syndrome de Raynaud).

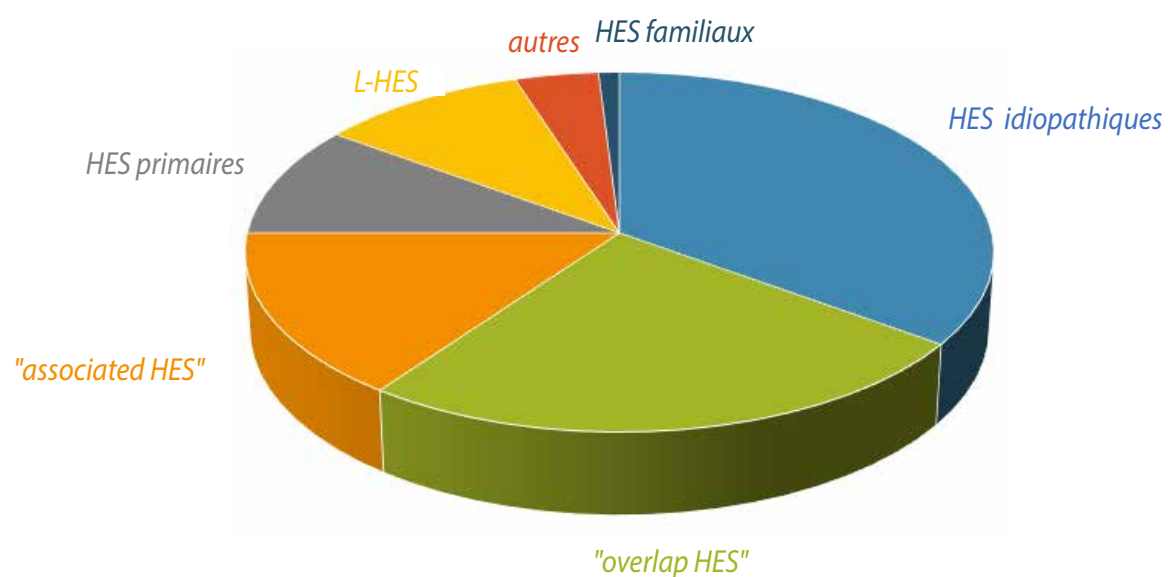
Les néoplasies myéloprolifératives ont tendance à se présenter par une atteinte cardiaque et neurologique prédominante alors que les variants lymphoïdes montrent plutôt des lésions cutané-muqueuses de type érythrodermie, eczéma ou urticaire (4,5).

DIAGNOSTIC

La démarche initiale vise à rechercher une étiologie secondaire et une atteinte organique (parfois asymptomatique).

Une fois l'hyperéosinophilie mise en évidence la prise en charge débute par une anamnèse complète explorant les symptômes, la prise de médicaments, une enquête alimentaire, les voyages effectués, les expositions professionnelles et les hobbies, les antécédents personnels et familiaux.

Figure 4. Répartition des syndromes hyperéosinophiliques (4)



L'examen clinique est soigneux et recherche toute atteinte d'organe cible.

Les examens complémentaires comprennent une biologie sanguine extensive (fonctions rénale et hépatique, ionogramme, troponine, vitamine B12 et tryptase (prédictifs d'une néoplasie myéloproliférative) (4), électrophorèse des protéines, bilan auto-immun (anticorps antinucléaires, ANCA), formule hémoleucocytaire, frottis sanguin, sérologies parasitaires et virales, immunophénotypage lymphocytaire), une coproculture, un bilan cardiaque (ECG et surtout échographie transthoracique) (7), des épreuves fonctionnelles respiratoires et un scanner thoraco-abdominal.

En cas d'absence de cause secondaire au terme de ces explorations une ponction-biopsie de moelle doit être réalisée avec immuno-histochimie, immunophénotypage, biologie moléculaire et cytogénétique. Ceci permet de différencier la leucémie chronique à éosinophiles, les néoplasies myéloprolifératives associées à une éosinophilie, le L-HES et enfin en cas d'absence de toute anomalie le I-HES en cas de lésion d'organe (1,2).

TRAITEMENT

En cas de syndrome hyperéosinophilique secondaire il s'agit bien évidemment d'en traiter la cause. Nous décrivons ici plus en détails la prise en charge des néoplasies myéloprolifératives associées à une éosinophilie, des L-HES et des I-HES.

Les patients atteints du variant myéloprolifératif, avec FIP1L1-PDGFR positif ou une mutation dans un des gènes PDGFRA ou PDGFRB, sont particulièrement sensibles à l'imatinib (un inhibiteur de tyrosine kinase à administration orale) et il s'agit du traitement de première ligne (6). L'évolution naturelle sans traitement est rapidement défavorable et mêmes les patients asymptomatiques au moment du diagnostic seront traités. En cas d'atteinte cardiaque une corticothérapie est associée pour une durée de 1-2 semaines (8). L'imatinib est poursuivi à vie au dosage minimal efficace. Les effets secondaires potentiels sont une neutropénie et des myalgies. En cas de résistance à l'imatinib une allogreffe peut être proposée.

Les patients atteints de mutations de FGFR1 font l'objet d'une chimiothérapie intensive puis d'une allogreffe en raison d'un très mauvais pronostic et d'une résistance à l'imatinib (1,2).

Les mutations de JAK2 (PCM1-JAK2) sont également de mauvais pronostic avec une évolution rapide vers une leucémie myéloblastique aigue et l'objectif est de proposer une allogreffe dans les meilleurs délais (2).

Pour les autres variants, L-HES et I-HES, le traitement initial consistera en l'administration de corticoïdes. La présence d'une strongyloïdose doit toujours être exclue au préalable en raison d'une possible évolution vers la dissémination et le décès. A noter que contrairement aux patients avec mutation FIP1L1-PDGFR, seuls les patients symptomatiques ou avec lésion d'organe sont traités, les autres bénéficient d'un suivi régulier (tous les 3-6 mois).

La dose est adaptée à chaque patient et sera lentement dégressive.

Une fois la maladie stabilisée, une épargne des corticoïdes est préférable afin d'éviter leurs effets secondaires. L'hydroxyurée et l'interféron alpha sont fréquemment employés en seconde ligne de traitement. L'hydroxyurée est préférée pour la plupart des HES et présente peu d'effets secondaires (cytopénies ou intolérance digestive). L'interféron alpha peut être utilisé en bithérapie avec les corticoïdes pour les L-HES. Ses effets secondaires principaux sont un syndrome grippal, un état dépressif ou une asthénie.

Le mepolizumab (un anticorps humanisé IgG anti-IL-5) est actuellement proposé dans les études cliniques en 3^{ème} ligne et donne des résultats prometteurs. Une étude multicentrique en double aveugle versus placebo en a analysé la tolérance et l'efficacité à long terme (9). Les effets secondaires sont mineurs (toux, asthénie, sinusite), il est donc généralement très bien toléré. Le mepolizumab permet une épargne de corticoïdes sans perte d'efficacité à long terme (63% des patients sont sous mepolizumab seul en fin d'étude) (9). Le taux d'éosinophiles est conservé 12 semaines après la dernière dose (10).

Enfin, en cas de résistance aux différents agents, une allogreffe est également possible.

CONCLUSION

Le syndrome hyperéosinophilique est une pathologie rare dont la définition et la physiopathologie ont évolué au fil des progrès techniques. Des sous-groupes appelés variants ont été identifiés et permettent de proposer des thérapies ciblées, en particulier l'utilisation de l'imatinib pour les variants myéloprolifératifs (avec une grande sensibilité chez les FIP1L1-PDGFR positifs). Le développement de nouveaux traitements comme les anticorps anti-IL-5 a permis de réduire les effets secondaires des corticoïdes et d'améliorer la qualité de vie de ces patients.

RÉFÉRENCES

1. Gotlib J. - CME Information: World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2015 Nov; 90(11):1077-89. doi: 10.1002/ajh.24196.
2. Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood.* 2017; 129(6) : 704-714.
3. Valent P, Klion AD, Horny HP, *et al.* Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130 : 607.
4. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood.* 2015; 126(9):1069–1077.
5. Curtis C, Ogbogu P. Hypereosinophilic Syndrome. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2016; 50:240–251.
6. Savage N, George TI, Gotlib J. Myeloid neoplasms associated with eosinophilia and rearrangement of PDGFRA, PDGFRB, and FGFR1: a review. *Int. Jnl Lab Hem.* 2013; 35: 491–500.
7. Jin X, Ma C, Liu S, *et al.* Cardiac involvements in hypereosinophilia-associated syndrome: Case reports and a little review of the literature. *Echocardiography.* 2017; 00: 1–5.
8. Pitini V, Arrigo C, Azzarello D, *et al.* Serum concentration of cardiac Troponin T in patients with hypereosinophilic syndrome treated with imatinib is predictive of adverse outcomes. *Blood.* 2003, 102 : 3456.
9. Roufosse FE, Kahn JE, Gleich GJ, *et al.* Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2013, 131(2): 461–467.
10. Menzella F, Lusuardi M, Galeone C, *et al.* - Profile of anti-IL-5 mAb mepolizumab in the treatment of severe refractory asthma and hypereosinophilic diseases. *J Asthma Allergy.* 2015 Oct 8;8:105-14. doi: 10.2147/JAA.S40244.

AFFILIATIONS

- ¹ Assistante en Médecine Interne
- ² Service de Maladies Infectieuses, CHL, Luxembourg
- ³ Service d'Hématologie-Oncologie, CHL, Luxembourg

CORRESPONDANCE

Dr. LÉA SCHMITZ

Médecine interne
lea.schmitz@student.uliege.be

Dr. LAURENT PLAWNY

Hématologie-Oncologie
plawny.laurent@chl.lu

Centre Hospitalier de Luxembourg
Rue Ernest Barblé 4
L-1210 Luxembourg

Encéphalomyélite aiguë disséminée sur primo infection à EBV chez une enfant

Marie-Laure Oberweis¹, Laurent Houtekie², Jacques Louis³

Acute disseminated encephalomyelitis following primary EBV infection in a child

Acute disseminated encephalomyelitis is an inflammatory and demyelinating disease of the central nervous system mainly affecting children. In its classical form, it is characterized by the acute or subacute occurrence of multifocal neurological symptoms and encephalopathy secondary to an infection. Although most children have a good prognosis with slow but complete healing, we here describe the case of a 25-month-old girl with a severe form of acute disseminated encephalomyelitis following a primary Epstein-Barr-Virus infection. Her case is particularly unusual, since it was characterized by a rapid and severe extension of the lesions that led to death.

KEY WORDS

EBV, infectious mononucleosis, child, demyelinating process, ADEM, lymphocytosis, encephalopathy, neurological deficits, corticosteroids, plasmapheresis

L'encéphalomyélite aiguë disséminée est une atteinte inflammatoire et démyélinisante du système nerveux central touchant principalement les enfants. Dans sa forme classique, la maladie se déclare par la survenue aiguë ou subaiguë de symptômes neurologiques multifocaux et d'une encéphalopathie suite à une infection. Bien que la plupart des enfants ait un bon pronostic avec guérison lente, mais complète, nous décrivons le cas d'une enfant de 25 mois atteinte d'une forme sévère d'ADEM suite à une primo infection à EBV. Son cas est d'autant plus atypique qu'il est caractérisé par une extension rapide et sévère des lésions ayant mené à son décès.

Que savons-nous à ce propos ?

L'ADEM est une maladie rare survenant généralement durant l'enfance et étant typiquement précédée d'une infection ou d'une vaccination. Elle associe des symptômes neurologiques multifocaux à une encéphalopathie liée à un processus inflammatoire et démyélinisant du système nerveux central. L'IRM est l'imagerie cérébrale de référence et la corticothérapie semble être la meilleure thérapie. Bien que le diagnostic ainsi que le traitement soient compliqués, c'est généralement de bon pronostic avec une guérison complète obtenue chez la majorité des enfants.

Que nous apporte cet article ?

Le but de cet article est d'attirer l'attention sur cette maladie rare et d'aider les cliniciens à la diagnostiquer et à la traiter correctement. Notre cas est également atypique puisqu'il est caractérisé par une évolution sévère ayant mené au décès de l'enfant. Il contribue donc au savoir scientifique de par sa présentation si unique.

What is already known about the topic?

Acute disseminated encephalomyelitis is a rare disease that usually occurs during childhood and is typically preceded by an infection or vaccination. It combines multifocal neurological symptoms with encephalopathy linked to an inflammatory and demyelinating process of the central nervous system. MRI is the brain imaging gold standard, while corticosteroids seem to be the best therapy. Although diagnosis and treatment are challenging, most children have a good prognosis and obtain a complete cure.

What does this article bring up for us?

The purpose of this article is to draw attention to this rare disease and help clinicians to properly diagnose and treat it. Our case is also atypical, because it was characterized by a severe evolution that led to the child's death. Its unique presentation enriches the scientific knowledge.

INTRODUCTION

L'Epstein-Barr virus, ou herpès virus humain 4, est un agent infectieux bien connu de la famille des herpès virus (1). Il a été découvert par M.A. Epstein, Y. Barr & B. Achong et fut le premier virus humain oncogène découvert. Environ 95% de la population mondiale en est porteur et la plupart l'a contracté durant l'enfance par transmission salivaire (2). L'infection est généralement asymptomatique mais si la primo-infection survient durant l'adolescence ou après, 25 à 50% des patients développeront le syndrome de mononucléose infectieuse (1).

Le diagnostic repose sur l'examen clinique, avec la triade classique fièvre + pharyngite + adénopathies. On retrouve également la présence de lymphocytes réactionnels et d'anticorps hétérophiles dans les analyses sanguines. Toutefois, l'EBV peut être responsable d'une série de complications comme le lymphome de Burkitt ou le syndrome lympho-prolifératif lié à l'X, surtout chez des patients immunodéprimés. Ce virus peut mener à différentes complications neurologiques : encéphalite/encéphalomyélite, encéphalomyélite aiguë disséminée, myélite transverse, méningite, cérébellite, paralysie d'un nerf crânien, neuropathie périphérique, syndrome d'Alice au pays des merveilles¹, Guillain-Barré et autres pathologies auto-immunes (3).

L'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) est l'une de ces complications post-EBV et est caractérisée par une démyélinisation pouvant affecter tout segment du système nerveux central, avec un taux de mortalité accru pour une lésion localisée au tronc cérébral (4). Bien que les processus menant à la pathologie soient encore inconnus, il s'agirait probablement d'une réponse auto-immune plutôt que d'une conséquence de la réplication virale (5). L'antigène nucléaire de l'EBV (EBNA) contient un pentapeptide très similaire à un morceau de protéine de myéline. Les anticorps et la réaction inflammatoire engendrée par le virus cibleraient alors aussi la myéline, causant l'ADEM. C'est une présentation rare de l'infection et la sévérité varie de cas banals au décès (6). Les patients se présentent généralement avec fièvre, confusion, altération de l'état de conscience et signes neurologiques multifocaux. Ces manifestations peuvent apparaître avant, voir même sans, les symptômes de la mononucléose ce qui rend le diagnostic difficile. L'incidence des encéphalites au sens large à EBV est d'environ 7% parmi les enfants hospitalisés et la mortalité de 0.1 à 1% (3).

CAS CLINIQUE

Une enfant de 25 mois est admise aux urgences pour convulsions, vomissements et altération de l'état de conscience depuis quelques jours. Depuis 4 semaines, elle a une infection des voies respiratoires supérieures avec fièvre persistante (autour des 39°C), rhinopharyngite et otite gauche. Les parents de l'enfant ont déjà consulté plusieurs hôpitaux en raison de la persistance de la fièvre et de l'altération de l'état général de leur fille. Elle a déjà été traitée par amoxicilline pour une angine, mais l'antibiotique a été stoppé 13 jours plus tôt lorsqu'une primo-infection par EBV est diagnostiquée sur base des sérologies. L'enfant est en ordre de vaccination et ses antécédents médicaux sans particularités. À l'admission, l'examen clinique révèle une pâleur cutanée, une angine avec hypertrophie amygdalienne sévère, mais pas d'adénopathies cervicales. Elle est somnolente et présente une instabilité posturale sans aucun autre signe neurologique. Son périmètre crânien de 50 cm se situe dans les limites supérieures de la normale (P90-97). Ses paramètres vitaux sont normaux pour l'âge hormis une fièvre à 39.2°C.

À la prise de sang, il n'y a pas de syndrome inflammatoire, mais une lymphocytose à $15.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ (NI : $4.0\text{-}10.0 \times 10^3/\text{mm}^3$), une élévation modérée des enzymes hépatiques et une anémie microcytaire par carence martiale. Les hémocultures et la culture d'urine sont revenues stériles, mais les Ig M & G pour l'antigène de la capsid virale (VCA) de l'EBV sont positifs alors que les Ig G contre l'antigène nucléaire (EBNA) non. D'autres sérologies reviennent aussi négatives (*cytomegalovirus*, *varicella zoster virus*, *herpes simplex virus 1 & 2*, *Chlamydia pneumoniae*, *oreillon*, *rougeole*, *ECHO virus*). Elle a été initialement traitée par acyclovir et ceftriaxone jusqu'à l'obtention des résultats.

Un CT-scanner sans contraste a révélé une hydrocéphalie sévère, probablement liée à un processus chronique vu l'évolution du périmètre crânien. L'EEG a démontré un ralentissement global du tracé, mais pas de signe de focalisation ou d'activité épileptiforme. Une IRM cérébrale réalisée en urgence a montré d'importantes lésions démyélinisantes autour des péduncules cérébraux avec atteinte du tronc cérébral, lésions compatibles avec une méningo-encéphalite. L'enfant a rapidement été admise en salle d'opération pour y réaliser une dérivation ventriculaire externe, ce qui a mené à une amélioration clinique initiale puisqu'elle regagna la parole et la marche. Le liquide céphalo-rachidien obtenu lors de l'opération a été analysé et a révélé une pléiocytose de 46 cellules/ mm^3 (NI : $< 5/\text{mm}^3$) à prédominance lymphocytaire (92%), une protéinorachie de 0.98 g/L (NI : 0.15-0.40 g/L) et une glycorachie normale. Les cultures et sérologies (EBV, HZV, HSV 1 & 2, *Bartonella henselae*, *Mycoplasma pneumoniae* et *Mycobacterium tuberculosis*) sur le LCR n'étaient pas contributives. Deux jours après la chirurgie,

1 Tableau neurologique caractérisé par une altération de la perception de l'espace, du temps et de soi-même. Les sujets peuvent présenter microopsie, macropsie, téléopsie et pélopsie ainsi que d'autres distorsions sensorielles (impression de corps déformé, de « ralenti » ou d'« accéléré », ...).

l'enfant devint bradycarde et aphasique. Elle présenta alors des convulsions de l'hémicorps gauche. L'examen clinique montra un myosis, une aréflexie avec raideur des membres gauches ainsi qu'un signe de Babinski positif bilatéralement. A l'arrivée des soins intensifs, elle était inconsciente et son score de Glasgow était de 5/15 (Y 1, V 1, M 3). Elle a été intubée et transférée aux soins intensifs où elle demeura dans un coma durant 3 semaines. De fortes doses de méthylprednisolone IV furent administrées, suivies de plasmaphérèses en raison du manque de réponse au traitement initial. Elle développa de l'hypertension artérielle et fit un arrêt cardiaque. L'IRM de contrôle, réalisée 17 jours après la première, montra une importante progression des lésions. L'extension concernait les noyaux gris centraux, le tronc cérébral, le pont et les pédoncules cérébelleux. On retrouvait également des lésions dans la moelle allongée, une dilatation ventriculaire majeure ainsi que des signes de souffrance péri et rétro-ventriculaire associés à une importante collection sous-durale gauche. A ce stade, l'examen clinique révéla une anisocorie. Sachant la gravité de sa situation et vu l'échec du traitement curatif, une prise en charge palliative fut instaurée. L'enfant a été extubée et la sédation majorée, ce qui mena rapidement à une insuffisance respiratoire et une mort paisible. La biopsie cérébrale montra un processus cérébral démyélinisant et inflammatoire, compatible avec une encéphalomyélite aiguë disséminée.

DISCUSSION

L'ADEM est un processus inflammatoire et démyélinisant du système nerveux central survenant essentiellement chez des enfants et qui évolue sur un mode monophasique. Toutefois, une minorité des patients présentent un mode multiphasique/ avec rechutes. Il existe alors 2 épisodes d'ADEM séparés de minimum 3 mois et aucun autre événement. Cette 2^e rechute peut consister en la réapparition ou en la nouvelle apparition de déficits neurologiques ou de lésions à l'imagerie. Dans la forme classique, la maladie débute par la survenue aiguë ou subaiguë de symptômes neurologiques multifocaux et d'une encéphalopathie souvent précédés d'une infection ou d'une vaccination. Ici, l'enfant a contracté une infection à EBV et a par la suite présenté un épisode de convulsions associé à des signes d'encéphalopathie. La sévérité des manifestations cliniques peut progresser durant les trois premiers mois (7).

C'est une maladie rare dont 3 à 6 cas sont observés par an dans les centres médicaux du Royaume-Uni, des USA et d'Australie (8). Il ne semble pas exister de sensibilité ethnique particulière, mais les études tendent à montrer une légère prédominance masculine. L'âge moyen de survenue se situe entre 6 et 8 ans, la pathologie étant prouvée moins commune en dessous de 2 ans (5). Notre cas est donc atypique puisqu'il concerne une fillette de 25 mois.

L'origine de l'ADEM rapporté était une primo infection par EBV. La majorité des cas est en effet précédée par

une infection virale, plus rarement bactérienne, affectant typiquement les voies aériennes supérieures. Cela suit également une distribution saisonnière avec la plupart des cas survenant à l'hiver et au printemps, pour le nôtre le mois de Janvier (8). Plusieurs pathogènes ont été identifiés parmi lesquels : EBV, CMV, HSV, VZV, HIV, *Beta hemolytic Streptococcus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, ... (9).

Par ailleurs, moins de 5% des ADEM surviennent à la suite d'une vaccination, la plus fréquente étant associée au vaccin rougeole-rubéole-oreillon. Il est pourtant crucial de préciser que l'incidence d'ADEM à la suite d'une rougeole (1 cas pour 1000 infectés) est beaucoup plus élevée que celle associée à la vaccination RRO (2 cas pour 1 million de vaccinés) (6).

Bien que la pathogenèse ne soit pas entièrement élucidée, l'ADEM semble résulter d'un processus auto-immun déclenché par un stimulus environnemental qui mène, chez des individus prédisposés génétiquement, à la destruction de myéline. L'hypothèse principale serait qu'un certain antigène de la myéline (proteolipid protein, myelin oligodendrocyte protein ou myelin basic protein) partage des propriétés antigéniques similaires à celles du pathogène. Dans notre cas, l'EBV est un parfait exemple de cette cross-réaction. L'antigène nucléaire de l'EBV (EBNA) contient un pentapeptide très similaire à un épitope de la myelin basic protein. Les anticorps dirigés contre l'EBV ainsi que la réaction immunitaire cellulaire au virus se trompent de cible et attaquent cette protéine de myéline, causant l'ADEM. Ce phénomène connu sous le nom de « mimétisme moléculaire » n'implique pas toujours une réplication virale active. Les études tendent à montrer que les enfants atteints d'ADEM ont des lignées de lymphocytes T réagissant 10 fois plus à la myelin basic protein que ceux qui souffrent de simple encéphalite. D'autres hypothèses ont été proposées comme l'insertion de polypeptides par le virus dans la membrane cellulaire de l'hôte, ce qui déclencherait une réaction auto-immune, ou encore la capacité du virus à relâcher des antigènes de myéline en circulation. La compréhension de cette pathologie est toujours l'objet de recherches scientifiques (2-5-6).

Notre patiente avait une fièvre persistante depuis 4 semaines avant son premier épisode de convulsion. Ceci est observé dans 50 à 75 % des cas. Parmi les autres symptômes, on retrouve l'association de fièvre, céphalée, vomissements et méningisme, que l'on retrouve souvent chez les enfants hospitalisés pour ADEM (6). Toutefois, ces symptômes sont aspécifiques ce qui rend impossible la prédiction de survenue d'une ADEM. Dans notre cas, ces signes pouvaient simplement être attribués à l'infection par EBV diagnostiquée 2 semaines avant la survenue des symptômes neurologiques. La présentation classique de l'ADEM associe une encéphalopathie rapidement évolutive à des déficits neurologiques multifocaux (9). Notre patiente était malade depuis un certain temps, mais dès lors qu'elle a développé sa convulsion, son état général s'est rapidement dégradé ce qui est également un élément clé de l'ADEM. Les signes neurologiques atteignent

généralement leur sévérité maximale autour du 4^e ou 7^e jour suivant le premier signe neurologique (6). Bien que notre cas présentait toutes les manifestations communes d'encéphalopathie (irritabilité, confusion et évolution de l'état de conscience de somnolence et léthargie à un coma franc), elle a également développé des convulsions ce qui est moins fréquent. Seulement 1/3 des patients atteints d'ADEM en font (6-10). En plus de son encéphalopathie, la petite fille avait un tableau d'atteinte motrice incluant spasticité, hyperréflexie, signe de Babinski positif bilatéralement, incapacité à réaliser les mouvements fins et mouvements anormaux. Tous ces signes indiquent une atteinte pyramidale. Ceci est aussi une manifestation très fréquente de l'ADEM, tout comme l'ataxie cérébelleuse, les neuropathies crâniennes ou encore l'hémiplégie. Par ailleurs, notre patiente avait également des manifestations atypiques : elle était aphasique et avait des attitudes anormales comme une hyperextension du bras gauche. La phase aiguë d'une ADEM dure généralement 2 à 4 semaines avec une possible détérioration neurologique initiale, mais la plupart guérissent complètement.

Il existe plusieurs autres pathologies centrales démyélinisantes chez l'enfant très similaires à l'ADEM de par leur présentation clinique et leur origine auto-immune post-infectieuse. Parmi celles-ci, la plus proche de l'ADEM est la sclérose en plaques, mais on note également la myélite transverse, la névrite optique et la neuromyélite optique (ou maladie de Devic). Pour rendre le diagnostic plus facile, la société pédiatrique internationale de sclérose en plaques a réalisé une large étude afin d'élaborer des critères diagnostics. Ainsi, l'ADEM requiert un premier événement clinique associant des symptômes d'encéphalopathie non-expliqués par la fièvre, une maladie systémique ou un état post-critique épileptique, à des signes neurologiques multifocaux. Le diagnostic se base également sur les signes typiques visualisés à l'IRM cérébrale ainsi que sur l'absence de nouvelles lésions à l'IRM de contrôle à réaliser 3 mois plus tard. Le fait que l'encéphalopathie survienne au même moment que la phase aiguë aide à différencier l'ADEM de la sclérose en plaques (6-7). Certaines différences peuvent également aider (11) (Tableau 1).

Tableau 1 Aide au diagnostic d'ADEM : différences cliniques et radiologiques entre l'ADEM et la sclérose en plaques.

ENCÉPHALOMYÉLITE AIGÛE DISSÉMINÉE:	SCLÉROSE EN PLAQUES:
Généralement précédée par une infection virale.	Une infection virale récente est peu commune.
Souvent associée à de la fièvre et une raideur de nuque.	Rarement associée à de la fièvre ou une raideur de nuque.
- Polysymptomatique avec altération de l'état de conscience et d'autres signes d'encéphalopathie. - La phase aiguë ou subaiguë est suivie d'une récupération complète avec ou sans séquelle.	- Typiquement monosymptomatique. - Evolue par rechutes et rémissions.
Myélopathie complète avec aréflexie.	Myélopathie partielle.
L'ataxie est commune.	L'ataxie est rarement présente.
Caractéristiques de l'IRM : - Grandes lésions multiples, bilatérales, asymétriques et mal définies. - Ensemble de lésions récentes et du même âge. - Lésions thalamiques fréquentes.	Caractéristiques de l'IRM: - Lésions peu nombreuses et bien délimitées. - Mélange d'anciennes et de nouvelles lésions. - Présence de trous noirs/black holes (lésions hypointenses en T1). - Lésions périventriculaires fréquentes.
< 2 critères de Callen.	>2 critères de Callen: - ≥ 2 lésions périventriculaires. - Présence de black holes. - Absence de lésions diffuses bilatérales.

Le diagnostic d'ADEM est donc essentiellement clinique et repose sur les critères diagnostics précédemment décrits. Les CT-scanners ne sont pas utiles puisque les lésions peuvent ne pas y être révélées. Il a cependant été réalisé dans notre cas au vu du périmètre crânien à la limite supérieure et a révélé une importante hydrocéphalie. L'hydrocéphalie n'étant pas une caractéristique de l'ADEM et au vu du périmètre crânien en augmentation, il est probable qu'elle était ici liée à une affection chronique indépendante dont l'étiologie reste indéterminée (Figure 1).

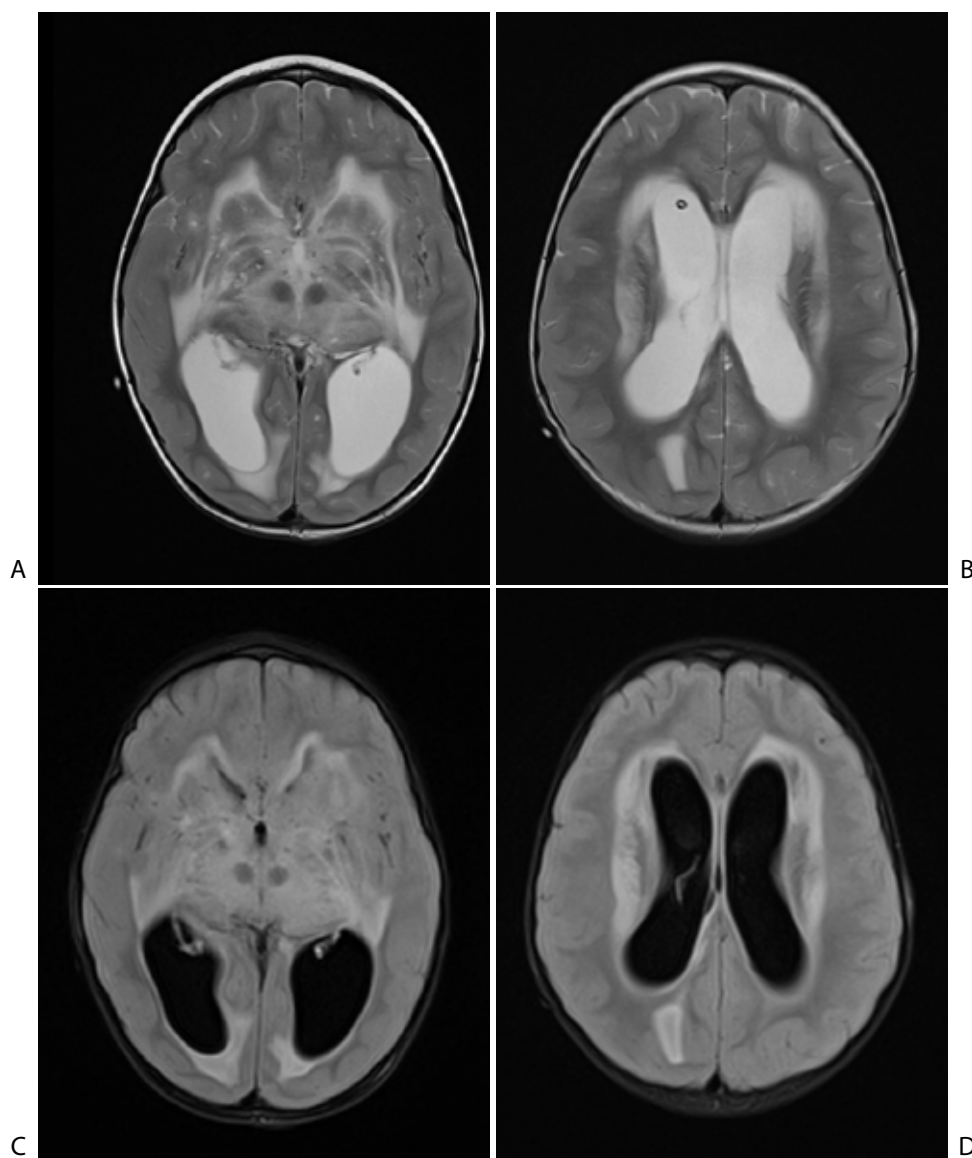
L'IRM est l'imagerie de choix pour visualiser une ADEM et détecte les lésions dans les 72h suivant le premier symptôme neurologique. On préférera les séquences T2 et FLAIR ou encore l'utilisation de contraste au gadolinium. Comme ce fut ici le cas, on visualise de larges lésions diffuses, asymétriques et mal définies de la substance blanche, souvent associées à de l'œdème. Chez les enfants, on retrouve aussi souvent des lésions de la substance grise

et il n'est pas rare de trouver une atteinte du thalamus, des noyaux gris centraux, du tronc cérébral ou de la moelle épinière (1-5-6-11).

Les investigations devraient aussi inclure:

- une prise de sang de routine qui montre généralement un syndrome inflammatoire et une hyperleucocytose à prédominance lymphocytaire, ce qui était le cas chez notre enfant ;
- la recherche de divers agents pathogènes sur frottis de gorge et du nasopharynx, coproculture, analyse de LCR et sérologies sanguines. Ceci n'était pas contributif chez notre patiente ;
- une ponction lombaire, ce qui ne fut pas réalisé ici en raison de la dérivation ventriculaire qui nous permet d'analyser le LCR. Dans la majorité des cas, on retrouvera une pléiocytose et/ou une majoration de la protéinorachie et des marqueurs inflammatoires. Parfois, on aura même une analyse strictement normale du LCR (1-5-6-8) ;

Figure 1 Coupes IRM cérébrales transversales en pondération (A) (B) T2 et (C) (D) Flair révélant une importante hydrocéphalie avec aspect hyperintense des espaces péri-ventriculaires



- l'électroencéphalogramme n'est pas un outil diagnostique, mais peut montrer un ralentissement du tracé corrélé à l'encéphalopathie, comme ce fut le cas pour notre patiente (6).

Pour ce qui est de la prise en charge, les enfants doivent initialement être traités par acyclovir et antibiotiques à large spectre jusqu'à ce qu'une infection par bactérie ou herpès soit exclue. Notre patiente a ainsi reçu de la ceftriaxone et de l'acyclovir. À cause du manque d'études cliniques, il n'existe actuellement pas de thérapie standard pour l'ADEM, mais il semble être recommandé d'administrer de fortes doses de glucocorticoïdes intraveineux aussi tôt que possible, même sous traitement par antibiotiques et acyclovir. Un enfant devrait recevoir soit de la méthylprednisolone IV (10 à 30 mg/kg/j avec un maximum de 1000mg/j), soit de la dexaméthasone IV (1mg/kg/j) durant 5 jours. La méthylprednisolone a démontré une meilleure efficacité dans certaines études et notre enfant a donc été traitée avec ce médicament. Un relai par glucocorticoïdes *per os* peut ensuite être poursuivi pendant 4 à 6 semaines chez les enfants encore symptomatiques. On démarre avec une dose de 1mg/kg/j (maximum 60mg/j) de prednisone que l'on réduit ensuite de 10mg/5 jours durant les 4 à 6 semaines. Certains recommandent l'utilisation des immunoglobulines IV comme traitement de seconde ligne chez les enfants n'ayant pas répondu aux corticoïdes. D'après les études, un total de 2g/kg réparti sur 3 jours devrait être administré. Une autre option thérapeutique est la plasmaphérèse. Elle est indiquée chez les enfants présentant une myélite transverse étendue et pour laquelle le traitement par corticoïdes a échoué ou encore comme troisième ligne de traitement après les Ig IV. Un total de 6 plasmaphérèses avec 1 à 1.5 de volume plasmatique échangé est recommandé. Au vu de la sévérité et de la progression rapide des lésions chez notre patiente, des plasmaphérèses furent initiées après l'échec du traitement par glucocorticoïdes, mais ne menèrent à aucune amélioration (1-5-12).

La plupart des cas pédiatriques d'ADEM ont un excellent pronostic avec une récupération lente, mais complète. Dans plusieurs études, les ADEM traitées par glucocorticoïdes IV sont associées à une guérison complète sans déficit neurologique dans 60 à 90 % des cas. L'IRM de contrôle montre généralement une disparition des lésions, mais on retrouve parfois des plages de démyélinisation et de gliose. Les patients ne récupérant pas complètement présentent le plus souvent des complications mineures comme des céphalées, troubles comportementaux, baisse de l'acuité visuelle ou encore une hémiparésie modérée. Certains développent des séquelles plus sévères incluant épilepsie partielle, handicap mental, paraparésie sévère ou troubles moteurs. D'autres encore évoluent plus rarement vers un ADEM multiphasique ou vers une sclérose en plaques. Les décès restent l'exception et surviennent généralement par œdème ou hémorragies cérébrales. Bien que la mortalité des ADEM post-infectieuses dans la population pédiatrique ne dépasse les 5%, notre petite patiente faisait malheureusement partie de ce groupe (5-12).

CONCLUSION

Bien qu'une ADEM a un bon pronostic chez l'enfant, c'est une affection rare pouvant mener à de sévères conséquences, voire même au décès. Par conséquent, elle doit être évoquée chez tout enfant qui, à la suite d'une infection ou d'une vaccination, présente de la fièvre, une encéphalite aigüe associée à des signes neurologiques et dont les analyses de sang ou de LCR révèlent de l'inflammation. Une IRM cérébrale doit être réalisée. La prise en charge initiale doit inclure l'utilisation d'acyclovir et d'antibiotiques à large spectre jusqu'à l'exclusion d'une infection bactérienne ou herpétique tout en administrant de fortes doses de glucocorticoïdes IV. Pour ceux qui ne répondraient pas suffisamment au traitement, les immunoglobulines IV devraient être considérées. Les plasmaphérèses sont à réserver comme traitement de 3^e ligne ou en cas de myélite transverse expansive. Comme il n'existe aucun marqueur biologique ou clinique et qu'elle présente beaucoup de similarités avec la sclérose en plaques, le diagnostic d'ADEM reste difficile et un suivi à long-terme doit être programmé. La survenue de rechutes nous orientera alors vers un autre diagnostic comme l'ADEM multiphasique ou la sclérose en plaques.

RÉFÉRENCES

1. Zhang S, Feng J, Shi Y. Transient widespread cortical and splenic lesions in acute encephalitis/encephalopathy associated with primary Epstein-Barr virus infection. *Int J Infect Dis.* 2016 Jan;42:7-10. doi: 10.1016/j.ijid.2015.11.009.
2. Holck Draborg A, Duus K, Houen G. Epstein-Barr Virus in systemic autoimmune diseases: review article. *J Immunol Res (Hindawi Publishing Corporation – Clinical and Developmental Immunology)*, Volume 2013, Article ID 535738. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/535738>
3. Bolis V, Karadedos C, Chiotis I, Chaliasos N, Tsabouri S. Atypical manifestations of Epstein-Barr Virus in children: a diagnostic challenge. *J Pediatr (Rio J).* 2016 Mar-Apr;92(2):113-21. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.06.007.
4. Abul-Kasim K, Palm L, Maly P, Sundgren PC. The neuroanatomic localization of Epstein-Barr virus encephalitis may be a predictive factor for its clinical outcome: a case report and review of 100 cases in 28 reports. *J Child Neurol.* 2009 Jun;24(6):720-6. doi: 10.1177/0883073808327842.
5. Mohsen H, Abu Zeinah GF, Elstouhy AH, Mohamed K. Acute disseminated encephalomyelitis following infectious mononucleosis in a toddler: case report. *BMJ.* Doi:10.1136/bcr-2013-010048.
6. Lotze TE, Chadwick DJ. Acute disseminated encephalomyelitis in children: pathogenesis, clinical features and diagnosis. In: *UpToDate*, Patterson, MC., UpToDate, Dashe, JF.
7. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Multiple Sclerosis.* 2013, 19: 1261.
8. Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics.* 2002, 110: e21.
9. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hanh JS. et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology.* 2007, 68: s23.
10. Davis LE, Booss J. Acute disseminated encephalomyelitis in children: a changing picture. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Sep;22(9):829-31.
11. Lotze TE. Differential diagnosis of acute central nervous system demyelination in children. In: *UpToDate*, Patterson, MC., UpToDate, Dashe, JF. (Accessed on May, 05, 2017).
12. Lotze TE, Chadwick DJ. Acute disseminated encephalomyelitis in children: treatment and prognosis. In: *UpToDate*, Patterson, MC., UpToDate, Dashe, JF. (Accessed on May, 05, 2017).

AFFILIATIONS

- ¹ Faculté de médecine et médecine dentaire, Université catholique de Louvain, 50, Avenue E. Mounier, 1200 Bruxelles.
- ² Service de soins intensifs pédiatriques, Cliniques Universitaires Saint-Luc, 10, Avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles.
- ³ Service de pédiatrie, Grand Hôpital de Charleroi : Notre-Dame, 3, Grand Rue, 6000 Charleroi.

CORRESPONDANCE

Dr. MARIE-LAURE OBERWEIS

Faculté de médecine et médecine dentaire, Université catholique de Louvain, 50, Avenue E. Mounier, 1200 Bruxelles.

LES MEILLEURS MÉMOIRES DE RECHERCHE CLINIQUE DE L'ANNÉE 2017-2018 À L'HONNEUR

Ce numéro de novembre perpétue la rubrique des résumés de recherche clinique ou MRC. Pour de nombreux étudiants, le mémoire de recherche clinique représente une étape importante de l'accomplissement des études de médecine et le résultat d'un travail de recherche original et de longue haleine.

Le Louvain Médical publie dans cette édition automnale les résumés des 18 meilleurs travaux de recherche sélectionnés des étudiants diplômés au terme du cycle du master en médecine en 180 crédits (Réforme des études en 6 ans). Ces travaux concernent des horizons divers et variés. Ils ont été retenus pour leur qualité, pertinence et rigueur.

Même si ces travaux sont avant tout l'accomplissement des étudiants, ils n'ont pu se concrétiser que moyennant l'implication majeure des promoteurs, lecteurs, membres du jury qui, ensemble, doivent être salués pour leur soutien, encouragement et qualité d'encadrement au cours des trois années nécessaires pour réaliser le mémoire.

Cette initiative du Louvain Médical devrait encourager davantage d'étudiants et leurs promoteurs à soumettre pour publication leurs travaux originaux dans notre revue.

Professeur Cédric HERMANS,
Rédacteur en chef de Louvain Médical

Professeur Dominique MAITER,
Président de la commission des mémoires de recherche clinique

Membres de la Commission MRC 2017-2018

M. Baeck
Ch. Beauloye
I. Borbath
A. Boschi
E. Constant
P. Cornette
O. Cornu
I. De Brauer
Ph. de Timary
M.-M. Dolmans
D. Gruson

Ph. Hantson
C. Hermans
C. Hubinont
Y. Humblet
A. Ivanoiu
Fr. Jamar
A. Jeanjean
A. Kartheuser
B. Lauwerys
R. Menten
MC Nassogne

H. Nielens
Ch. Pilette
S. Pierard
C. Pirard
A. Poncelet
F. Roelants
Ph. Rombaux
Ph. Eucher
F. Smets
Y. Sznajer
Ch. Vermynen.

Comparaison de la qualité de vie des patients pédiatriques avant et après ablation de leur foyer d'arythmie cardiaque

Laura Peter¹, Maria Cecilia Gonzalez²

Promoteur : Dr Maria Cecilia Gonzalez, M.D



CONTEXTE

La cryoablation et l'ablation par radiofréquence sont progressivement devenues des standards de soins pour le traitement des arythmies cardiaques chez les enfants. Alors que de nombreuses études ont démontré leur efficacité à éliminer le substrat arythmique, seules peu d'entre elles ont étudié l'impact sur la qualité de vie, ce qui est l'objectif de cette étude.

MÉTHODES

Les patients pédiatriques entre 6 et 18 ans ablatés de leur foyer d'arythmie cardiaque entre 2011 et 2018 étaient éligibles pour cette étude. Au total, 44 familles ont participé à cette étude prospective, monocentrique et non-interventionnelle, et ont renvoyé les questionnaires de qualité de vie inspirés des questionnaires KIDSCREEN et PedsQL. Le test de chi-carré a été utilisé pour évaluer la différence de qualité de vie avant et après ablation, et les données issues des dossiers médicaux des patients ont également été analysées.

RESULTS

Une différence statistiquement significative ($p < 0.0001$) dans chaque domaine de qualité de vie, excepté celui de la relation avec les autres, a été objectivée chez les patients de notre cohorte. De plus, l'analyse des dossiers médicaux a permis de mettre en évidence le fait que cette amélioration est associée à une diminution des symptômes, à la moindre nécessité de poursuivre un suivi cardiologique, à une diminution de la prise de traitements anti-arythmiques et à une moindre limitation aux activités physiques.

Les analyses en fonction de l'âge et du sexe ont toutes deux objectivé une amélioration de la qualité de vie de l'enfant après l'ablation ($p < 0.001$). La perception du changement de qualité de vie après une ablation semble différer en fonction du type d'arythmie cardiaque de l'enfant, mais les sous-groupes étudiés présentaient des différences en terme de comorbidités et de nombre de patients qui rendent imprécise l'interprétation des résultats.

CONCLUSION

L'expérience croissante dans le domaine des ablations pédiatriques et la perfection continue du matériel et des techniques ont permis d'améliorer le taux de réussite, tout en diminuant celui des complications. Cela nous mène aujourd'hui à envisager une ablation en première ligne de traitement chez des enfants souffrant d'arythmie cardiaque, même lorsque l'amélioration de la qualité de vie est pour le patient le seul motif.

MOTS-CLÉS

Arythmie cardiaque, ablation, qualité de vie, enfant

Quality of life of pediatric patients before and after cardiac arrhythmia ablation

BACKGROUND

Cryoablation and radiofrequency catheter ablation have progressively become a standard of care for treating pediatric arrhythmias. While many studies have demonstrated their efficacy in eliminating the arrhythmia substrate, few have evaluated their impact on quality of life, which is the purpose of this study.

METHODS

Pediatric patients, aged between 6 and 18 years, who underwent cardiac arrhythmia ablation between 2011 and 2018 were eligible for this study. In total, 44 families participated in this non-interventional single-center prospective study and returned the quality of life questionnaires inspired from the KIDSCREEN and PedsQL questionnaires. The chi-squared test was used to test the difference in quality of life between before and after ablation, and data from the patients' medical records were analyzed.

RESULTS

A statistically significant improvement ($p < 0.0001$) of all but one aspect of the quality of life was found in patients after ablation. Additionally, the medical record analysis showed that this improvement was associated with fewer symptoms, a decreased need for cardiac follow-up, lower use of antiarrhythmic drugs, and less restriction of physical activities.

Age- and sex-specific analyses both showed an improvement in children's quality of life following ablation ($p < 0.001$). The perception of the change in quality of life following ablation seems to differ depending on the type of arrhythmia, but the subgroups presented differences in comorbidity and number of patients that complicated the interpretation of the results.

CONCLUSION

The increasing experience in pediatric catheter ablation as well as the constant technical advances have led to improved success rates and decreased complication rates. This brings clinicians to consider ablation as a first-line therapy for children suffering from cardiac arrhythmias, even when the only motive is the improvement of the child's quality of life.

KEY WORDS

Cardiac arrhythmias, ablation, quality of life, children

AFFILIATIONS

- ¹ Cardiologie pédiatrique, Cliniques Universitaires Saint-Luc
- ² Pediatric and Congenital Electrophysiologist

Lymphoedème primaire et gène HGF : Analyse phénotypique de 11 patients avec lymphoedème primaire associé à une mutation dans le gène HGF et revue de la littérature

Laura Mengeot¹, Elodie Fastré², Sandrine Mestre^{3,4}, Nicole Revencu¹, Raphaël Helaers², Gabriela M. Repetto⁶, Arie van Haeringen⁷, Laurence M. Boon^{2,8}, Isabelle Quere^{3,4}, Pascal Brouillard², Miikka Vikkula²

Promoteur : Dr Nicole Revencu & Pr Miikka Vikkula

FR

INTRODUCTION

Le lymphoedème est une affection invalidante constituant l'anomalie lymphatique la plus fréquente. Il se caractérise par un gonflement chronique des tissus, touchant principalement les membres. Cette condition peut être primaire ou secondaire (acquise) : les formes primaires résultent d'un développement ou fonctionnement inadéquat du système vasculaire lymphatique. À l'heure actuelle, 28 gènes impliqués dans le lymphoedème primaire ont été identifiés. Cependant, ceux-ci n'expliquent que 40% des formes familiales et 12% des formes sporadiques, suggérant qu'il existe d'autres gènes responsables.

Le gène codant pour l'Hépatocyte growth factor (*HGF*) a été proposé comme nouvel acteur dans la genèse du lymphoedème primaire, notamment grâce à la découverte de son rôle important de stimulateur/promoteur dans la lymphangiogénèse. Cependant l'association entre mutation *HGF* et lymphoedème primaire n'a été rapportée que 2 fois dans la littérature.

OBJECTIFS

Le caractère succinct des observations rapportées rendait souhaitable de clarifier la contribution d'*HGF* dans l'étiopathogénèse du lymphoedème. De plus, les caractéristiques cliniques n'ayant été que brièvement mentionnées dans les 2 études précitées, une définition précise du phénotype associé aux mutations *HGF* faisait défaut. La première et majeure partie de cette étude a donc été consacrée au projet de caractérisation du phénotype *HGF*.

Finalement, la deuxième partie de cette étude a été dévolue à la revue de certains gènes connus pour être impliqués dans le lymphoedème primaire ; revue illustrée par le biais de l'analyse de 7 cas index mutés avec lymphoedème primaire, suivis aux Cliniques Universitaires Saint Luc, à Bruxelles.

MATERIEL & METHODES

Notre laboratoire d'accueil a passé au crible l'ADN d'une cohorte de 542 patients avec lymphoedème primaire à l'aide d'un panel de 66 gènes, leur permettant d'identifier 12 variants *HGF* chez 11 patients. La caractérisation du phénotype *HGF* de ces 11 patients a été réalisée par le biais d'une analyse détaillée des données cliniques des patients et l'utilisation d'un questionnaire spécifique.

RESULTATS & CONCLUSIONS

Nous avons observé que les mutations *HGF* étaient associées à un lymphoedème sporadique isolé des membres inférieurs apparaissant le plus souvent dans l'enfance et dont la sévérité semblait varier en fonction du niveau résiduel d'activité de la protéine *HGF*.

Grâce à cette étude, nous avons délimité le spectre phénotypique associé à *HGF*, nous permettant de positionner ce gène dans le diagnostic différentiel de ce groupe hétérogène que constituent les lymphoedèmes primaires. Nous avons également pu mettre en évidence l'existence d'une corrélation phénotype-génotype jusqu'à présent absente de la littérature.

MOTS-CLÉS

Lymphoedème primaire, HGF

Primary lymphedema and HGF mutation: Phenotypic analysis in 11 patients with primary lymphedema associated with HGF mutation and literature review

BACKGROUND

Lymphedema is a common disabling condition and the most frequent lymphatic anomaly. It is characterized by chronic tissue swelling mostly located in the limbs. Lymphedema can be primary or secondary (acquired), the primary form resulting from inadequate development or function of the lymphatic system. Currently, germline mutations have been identified in 28 genes. However, these only explain approximately 40% of familial forms and 12% of sporadic forms, thus suggesting that other genes are involved.

Mutations have recently been identified in the hepatocyte growth factor (HGF) gene in a group of primary lymphedema patients, and this gene has thus been proposed as a new player in the occurrence of primary lymphedema. Indeed, it has been identified as a strong promoter of lymphangiogenesis in various studies. Furthermore, an association between *HGF* and primary lymphedema has been reported in the literature, but only in two studies.

OBJECTIVES

In view of the paucity of available information, our study sought to clarify the contribution of HGF in the etiopathogenesis of lymphedema. Moreover, an accurate description of HGF mutation-associated phenotype was lacking, since the clinical features were only summarily mentioned in the two studies reporting an association between primary lymphedema and HGF. A major part of our study was thus dedicated to the innovative project of characterizing HGF phenotype.

To a lesser extent, our study was also devoted to reviewing some of the well-known genes responsible for primary lymphedema. This review was illustrated by the analysis of seven cases of mutated primary lymphedema followed at the Cliniques Universitaires Saint Luc, Brussels.

MATERIALS & METHODS

A cohort of 542 patients were screened for mutations using a panel of 66 genes (including HGF), with 12 HGF variants identified in 11 patients. The clinical features of these 11 patients underwent in-depth analysis using a specific official lymphedema questionnaire along with the medical records, when available.

RESULTS & CONCLUSIONS

HGF mutations were found to be associated to isolated late-onset lower limb lymphedema, the severity of which varied depending on HGF residual activity.

This study allowed an accurate delineation of the phenotypic spectrum of HGF mutations, thus justifying HGF mutations to be considered in the clinical differential diagnosis of the heterogeneous group of primary lymphedema. It also demonstrated the existence of a correlation between the phenotype and the genotype.

KEY WORDS

Primary lymphedema, HGF

AFFILIATIONS

- ¹ Center for Human Genetics, Cliniques universitaires Saint-Luc, University of Louvain, Brussels, Belgium
- ² Human Molecular Genetics, de Duve Institute, University of Louvain, Brussels, Belgium.
- ³ Internal and Vascular Medicine Department, Montpellier University Hospital, Montpellier, France.
- ⁴ Female specificity of the dysfunctions of Vascular Interfaces Laboratory EA2992, Montpellier1, University, Montpellier and Nimes, France.
- ⁵ Center for Human Genetics, Cliniques universitaires Saint-Luc, University of Louvain, Brussels, Belgium
- ⁶ Center for Genetics and Genomics, Facultad de Medicina, Clinica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.
- ⁷ Department of Clinical Genetics, Leiden University Medical Center, 2333 ZA Leiden, the Netherlands.
- ⁸ Center for Vascular Anomalies, Division of Plastic Surgery, Cliniques Universitaires St Luc, Brussels, Belgium.

Évaluation de la prise en charge des fractures diaphysaires du tibia traitées par enclouage centromédullaire et identification des facteurs de risque de complications

Julie Manon¹

Promoteurs : Pr. Olivier Cornu¹⁻²

Co-promoteurs : Pr. Christine Detrembleur², Dr. Dan Putineanu¹⁻²

FR

OBJECTIF

Les complications après enclouage centromédullaire (ECM) d'une fracture diaphysaire du tibia sont bien connues de la littérature scientifique et redoutées par les chirurgiens. Les facteurs qui peuvent en influencer la survenue sont beaucoup moins certains mais les identifier en préopératoire pourrait permettre aux praticiens d'adapter leur thérapeutique aux personnes à risque. Le challenge est donc de répondre à la question : « Peut-on prévenir ces complications et leurs conséquences néfastes pour le patient et la société ? »

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Cette étude revoit 171 fractures tibiales traitées aux Cliniques universitaires Saint-Luc entre 2005 et 2015. Les variables indépendantes incluent des facteurs patient-dépendants (âge, comorbidités, ...) et des facteurs fracture/chirurgie-dépendants (type de fracture, délai et détails de l'ECM, ...). Une analyse univariée suivie d'un modèle de régression logistique multiple ont été réalisés pour déterminer les prédictors de chaque complication.

RÉSULTATS

Le risque d'infection augmente significativement ($p < 0.05$) après une fracture ouverte, selon sa classification AO, le délai d'antibioprophylaxie (AB) et celui de l'ECM. Le rapport entre le diamètre du clou et celui de l'aléteur est associé au bris de matériel chirurgical. Les facteurs majorant l'incidence d'un retard de consolidation sont le tabac et l'énergie élevée du traumatisme. Les patients diabétiques sont plus à risque de déplacement du matériel. Un score de risque infectieux (SRI) sensible et spécifique a également été développé pour prédire les patients à haut risque avant la chirurgie.

DISCUSSION

En plus des données actuelles de la littérature, cette étude prouve qu'un long délai avant une AB est un réel prédicteur d'infection. Utiliser un clou avec un diamètre plus large ou un rapport diamètre clou/aléteur compris dans les limites adéquates sont des données pronostiques pour la prévention du bris de matériel. Ces résultats confirment la seule étude à ce sujet en 2016.

Garder ces observations à l'esprit pourrait déjà améliorer le devenir des patients mais nous voulions aller plus loin. **Notre SRI a été intégré dans un programme informatique, facilement utilisable, afin de dépister les patients susceptibles de s'infecter et de pouvoir adapter le traitement en fonction. Développer cet outil pourrait ouvrir des portes sur un éventuel remboursement de traitements préventifs (clou recouvert d'antibiotiques, ...).**

MOTS-CLÉS

Fracture tibiale, enclouage centromédullaire, facteurs de risque

Assessment of tibial diaphyseal fracture treatment by intramedullary nailing and identification of risk factors for complications

INTRODUCTION

Complications following intramedullary nailing (IMN) of tibial shaft fractures are well described in the scientific literature and are feared by surgeons. While risk factors for such complications have not been clearly identified, they could help practitioners to be more vigilant. Surgeons could actually adapt their therapies in patients at risk and thus prevent these harmful consequences for patient and society. In this context, the challenge is to answer a central question: "Is it possible to predict IMN complications after tibial shaft fractures and move towards a preventive approach?"

MATERIAL AND METHODS

This single center study, conducted at the *Cliniques universitaires Saint-Luc*, reviewed 171 tibial shaft fractures that occurred between 2005 and 2015. The independent variables included patient-dependent factors (age, comorbidities, etc.) and fracture/surgery-dependent factors (fracture pattern, IMN features, timing, etc.). A univariate analysis was primarily performed, followed by a multiple logistic regression model in order to determine predictors for each complication.

RESULTS

Open fractures, AO grade, delayed antibiotic prophylaxis (AB), and time to nailing were associated with a significant increase in infections ($p < 0.05$). The nail diameter/reamer diameter ratio was associated with the most material damages. The factors that were correlated to an increased risk of delayed union included tobacco smoking and high-energy trauma. Diabetic patients suffered from more material displacements. A sensible and specific infection risk score (IRS) was developed in order to predict high-risk patients before performing surgery.

DISCUSSION

In addition to current knowledge, this study showed that the AB delay is a true predictor of infection. Using a nail with a larger diameter or a nail diameter/reamer diameter ratio in the appropriate range appears useful to prevent material failure. These results confirm those found in the only study performed on this subject in 2016.

Keeping these observations in mind could be a way of improving outcomes, but we even went further. **Our IRS was integrated into an easy-to-use computer software in order to detect infection risk patients and adapt treatment accordingly. The development of this tool could pave the way for a possible reimbursement of preventive treatments (antibiotic-coated nail, etc.).**

KEY WORDS

Tibial fracture, intramedullary nailing, risk factors

AFFILIATIONS

- ¹ Service de chirurgie orthopédique et de traumatologie de l'appareil locomoteur, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgium
- ² Institut de recherche expérimentale et clinique (IREC), Neuro Musculo Skeletal Lab (NMSK), Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgium

Traduction française, validation linguistique et culturelle d'un nouveau PRO : le BODY-Q. Description du processus et application dans un projet d'étude clinique

Perle Rillon

Promoteurs : Pr. Benoit Lengelé¹, Dr. François Chateau², Dr. Christine Deconinck², Dr. Genevieve Pirson²

FR

La chirurgie bariatrique est en plein essor, elle permet une perte de poids rapide mais a pour conséquence de laisser les patients avec d'importants excès cutanés. Ceux-ci induisent des gênes fonctionnelles, esthétiques, et parfois un retentissement psychologique qui peut entraîner des implications socioprofessionnelles majeures.

La chirurgie de la silhouette est une solution efficace au problème de surplus cutané et nombreuses sont les études qui tentent de montrer un lien entre l'amélioration de la qualité de vie des patients et le recours à ce type de chirurgie. Malheureusement, la plupart d'entre elles n'utilisent pas des outils validés scientifiquement ou utilisent des outils généralistes non dédiés à la chirurgie de la silhouette. Il est alors très difficile de tirer des informations fiables et de mettre en lumière les difficultés spécifiques de l'excès cutané.

La recherche scientifique en chirurgie plastique et reconstructrice connaît une forte demande pour des outils de recueil du vécu des patients qui perd du poids et les conséquences sur sa qualité de vie au sens large. Ces questionnaires sont appelés critères d'évaluation rapportés par les patients ou *Patient-Reported Outcomes* (PRO). Ils sont désormais des outils incontournables car l'emploi de questionnaires standardisés et validés scientifiquement est rendu obligatoire par certains organismes de régulation avant toute publication internationale.

En 2016, Klassen AF *et al.* (1) crée un questionnaire spécifique à la chirurgie de la silhouette, le BODY-Q, il est validé en langue anglaise. Ce tout nouveau test offre de grandes promesses : il permettra de mieux évaluer les contraintes relatives à la chirurgie de correction corporelle : gênes esthétiques, fonctionnelles, psychologiques et sociales.

L'objet de ce mémoire de recherche clinique est de traduire et valider le BODY-Q en langue française afin de nous permettre d'évaluer scientifiquement les bénéfices de la chirurgie de la silhouette pour le patient après perte de poids massive.

La traduction d'un test nécessite de suivre un processus spécifique afin d'être valide scientifiquement, linguistiquement et culturellement et ainsi de répondre aux exigences des agences sanitaires. Ce processus complexe de validation transculturelle permet de produire une version du BODY-Q en français, qui prenne en considération toutes les spécificités socioculturelles et les équivalences linguistiques. La validation de ses propriétés psychométriques et leur adaptation transculturelle sont indispensables et suivront les recommandations internationales les plus rigoureuses proposées par ISPOR (*International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) et WHO (*World Health Organisation*).

MOTS-CLÉS

Body Lift, body contouring, chirurgie de la silhouette, redrapage cutané, chirurgie bariatrique, BODY-Q, critères d'évaluation rapportés par les patients, validation, adaptation transculturelle

Translation into French, linguistic and cultural validation of a new PRO instrument: the BODY-Q – description of the process and use in a clinical project

Bariatric surgery offers rapid and massive weight loss, but can leave the body with a substantial amount of excess skin. Excess skin may have both physical and psychological consequences, including distortions of body image and skin problems, such as irritation. Body contouring performed for cosmetic purposes, or after weight loss, has the potential to improve one's body image and health-related quality of life (HRQOL). Many studies have shown the interest of measuring this improvement using generic instruments. Unfortunately, these tools were not specifically designed for body contouring surgery, thus highlighting the lack of dedicated PRO instruments for measuring outcomes after body contouring surgery.

To fill this gap, Klassen AF *et al.* (2016) (1) created a patient-reported outcome (PRO) instrument specifically oriented towards weight loss and body contouring: the BODY-Q. This tool is designed to measure patient perceptions of weight loss and/or body contouring.

This clinical research was aimed at translating the BODY-Q into French and culturally adapting it, so that it can be used in the French speaking population for measuring the impact of body contouring surgery on patient quality of life.

In order to be used in international publications, a PRO instrument needs to undergo a strict process of cross-cultural adaptation and validation of its psychometric properties. Adapting a questionnaire in another language and culture requires high-quality translation and linguistic validation. Following this complex and strict process allowed us to produce a French version of the BODY-Q that takes into account the specific socio-cultural features and linguistic equivalences.

For the translation process, we followed the recommendations established by the International Society For Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR) and the World Health Organization (WHO). Our aim was to ensure a conceptually and culturally valid translation.

RÉFÉRENCE

1. Klassen AF, Cano SJ, Soldin M, Thoma A, Robson S, Kaur M, Pusic AL. An International Study to Develop and Validate the BODY-Q: A Patient-Reported Outcome Instrument for use in Obesity, Bariatric Treatment and Body Contouring. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016 Apr 13;4(4):e679.

KEY WORDS

Translation, cultural adaptation, linguistic validation, patient-reported outcome, bariatric surgery, body contouring surgery

AFFILIATIONS

- ¹ Cliniques universitaires Saint Luc, Service de Chirurgie Plastique, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
- ² CHU UCL Namur, Service de Chirurgie Plastique

L'eczéma de contact allergique aux gants en caoutchouc synthétique chez le personnel soignant

Guillaume Dejonckheere

Promoteur : Pr Marie Baeck

Co-promoteur : Dr Anne Herman

FR

CONTEXTE

Un nombre croissant d'hôpitaux, comme les Cliniques universitaires Saint-Luc en décembre 2010 (une première en Belgique), ont décidé de complètement abandonner le latex afin d'éviter les réactions allergiques IgE médiées (pouvant mener à de l'anaphylaxie). Cette mesure concerne notamment plus de 300.000 paires de gants stériles par an. Depuis lors, de nombreux soignants ayant travaillé des années sans présenter de réaction allergique ont développé un eczéma de contact aux nouveaux gants. Les principaux allergènes incriminés sont les accélérateurs de vulcanisation.

OBJECTIFS

Réaliser une analyse rétrospective des cas observés aux Cliniques universitaires Saint-Luc à Bruxelles afin d'identifier les allergènes en cause et de discuter des alternatives pour les sujets sensibilisés.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

L'étude a été menée sur une population de 44 soignants manifestant un eczéma des mains suite au port de gants en caoutchouc synthétique. Les résultats ont été collectés de septembre 2010 à décembre 2017.

Des tests épicutanés contenant la batterie standard européenne et la batterie des caoutchoucs (Chemotechnique, Vellinge, Suède) ont été réalisés. Des morceaux de gants employés par les patients ainsi que des gants ne comportant pas d'accélérateurs de vulcanisation ont également été testés.

RÉSULTATS

Les tests cutanés ont mis en évidence que (i) le carba mix - un mélange contenant deux carbamates et de la 1,3-diphénylguanidine (DPG) - a engendré 37 réactions positives, soit 84% de la population étudiée (ii) 38 sujets étaient sensibilisés à la diphénylguanidine, soit 86% et (iii) 13 sujets (30%) ont présenté une réaction positive au thiuram mix.

Concernant les gants, les Esteem® Micro (secondairement renommés Protexis® Micro) ont provoqué une réaction chez 12 des 23 sujets testés. Ces gants contiennent de la DPG. Les gants sans accélérateurs de vulcanisation (Gammex® Dermaprène, Gammex® Sensoprene, Sempermed® Synthégra, Biogel® Neoderm) n'ont engendré aucune réaction positive.

CONCLUSION

La DPG est l'allergène occasionnant le plus grand nombre de réactions positives, loin devant les thiurams, autrefois décrits comme les accélérateurs les plus sensibilisants. Nous recommandons de ce fait l'usage de gants stériles exempts de DPG. Aucun sujet n'a réagi aux gants sans accélérateurs, confirmant leur efficacité auprès des soignants allergiques. Suite à ces résultats, des recommandations de nouveaux gants aux Cliniques universitaires Saint-Luc ont été formulées.

MOTS-CLÉS

Eczéma de contact allergique, personnel soignant, gants en caoutchouc, accélérateurs de vulcanisation, vulcanisation du caoutchouc

Allergic contact dermatitis to synthetic rubber gloves in caregivers

BACKGROUND

A growing number of hospitals decided to completely abandon latex in order to avoid IgE-mediated allergic reactions (which can lead to anaphylaxis), as was the case for the Saint-Luc University Clinics in December 2010 (a premiere in Belgium). This measure concerns more than 300,000 pairs of sterile gloves per year. Since then, many caregivers who had been working for years without experiencing any allergic reaction developed contact dermatitis with the new gloves. The main allergens involved are vulcanization accelerators.

OBJECTIVES

To perform a retrospective analysis of the allergic contact dermatitis cases observed at the Saint-Luc University Clinics of Brussels in order to identify the allergens involved and discuss alternatives for the sensitized subjects.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted in a population of 44 caregivers who developed hand dermatitis after wearing synthetic rubber gloves. Results were collected from September 2010 to December 2017. Patch tests containing the European baseline series and the rubber series (Chemotechnique, Vellinge, Sweden) were performed. Pieces of gloves used by patients as well as accelerator-free gloves were tested.

RESULTS

The patch tests revealed that (i) the commercialized carba mix, which contains two carbamates and 1,3-diphenylguanidine (DPG), produced 37 positive reactions, representing 84% of the study population (ii); 38 subjects (86%) were sensitized to diphenylguanidine, and (iii) 13 subjects (30%) showed a positive reaction to thiuram mix.

Regarding gloves, Esteem® Micro (secondarily rebranded as Protexis® Micro) caused a reaction in 12 of the 23 subjects tested. These gloves contain DPG. Gloves without vulcanization accelerators (Gammex® Dermaprene, Gammex® Sensoprene, Sempermed® Synthebra, Biogel® Neoderm) produced no positive reaction.

CONCLUSION

DPG is the allergen causing the greatest number of positive reactions, far ahead of thiurams, formerly described as the most sensitizing accelerators. We therefore recommend the use of DPG-free sterile gloves. None of the study participants reacted to gloves without accelerators, thus confirming the efficiency of the latter among accelerator-responders. Based on these results, recommendations for new gloves were issued at the Saint-Luc University Clinics.

KEY WORDS

Allergic contact dermatitis, healthcare workers, rubber gloves, rubber accelerators, rubber vulcanization

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Dermatologie, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

Étude de la compliance dans le suivi des patients atteints de mélanome

Laura Baumel, Aline Van Maanen, David Ogez, Isabelle Tromme

Promoteur : Dr. Isabelle Tromme

FR

INTRODUCTION

Le mélanome est un cancer pour lequel le risque de récurrence et de nouveau(x) primitif(s) est bien réel. Par conséquent, il est recommandé d'effectuer un suivi à vie. L'objectif de cette étude est d'identifier les critères pouvant contribuer à une bonne ou, inversement, à une mauvaise compliance au suivi dermatologique et oncologique.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les données de l'Institut Roi Albert II ont été utilisées pour constituer un échantillon de départ comportant 396 patients ayant été diagnostiqués d'un mélanome entre le 01/01/2004 et le 31/12/2008. Les patients ayant récidivé ou présenté un second mélanome durant la période étudiée, décédés, perdus de vue, ayant refusé de participer, non vus dans notre institution, mineurs au moment du diagnostic, déments ou encore pour qui le diagnostic dans la base de données de l'Institut Roi Albert II était erroné, ont été exclus. Les patients restants ont été divisés en trois groupes ; un groupe de patients ayant arrêté le suivi moins de 4 ans après le diagnostic (arrêt « très précoce »), un groupe de patients ayant arrêté le suivi au moins 4 ans et en dessous de 8 ans après le diagnostic (arrêt « précoce ») et un groupe de patients ayant continué le suivi au moins 8 ans (arrêt « tardif » ou « pas d'arrêt »). Une enquête comportant quatre questionnaires évaluant respectivement les données sociodémographiques, la qualité de la relation médicale, les stratégies de coping et l'anxiété a été envoyée aux patients.

RÉSULTATS

Sur base de nos critères, 210 patients ont été exclus, 186 patients ont donc pu être étudiés. 138 patients ont été considérés comme compliant, 35 patients ont arrêté le suivi précocement et 13 patients ont arrêté le suivi très précocement. Le nombre de facteurs de risque de développer un mélanome et la qualité de la relation médicale sont statistiquement corrélés à une meilleure compliance au suivi ($p < 0,05$). L'utilisation de stratégies de coping de type palliatif est statistiquement associée à une altération de la compliance au suivi ($p < 0,05$). La satisfaction quant à l'information médicale reçue au diagnostic est statistiquement significative en régression univariée ($p < 0,05$) et apparaît comme fortement corrélée à la qualité de la relation médicale en analyse multivariée (coefficient des rangs de Spearman $r = 0,637$).

CONCLUSIONS

Cette étude se distingue par l'excellente compliance globale des patients au suivi du mélanome. Les résultats suggèrent de prêter une attention particulière aux patients présentant de nombreux facteurs de risque de mélanome, qu'il convient de sensibiliser au risque accru de deuxième mélanome primitif afin de renforcer leur compliance au suivi. Il paraît également fort important de veiller à la qualité de la relation avec le patient et, notamment, de l'informer de façon spécifique et adéquate car ces facteurs contribuent à une bonne compliance au suivi. De plus, il est nécessaire de repérer en pratique clinique les patients utilisant de façon importante des stratégies de coping de type palliatif car ceux-ci sont habituellement moins compliant au suivi que les autres.

MOTS-CLÉS

Mélanome, suivi, compliance

Study of compliance with follow-up in melanoma patients

INTRODUCTION

Melanoma is associated with a high risk of recurrence and new primaries. A lifelong follow-up is thus recommended. This study was aimed at identifying the factors that could influence the patient's compliance with dermatological and oncological follow-up.

MATERIAL AND METHODS

Data from the King Albert II Institute were used to generate an initial sample of 396 patients who had been diagnosed with melanoma between 01/01/2004 and 31/12/2008. Patients presenting with a recurrence or second primary tumor during the study period, as well as those who died, were lost to follow-up, refused taking part, did not consult in our institution, were minor when diagnosed with melanoma, suffered from dementia or had a wrong diagnosis in the King Albert II Institute's database were excluded. Remaining patients were divided into three categories: patients who had attended follow-up for less than 4 years after diagnosis ("very early withdrawal"), patients who had attended follow-up for more than 4 years but less than 8 years after diagnosis ("early withdrawal"), and patients who had attended follow-up for at least 8 years ("late withdrawal" or "no withdrawal"). A survey consisting of four questionnaires assessing sociodemographic characteristics, relationship with medical staff quality, coping strategies, and anxiety, respectively, was sent to participating patients.

RESULTS

KEY WORDS

Melanoma, follow-up, compliance

Based on our exclusion criteria, 210 patients were excluded and 186 were included in the study. Among them, 138 patients were compliant with follow-up, 35 were early withdrawers, and 13 were very early withdrawers. The number of risk factors for melanoma and the quality of the relationship with medical staff were significantly associated with improved compliance with follow-up ($p < 0.05$). The use of palliative coping strategies was significantly associated with worse compliance ($p < 0.05$). Satisfaction regarding medical information provided at diagnosis was a statistically significant factor in univariate logistic regression analysis ($p < 0.05$) and was strongly correlated with the quality of the relationship with the medical staff in multivariate logistic regression analysis (Spearman's rank correlation coefficient $r = 0.637$).

CONCLUSIONS

Overall, this study demonstrated a very high rate of compliance with melanoma follow-up. The results suggest that increased attention should be paid to patients with multiple melanoma risk factors who must be sensitized to the risk of second primary tumor in order to stimulate their compliance. The quality of the medical staff-patient relationship, notably through suitable information, also contributes to the patient's compliance with follow-up. Furthermore, patients using palliative coping strategies should be identified, as they were found to be less compliant.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Dermatologie, B-1200 Bruxelles

Éléments prédictifs de réponse aux nouveaux traitements immunomodulateurs dans les mélanomes

Alexia Degraeuwe¹

Promoteur : Pr. Jean-François Baurain²

Co-promoteur : Pr. Pierre Coulie³



OBJECTIF

L'immunothérapie a révolutionné le traitement des mélanomes et permet à certains malades d'avoir des survies qui se comptent en années. Les anticorps monoclonaux anti-PD-1, le nivolumab et le pembrolizumab, augmentent la qualité de vie des patients en plus de leur survie globale. Ils constituent aujourd'hui la première ligne de traitement du mélanome métastatique. Cependant, seuls 40% des patients répondent aux anti-PD-1 en monothérapie. À l'ère de la médecine personnalisée, un enjeu important est d'identifier les patients qui tireront un bénéfice de ces traitements, par ailleurs responsables d'effets secondaires rares mais graves. Nous avons analysé différents marqueurs immunohistochimiques afin de distinguer les répondeurs et les non-répondeurs.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Parmi les 50 patients ayant reçu sur une période de deux ans (2014-2016) du pembrolizumab pour un mélanome métastatique, nous avons pu analyser la tumeur de 18 patients. Des immunomarquages ont été réalisés sur des prélèvements tumoraux métastatiques pré-traitement afin d'étudier l'interaction entre les cellules tumorales et le système immunitaire. Pour identifier les cellules tumorales, un marquage MELANA, TYR et GP100 a été réalisé. Pour caractériser les lymphocytes T, nous les avons marqués avec des anticorps anti-CD3 et anti-CD8. Nous avons également étudié l'expression de PD-L1, IDO1, la chaîne lourde des molécules HLA de classe I et la β_2 -microglobuline. Deux lecteurs indépendants ont évalué les immunomarquages. Pour évaluer l'expression de PD-L1, le MEL-score a été utilisé. Pour l'infiltration lymphocytaire T, nous avons évalué la présence et la localisation des lymphocytes T CD3⁺ CD8⁺.

RÉSULTATS

Nous avons mis en évidence que l'expression de PD-L1 ($p=0,043$), la présence d'un infiltrat lymphocytaire T ($p=0,025$) ainsi que la localisation de cet infiltrat à la périphérie des nodules tumoraux ($p=0,025$) étaient associées à une meilleure réponse au pembrolizumab. L'expression de PD-L1 et la présence de lymphocytes T sont également associées à une survie globale plus longue. La survie globale médiane était de 31,5 mois pour les patients ayant une métastase PD-L1 positive et riche en lymphocytes T alors qu'elle était de 4 mois pour les patients ayant une métastase pauvre en lymphocytes et de 7 mois pour les patients ayant une métastase PD-L1 négative.

D'autre part, 50% des patients avaient une métastase avec une expression réduite ou indétectable de molécules HLA de classe I sur les cellules tumorales. Ces patients avaient une maladie progressive ou stable et aucun d'eux n'a présenté une réponse partielle ou complète.

DISCUSSION

Bien qu'une corrélation significative ait été mise en évidence entre certains marqueurs et la réponse aux anti-PD-1, aucun élément prédictif de réponse n'a été identifié dans notre série. Certains patients avec une tumeur sans infiltration lymphocytaire T et/ou PD-L1 négative ont présenté un bénéfice clinique après pembrolizumab. Avec un plus grand nombre de patients, nous pourrions peut-être démontrer que ces deux facteurs prédisent la réponse clinique. Des progrès techniques permettront de mener de nouvelles recherches pour mettre en évidence des facteurs prédictifs plus robustes. La perte d'expression HLA par les cellules tumorales est certainement un mécanisme de résistance aux anti-PD-1 et mérite un complément d'investigation.

MOTS-CLÉS

Mélanome, immunothérapie, anti-PD-1, pembrolizumab, facteur prédictif, PD-L1, HLA

Predictors of response to new immunomodulatory therapies in melanoma

INTRODUCTION

Immune checkpoint inhibitors have revolutionized the treatment of metastatic melanoma, with a survival now reaching several years in some patients. The anti-PD-1 monoclonal antibodies nivolumab and pembrolizumab increase both the quality of life and overall survival of metastatic melanoma patients. They are currently the first-line treatment for metastatic melanoma. However, only 40% of patients respond to anti-PD-1 monotherapy. In the era of personalized medicine, it has become essential to identify those patients who will benefit from these treatments that are, by the way, responsible for rare but serious adverse events. We tested several immunohistochemical markers in order to discriminate between responders and non-responders.

METHODS

Among the 50 metastatic melanoma patients who received pembrolizumab from 2014 to 2016, we were able to analyze the tumor of 18 patients. Immunohistochemical stainings were performed on pretreatment metastatic tissue in order to analyze the interaction between tumor cells and the immune system. Staining for MELANA, TYR, and GP100 antigens was performed to identify tumor cells, and staining for CD3 and CD8 antigens was performed to identify T lymphocytes. We also performed stainings for antigens such as PD-L1, IDO1, HLA class I heavy chains, and β_2 -microglobulin. Two reviewers independently assessed the stainings. For PD-L1 status, we used the MEL-score. For T-cell infiltration, we evaluated the presence and location of CD3⁺ CD8⁺ T cells.

KEY WORDS

Melanoma, immunotherapy, anti-PD-1, pembrolizumab, PD-L1, HLA

RESULTS

We found that only PD-L1 expression ($p=0.043$) and T-cell infiltration ($p=0.025$) as well as T-cell location at the periphery of the tumor nodules ($p=0.025$) were associated with a better response to pembrolizumab. PD-L1 expression and the presence of T lymphocytes were also associated with a longer survival. The median overall survival was 31.5 months for patients with T-cell-rich metastases and high PD-L1 expression versus 4 months for those with non-T-cell-infiltrated tumors and 7 months for those with PD-L1-negative tumors.

Furthermore, 50% of patients showed reduced or undetectable HLA class I expression by the tumor cells. They presented progressive or stable disease, while none presented partial or complete response.

DISCUSSION

Although significant correlations were observed between some markers and the response to anti-PD-1 therapy, no predictive factor could be identified in our small series. Some patients with non-T-cell-infiltrated and/or PD-L1-negative tumor showed a clinical benefit with pembrolizumab. Conducting a larger scale study would possibly allow proving that these two factors are predictive for the response to pembrolizumab. Recent and future technical progresses will enable to perform new studies aimed at finding robust biomarkers. The loss of HLA class I expression by tumor cells is probably a resistance mechanism to anti-PD-1 therapy, and new researches in this field will be helpful.

AFFILIATIONS

- ¹ Service de dermatologie, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique
- ² Service d'oncologie médicale, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique
- ³ Institut de Duve, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

Prévalence de l'insuffisance hypophysaire chez les patients avec macroadénome hypophysaire non-fonctionnel et évolution après traitement neurochirurgical : étude d'une cohorte de 150 patients

Valérie Everard

Promoteurs : Pr Dominique Maiter, Dr Orsalia Alexopoulou

FR

AVANT-PROPOS

Les macroadénomes hypophysaires non-fonctionnels (MANF) sont des adénomes supra-centimétriques dont les symptômes principaux (troubles de la vue, insuffisances hypophysaires, céphalées) sont causés par la compression des structures anatomiques adjacentes et dont le traitement consiste dans la plupart des cas en une résection transsphénoïdale de la tumeur dans le but de corriger ou éviter les effets de masse. Les données sur l'évolution des fonctions hypophysaires en post-opératoire sont limitées.

OBJECTIFS

Ce mémoire vise à déterminer les modifications hormonales après une chirurgie transsphénoïdale d'exérèse d'un MANF en comparant les bilans hormonaux pré- et post-opératoires à 3 mois et à un an. Dans un deuxième temps nous avons déterminé les facteurs prédictifs d'une amélioration ou d'une aggravation des déficits hormonaux à un an en post-opératoire.

MÉTHODES ET RÉSULTATS

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 150 patients dont 85 hommes et 65 femmes d'un âge moyen de 57 ans. 64% des patients souffraient de troubles de la vue et 40% de céphalées. Au moins une insuffisance hormonale était retrouvée dans 81% des cas. L'insuffisance gonadotrope était légèrement plus fréquente que les autres types d'insuffisance. La largeur tumorale

était plus importante et une hyperprolactinémie était retrouvée plus souvent chez les patients avec déficit hormonal. Par rapport au diagnostic, nous avons observé une diminution significative ($p < 0,05$) pour tous les types d'insuffisance antéhypophysaire à 3 mois et à un an après la chirurgie contrairement au pourcentage de diabète insipide qui augmentait significativement. L'analyse multivariée a démontré que la hauteur tumorale, un âge plus avancé et la présence d'un « null cell adenoma » constituaient des facteurs prédictifs indépendants d'une évolution négative des fonctions hypophysaires après chirurgie.

CONCLUSION

Nous pouvons donc conclure que la chirurgie transsphénoïdale des MANF permet le plus souvent une amélioration des fonctions antéhypophysaires mais aux dépens d'une augmentation du taux de diabète insipide à 3 mois et à un an en post-opératoire. Un âge plus avancé, une hauteur tumorale plus importante et le type histologique « null cell adenoma » sont des facteurs prédictifs indépendants d'une évolution négative des déficits hormonaux.

MOTS-CLÉS

Insuffisance hypophysaire, macroadénome hypophysaire non-fonctionnel, évolution post-opératoire

Prevalence of pituitary insufficiency in patients with non-functioning pituitary macroadenoma and evolution following neurosurgical treatment: a study of 150 patients

BACKGROUND

Non-functioning pituitary macroadenomas (NFPA) are supracentimetric adenomas whose main symptoms (visual impairment, pituitary insufficiency, headaches) are caused by the compression of adjacent anatomical structures. NFPA are mostly treated by transsphenoidal tumor resection in order to correct or avoid symptoms caused by mass effects. Limited data are available regarding the evolution of pituitary functions following surgery.

OBJECTIVES

This work was aimed at determining the evolution of hormonal levels of the anterior pituitary following transsphenoidal surgery of NFPA by comparing hormonal status before surgery and at 3 and 12 months after surgery. We also analyzed the factors predictive of an improvement or worsening of hormonal deficits at 1 year post-surgery.

METHODS AND RESULTS

This was a retrospective study including 150 patients (sex ratio M/F 85/65) with a mean age of 57 years. Among the study population, 64% of patients had visual disturbances and 40% complained about headaches. At least one hormonal insufficiency was found in 81% of patients. Gonadal axis deficiency was slightly more frequent than the other types of insufficiencies. Tumor width was significantly larger and hyperprolactinemia was more frequent in patients with hormonal deficits. A significant decrease ($p < 0.05$) of all anterior pituitary insufficiencies was observed at 3 and 12 months after surgery as compared to before surgery. By contrast, the frequency of diabetes insipidus increased significantly. Multivariate analysis revealed that tumor height, older age, and the presence of a "null cell adenoma" were independent predictors of a negative outcome of pituitary functions after surgery.

CONCLUSION

We can conclude that transsphenoidal resection of NFPA often leads to an improvement of anterior pituitary functions, whereas the frequency of diabetes insipidus increases. A higher tumor height, an older age, and the presence of a "null cell adenoma" are predictive factors for a less favorable evolution of hormonal deficits.

KEY WORDS

Pituitary insufficiency, non-functioning pituitary macroadenoma, post-surgical evolution

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Endocrinologie et Nutrition, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

Comment dépister et enregistrer les complications liées à l'endoscopie digestive ?

Francesca Chiara Della Casa

Promoteur : Pr. Tom Moreels

FR

CONTEXTE ET BUTS DE L'ÉTUDE

L'endoscopie digestive s'est significativement développée à partir de la moitié du XXe siècle, révolutionnant le diagnostic et la prise en charge des maladies gastro-intestinales. Bien que l'accès par voie naturelle ne nécessite aucune perforation des tissus superficiels ni des plans musculaires, l'endoscopie reste un acte technique invasif et de ce fait n'est pas dépourvu de risques ni de complications. L'enregistrement de ces dernières est inclus parmi les « indicateurs de qualité », qui font partie intégrante de tout programme de qualité de soins. La recherche vise à élaborer un moyen fiable d'enregistrement des complications de l'endoscopie digestive survenant au sein des Cliniques Universitaires Saint Luc (CUSL) et d'en établir l'incidence.

PATIENTS ET MÉTHODES

Dans ce but, nous avons employé une méthode prospective basée sur le signalement volontaire des complications par les endoscopistes du service de Gastroentérologie au moyen d'un questionnaire, couplée à une méthode rétrospective par analyse des dossiers électroniques. Afin de définir précisément le terme de « événements indésirables », nous avons utilisé comme référence le papier de l'American Society of Gastroenterology intitulé « A lexicon for endoscopic adverse events ». Notre étude est basée sur l'analyse de tous les actes endoscopiques qui ont eu lieu aux CUSL à partir de Février 2016 jusqu'en Avril 2016.

RÉSULTATS

Le nombre de procédures qui ont été revues s'élève à 2668. Un total de 52 événements indésirables ont été enregistrés, dont 27 signalés par les endoscopistes, ce qui représente une incidence de 1.01% contre 1.95% calculée sur base de l'analyse rétrospective (p value < 0.01). Lorsque l'on stratifie en fonction de la sévérité, on s'aperçoit que ce sont les complications légères qui sont le plus souvent oubliées (incidence de 0.3%

dans l'analyse prospective vs 0.9% dans la recherche analytique rétrospective ; p value < 0.01). Le classement des événements indésirables fut parfois laborieux en raison d'un manque de précision au sein des directives internationales.

À titre descriptif, nous avons comparé l'incidence de certaines complications (perforation lors d'une colonoscopie, pancréatite post-ERCP, hémorragie post-polypectomie colique et perforation post-mucosectomie) relativement aux taux déclarés dans les enquêtes internationales et aucun écart de performance n'a été mis en évidence.

CONCLUSION

Notre étude a pu démontrer, d'une part, la non fiabilité de l'enregistrement sur base du signalement volontaire, en raison du taux presque doublé d'incidence de complications rapporté par l'analyse rétrospective, et d'autre part, la mise en lumière de la charge de travail conséquente que représente une telle récolte de données rétrospective, la rendant difficilement réalisable et applicable dans la pratique de tous les jours. Nous estimons qu'un nouveau système d'enregistrement électronique des procédures et des protocoles pourrait faciliter l'analyse à posteriori. Un problème clé dans ce domaine reste celui du manque de définitions claires au niveau international, faute desquelles il nous est impossible d'atteindre un consensus. Nous sommes encore loin d'être au bout du chemin et une réponse définitive aux problèmes pratiques de la récolte des complications n'a pas pu être fournie, néanmoins nous avons déterminé de pistes sur lesquelles travailler dans le futur de façon à améliorer la qualité de soins offerte par notre institution.

MOTS-CLÉS

Endoscopie digestive, qualité de soins, enregistrement des complications

How to track and register gastrointestinal endoscopy-related adverse events?

BACKGROUND AND AIMS OF THE STUDY

Gastrointestinal endoscopic procedures have evolved significantly in the last 50 years, thereby revolutionizing the diagnosis and treatment of gastroenterological diseases. Although using the body's natural openings to access the region of interest skillfully bypasses disruption of superficial tissues or muscular planes, endoscopy remains an invasive technical procedure, which is thus associated with risks and complications. As a part of every quality program in medicine, tracking adverse events represents a quality indicator, which has been widely accepted as a monitoring measure. This study's aim was to elaborate a practical system for reporting the endoscopic procedure-associated adverse events occurring in the department of gastroenterology of the Saint-Luc University Hospital.

PATIENTS AND METHODS

Two parallel tracking tools were chosen for the study: 1) a voluntary reporting of adverse events using a questionnaire filled in by the performing endoscopist; 2) a retrospective analysis of the patient electronic records regarding all procedure-related data, along with relevant post-procedural clinical, imaging, and surgical information in order to detect adverse events potentially missed by the first method. For the definition of "adverse events", we referred to the American Society of Gastroenterology paper "A lexicon for endoscopic adverse events". All endoscopic procedures carried out from February to April 2016 were included.

RESULTS

A total of 2,668 endoscopic procedures were reviewed. Overall, 52 adverse events were reported, 27 of which by the endoscopist. The adverse event rate was 1.01% according to the voluntary reporting system vs. 1.95% in the retrospective analysis (p-value <0.01). When stratifying adverse events by severity, it appeared that the voluntary reporting system mostly missed mild adverse events (mild adverse event incidence 0.3% vs. 0.9%; p-value <0.01).

The adverse events were at times difficult to classify because of the lack of clear international definitions.

For a descriptive purpose, we analyzed the incidence of commonly recorded adverse events (such as colonoscopy perforation rate, post-ERCP pancreatitis, post-polypectomy bleeding, and post-mucosectomy perforation), and no difference in performance was found when compared to international guideline reports.

CONCLUSIONS

The adverse event tracking process proved to be a laborious and time-consuming task, and comparative analysis showed that voluntary reporting was unreliable. The retrospective analysis system was significantly more accurate, but it is hardly implementable in everyday practice because of the work load. We believe that a new electronic reporting system would facilitate post hoc analysis of adverse events.

A major issue in this field is the lack of sharp international definitions of an "adverse event", thus rendering any comparison difficult.

In summary, more univocal comparative studies are required to obtain a definitive answer to the practical problems involved in the adverse event tracking process. However, the study provided major pointers for improving the quality of care in a large hospital setting.

KEY WORDS

Gastrointestinal endoscopy, quality of care, complication registration

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Gastroentérologie, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

Overlap syndrome et cholangite sclérosante primitive chez l'enfant et l'adolescent: évaluation de la réponse aux antibiotiques et des modifications subséquentes au niveau de la microflore intestinale et du profil des acides biliaires

Pauline Sambon^{1,2}, Amandine Everard^{3,4}, Xavier Stephenne^{1,2}, Françoise Smets^{1,2}, Isabelle Scheers^{1,2}, Mina Komuta^{5,6}, Giulio G. Muccioli⁷, Patrice D. Cani^{3,4}, Etienne Sokal^{1,2}

Promoteur : Pr Etienne Sokal



INTRODUCTION

L'AIH-SC overlap syndrome ou cholangite sclérosante auto-immune (ASC) réfère à la présence simultanée d'une hépatite auto-immune (AIH) et d'une cholangite sclérosante primitive (PSC). En pratique, il est préconisé de traiter la composante PSC par acide ursodésoxycholique (UDCA) et l'AIH par corticostéroïdes (CS) et azathioprine. Le bénéfice des antibiotiques (AB) est de plus en plus reconnu dans la PSC mais reste peu évalué dans l'ASC. Nous avons étudié rétrospectivement la réponse aux AB en tant que traitement initial ou de rattrapage chez des enfants atteints de ASC. Ceux ayant été traités tels que préconisés, dès lors sans AB, constituaient le groupe-contrôle historique. Prospectivement, nous avons analysé le microbiote intestinal et le profil des acides sériques (BAs) avant et après traitement par AB chez des enfants atteints d'ASC ou PSC isolée, et évalué l'existence d'une possible corrélation entre réponse thérapeutique et modifications du microbiote et/ou des BAs.

MÉTHODE

Les patients atteints d'ASC ou PSC ont été inclus sur bases biologiques, histologiques et/ou radiologiques. En addition à leur thérapie standard, un traitement par métronidazole (MTZ) ou vancomycine orale (OV) a été instauré pour une durée de 14 jours, soit au moment du diagnostic, soit en rattrapage lors d'une rechute. Dans le cas d'une thérapie initiale, un régime sans CS a été adopté. En rattrapage, les AB n'ont été prescrits que si une rémission biologique n'avait pu être obtenue par traitement classique. Prospectivement, des échantillons de sérum et de selles ont été collectés pré- et post-traitement par MTZ. Afin de déterminer la composition du microbiote intestinal, l'isolement de l'ADN, l'amplification et le séquençage ont été effectués en utilisant l'ARNr 16S bactérien. Les BAs ont été évalués par chromatographie liquide d'ultra-performance couplée à une spectrométrie de masse. La bêta-diversité réfère à la dissimilitude entre 2 échantillons de selles appariés. Les critères étudiés pour évaluer l'efficacité des AB ont été la réduction des enzymes hépatique, l'obtention d'une réponse biologique au long cours et, en cas de thérapie initiale, l'éviction des CS.

MOTS-CLÉS

Overlap syndrome, hépatite auto-immune, cholangite sclérosante primitive, cholangite sclérosante auto-immune, antibiotiques oraux, acides biliaires, microbiote intestinal

RÉSULTATS

Rétrospectivement, 11 enfants atteints d'ASC ont été inclus, parmi lesquels 7 ont reçu les AB en tant que thérapie initiale. Tous ont montré une baisse significative de leurs AST (-56%, $p=0.006$), ALT (-83%, $p=0.004$) et GGT (-54%, $p=0.004$). Aucun des 7 patients traités au moment du diagnostic n'a nécessité de recours aux CS et tous ont maintenu leur réponse biologique jusqu'au dernier suivi (351 jours [216-888]). Parmi les 4 autres patients, 2 ont rechuté à l'arrêt des AB tandis que les 2 autres ont montré une réponse biologique au long cours. Comparativement au groupe-contrôle historique, les patients ayant reçu des AB ont montré une fréquence statistiquement supérieure de réponse biologique au long cours ($p=0.034$) et d'éviction des CS ($p=0.019$) ainsi qu'une diminution du nombre de rechutes ($p=0.025$) et de la durée de traitement ($p=0.0003$). Prospectivement, 7 patients (4 ASC, 3 PSC) ont été inclus. Tous ont montré une baisse significative de leurs AST (-55%, $p<0.025$), ALT (-56%, $p<0.025$) et GGT (-41%, $p<0.025$) après 14 jours de MTZ. Quatre ont maintenu une réponse biologique au long cours jusqu'au dernier suivi (375 jours [119-502]). Parmi ces 4 patients et contrairement aux 3 patients ayant rechuté, 3 ont présenté une modification de la composition de leur microbiote intestinal après traitement par MTZ, tel qu'exprimé par la variation de la bêta-diversité. Ils ont également montré une augmentation de la concentration totale de BAs (+70%), liée majoritairement à un enrichissement en UDCA et ses conjugués.

CONCLUSION

Les AB, donnés *per os* et sur une courte durée, pourraient être un traitement efficace de l'ASC ou la PSC, de par l'obtention d'une réponse biologique au long cours lors d'une antibiothérapie au moment du diagnostic, mais également lors de rechutes chez des patients non-contrôlés par traitement classique. Les AB semblent également impacter la composante AIH des ASC, de par la possible éviction des CS en cas d'antibiothérapie initiale. Nous suggérons également les rôles majeurs du microbiote intestinal et des BAs au vu de l'association entre réponse biologique au long cours et modifications positives du microbiote intestinal et du profil des BAs après traitement par MTZ.

Overlap syndrome and primary sclerosing cholangitis in childhood and adolescence: response to antibiotics and related changes in gut microflora and bile acid profile

INTRODUCTION

The concurrent occurrence of autoimmune hepatitis (AIH) and primary sclerosing cholangitis (PSC) is referred to as AIH/PSC overlap syndrome or autoimmune sclerosing cholangitis (ASC) in children. Though not evidence-based, it is standard practice to treat the AIH component with corticosteroids (CS) and azathioprine, and the PSC component with ursodeoxycholic acid (UDCA). Antibiotics (AB) are increasingly being reported to have favorable effects in PSC, but their role in ASC is poorly evaluated. We retrospectively investigated the response to oral ABs as initial or rescue therapy in ASC children. A historical control group included ASC patients receiving the recommended treatment. We prospectively analyzed the gut microbiota and serum bile acid (BA) profile before and after AB therapy in children with either ASC or PSC alone, and evaluated whether changes in gut microbiota and/or BAs correlated with the therapeutic response.

METHODS

Our study included patients who had been diagnosed with ASC or PSC based on biochemical, histological, and radiological findings. In addition to their standard treatment, they received metronidazole (MTZ) or oral vancomycin (OV) for 14 days as induction or rescue therapy. When AB had been administered upon diagnosis, a CS-free induction regimen was chosen, while AB were administered as rescue therapy only if patients had not achieved biochemical remission with standard treatment. Stool and serum samples were prospectively collected before and after AB therapy. DNA isolation, amplification, and sequencing were performed in order to profile the microbiota composition using the bacterial 16sRNA, while serum BAs were assessed by ultra-performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry. The beta-diversity measured the dissimilarity between each matched stool samples. The endpoints used to assess AB efficacy included decrease in liver enzymes, subsequent sustained biochemical remission, and, when AB were given upon diagnosis, CS avoidance.

RESULTS

Our study retrospectively included 11 patients with ASC, of whom seven had received oral ABs upon diagnosis. All patients showed a significant decrease in AST (-56%, $p=0.006$), ALT (-83%, $p=0.004$), and GGT (-54%, $p=0.004$) levels. All seven patients of the initial AB group did not need CS and continued to be in remission until last follow-up (351 days [216-888]). Among the four patients of the rescue AB group, two relapsed after stopping AB, while the remaining two showed a sustained biochemical remission until last follow-up. Compared to the historical control group treated with CS, a higher proportion of long-term biochemical remission ($p=0.034$) and long-term CS-free maintenance therapy ($p=0.019$) was observed among patients receiving AB, as well as a lower proportion of relapses ($p=0.025$) and a shorter therapy duration ($p=0.0003$). Prospectively, seven patients (four ASC, three PSC) were included. All patients showed a significant decrease in AST (-55%, $p<0.025$), ALT (-56%, $p<0.025$), and GGT (-41%, $p<0.025$) levels under MTZ therapy. Four children subsequently showed a sustained biochemical remission until last follow-up (375 days [119-502]). Among these four patients, and contrarily to relapsing patients, three exhibited a widely different microbial composition before and after MTZ therapy, as expressed by the beta-diversity variation. They showed an increased total serum BA concentration (+70%), primarily due to the large increment of UDCA and its glycine- and taurine conjugates, finally accounting for nearly 40% of the total serum BA pool.

CONCLUSION

We showed that short-term oral AB therapy could be an effective treatment of ASC and PSC by achieving a sustained biochemical remission when administered as an induction regimen but also as a rescue therapy in otherwise uncontrolled disease. In ASC patients, AB additionally impacted the AIH component by achieving a CS-free treatment, especially when given at diagnosis. Furthermore, intestinal microbiota and BAs may play a major role in these diseases, since sustained biochemical remission was associated with positive changes in gut microbiota communities and BA profile after AB therapy.

KEY WORDS

Overlap syndrome, autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis, autoimmune sclerosing cholangitis, oral antibiotics, bile acids, microbiota

AFFILIATIONS

- 1 Cliniques universitaires St Luc, Service de Gastroentérologie & Hépatologie Pédiatrique, Bruxelles, Belgium
- 2 Université catholique de Louvain, Service de Gastroentérologie & Hépatologie Pédiatrique, Bruxelles, Belgium
- 3 Université catholique de Louvain, Louvain Drug Research Institute, Metabolism and Nutrition, Bruxelles, Belgium
- 4 Université catholique de Louvain, WELBIO, Walloon Excellence in Life sciences and BIOTEchnology, Bruxelles, Belgium
- 5 Cliniques universitaires St Luc, Service d'Anatomie pathologique, Hepato-Biliary- Pancreas pathology, Bruxelles, Belgium
- 6 Université catholique de Louvain, Service d'Anatomie pathologique, Hepato-Biliary- Pancreas pathology, Bruxelles, Belgium
- 7 Université catholique de Louvain, Louvain Drug Research Institute, Bioanalysis and Pharmacology of Bioactive Lipids, Bruxelles, Belgium

Évaluation de la stratégie de dépistage du diabète gestationnel aux Cliniques universitaires Saint-Luc « Conséquences maternelles & fœtales ». Analyse rétrospective de 1018 patientes

Jeanne Cuvelier

Promoteur : Frédéric Debiève



SUJET

Le diabète gestationnel est un sujet fort débattu dans le monde médical et de nombreuses études réalisées ces dernières années montrent des résultats très divergents quant à l'intérêt des nouveaux critères de dépistage apportés par l'IADSPG (*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*). La prévalence du diabète s'est vue significativement augmentée et le but de cette étude est de définir l'intérêt de la prise en charge des patientes ayant un diabète gestationnel « léger ».

MÉTHODES

Réalisation d'une étude rétrospective analysant les complications materno-fœtales entre les patientes diabétiques de 2008 et de 2014 selon les anciennes (critères de Carpenter et Coustan) et les nouvelles (critères IADSPG) normes de dépistage du diabète gestationnel. La répartition en sous-groupes a été réalisée avec pour but d'analyser l'évolution de la prévalence des complications entre les patientes n'ayant qu'une seule valeur d'OGTT pathologique en 2008 (non traitées) et les patientes n'ayant qu'une seule valeur d'OGTT pathologique en 2014 (traitées). Ce groupe intermédiaire sera appelé « OGTT-1 ».

RÉSULTATS

Les patientes diabétiques constituent une population à risque augmenté de césarienne (28%), de déclenchement (53%), de détresse respiratoire (16%) et d'hypoglycémie néonatale (16%) en comparaison aux patientes saines ($P < 0.05$). Lors de l'introduction des nouvelles normes de dépistage, la prévalence des patientes diabétique est passée de 3% à 17% dans notre centre.

Parmi toutes les complications materno-fœtales étudiées, seuls les risques de menace d'accouchement prématuré (MAP) (17.6% en 2008 et 2.8% en 2014) et de polyhydramnios (PHA) (11.8% en 2008 et 0% en 2014) se voient abaissés au sein des patientes diabétiques en 2014 lors de l'application des nouveaux critères de dépistage ($P < 0.05$). Le taux d'instrumentation est quant à

lui augmenté en 2014 (0% en 2008 et 18.1% en 2014) ($P = 0.05$). Aucune différence significative n'est observée pour les autres complications étudiées.

Le taux de complications materno-fœtales n'est pas significativement supérieur chez les patientes ayant ≥ 2 valeurs d'OGTT pathologiques en comparaison aux patientes n'ayant qu'une seule valeur d'OGTT pathologique « OGTT-1 ». Les OR et RR montrent même une tendance en faveur d'un plus grand risque d'instrumentation, de macrosomie, de séjour en unité de néonatalogie (NICU) et d'ictère à haut risque néonatal au sein des patientes « OGTT-1 ».

Parmi les patientes « OGTT-1 », aucune différence significative n'est observée entre 2008 (non traitées) et 2014 (traitées). Les résultats d'OR et RR vont néanmoins en faveur d'une réduction du taux de complications au sein du groupe « OGTT1-2014 » pour le risque d'hypertension artérielle (HTA)/prééclampsie (PE), de MAP, de macrosomie, de poids de naissance $< P10$, de détresse respiratoire (DR), d'hypoglycémie, de séjour en NICU, et d'ictère néonatal à haut risque.

CONCLUSIONS

Cette étude ne permet pas de conclure quant à l'intérêt statistique de traiter cette population de patientes « OGTT-1 » étant donné l'absence d'une diminution significative des complications en 2014 en comparaison à 2008. Ce groupe ressort néanmoins dans cette étude comme une population à risque de morbidité materno-fœtale et une tendance semble se dégager en faveur d'un traitement mais une étude de plus grande échelle serait nécessaire pour confirmer ces hypothèses. Le passage aux normes de l'IADSPG aura permis une réduction significative du taux de MAP et de PHA chez les patientes diabétiques de 2014 et une tendance en faveur d'une réduction des autres complications étudiées se dégage également lors de l'utilisation de ces nouvelles normes. Une réduction des complications au sein des patientes non diabétiques de 2014 permet également de supposer que le passage des patientes « OGTT-1 » du groupe « sain » au groupe « pathologique » a permis de diminuer la morbidité des patientes non diabétiques. Ce résultat allant une fois de plus en faveur d'une prise en charge de ce groupe « OGTT-1 ».

MOTS-CLÉS

Diabète gestationnel, O'sullivan, OGTT, complications, menace d'accouchement prématuré, polyhydramnios, IADSPG, dépistage, critères

Evaluation of the screening strategy for gestational diabetes at the Saint-Luc University Clinics

"Maternal and fetal complications": a retrospective analysis of 1,018 patients

BACKGROUND

Gestational diabetes is a much debated condition in the medical world, and many studies carried out recently yielded divergent results as to the utility of the new screening criteria issued by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADSPG). The prevalence of diabetes has significantly increased over the past few years. This study's aim was to clarify whether treating patients with "mild" gestational diabetes is beneficial.

METHODS

We conducted a retrospective study analyzing materno-fetal complications in diabetic patients in 2008 and 2014, according to the former (Carpenter and Coustan criteria) and more recent (IADSPG criteria) standards for gestational diabetes screening. Patients were classified into subgroups in order to investigate the evolution of the complication prevalence between patients with only one pathological oral glucose tolerance test (OGTT) value in 2008 (untreated) and those with only one pathological OGTT value in 2014 (treated). This intermediate group was called "OGTT-1".

RESULTS

Compared to healthy patients, diabetic patients had an increased risk ($P < 0.05$) of caesarean section (28%), delivery induction (53%), respiratory distress (16%), and neonatal hypoglycemia (16%). Following the introduction of the new screening standards, the prevalence of diabetic patients increased from 3% to 14% in our center.

Among all analyzed materno-fetal complications, only the risks of premature delivery (17.6% in 2008 and 2.8% in 2014) and of polyhydramnios (11.8% in 2008 and 0% in 2014) decreased for diabetic patients in 2014, when the new screening criteria were applied ($P < 0.05$). However, the instrumentation rate increased in 2014 (0% in 2008 and 18.1% in 2014) ($P = 0.05$). No significant

differences were observed for the other studied complications.

The rate of materno-fetal complications was not significantly higher among patients with ≥ 2 pathological OGTT values compared to those with only one pathological OGTT value ("OGTT-1" group). The odds ratios (OR) and relative risks (RR) even showed a trend towards a greater risk of instrumentation, macrosomia, neonatal intensive care unit (NICU) stay, and high-risk neonatal icterus among "OGTT-1" patients.

Among "OGTT-1" patients, no significant differences were observed between 2008 (untreated) and 2014 (treated). However, the OR and RR indicated a decreased complication rate within the "OGTT1-2014" group for the risk of hypertensive disorders of pregnancy/preeclampsia, premature delivery, macrosomia, birth weight $< P10$, respiratory distress, hypoglycemia, NICU stay, and high-risk neonatal icterus.

CONCLUSIONS

The study does not allow concluding that treating "OGTT-1" patients has a statistically significant interest, since complications did not significantly decrease in 2014 as compared to 2008. Nevertheless, the OGTT-1 group was identified as a population at risk of materno-fetal morbidity, and a trend towards treatment seems to emerge from our results based on the OR and RR. A larger study should be conducted to confirm these hypotheses. The transition to the IADSPG standards resulted in a significant decrease in the rate of premature delivery and polyhydramnios among the 2014 diabetic patients and was associated with a trend towards a decrease in the other studied complications. The decreased complications among non-diabetic patients in 2014 also suggest that transferring "OGTT-1" patients from the "healthy" to the "pathological" group helped to reduce the morbidity of non-diabetic patients. Our observations are in favor of treating the OGTT-1 group.

KEY WORDS

gestational diabetes, O'sullivan, OGTT, complications, risk of premature delivery, polyhydramnios, IADSPG, screening, criteria

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Gynécologie-obstétrique, Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

La régénération hépatique et le rôle des cellules progénitrices dans la stéatohépatite alcoolique

Adrienne Lejeune^{1,2}, Peter Stärkel^{1,2}, Alexandre Louvet³, Axel Hittelet⁴, Céline Bazille⁵, Boris Bastens⁶, Hans Orlent⁷, Luc Lasser⁸, Xavier Dekoninck⁹, Sergio Negrin Dastis¹⁰, Jean Delwaide¹¹, Anja Geerts¹², Chantal De Galocsy¹³, Virginie Putzeys¹⁴, Phillippe Langlet¹⁵, Hendrik Reynaert¹⁶, Sven Francque¹⁷, Mina Komuta¹⁸, Nicolas Lanthier^{1,2} and On behalf of the Belgian Association for the Study of the Liver (BASL)

Promoteur : Pr. Nicolas Lanthier

FR

OBJECTIFS

Le rôle des cellules progénitrices hépatiques, connues comme marqueurs de sévérité dans les maladies chroniques du foie, est encore mal compris. Il en est de même pour l'impact des macrophages sur la régénération hépatique. Le but de notre étude est de caractériser ces populations cellulaires dans la stéatohépatite alcoolique sévère, et de déterminer si leur activation pouvait être identifiée comme facteur de bon pronostic dans cette pathologie.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Des analyses immunohistochimiques étudiant les cellules progénitrices hépatiques (totales et en prolifération), les hépatocytes en prolifération et l'expansion des macrophages ont été effectuées sur les biopsies d'admission de 68 patients atteints de stéatohépatite alcoolique sévère. Ces patients ont été recrutés dans 20 centres en France et en Belgique. Ils ont d'abord été divisés en deux groupes selon le changement de leur score de MELD 3 mois après l'admission. Ils ont ensuite été divisés en deux autres groupes selon leur réponse aux corticostéroïdes, évaluée par le Score de Lille 7 jours après le début du traitement.

RÉSULTATS

Dans la stéatohépatite alcoolique sévère, les mécanismes de régénération du foie sont activés. Au sein de notre population, nous avons mis en évidence que le nombre total de cellules progénitrices hépatiques était corrélé positivement à la sévérité de la maladie au moment du screening, évaluée par le score de MELD. Cependant, aucune différence significative n'a été

montrée entre les différents groupes pour le nombre total de cellules progénitrices, le nombre de cellules progénitrices en prolifération, le nombre d'hépatocytes en prolifération ou le nombre de macrophages. Il n'y avait pas non plus de différence de survie entre les patients qui montraient une prolifération plus ou moins importante. En ce qui concerne l'étude des différentes populations de cellules, un nombre plus important de macrophages était corrélé positivement à une prolifération plus importante des hépatocytes et des cellules progénitrices. Une prolifération plus importante des hépatocytes était également corrélée positivement à une prolifération plus importante des cellules progénitrices.

CONCLUSIONS

Parmi ces patients présentant une stéatohépatite alcoolique sévère, nous n'avons pas identifié la prolifération des cellules progénitrices, la prolifération des hépatocytes ou l'expansion des macrophages comme facteurs pronostiques. L'expansion des macrophages est corrélée à la prolifération des hépatocytes et des cellules progénitrices. De manière intéressante, la prolifération des cellules progénitrices et des hépatocytes a lieu en même temps dans cette pathologie.

MOTS-CLÉS

Stéatohépatite alcoolique, cellules progénitrices hépatiques, macrophages

Liver regeneration and the role of hepatic progenitor cells in alcoholic steatohepatitis

BACKGROUND AND OBJECTIVES

The role of liver progenitor cells (LPCs), which are known as severity markers in chronic liver diseases, remains poorly understood, as is the impact of macrophages on liver regeneration. We aimed to characterize these cell populations in severe alcoholic steatohepatitis (ASH) and determine whether their activation could be considered as a good prognostic factor.

MATERIALS AND METHODS

Immunohistochemical analyses of LPCs (proliferative or not), macrophages, and proliferative hepatocytes were performed on the admission biopsies of 68 patients with severe ASH who were recruited in 20 different centers in Belgium and France. Patients were first divided in two groups, improvers or non-improvers, according to the change in the MELD (Model For End-Stage Liver Disease) score at 3 months after baseline. They were further divided in two other groups, responders or non-responders to corticosteroids, according to the Lille score at Day 7.

RESULTS

In severe ASH, liver regeneration mechanisms are activated. In our population, we found that the total amount of LPCs was positively correlated with disease severity assessed by the MELD score at the time of screening. However, no significant differences in total LPCs, proliferative LPCs, proliferative hepatocytes, and macrophages were found between improvers and non-improvers or between the favorable and unfavorable Lille score groups. No significant difference in survival (at 3 months or overall) was found either between high and low proliferators for hepatocytes or LPCs.

Regarding cell populations, a higher number of macrophages was associated with an increased proliferation of both hepatocytes and LPCs. A higher hepatocyte proliferation was also correlated with a higher proliferative LPC count.

CONCLUSIONS

We did not identify hepatocyte proliferation, LPC proliferation, or macrophage expansion as prognostic factors in severe ASH. Macrophage expansion was correlated with an increased proliferation of hepatocytes and LPCs, with hepatocytes and LPCs proliferating simultaneously.

KEY WORDS

Alcoholic steatohepatitis, liver progenitor cells, macrophages

AFFILIATIONS

- ¹ Service d'Hépatogastro-Entérologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels
- ² Laboratory of Gastroenterology and Hepatology, Institut De Recherche Expérimentale et Clinique, Université catholique de Louvain
- ³ Service des Maladies de l'appareil digestif Hôpital Huriez, Lille
- ⁴ Department of Gastroenterology, Hôpital Ambroise Paré, Mons
- ⁵ Service D'anatomie Pathologique, Centre Hospitalier Universitaire De Caen
- ⁶ Department of Gastroenterology, Hôpital Saint-Joseph, Liège
- ⁷ Department of Gastroenterology and Hepatology, Academisch Ziekenhuis Sint Jan, Brugge
- ⁸ Department of Hepatogastroenterology, Centre Hospitalier Universitaire Brugmann, Brussels
- ⁹ Department of Gastroenterology, Hôpital Saint-Pierre, Ottignies
- ¹⁰ Department of Gastroenterology, Hôpital Saint Joseph, Mons
- ¹¹ Department of Hepatogastroenterology, Centre Hospitalier Universitaire Sart Tilman, University of Liège
- ¹² Gastroenterology and Hepatology, Ghent University Hospital
- ¹³ Department of Gastroenterology, Hôpitaux Iris Sud, Brussels
- ¹⁴ Department of Gastroenterology, CHR La Citadelle, Liège
- ¹⁵ Department of Gastroenterology, Centre Hospitalier Interrégional Edith Cavell, Brussels
- ¹⁶ Department of Hepatogastroenterology, Universitair Ziekenhuis Brussel, Brussels
- ¹⁷ Department of Gastroenterology and Hepatology, Antwerp University Hospital, Antwerp, Belgium
- ¹⁸ Service d'Anatomie Pathologique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels

Traitement endoscopique de fistules pancréatiques postopératoires

Gabriela Gujda, Catherine Hubert, Tom Moreels, Julie Navez, Enrique Perez Cuadrado-Robles, Pierre-Henri Deprez

Promoteur: Pierre-Henri Deprez

FR

INTRODUCTION ET BUT DE L'ÉTUDE

Les fistules pancréatiques post opératoires (POPF) sont une des complications cliniques fréquentes après pancréatectomie partielle. Le traitement endoscopique est considéré efficace mais le choix du type de traitement reste peu étudié dans la littérature. Le but de notre étude était de comparer l'efficacité et la sécurité de l'approche transpapillaire par cathétérisme rétrograde (ERCP) au drainage échoendoguidé transmurale (EUS) dans le traitement des fistules survenant après pancréatectomies distales.

MÉTHODES

Dans une étude observationnelle et analytique rétrospective de type cohorte, nous avons analysé tous les patients (n=173) ayant eu une pancréatectomie caudale depuis 2000. L'objectif primaire était d'évaluer le succès clinique du traitement endoscopique défini en tant que résolution complète de la fistule et/ou de la collection pancréatique (ou réduction en taille < 2cm), en association avec la résolution des symptômes, et sans nécessité de recours à un drainage percutané ou chirurgical. Les objectifs secondaires étaient le succès technique (placement de stents), le taux de complications des procédures endoscopiques, le taux de réintervention. Les variables ont été analysées selon les t-test de Student, U-test de Mann-Whitney, χ^2 test, et Anova. Les patients ont été divisés en 3 groupes (ERCP, EUS, et EUS combiné avec ERCP).

RÉSULTATS

Sur les 173 patients chirurgicaux, 58 POPF de grade B and C ont été traitées par endoscopie. Le taux de fistule n'était pas lié au type de chirurgie (queue seule, corps-queue, +-splénectomie, +- autre résection d'organe, énucléation, isthmectomie), ni à l'indication chirurgicale (cancer, tumeur, kyste, traumatisme, pancréatite). Les fistules étaient plus sévères chez les patients plus âgés (p=0.043). Les patients ont été traités by ERCP seule (n=31, 53.4%), EUS seule (n=13, 22.4%) ou la combinaison EUS-ERCP (n=14, 24.1%). Nous avons observé un shift progressif vers plus d'usage de l'EUS (0% 2000-2005; 23% 2006-2010, et 48% 2011-2016). Le taux de succès technique était similaire dans tous les groupes (87-100-88%). Le taux de succès clinique chez les patients traités par EUS était significativement meilleur qu'avec ERCP seule (96,3% (26/27) vs. 64,5% (20/31), p=0,003). Le taux global de réintervention était de 44.8%, significativement plus bas quand EUS faisait partie du traitement (20 et 23% vs. 55%, p<0.05). Le taux de complications liées à ERCP et EUS étaient respectivement de 9,5% (7/75) et 17% (6/35), p=0.237, avec une diminution à 2 complications seulement les 5 dernières années.

CONCLUSIONS

Le traitement endoscopique était hautement efficace dans le traitement des fistules pancréatiques post-pancréatectomies caudales, avec un taux de succès clinique significativement meilleur pour le drainage échoendoguidé comparé au drainage transpapillaire par ERCP, résultant dans un taux de réinterventions moindre. Nous proposons donc de considérer le drainage guidé par échoendoscopie en première ligne, en réservant le drainage canalaire transpapillaire aux cas présentant une sténose canalaire ou une collection inaccessible à l'EUS.

MOTS-CLÉS

Fistule pancréatique postopératoire, endoscopie interventionnelle, échoendoscopie, drainage transpapillaire

Endoscopic management of postoperative pancreatic fistula

INTRODUCTION

Postoperative pancreatic fistula (POPF) is one of the most prevalent clinically relevant complications following partial pancreatic resection. Endoscopic approaches have proven successful, but the literature regarding the best route of drainage is scarce. Our study was aimed at comparing the efficacy and safety of transpapillary (endoscopic retrograde cholangiopancreatography [ERCP]-based) and transmural (endoscopic ultrasound [EUS]-guided) endoscopic treatment of POPF occurring after distal pancreatectomy.

METHODS

Our observational and analytical retrospective cohort study included all patients who had undergone distal pancreatectomy in our institution since 2000 (173 patients). The primary endpoint was the clinical success of endoscopic treatment, defined as a complete resolution of the fistula and/or pancreatic fluid collection (or size decrease to < 2cm), with symptoms resolution, and without the need for percutaneous drainage or surgery. Secondary endpoints included the technical success (feasibility and efficacy of stent placement), the complication rate of endoscopic procedures, and the reintervention rate. Categorical variables were compared using the χ^2 test. Normally distributed continuous variables were analyzed by the Student t-test, and non-normally distributed variables by the Mann-Whitney U-test. Patients were divided into three groups (ERCP only, EUS drainage only, both EUS and ERCP).

RESULTS

Out of 173 surgical patients, 58 (33.5%) developed grade B and C POPF and were treated by endoscopy. The fistula rate was correlated neither with the surgery type (+splenectomy, body and tail resection or solely tail, enucleation, isthmectomy, combined with other organ resections), neither with the indication for surgery (malignancy, trauma, pancreatitis). Fistulas were more severe in older patients ($p=0.043$). Patients were treated by ERCP alone ($n=31$, 53.4%), EUS alone ($n=13$, 22.4%), or both procedures ($n=14$, 24.1%). A significant shift was observed from ERCP alone (100% of cases in 2000-2005) towards EUS alone and combined EUS-ERCP (23% in 2006-2010, and 48% in 2011-2016). Technical success rates were similar in all groups (87-100-88%). In patients treated by ERCP only, the clinical success was 64.5% (20/31), as against 96.3% (26/27) in patients in whom EUS was performed at any points during endoscopic treatment ($p=0.003$). The overall reintervention rate was 44.8%, with a significantly lower reintervention rate when EUS was part of the treatments (20 and 23% vs. 55%, $p<0.05$). The ERCP- and EUS-related complication rates were 9.5% (7/75) and 17% (6/35), respectively ($p=0.237$), with only two complications recorded over the last 5 years.

CONCLUSIONS

Endoscopic treatment was highly successful in managing POPF following distal pancreatectomy, with a significantly higher clinical success rate of EUS compared to ERCP, resulting in less reinterventions. We therefore suggest considering EUS as a primary approach, while reserving ERCP for cases with pancreatic ductal strictures or inaccessible post-operative collections or fistulas.

KEY WORDS

POPF, pancreatic fistula, management, EUS, ERCP, endoscopy, distal pancreatectomy

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service D'Hépatogastroentérologie, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

Caractérisation de la variabilité interne et intra familiale dans la polykystose rénale autosomique dominante

Henry Gaspard

Promoteurs : Olivier Devuyst et Nathalie Demoulin

FR

La polykystose rénale autosomique dominante (PRAD) est la maladie héréditaire rénale la plus fréquente, représentant 5 à 10 % des patients nécessitant une greffe rénale. PRAD est caractérisée par le développement de nombreux kystes dans les deux reins, menant à l'insuffisance rénale terminale (IRT) avant l'âge de 60 ans dans environ 50% des cas. C'est une maladie multi-systémique affectant potentiellement le foie, le pancréas, le coeur et les artères intracérébrales. PRAD est hétérogène d'un point de vue génétique, causée par des mutations au niveau de PKD1 et PKD2.

Des études précédentes ont décrit une variabilité interfamiliale du phénotype rénal dans PRAD et en ont analysé ses déterminants. Nous avons voulu étudier ces différents déterminants (à savoir le locus génique PKD1 vs PKD2, l'allèle génique PKD1 troncant vs non troncant et le sexe) et leur influence sur l'âge d'arrivée en IRT, l'eGFR et le volume rénal total pour des patients insuffisants rénaux aux Cliniques Universitaires Saint Luc (CUSL). Nous avons également étudié la variabilité intrafamiliale et ses différents déterminants en terme d'âge d'arrivée en IRT.

En utilisant la cohorte CUSL constituée de 825 patients, 45 cas pédiatriques et non PRAD ont été exclus et 173 membres de familles pour lesquels des données sur l'IRT étaient disponibles ont été rajoutées, résultant en une population totale de 953 patients. L'âge médian de la cohorte est de 55 ± 16 ans, 51% sont IRT, 28% ont été génotypés et 52% ont un génotype personnel ou familial connu.

Nous avons confirmé que le locus génique (PKD1 vs PKD2) était significativement corrélé au phénotype rénal dans la sub-population de 493 patients avec un génotype familial. Cependant nous n'avons pas pu démontrer l'effet de l'allèle sur le phénotype rénal. L'âge médian d'arrivée en IRT est de 50, 52 et 63 ans respectivement pour les patients PKD1 troncant, PKD1 non-troncant et PKD2. Notre hypothèse pour expliquer l'absence d'effet allélique sur le phénotype dans notre cohorte est la différence de population étudiée par rapport aux études précédentes. En ce qui concerne l'effet du sexe, les femmes ont des reins plus petits et une meilleure eGFR mais arrivent en IRT un peu plus rapidement que les hommes.

Nous avons démontré que la variabilité intrafamiliale est moins importante que la variabilité interfamiliale en terme d'âge d'arrivée en IRT, d'eGFR et de volume rénal total. Quand nous comparons la variabilité intrafamiliale en terme d'âge d'arrivée en IRT entre PKD1 troncant et non-troncant, la différence d'âge médiane est de 12 vs 10 ans dans PKD1 troncant VS non-troncant. De plus, nous avons démontré une variabilité intrafamiliale plus importante dans le groupe PKD1 troncant, bien que non significative.

Une meilleure caractérisation de la variabilité intrafamiliale ainsi que l'identification de ses différents déterminants demeurent un défi important pour les prochaines études.

MOTS-CLÉS

PKD1, PKD2, PRAD, IRT, eGFR, htTKV, variabilité intra familiale, troncant, non troncant, allèle

Characterization of inter- and intrafamilial variability in autosomal dominant polycystic kidney disease

Autosomal dominant polycystic disease (ADPKD) is the most common inherited renal disease, accounting for 5 to 10% of patients requiring renal replacement therapy. ADPKD is characterized by the development of multiple cysts in both kidneys, leading to end-stage renal disease (ESRD) before the age of 60 years in approximately half of patients. This multisystem disorder can potentially affect the liver, pancreas, heart, and intracerebral arteries. ADPKD is a genetically heterogeneous disease caused by mutations in the PKD1 and PKD2 genes.

Previous studies have described the interfamilial variability of the renal phenotype and its determinants. We sought to confirm these determinants of interfamilial variability (i.e., PKD1 vs. PKD2 gene locus, PKD1 allele truncating vs. non-truncating mutations, and gender) and their impact on age at ESRD onset, renal function, and total kidney volume in non ESRD patients from the ADPKD cohort of the *Cliniques universitaires Saint-Luc* (CUSL). We also studied the intrafamilial variability of the age at ESRD onset and its determinants.

The CUSL cohort was composed of 825 patients, of whom 45 pediatric and non ADPKD patients were excluded; 173 affected family members with available age at ESRD onset were added, resulting in a study population of 953 patients. The mean age of the study cohort was 55 ± 16 years; 51% of patients had reached ESRD, 28% were genotyped (for clinical or research purposes), and 52% had a known personal or familial genotype.

We confirmed that the gene locus (PKD1 vs. PKD2) was significantly associated with the renal phenotype in the subpopulation of 493 patients belonging to genotyped families. We did not, however, find an effect of the gene allele (PKD1 truncating vs. non-truncating mutations) on the renal phenotype, unlike previous studies. Mean ages at ESRD onset were 50, 52, and 63 years for PKD1 truncating mutation, PKD1 non-truncating mutation, and PKD2 patients, respectively. Our hypothesis is that the absence of gene allele effect on the renal phenotype is due to the different population studied in our cohort. Concerning the gender effect, female patients had smaller kidneys and higher eGFR, but reached ESRD somewhat earlier than male patients.

We showed that intrafamilial variability was lower than interfamilial variability in terms of age at ESRD onset, eGFR, and htTKV, after adjustment for the genotype. When comparing intrafamilial variability in terms of age at ESRD onset between PKD1 truncating and non-truncating families, mean intrafamilial difference was 12 vs. 10 years in PKD1 truncating vs. PKD1 non-truncating families. Moreover, we showed an increased, albeit not significant, intrafamilial variability in the PKD1 truncating group.

Better characterization of intrafamilial variability and identification of its determinants remain important challenges for further studies.

KEY WORDS

PKD1, PKD2, ADPKD, ESRD, eGFR, htTKV, intrafamilial variability, truncating, non-truncating, allelic

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Néphrologie, Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

Evaluation objective et rapide de la fonction visuelle : utilité de potentiels évoqués mesurés par EEG haute densité

Coralie Hemptinne¹, Joan Liu-Shuang², Demet Yuksel^{1,3}, Bruno Rossion^{2,4}

Promoteur : Pr Bruno Rossion

Co-promoteur : Pr Demet Yuksel

FR

OBJECTIFS

Les potentiels évoqués visuels de type sweep (sVEPs) offrent une évaluation implicite, objective et sensible des fonctions visuelles de bas niveau telles que l'acuité visuelle et la sensibilité au contraste. Pour des raisons pratiques et de tradition, l'application des sVEPs dans un cadre clinique ophtalmologique ne comprend généralement qu'une seule électrode ou un nombre limité d'électrodes au niveau de la région occipitale médiane. Dans ce travail, nous évaluons les avantages potentiels de l'utilisation d'un réseau plus dense d'électrodes au niveau de la précision de l'estimation des seuils d'acuité visuelle et de sensibilité au contraste. Nous considérons également dans quelle mesure cette technique d'évaluation pourrait être optimisée pour une application en clinique.

MÉTHODES

Dans cette perspective, nous avons testé la sensibilité au contraste et l'acuité visuelle de 26 adultes volontaires en bonne santé avec un électroencéphalogramme (EEG) à 68 électrodes.

RÉSULTATS

Bien que la plus forte réponse électrophysiologique ait été observée le plus souvent au niveau de l'électrode occipitale médiale Oz, pour un nombre important de participants, l'électrode la plus sensible était située au niveau des électrodes voisines plus latérales. De manière générale, l'évaluation des fonctions visuelles était plus précise lorsque celle-ci était

basée sur les sVEPs enregistrés sur l'électrode définie comme la plus sensible pour chaque participant individuellement. Cette définition individuelle est d'autant plus importante en cas d'acuité visuelle dégradée. Nos données suggèrent qu'enregistrer au niveau de 7 électrodes postérieures tout en limitant la session d'évaluation à moins de 15 minutes garantit une estimation sensible et stable des seuils d'acuité visuelle et de sensibilité au contraste chez chacun. Par ailleurs, les seuils d'acuité visuelle évalués par sVEPs sur l'électrode la plus sensible sont corrélés avec les seuils de mesures comportementales de ce paramètre ($r = 0.93$).

CONCLUSIONS

La présente étude montre que l'enregistrement de sVEPs sur un plus grand nombre d'électrodes postérieures est pertinent pour optimiser l'évaluation de la fonction visuelle et pourrait être réalisé de manière efficace dans un contexte clinique, avec ses contraintes de temps.

MOTS-CLÉS

EEG, fonction visuelle, acuité visuelle, sensibilité au contraste, potentiels évoqués visuels de type sweep, fréquence spatiale

Rapid objective assessment of contrast sensitivity and visual acuity with sweep visual evoked potentials and an extended electrode array*

PURPOSE

Sweep visual evoked potentials (sVEPs) provide an implicit, objective, and sensitive evaluation of low-level visual functions such as visual acuity and contrast sensitivity. For practical and traditional reasons, sVEPs in ophthalmologic examinations have usually been recorded over a single or a limited number of electrodes over the medial occipital region. Here we examined whether a higher density of recording electrodes improves the estimation of individual low-level visual thresholds with sVEPs, and to which extent such testing could be streamlined for clinical application.

METHODS

To this end, we tested contrast sensitivity and visual acuity in 26 healthy adult volunteers with a 68-electrode electroencephalogram (EEG) system.

RESULTS

While the most sensitive electrophysiologic response was found at the traditional medial occipital electrode Oz in a small majority of individuals, it was found at neighboring electrodes for the remaining participants. At the group level, lower spatial frequencies were also associated with right lateralized responses. More generally, visual function was evaluated more sensitively based on EEG recorded at the most sensitive electrode defined individually for each participant. Our data suggest that recording over seven posterior electrodes while limiting the testing session to less than 15 minutes ensures a sensitive and consistent estimation of acuity and contrast sensitivity threshold estimates in every individual.

CONCLUSIONS

The present study shows that sampling from a larger number of posterior scalp electrodes is relevant to optimize visual function assessment and could be achieved efficiently in the time-constrained clinical setting.

* Article publié dans Invest Ophthalmol Vis Sci 2018 feb 1; 59 (2): 1144-1157

KEY WORDS

EEG, visual acuity, contrast sensitivity, sweep visual evoked potentials, spatial frequency

AFFILIATIONS

- ¹ Faculty of Medicine, University of Louvain, Belgium
- ² Psychological Sciences Research Institute, Institute of Neuroscience, University of Louvain, Belgium
- ³ Ophthalmology Department, Cliniques universitaires Saint-Luc, Woluwe-Saint-Lambert, Belgium
- ⁴ Neurology Unit, Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Nancy, France

Application de machine learning en imagerie médicale : validation de l'approche Radiomics sur une population de patients traités par radio(chimio)thérapie aux Cliniques universitaires Saint-Luc pour un cancer du poumon non à petites cellules

Madeleine Scrivener

Promoteur : Pr. Xavier Geets



INTRODUCTION

De plus en plus de progrès sont réalisés dans le domaine de l'imagerie médicale et plus particulièrement dans la conversion d'images médicales en données utilisables. Radiomics est une méthode d'extraction à haut débit de caractéristiques quantitatives d'images médicales (CQI) (regardez <https://youtu.be/Tq980GEVP0Y> et consultez le site www.radiomics.world). Ces « CQI » peuvent être divisées en quatre groupes en fonction de la caractéristique de la tumeur qu'elles décrivent : son intensité, sa forme, sa texture ou ses caractéristiques à travers des filtres (dit « wavelets »). Ici nous présentons une analyse radiomique des 18 026 « CQI » extraites d'images 4D CT pré-traitement d'une cohorte de 44 patients traités par radio-chimiothérapie pour un cancer du poumon non à petites cellules aux Cliniques universitaires Saint-Luc. Une signature radiomique est créée en utilisant des algorithmes d'apprentissage automatique qui présélectionnent un petit nombre de CQI sur base de leur corrélation avec le résultat étudié (survie, types histologique...). Cette signature est construite en analysant les CQI d'une première cohorte de patients et doit ensuite être testée et validée sur une cohorte externe afin de voir si la signature Radiomique est robuste.

HYPOTHÈSES

Premièrement, nous avons fait l'hypothèse que les CQI extraites à partir de CT thoraciques pré-traitement contiennent des informations sur le type histologique de la tumeur, nous permettant de créer une nouvelle signature différenciant les adénocarcinomes des carcinomes épithéliaux. Ensuite nous avons fait l'hypothèse que nous pouvions valider deux signatures radiomique à visée pronostique précédemment publiées (*Aerts et al* et *Tunali et al*) sur la cohorte de St-Luc.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Notre étude a été divisée en quatre parties. **Premièrement**, nous avons créé une nouvelle signature Radiomique qui différencie les

patients avec un adénocarcinome histologiquement confirmé de ceux qui ont une tumeur d'un autre type histologique sur base de leurs CQI. Cette signature a été créée à partir d'une cohorte open-source de 422 patients traités à Maastricht (MAASTRO Lung). Nous avons ensuite validé cette signature sur la cohorte de 44 patients de St-Luc et sur une cohorte de 99 patients traités dans le service de radiothérapie à l'Université de Californie à San Francisco (UCSF). Pour la **deuxième partie**, nous avons validé une signature radiomique à visée pronostique publiée par *Aerts et al.* [3] en 2013 dans *Nature Communications* sur la cohorte traitée à St-Luc. Cette signature utilise quatre CQI pour diviser la cohorte de patients en deux groupes, un de meilleur pronostic et l'autre avec un pronostic plus réservé. Et **troisièmement**, nous avons validé une autre signature pronostique développée au Moffitt cancer center en Floride par *Tunali et al.* [61] et publiée dans *Oncotarget* en 2017. Cette signature utilise deux CQI (le « degré radial (RG) » et la « déviation radiale (RD) ») extraites des images de patients pour les répartir les patients en un groupe de meilleur pronostic avec une tumeur plus indolente et un groupe qui présentent des tumeurs plus agressives et qui ont donc un pronostic plus réservé. **Dernièrement**, nous avons évalué la qualité de la méthodologie de cette étude à l'aide de deux scores internationaux : le Radiomics Quality Score (RQS) et les recommandations TRIPOD.

RÉSULTATS

La première partie de l'étude a mis en évidence des résultats significatifs dans la différenciation de patients sur base du type histologique de leur tumeur, création de la signature (AUC : 0.93) et validation (AUC : 0.82). Les résultats de la validation des deux signatures à visée pronostique étaient statistiquement non significatifs mais prometteurs et compatibles avec nos hypothèses car il y a une distincte séparation des deux groupes sur les courbes de Kaplan-Meier. Ceci souligne le potentiel des CQI, qui fournissent des informations supplémentaires de façon non-invasive sur la prolifération tumorale, le pronostic du patient et le type histologique sur base de leurs CT pré-traitement. Cette approche pourrait avoir un réel impact clinique mais nécessite pour cela des études prospectives supplémentaires qui sont déjà en cours.

MOTS-CLÉS

Imagerie médicale, machine learning, Radiomics, modèles prédictifs, caractéristiques quantitatives d'images, cancer du poumon non à petites cellules, radio-chimiothérapie, histologie

Machine learning applied to imaging: validation of the radiomics approach in a population of non-small-cell lung cancer patients treated by (chemo-)radiotherapy at the Cliniques universitaires Saint-Luc

INTRODUCTION

An increasing number of advances have been achieved in the field of medical imaging, namely the conversion of standard-of-care images into mineable data. Radiomics refers to the high-throughput extraction of quantitative image features from medical images (watch the video on <https://youtu.be/Tq980GEVP0Y> and visit www.radiomics.world). These image features can be divided into four groups depending on the tumor characteristic they describe: tumor intensity, tumor shape, tumor texture, or wavelets. This study consisted in a radiomics analysis of 18'026 features extracted from standard-of-care, pretreatment, 4D computed tomography (CT) images from a cohort of 44 non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients treated with chemoradiotherapy at the Cliniques Universitaires St-Luc. A radiomics signature was created using machine learning algorithms in order to preselect a small group of radiomics features based on their correlation with the studied endpoint (survival, histological types, etc.). The signature was created by analyzing the features of a patient cohort, and its robustness was then tested and validated on an external independent dataset.

AIMS AND OBJECTIVES

First, we hypothesized that adenocarcinomas could be differentiated from squamous cell carcinomas using a new radiomics signature. This would show that the radiomics features extracted from pretreatment CTs contain information about the tumor's histological type. We further hypothesized that we could validate two previously published prognostic radiomics signatures (Aerts *et al.* and Tunali *et al.*) on the St-Luc cohort.

MATERIAL AND METHOD

Our study was divided into four parts. In the **first part**, we created a radiomics signature in order to differentiate histologically

confirmed adenocarcinoma from other histological types in an open-source cohort of 422 NSCLC patients from the Maastricht University. We then validated the signature in the cohort of 44 patients treated at St-Luc and in another cohort of 99 NSCLC patients treated in the Department of Radiation Oncology at the University of California, San Francisco (UCSF). In the **second part**, we validated the Aerts *et al.* prognostic signature published in 2013 in *Nature Communications* in the St-Luc cohort. This signature uses four radiomics features describing the tumor so as to divide the patients into two different prognostic groups. **Thirdly**, we validated the published signature of Tunali *et al.* in the St-Luc cohort. This signature is also a prognostic signature that uses only two radiomics features, namely radial gradient (RG) and radial deviation (RD), to divide the patients into a group with better prognosis and more indolent tumor and another group with more aggressive disease and poorer prognosis. **Lastly**, we used two different international scoring systems to evaluate the methodology of our approach: the Radiomics Quality Score (RQS) and the TRIPOD recommendations.

RESULTS

The first part of the study showed significant results for training (AUC: 0.93) and validation (AUC: 0.82) of the histological radiomics signature. The two prognostic radiomics signatures showed promising, though not statistically significant, results, thereby highlighting the potential of radiomic features and machine learning for non-invasively providing additional information on the tumor's proliferation and histological type. This could eventually be used in routine practice, thus improving therapeutic decision-making and reducing complications associated with invasive diagnostic procedures. This study will be continued on a larger cohort of St-Luc patients.

KEY WORDS

Medical imaging, machine learning, radiomics, predictive models, image quantitative characteristics, non-small-cell lung cancer, chemo-radiotherapy, histology

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Radiothérapie, avec l'aide du GROW-School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

Interruption de la corticothérapie dans une cohorte incidente de néphrite lupique

Séverine Wautier, Farah Tamirou, Séverine Nieuwland-Husson, Frédéric Houssiau

Promoteur : Pr Frédéric Houssiau



INTRODUCTION

La néphrite lupique (NL) est une des complications fréquentes et sévères du lupus érythémateux disséminé. Le traitement de cette pathologie comporte d'une part l'utilisation de glucocorticoïdes (GC) et d'autres immunosuppresseurs et, d'autre part, une protection rénale optimale. L'objectif est d'induire et de maintenir une rémission rénale tout en empêchant l'accumulation de dommage chronique iatrogène. L'utilisation prolongée de GC provoque de nombreux effets secondaires responsables d'une morbidité importante chez les patients atteints de NL. Il est donc primordial d'arrêter leur prise le plus rapidement possible.

OBJECTIFS

Notre étude rétrospective vise à définir les facteurs déterminants de l'arrêt du traitement par GC chez des patients atteints de NL incidente, ainsi que les conséquences bénéfiques et néfastes de cet arrêt.

MÉTHODES

La population étudiée comporte 90 patients souffrant de NL incidente, confirmée par biopsie rénale. Tous appartiennent à la LOUvain LUPus Nephritis Inception Cohort (LOULUNIC), suivie dans notre centre par le Professeur F. Houssiau. Les données cliniques, biologiques et histologiques ont été extraites de notre banque de données. Le SLICC/ACR DI a été calculé lors de la dernière visite. La qualité de vie des patients lupiques a été calculée sur base du Lupus-QOL. Des tests de *t*, Mann-Whitney et ANOVA ont été utilisés.

RÉSULTATS

Parmi les 90 patients de notre cohorte incidente, 43 (48%) ont pu arrêter les GC (groupe E), dont 32 de manière permanente (groupe P) et 11 de manière transitoire (groupe T). La durée médiane d'arrêt des GC est de 37 mois. 47 patients (52%) n'arrêtent jamais les GC (groupe N).

Au moment du diagnostic, la créatininémie, le rapport protéinurie sur créatininurie (uP/C), les classes histologiques ISN/RPS, les indices d'activité et de chronicité ne diffèrent pas entre

les groupes, de même que la dose initiale de méthylprednisolone (MP) (N: 28 mg/j ; E: 32 mg/j ; P: 31 mg/j), l'utilisation de bolus intraveineux de GC (82% et 77% dans les groupes N et E respectivement) et l'utilisation de cyclophosphamide intraveineux (81% et 77% respectivement).

Durant la première année, la protéinurie (uP/C) diminue de façon plus importante dans le groupe E par rapport au groupe N ($p=0,028$ par ANOVA), avec une différence statistiquement significative au 3^{ème} mois (N: $1,73 \pm 1,87$; E: $0,96 \pm 1,34$; $p=0,038$ par test de *t*). La différence est également présente avec le groupe P ($0,85 \pm 0,76$; $p=0,02$ par test de *t*). De manière intéressante, la dose moyenne de MP à 3 mois est statistiquement plus importante dans les groupes E (19 ± 8) et P (20 ± 9) par rapport au groupe N (15 ± 6) ($p=0,005$ par test de *t*).

Au dernier suivi, la créatininémie est statistiquement plus basse dans les groupes E et P par rapport au groupe N. Huit des 11 patients du groupe T ont souffert d'une rechute rénale après une durée médiane de 30 mois, ayant justifié la reprise de GC. Le SLICC/ACR DI (index d'accumulation de dommage chronique) est significativement plus faible dans les groupes P et T, par rapport au groupe N ($p=0,0068$ et $0,0027$ respectivement). Les patients des groupes P et T jouissent d'une qualité de vie significativement meilleure que ceux du groupe N (P: 86% ; T: 71% ; N: 68%).

CONCLUSION

Nous démontrons *i)* que la moitié des patients peuvent interrompre les GC (un tiers de manière permanente) ; *ii)* que les patients ayant arrêté les GC ont moins de dommage chronique et une meilleure qualité de vie ; *iii)* que la protéinurie des patients capables d'arrêter les GC diminuent beaucoup plus rapidement au cours du temps ; mais *iv)* que les patients ayant arrêté les GC en avaient reçu une dose plus élevée durant les 3 premiers mois de traitement, ce qui pourrait suggérer qu'une dose plus élevée de GC durant les 3 premiers mois serait associée à une plus grande probabilité d'arrêt ultérieur des GC.

MOTS-CLÉS

Néphrite lupique, interruption de la corticothérapie, protéinurie, dommage chronique, qualité de vie

Glucocorticoid withdrawal in an incident cohort of lupus nephritis patients

BACKGROUND

Nephritis is one the most frequent and severe manifestation of systemic lupus erythematosus. Treatment of lupus nephritis (LN) is based on the use of glucocorticoids (GC) and other immunosuppressants on the one hand, and on optimal renal protection on the other hand. The objective is to induce renal remission while avoiding cumulative damages. In this respect, chronic GC use is associated with many severe adverse events leading to increased morbidity. A prompt stop and withdrawal of GC is therefore of paramount importance.

OBJECTIVES

Our retrospective study was aimed at defining the determinants of GC withdrawal in patients with incident LN and at assessing the corresponding benefits and risks.

METHODS

We studied 90 cases of incident biopsy-proven LN from the LOUvain LUPus Nephritis Inception Cohort (LOULUNIC) that were followed in our center. We then determined the number of patients who were able to withdraw GC, either permanently or transiently. Next, we compared the groups at baseline and during follow-up. Clinical, pathological, and biological data were extracted from our database. The SLICC/ACR-DI was assessed upon last visit. We used the Lupus-QOL questionnaire to assess patients' quality of life. Unpaired t-test, Mann-Whitney tests, and ANOVA were performed, as appropriate.

RESULTS

Among the 90 patients with incident LN, 43 (48%) could stop GC (E group), of whom 32 permanently (P group) and 11 transiently (T group). Median time to GC stop was 37 months. The remaining 47 patients (52%) never stopped GC (N group).

At baseline, serum creatinine, uP/C ratio, ISN/RPS classes, activity, and chronicity indices did not differ between groups, nor did the mean initial dose of methylprednisolone (MP) (N: 28 mg/dl; E: 32 mg/dl; P: 31 mg/dl), and the use of IV MP pulses (82 and 77% in N and E groups, respectively) and IV cyclophosphamide (81 and 77%, respectively).

During the first year, the mean (SD) uP/C decreased significantly more in the E group than in the N group ($p=0.028$ by ANOVA), with striking differences at 3 months (N: 1.73 ± 1.87 ; E: 0.96 ± 1.34 ; $p=0.038$ by unpaired t-test). A similar difference at 3 months was noticed in group P patients (0.85 ± 0.76 ; $p=0.02$ by unpaired t-test). Interestingly, the mean MP dose at 3 months was significantly higher in the E (19 ± 8) and P (20 ± 9) groups than in the N group (15 ± 6) ($p=0.005$ by unpaired t-test).

At last follow-up, serum creatinine was significantly lower in patients from E and P groups compared to those from the N group. Eight of the 11 patients from the T group suffered from a renal relapse justifying GC resumption after a median duration of 30 months. Of note is that the SLICC/ACR-DI was significantly lower in patients from E and P groups than in those from the N group ($p=0.0068$ and 0.0027 , respectively). Patients from P and T groups had a significantly better quality of life than patients from the N group (P: 86%; T: 71%; N: 68%).

CONCLUSIONS

We showed that *i*) half of LN patients were able to withdraw GC (one third permanently); *ii*) patients who achieved GC withdrawal accumulated less damages and enjoyed a better quality of life; *iii*) proteinuria of patients who stopped GC decreased much more promptly over time, including in the first year; *iv*): patients who stopped GC had received higher doses during the first 3 months of treatment, thus suggesting that higher GC doses during the first 3 months are associated with a higher probability of withdrawal.

KEY WORDS

Lupus nephritis, glucocorticoid withdrawal, proteinuria, chronic damage, quality of life

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Département de Rhumatologie, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles, Belgique.

La transplantation hépatique dans le cadre du cancer hépatocellulaire : place de l'immunosuppression et du traitement du rejet à propos de la récurrence cancéreuse. Résultats d'une étude pluricentrique

Maxime Foguette, Samuele Iesari, Jan Lerut

Promoteur : Pr Jan Lerut

Co-promoteur : Dr Samuele Iesari



INTRODUCTION

Dévolue initialement au traitement des patients cirrhotiques, la transplantation hépatique (TRH) ne cesse de prendre une part de plus en plus importante dans le traitement du cancer hépatocellulaire (CHC). La chirurgie représente l'unique traitement curatif d'une telle pathologie. Il ne faut néanmoins pas perdre de vue qu'un patient atteint de cette maladie souffre en fait de deux affections : la cirrhose et le cancer. La TRH traite les deux ... Il est dès lors compréhensible que cette thérapie soit d'une part particulièrement prometteuse mais demeure néanmoins complexe.

Suite au manque de greffons, les indications doivent être posées rigoureusement : la récurrence de la maladie et le décès précoce représentant un échec. Au départ, ce traitement ne montrait que très peu de réussite en terme de survie globale et de survie sans récurrence de la maladie. Tout changea en 1996 avec l'introduction des critères de Milan par Mazzaferro. En respectant ces derniers, la TRH pour CHC montre pratiquement les mêmes résultats à long terme par rapport à une transplantation réalisée pour pathologie bénigne.

Il est apparu rapidement que ces critères, purement morphologiques, étaient trop restrictifs. Ce constat a mené au développement de scores élargissant les indications de TRH pour CHC. Ces derniers prennent en compte, à l'heure actuelle, des critères morphologiques et biologiques aussi bien statiques que dynamiques. Dans ce contexte, il est très peu fait état du rôle joué par l'immunosuppression (IS) dans l'incidence de la récurrence tumorale. Cette information est étonnante quand on connaît le rôle crucial joué par le système immunitaire en tant que barrière anti-cancer.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Cette étude observationnelle rétrospective tente de combler en partie cette lacune. Elle analyse l'impact du traitement d'un rejet cellulaire aigu (RCA) sur la survenue d'une récurrence cancéreuse dans une large population pluri-centrique européenne de 781 patients transplantés pour CHC entre février 1985 et juin 2016. Après appariement via le score de propension, 116 patients ayant été traités pour RCA par bolus de corticostéroïdes ont été comparés à 115 patients ayant présenté un rejet (histologiquement prouvé) non-traité car sans répercussion clinique ou n'ayant pas eu du tout de rejet.

RÉSULTATS

Le groupe traité a présenté un taux de récurrence cancéreuse 18 fois supérieur au groupe contrôle (16.4 % vs. 0.9 % ; $p < 0.0001$). Toutes les récurrences sont survenues après traitement du rejet. Après analyse par une régression multivariée selon Cox, l'usage de corticostéroïdes comme traitement d'un RCA apparaît être un facteur de risque indépendant de rechute ($HR = 14.2$; $p = 0.01$). En outre, la poursuite des stéroïdes durant plus de 12 mois ainsi que le renforcement de l'IS après RCA sont des facteurs associés à un taux plus élevé de récurrence : 57.6 % vs. 32.0 % ($p = 0.04$) et 68.4 % vs. 37.1 % ($p = 0.02$).

CONCLUSION

Il semble donc que le traitement du rejet par corticostéroïdes est un facteur de risque de rechute cancéreuse. Il en est de même en ce qui concerne l'intensification du traitement immunosuppresseur dans le décours du rejet. D'autres études, prospectives, seront néanmoins nécessaires afin de non seulement confirmer l'impact de l'IS sur la récurrence de CHC mais aussi d'étudier ce phénomène plus en profondeur.

MOTS-CLÉS

Transplantation hépatique, cancer hépatocellulaire, récurrence cancéreuse, rejet cellulaire aigu, immunosuppression

Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: role of immunosuppression and rejection treatment in cancer recurrence - results of a multicenter study

INTRODUCTION

Liver transplantation (LT) was initially dedicated to the treatment of cirrhosis. Nowadays, it is playing an increasingly important role in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). Surgery, in the form of partial or total (*i.e.*, transplantation) liver resection, represents the only curative treatment of HCC. It is important to keep in mind that a patient affected by HCC has in fact two diseases: the cancer itself and the underlying cirrhosis. LT thus represents a very interesting approach that treats both of them, but is really challenging.

Due to liver allograft shortage, graft allocations must be cautiously selected. HCC recurrence must indeed be considered as a failure of the selection process. In the 1980's, LT for HCC was not popular due to poor long-term results, but the situation changed in 1996, when Mazzaferro introduced the Milan criteria. When following these criteria, LT for HCC was associated to an almost similar overall and disease-free survival compared to LT for benign diseases.

However, these morphologic criteria rapidly appeared to be too restrictive, which led to the development of numerous prediction scores in order to widen the eligibility criteria for LT in HCC. These scores currently include morphological as well as biological parameters, both of static and dynamic nature. Notwithstanding, the role of immunosuppression (IS) remains unclear and has not been thoroughly investigated. This is surprising, since it is well known that the immune system plays a key role in the defense against cancer.

MATERIAL AND METHODS

This retrospective observational study sought to fill this gap of knowledge by analyzing the impact of acute cellular rejection (ACR) treatment on HCC recurrence in a large cohort of 781 European patients transplanted for HCC between February 1985 and June 2016. After propensity score matching (PSM), 116 patients treated with corticosteroid boluses for ACR were compared to 115 patients who were not treated for (histologically proven) ACR or did not present ACR at all.

RESULTS

The treated group presented an 18-fold higher risk of HCC recurrence (16.4% vs. 0.9%; $p < 0.0001$), all recurrences having occurred after treatment. Following multivariate Cox regression analysis, corticosteroid use as ACR treatment appeared to be an independent risk factor for HCC recurrence (HR = 14.2; $p = 0.01$). Continuation of corticosteroid therapy for more than 12 months after rejection as well as high IS load were also associated with a higher recurrence rate (57.6% vs. 32.0% [$p = 0.04$] and 68.4% vs. 37.1% [$p = 0.02$], respectively).

CONCLUSION

ACR treatment using corticosteroids appears to be a risk factor for HCC recurrence. The intensification of immunosuppressive treatment after ACR also tends to be associated with a higher risk of cancer recurrence. More studies – especially prospective ones – are however needed to confirm these results and analyze the phenomenon more deeply.

KEY WORDS

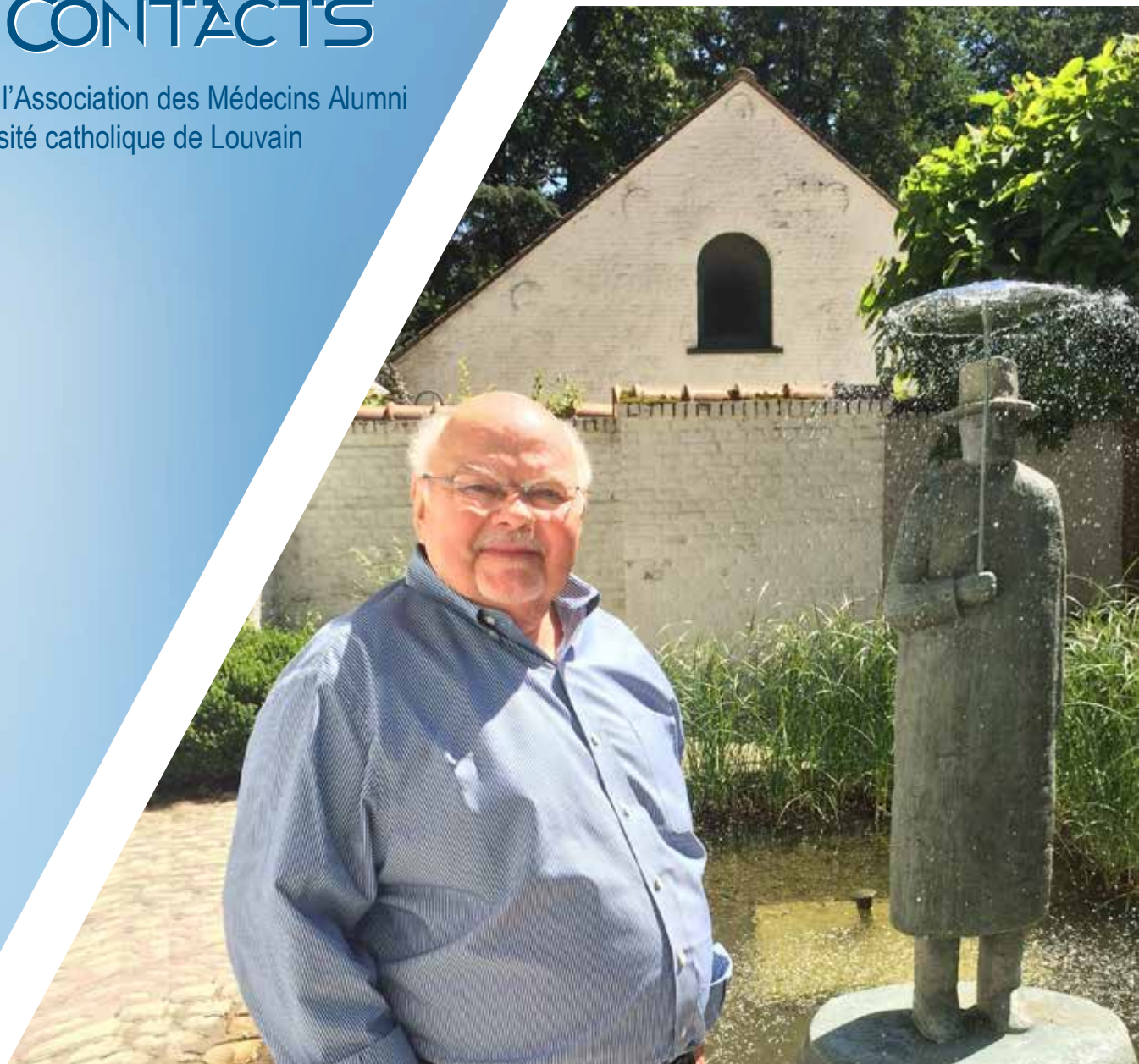
Liver transplantation, hepatocellular carcinoma, cancer recurrence, acute cellular rejection, immunosuppression

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Transplantation Abdominale, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

Ama CONTACTS

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



- INTERVIEW : PR. GEORGES BORDAGE
- L'HISTOIRE DE LA NÉPHROLOGIE
(3^E PARTIE)





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

SOMMAIRE

EDITORIAL

Dominique Pestiaux 669

LES INTERVIEWS DE L'AMA-UCL

Pr. Georges Bordage 670

HISTOIRE DE LA MEDECINE

Histoire de la plus jeune des spécialités
médicales : la néphrologie (3^{ème} partie)

Yves Pirson 673

HISTOIRE DE LA MEDECINE

Hippocrate et les cinq sens

Jean Claude Debongnie 684

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

Carl Vanwelde 686

EDITORIAL

Dominique Pestiaux

En 2003, le Professeur Bordage était promu docteur Honoris causa de notre Faculté pour son expertise pédagogique et ses travaux de recherche qui lui ont valu de nombreuses reconnaissances dans le monde. Ses « sillons » de recherche étaient le raisonnement clinique, la sémantique structurale, la rédaction scientifique, la docimologie avec le développement des « key features », la prise de décision clinique. À l'initiative de notre doyen, D. Vanpee, il a été l'invité de notre faculté cette année pour y donner une série de leçons sur les thèmes de recherche qu'il a développés depuis ces dernières années à l'université de Chicago. Ces conférences ont été consacrées à des thématiques pertinentes pour les cliniciens et les enseignants. C'est donc pour nous un honneur de publier dans ce numéro de l'Ama Contact son interview dans laquelle il explicite ces travaux sur lesquels il travaille depuis de nombreuses années. Son parcours exemplaire illustre à nouveau l'importance de la pédagogie médicale pour un enseignement de qualité basé sur des données probantes. L'apport de Georges Bordage a été de développer une recherche de haut niveau en pédagogie et ainsi contribuer à un enseignement qui a fait la preuve de son efficacité. « *L'évidence based pédagogie* » est indispensable en raison de l'explosion des connaissances et des technologies y compris dans le domaine de l'ingénierie pédagogique, mais aussi de l'évolution des besoins de la société. Le bourrage de crâne (« *une tête bien faite ou bien pleine* » écrivait Montaigne) dénoncé depuis bien longtemps a nécessité devant l'augmentation des matières enseignées une participation plus active de l'étudiant. Domaine dans lequel les contributions de George Bordage ont été déterminantes.

Dans ce numéro, nous publions la troisième partie de l'histoire de la néphrologie. C'est Michel Serres qui écrit que « *si la médecine soignait depuis toujours, elle guérit de plus en plus souvent* » et c'est ce que confirme l'évolution de cette discipline au cours de la deuxième moitié du vingtième siècle.

La rubrique histoire de la médecine de J.C. Debongnie nous rappelle la modernité de la démarche d'Hippocrate, décrit comme non seulement un fondateur de la médecine, mais un modèle de praticien; intéressé par le sens, raisonnant à partir de ces données, intéressé par la nutrition et les répercussions de l'environnement sur la santé, respectueux du patient. Il reste donc très « moderne ».

Et C. Vanwelde dans la rubrique « la médecine entre art et science » nous illustre au-delà des prouesses de la médecine la nécessaire complémentarité des disciplines au service du patient.

Dans ce numéro, nous vous rappelons **l'appel à cotisation pour 2019**. Nous faisons partie d'un réseau lié à notre Alma Mater et si le sentiment d'appartenance et de reconnaissance pour ce que nous y avons reçu est une raison importante pour s'affilier, la fidélité à notre faculté à travers la cotisation comprend aussi la connaissance des évolutions facultaires et cliniques, l'abonnement à la revue Louvain Médical, les informations sur la formation médicale continue, l'actualité de l'UCLouvain. Et la revue est accessible à vos questions, activités médicales, réflexions en lien avec notre métier qui évolue si rapidement.

Nous sommes en recherche de collaborateurs pour la revue, ne serait-ce que ponctuellement, pour en alimenter le contenu. Cette revue est aussi celle de nos jeunes collègues et il nous manque leur contribution pour mieux percevoir leur vision du métier de médecin aujourd'hui. Appel donc également à eux pour y partager leur point de vue. N'hésitez pas à contacter le secrétariat de l'AMA-UCL :

secretariat-ama@uclouvain.be

AMA CONTACTS

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

COMITÉ DE RÉDACTION :

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

ÉDITEUR RESPONSABLE :

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

COORDINATION DE L'ÉDITION :

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

COUVERTURE :

Pr. Georges Bordage à la Fondation Folon

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).

Pr. Georges Bordage

Dominique Pestiaux : Vous séjournerez chez nous pour donner des conférences et ateliers sur l'évaluation et la supervision clinique. Vous êtes par ailleurs docteur Honoris Causa de notre Faculté. Pouvez-vous nous expliquer quel a été votre parcours académique ?

Georges Bordage : Je suis canadien français, acadien, c'est-à-dire de l'Est du Canada. J'ai fait mes études de médecine à l'Université Laval à Québec, un internat à l'Hôtel-Dieu de Québec, suivi d'une maîtrise en informatique médicale à la Case Western Reserve University de Cleveland, Ohio. Je m'intéressais alors au diagnostic par ordinateur, et ça m'a mené aux travaux d'Elstein, Shulman et Sprafka sur le raisonnement clinique à la Michigan State University. Une fois la maîtrise terminée, je suis allé faire un doctorat en psychopédagogie à cette université. De là, je suis revenu à l'Université Laval pour intégrer le Bureau de pédagogie des sciences de la santé, où j'ai œuvré jusqu'à 1992. J'ai alors accepté un poste à l'université de l'Illinois à Chicago, au Département d'éducation médicale. Ce département a été créé en 1959 par George Miller, le père de la pédagogie médicale comme champs académique ; c'est le premier et le plus vieux département de pédagogie médicale au monde. Et depuis, j'y travaille.

Mes recherches ont d'abord porté sur le raisonnement clinique, surtout en ce qui a trait à l'organisation des connaissances en mémoire et l'analyse du discours diagnostique. J'ai d'abord utilisé un cadre conceptuel portant sur les prototypes, c'est-à-dire que chaque catégorie diagnostique est organisée en mémoire autour de maladies prototypiques, exemplaires. Par après, ce cadre conceptuel s'est avéré insuffisant et je me suis alors orienté vers la sémantique structurale avec les axes sémantiques, c'est-à-dire la transformation plus abstraite des données du malade par le médecin pour en faire une représentation globale du problème. La majorité de mes travaux par la suite s'est basée sur ce cadre conceptuel.

Mon deuxième objet de recherche a été l'évaluation de la prise de décision clinique, c'est-à-dire la finalité du raisonnement, les décisions prises. Ça remonte à l'année 1984, alors qu'un groupe de jeunes turcs en pédagogie médicale s'est réuni à l'Université de Cambridge, en Angleterre. On y a établi notre agenda de recherche pour les années à suivre, et c'est là qu'est venu l'idée des éléments-clés, c'est-à-dire que chaque situation clinique contient des défis particuliers pour le clinicien et que l'évaluation sera maximisée, c'est-à-dire plus discriminante, en n'évaluant que ces défis, les éléments-clés.

Avec le temps, je me suis aussi intéressé à la rédaction scientifique. Pourquoi certains manuscrits sont refusés alors que d'autres sont acceptés ? J'ai mené une série d'ateliers au Japon sur la rédaction scientifique pendant plusieurs années, ce qui m'a incité à faire des recherches sur la qualité de la rédaction scientifique.

Pour revenir juste un peu sur la notion de cadres conceptuels, j'ai mentionné tantôt les prototypes et la sémantique structurale. Leur utilisation m'a amené à écrire quelques articles sur l'importance des cadres conceptuels, d'une part pour guider ses travaux de recherche, à la fois pour l'élaboration des protocoles et pour l'interprétation des résultats, et d'autre part pour guider les activités de développement pédagogique.

Voilà mon parcours en quelques mots.

D. P. : On parlait de cadre conceptuel, est-ce qu'on pourrait donner un exemple de cadre conceptuel pertinent pour l'analyse de la recherche ou est-ce trop spécifique à une recherche précise ?

G. B. : C'est très spécifique à une recherche précise. Par exemple, lorsque j'ai voulu étudier les axes sémantiques, je voulais étudier la richesse du discours diagnostique. J'avais utilisé les prototypes comme cadre conceptuel, mais ça manquait de finesse et de profondeur, et ne me permettait pas d'interpréter mes données de façon satisfaisante. En prenant un cadre conceptuel différent, celui de la sémantique structurale, nous avons travaillé avec les axes sémantiques, ces transformations plus abstraites, et on a développé une taxonomie des discours diagnostiques, soit des discours réduits (discours limité, pauvreté sémantique), dispersés (discours étendu, pauvreté sémantique), élaborés (discours étendu, richesse sémantique), et compilés (discours limité, richesse sémantique). Cette classification, en plus de guider mes recherches subséquentes, a aussi contribué à raffiner la théorie structuraliste.

D. P. : Cela fait un très beau programme de recherche qui s'est déroulé sur de nombreuses années. Pour reprendre vos sillons de recherche, par exemple pour le raisonnement clinique, quels seraient selon vous les messages-clés, les éléments qui ont découlés de toutes ces recherches et qui aujourd'hui pourraient avoir un intérêt pour les cliniciens ?

G. B. : Cela rejoint ma présentation sur la supervision du raisonnement clinique au chevet du malade. Comme superviseur, « Que recherchez-vous par rapport au raisonnement clinique en observant un stagiaire ou un

assistant qui examine ou qui présente un malade ? » Sur un plan global, la démarche clinique est multidimensionnelle et comprend des connaissances, du raisonnement, de la communication, du professionnalisme, des décisions, etc. Ici, je me centre uniquement sur le raisonnement dans son aspect cognitif, c'est-à-dire trois dimensions :

- comment on raisonne (le processus de raisonnement) ;
- ce sur quoi nous raisonnons (le contenu, l'objet du raisonnement) ; et
- les connaissances qu'on utilise (le bagage de connaissances et d'expériences vécues mis à contribution).

Ainsi, je propose cinq objets d'observation en supervision par rapport au raisonnement clinique :

- 1) Quelles ont été vos toutes premières hypothèses diagnostiques ? - Les premières impressions sont le plus souvent les plus justes.
- 2) Résumez en quelques mots votre vue d'ensemble du problème ? - Afin de bien cerner le problème et d'évoquer des diagnostics pertinents emmagasinés en mémoire.
- 3) Quelles données discriminantes avez-vous utilisées pour départager vos impressions diagnostiques ? - Versus simplement faire un examen complet.
- 4) Quels sont vos arguments par rapport aux décisions diagnostiques et thérapeutiques prises ?
- 5) Quelles sont vos incertitudes par rapport à ce malade ? - Le moment privilégié d'enseignement-apprentissage.

D. P. : Effectivement ce type d'approche de la supervision clinique est extrêmement intéressant et pertinent. Pour les deux autres sillons de recherche qui ont été évoqués, on a l'évaluation de la décision médicale, donc je suppose que vous faites référence aux éléments clés. Comment brièvement décrire quel est l'intérêt principal de ce mode d'évaluation ?

G. B. : D'abord, cette approche des éléments-clés découle des travaux d'Elstein, Shulman et Sprafka en 1978. Ils ont observé que la corrélation inter cas était de l'ordre de 0.1 à 0.3, donc très basse. Il y a peu de corrélations entre la performance lors d'un cas à un autre, ce qui veut dire que chaque situation clinique contient des défis uniques, d'où la notion d'éléments-clés. En d'autres mots, tous les éléments d'un problème ne sont pas d'égale importance.

On avait noté, lors de la Conférence de Cambridge en 1984 certains défauts majeurs des examens à l'époque. D'abord, la prise de décision clinique était considérée comme une compétence générique. Si on était bon sur un cas, on allait être bon sur d'autres. Elstein avait démontré que non. Deuxièmement, une faible validité de contenu des examens qui ne comportaient que peu de cas, souvent deux ou trois, parfois dix à douze au plus. Finalement,

on récompensait trop le fait d'être complet. Plus on était exhaustif, plus on accumulait des points. Or, Elstein avait aussi démontré que l'exhaustivité était un prédicteur d'une performance médiocre. On récompensait donc un mauvais comportement. Par conséquent, l'évaluation de la prise de décision clinique sera maximisée, plus discriminante, en :

- ciblant que les éléments-clés, les défis particuliers pour les candidats à l'épreuve. - A noter que les éléments-clés pour des étudiants en fin de parcours, pour le même problème, vont être différents que ceux pour des assistants juniors ou des assistants seniors.
- évaluant un grand éventail de problème. - On sait maintenant que ça prend au moins une quarantaine de cas ou situations cliniques pour obtenir des niveaux de fidélités acceptables des notes d'examen.

Ainsi, l'approche par éléments-clés permettra d'augmenter la validité de contenu de l'examen, en échantillonnant de façon plus large, et d'augmenter la fidélité des notes, c'est-à-dire la capacité de discriminer les bons étudiants des moins bons étudiants.

D. P. : Je pense que pour celui qui souhaite en savoir plus sur la technique d'évaluation par éléments-clés on pourra proposer une autre référence.

G. B. : Oui, Gordon Page de Vancouver et moi venons de publier très récemment une revue de tous les écrits sur les éléments-clés depuis 1984, dans la revue *Advances in Health Sciences Education*. On a retrouvé 457 publications portant sur les éléments-clés. C'est intéressant de constater que les éléments-clés ont été utilisés d'abord pour l'évaluation des apprentissages, c'était le but premier, mais aussi comme variable dépendante dans des travaux de recherche et aussi comme mécanisme pour définir des objectifs d'apprentissage. En somme, les preuves de validité sont convaincantes pour l'approche selon les éléments-clés. Tantôt, on parlait de cadre conceptuel ; le cadre conceptuel que nous avons utilisé pour cette analyse vient d'un cadre classique en évaluation proposé par Messick. Les cinq dimensions de ce cadre sont : le contenu, le processus de réponse, la structure interne, la relation aux autres variables, et les conséquences. Pour notre analyse, on a ajouté deux autres dimensions, les coûts-bénéfices et l'acceptabilité de cette forme d'examen.

D. P. : Ce qui vous a permis, par cette revue systématique, d'en montrer l'efficacité. Quels conseils prioritaires, par votre expérience dans la rédaction scientifique, pouvez-vous donner à quelqu'un qui veut rédiger des articles scientifiques de qualité en vue de publication ?

G. B. : La clé de voûte de la rédaction scientifique c'est le message qu'on veut livrer. C'est important, dès le point de départ. Moi, je demande à mes étudiants de commencer par m'écrire en une seule phrase le message principal de leur article. Cet énoncé devient la clé de voûte de l'article. Tout se rattache au message principal. Deuxièmement et

très tôt dans l'article arrive la question de recherche et ce qui a mené à la question, c'est-à-dire les éléments de la littérature qui ont permis aux chercheurs de générer cette question, et ensuite la méthode, les résultats et la discussion-conclusion. Je dirais que l'erreur la plus fatale au niveau de la rédaction, c'est un manque relié la question de recherche. Comme évaluateur externe, lorsqu'on a de la difficulté avec un manuscrit, ça remonte le plus souvent à la question de recherche. Des erreurs de statistiques peuvent être remédiées, on peut les refaire, mais un problème sérieux avec la question de recherche sera fatal.

D. P. : Quelle conclusion tirez-vous d'une carrière aussi longue, riche, performante et passionnante ? Qu'est-ce que vous en gardez comme message pour les plus jeunes ?

G. B. : La richesse de ma carrière me vient de ce que les étudiants m'ont apporté. Pour moi, les étudiants ont été une source constante d'amélioration, parce qu'ils vous posent souvent des questions à la limite de vos connaissances et de vos habilités. Cet échange constant entre mes étudiants et moi, et aussi avec mes collègues à Chicago, m'ont permis de progresser dans ma carrière, c'est l'élément principal que je retiens en fin de carrière. L'autre élément, par exemple avec la revue sur les éléments-clés, m'a permis de réaliser jusqu'à quel point mes travaux avaient influencé, non seulement la recherche, mais aussi la pratique en éducation médicale, c'est-à-dire cette interaction constante entre la théorie et la pratique – comment un nourrit l'autre.

D. P. : Et peut-être aussi garder ce message que vous nous avez adressé qui est celui, en tout cas pour le chercheur, de choisir un sillon de recherche et de l'approfondir dans la durée.

G. B. : C'est quelque chose que j'ai appris très tôt dans ma carrière. J'ai eu la chance que le Professeur Jacques Des Marchais de Montréal me mette sur la piste du sillon professionnel, et dans le fond mes sillons principaux ont été le raisonnement clinique et l'évaluation de la prise de décision. Ces deux sillons m'ont permis de garder le cap et surtout de constamment approfondir ma compréhension du raisonnement clinique et la prise de décision.

D. P. : Merci à vous.

Histoire de la plus jeune des spécialités médicales : la néphrologie (3^e partie)

L'une des fonctions de la science clinique est de mettre à l'épreuve la validité des conceptions physiologiques

(Paul Govaerts)

History of the youngest medical specialty :

(Part 3 of 4 parts)

Between the half of the 19th and the half of the 20th centuries, Richard Bright's successors have a profound problem classifying diseases leading to uremia. The advent of immunology around the onset of the 20th century sheds new light on this issue, with the identification of immune-complex and antibody mediated disorders.

It also appears that chronic uremia results in extra-renal complications which includes arterial hypertension. With the development of blood-pressure monitors, it is realised that hypertension may in turn cause kidney damage.

Following the description of rhabdomyolysis –induced renal insufficiency during World War II bombings, acute renal failure is furthermore recognized as a diagnostic entity in its own right.

The most important advance during this period is the emergence of physiology. Using the experimental method advocated by Claude Bernard, scientists nicely show the kidney has a vital role in the milieu intérieur homeostasis. By the way, they formalise the concept of clearance, leading to the establishment of creatinine clearance as the standard measurement of kidney function in clinical practice.

DU DÉMEMBREMENT DE L'URÉMIE À LA NAISSANCE DE LA NÉPHROLOGIE (1960) : COMPRENDRE ET DÉMONTRER

Les successeurs de Richard Bright démembrent laborieusement les maladies responsables de l'urémie chronique puis aigüe. On assiste pendant un siècle à une valse-hésitation émaillée de querelles d'école avant que n'advienne peu avant 1960 la biopsie rénale. Celle-ci bénéficiera bientôt d'une discipline ayant vu le jour au début du XX^{ème} siècle et qui va beaucoup apporter à la connaissance néphrologique en général : l'immunologie.

Il apparait, au cours de la période qui nous occupe, que l'urémie chronique a un retentissement extra-rénal. C'est le cas de l'hypertension artérielle, laquelle peut aussi, réciproquement, être la cause de l'urémie. L'invention du tensiomètre est, on le devine, la clé de ces observations.

Nous verrons ensuite que la notion d'insuffisance rénale aigüe (IRA) prend corps avec la description à Londres de la forme d'IRA déclenchée par l'écrasement musculaire atteignant les victimes du bombardement de la ville en 1941. L'IRA en général accèdera au statut d'entité diagnostique en 1951.

Ce sont cependant moins les cliniciens que les chercheurs qui vont défricher les terres nouvelles des connaissances médicales durant cette période ; après le règne de l'anatomie puis de la chimie, ils inaugurent une nouvelle science : la physiologie. Ils utilisent la méthode expérimentale chère à Claude Bernard. Ils montrent que, dans la remarquable homéostasie du milieu intérieur, le rein détient le rôle-titre, s'agissant tant de l'équilibre de l'eau que de celui des électrolytes. Ils formalisent le concept de clairance qui va devenir l'outil de référence incontournable de la mesure de la fonction rénale.

CLASSER LES NÉPHROPATHIES S'AVÈRE BIEN LABORIEUX

Les successeurs de Richard Bright font le constat d'abord de la réversibilité et de la récurrence de certaines albuminuries, contrastant avec l'évolution irréversible de certaines autres, ensuite de l'existence de deux variétés macroscopiques de pathologies rénales : les « gros reins blancs » et les « petits reins indurés », une observation qui leur suggère que, sous le vocable « mal de Bright » se cachent au moins deux familles de maladie. Tel n'est pas l'avis de l'école allemande qui voit, dans ces variétés cliniques ou morphologiques, les stades évolutifs d'une entité unique (1,2). Les pathologistes allemands n'aident pas vraiment les cliniciens à y voir plus clair, puisque l'anomalie qui prévaut pour eux siège, tantôt dans l'interstitium, tantôt dans les cellules tubulaires (2)... Il faudra l'arrivée de nouvelles techniques de coupe et de coloration pour qu'Edwin Klebs (1834-1913) -dont la bactériologie se souvient par ailleurs avec l'espèce *Klebsiella* -attire enfin l'attention sur les lésions glomérulaires : il utilise, le premier, le terme de « glomérulonéphrite » dans son Traité de 1872 (2). Ce qui n'empêche pas les querelles nosologiques de reprendre à Berlin autour de 1900 avec le respecté Friedrich von Müller (1858-1941) : se fondant à nouveau sur les anomalies tubulo-interstitielles, il introduit le terme de « néphrose » pour décrire les lésions non inflammatoires des tubes qu'il considère comme « dégénératives », et il les oppose aux « néphrites » qui sont pour lui des maladies inflammatoires exsudatives. Cette classification est reprise et complétée en 1914 dans un traité qui devient rapidement le Nouveau Testament de la première moitié du XIX^{ème} siècle « Die Bright'sche Nierenkrankheit. Klinik, Pathologie und Atlas » rédigé par le binôme Franz Volhard (1872-1950) le clinicien, et Theodor Fahr (1877-1945) le pathologiste (figure 1A) ; ils y reproduisent avec beaucoup de talent les trois catégories qu'ils proposent : les néphroses (qui regroupent différentes maladies censées être d'origine dégénérative) ; les néphrites (qui comprennent des lésions focales ou diffuses et qui peuvent avoir un cours aigu ou chronique) ; les néphroscléroses (les lésions portent sur les artérioles ; l'évolution peut en être bénigne ou maligne) (figure 1B) (3). Nous reviendrons sur ces dernières dans la section suivante. Mais la plupart des autorités de l'époque, y compris Volhard et Fahr, continuent à penser que, dans les néphroses, la perte d'albumine est due à une sécrétion tubulaire...

Que fallait-il pour revenir à la vue plus glomérulocentrique prônée par E. Klebs ? D'abord, l'adhésion au concept du physiologiste Carl Ludwig (1816-1895) qui, comme nous verrons plus loin dans ce chapitre, démontrait l'existence d'une filtration de l'eau et des solutés plasmatiques au niveau du glomérule, suivie d'une résorption partielle du filtrat dans les tubules ; ensuite une démonstration expérimentale convaincante. Celle-ci fut l'œuvre d'un physiopathologiste bruxellois, Paul Govaerts (1889-1960) (4). Etudiant, avec ses collaborateurs férus d'anatomie

Figure 1A.

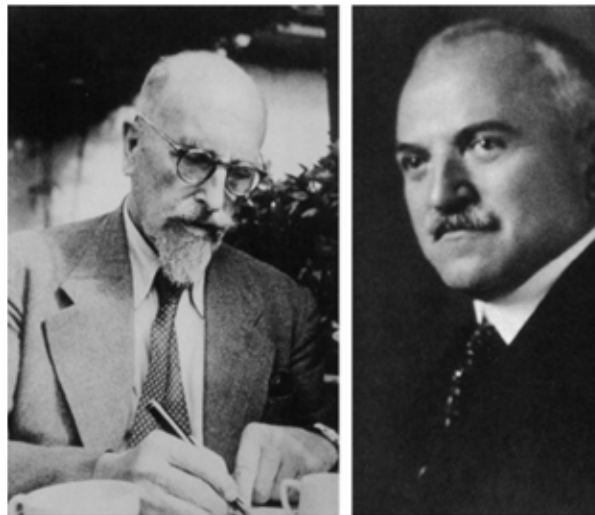


Fig. 1A. Portrait de Franz Volhard (1872-1950), le clinicien et de Theodor Fahr (1877-1945), le pathologiste (3)

Figure 1B.

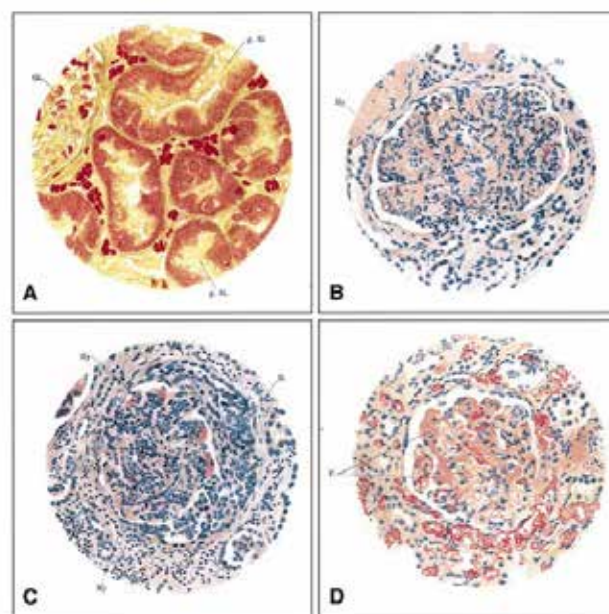


Fig. 1B. Reproductions tirées de la monographie de Volhard F and Fahr T. Die Bright'sche Nierenkrankheit. Klinik, Pathologie und Atlas. J. Springer, Berlin, 1914.

A. Néphrose – B. Glomérulonéphrite intra-capillaire – C. Glomérulonéphrite extra-capillaire – D. Glomérulonéphrite mixte (inflammatoire et dégénérative)

comparée, la constitution des oedèmes dans diverses pathologies, il montre en 1924 (avec l'ingénieur osmomètre qu'il a conçu) que les oedèmes de la néphrose sont dus à l'abaissement de la pression oncotique du sérum, consécutif à une hypoalbuminémie, un mécanisme parfaitement en accord avec les lois élaborées par E.H. Starling dès 1896 (4, 5). Les techniques de microponction mises au point dans les années 60 confirmeront définitivement, chez l'homme, les observations de l'équipe de Govaerts.

A Stanford, l'Ecosais Thomas Addis (1881-1949) reprend à son tour la classification de Volhard et Fahr en la basant sur l'examen du sédiment urinaire (6).

Le terme générique de syndrome néphrotique n'apparaîtra que dans les années 1930 et son démantèlement attendra l'avènement de la biopsie rénale (voir 4^{ème} partie).

L'IMMUNOPATHOLOGIE RÉNALE FAIT SES PREMIERS PAS

Comme son nom l'indique, l'immunopathologie désigne des maladies dont le mécanisme relève de processus immunologiques, c'est-à-dire ayant à voir avec la capacité de notre organisme à distinguer le soi du non-soi.

Alors que la notion d'immunologie en tant que système de protection physiologique remonte à l'Antiquité, l'idée que des maladies, en l'occurrence rénales, puissent être d'origine immunitaire, n'apparaît qu'au XX^{ème} siècle avec la découverte de l'anaphylaxie, de l'allergie puis des maladies auto-immunitaires. Plantons le décor en en revoyant brièvement l'historique.

Les Romains avaient déjà remarqué que des personnes survivant à une épidémie de peste étaient protégées de l'épidémie suivante (ils bénéficiaient de « l'immunitas »). D'où l'idée, née en Chine semble-t-il, de s'exposer délibérément à une maladie (si possible une forme mineure...) afin de s'en trouver ultérieurement « immunisé ». D'où la pratique, en Angleterre, des premières « variolisations » (inoculation de vésicules de variole humaine afin d'être protégé de cette maladie), suivies de la première « vaccination » contre cette même variole (inoculation de vésicules de variole bovine ou vaccine) par A. Jenner, et enfin de la fameuse vaccination (ce terme étant devenu générique) contre la rage par L. Pasteur en 1855 (en utilisant de la moelle d'un lapin rabique).

Trois découvertes s'échelonnant au cours du premier quart du XX^{ème} siècle vont faire la démonstration un peu inattendue du caractère parfois délétère de certaines réactions immunitaires (7). En tâchant d'immuniser des chiens contre des toxines urticantes, Charles Richet (le grand-père de Gabriel) fait une observation inattendue : certains chiens succombent quelques minutes après avoir reçu une deuxième dose, pourtant minime, de la toxine ; cette réaction d'hypersensibilité le surprend tellement qu'il la nomme « anaphylaxie » soit l'antipode de la prophylaxie. Ses travaux lui vaudront le Prix Nobel en 1913. Quelques années plus tard, Clemens von Pirquet (1874-1949),

administre à des enfants du sérum de cheval immunisé contre des bactéries pathogènes. Il constate à son tour que certains réagissent violemment aux injections. Il déduit de ses observations qu'ils se sont sensibilisés contre le sérum de cheval, baptise ce phénomène « maladie sérique » et invente le terme « d'allergie » (allos = autre ; ergos = réaction). D'autres chercheurs trouveront plus tard que la maladie sérique est due à la formation de complexes antigènes – anticorps. Il revient enfin à Julius Donath (1870-1950) et Karl Landsteiner (1868-1943) d'identifier, dans le sérum de patients souffrant d'hémoglobinurie paroxystique nocturne, des hémolysines qui s'avèrent être des anticorps dirigés contre leurs propres globules rouges : c'est la première démonstration de l'existence de maladies auto-immunitaires.

C'est dans cette mouvance que l'immunopathologie rénale fait ses premiers pas. Grâce d'une part à l'observation attentive de patients souffrant de glomérulonéphrite aiguë, et d'autre part, aux enseignements tirés de divers modèles de glomérulonéphrites expérimentales. Dans la glomérulonéphrite post-streptococcique, Thomas Addis avait déjà fait remarquer qu'il s'écoule toujours une à trois semaines entre le début de la scarlatine et l'apparition des premiers signes d'atteinte glomérulaire, alors même que la streptococcie s'est dissipée mais qu'en revanche la réponse immune est à son acmé. D'autres observateurs ajoutent que la glomérulonéphrite ne survient qu'avec certaines souches de streptocoques (qui sont dès lors qualifiées de « néphritogènes »). Deux hypothèses sont avancées pour expliquer l'atteinte rénale : soit une réaction d'hypersensibilité à certaines protéines bactériennes, soit un processus auto-immunitaire dirigé contre des constituants glomérulaires altérés par les streptocoques.

Le modèle expérimental le plus étudié est la néphrite induite par un sérum néphrotoxique, dite de Masugi. Elle est produite, chez le rat, par l'injection du sérum d'un lapin qui a été immunisé contre un extrait de rein de rat. Deux générations de chercheurs s'attèlent à identifier le mécanisme de la phase aiguë puis chronique de cette glomérulonéphrite, avec des protocoles variés et des méthodes de plus en plus ciblées. Parmi celles-ci, le marquage des anticorps circulants par un radio-isotope ainsi que leur identification dans le tissu rénal grâce à l'immunofluorescence (voir 4^{ème} partie) dans les années 1950 seront d'une très grande aide. Ces expériences mettront finalement sur la piste d'une variété rare (mais très intéressante sur le plan physiopathologique) de glomérulonéphrite : celle qui est due à des anticorps dirigés contre la membrane basale des glomérules. Le team emmené par Frank J. Dixon (1920-2008) à San Diego sera, dans ce domaine, le plus fécond. C'est lui qui élucide le mécanisme de la maladie sérique et, dans la foulée, reconnaît la formation de complexes antigènes-anticorps comme étant la cause d'autres maladies demeurées jusque-là mystérieuses, telles que le lupus érythémateux et plusieurs variétés de glomérulonéphrites chroniques. Frank J. Dixon est à juste titre regardé par ses pairs comme le fondateur de l'immunopathologie rénale (7).

L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE EST-ELLE LA CONSÉQUENCE OU LA CAUSE DE L'URÉMIE ?

A l'autopsie de certains patients albuminuriques, Richard Bright avait relevé l'existence d'une hypertrophie cardiaque. Il avait suggéré qu'elle résultait d'une « pression accrue dans la circulation, car le pouls de ses patients est souvent dur » (8, 9). Hypothèse hardie à une époque où il n'existe pas encore de tensiomètre ! Rendons-nous compte que jusqu'à la fin du XIX^{ème} siècle, les seuls moyens de deviner l'existence d'une hypertension artérielle sont en effet, outre la résistance à la compression de l'artère radiale, la constatation d'une cardiomégalie (percussion, position du choc de pointe) et l'observation, au fond d'œil (l'ophtalmoscope avait été inventé en Allemagne en 1860) d'une « rétinite albuminurique », entendez, une rétinopathie hypertensive.

Mais le mécanisme de l'hypertension reste obscur. Penchés sur leurs oculaires, les successeurs de Bright que sont William Gull (1816-1890) et Henry Sutton (1836-1891) sont frappés par l'existence, chez les urémiques ayant un petit rein granuleux d'une hypertrophie des parois artérielles, tant dans le rein que dans d'autres organes. Ce qui les conduit à avancer qu'une « fibrose artério-capillaire généralisée » explique, et l'hypertrophie cardiaque, et la maladie rénale (8).

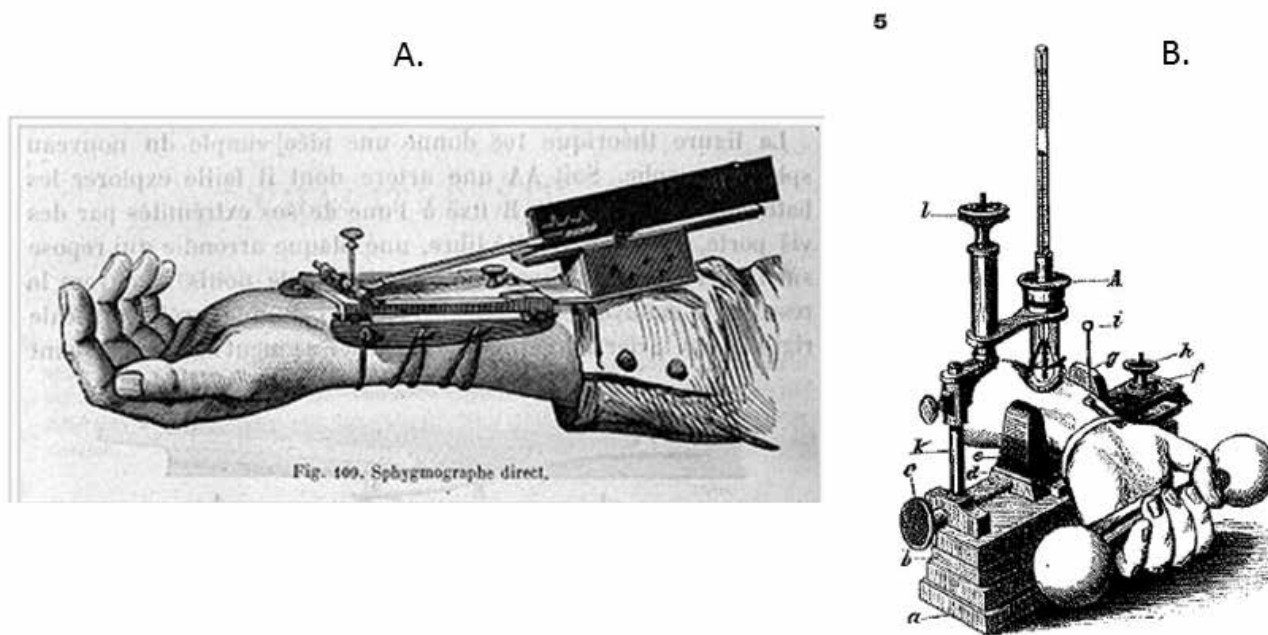
Se fondant sur des modèles animaux, l'Allemand Ludwig Traube (1818-1876) développe une conception plus physiopathologique : pour lui « l'atrophie du parenchyme rénal... agit en réduisant la quantité de liquide... prélevée du système circulatoire par l'excrétion urinaire. Il en résulte

que la pression artérielle doit s'élever », pressentant ainsi le rôle déterminant de l'hypervolémie dans la genèse de certaines hypertensions d'origine rénale (8,9). Une découverte expérimentale et une invention vont alors au tournant du siècle, éclairer d'un jour nouveau les liens unissant lésions rénales et hypertension.

En 1898, R. Tigerstedt montre que l'injection d'un extrait de rein de lapin induit chez d'autres lapins une élévation prolongée de la pression artérielle : il donne à ce principe actif, de nature inconnue, le nom de « rénine ». Ce n'est qu'en 1956 que sera identifiée la structure chimique de son substrat, « l'hypertensine » bientôt rebaptisée angiotensine (8,9).

Quant à l'invention qui conduit l'école de Bright à découvrir l'existence d'une hypertension dite « essentielle », c'est bien sûr celle du tensiomètre. Nous la devons au Bourguignon Etienne-Jules Marey (1830-1904), ingénieur né, contraint par son père à étudier la médecine. Avant lui, Jean Poiseuille (1799-1869) avait eu l'idée de mesurer directement la pression régnant dans le réseau artériel d'animaux d'expérience par un manomètre à mercure et d'autres physiologistes avaient ensuite tenté de la mesurer indirectement au niveau de l'artère radiale (9). E.J. Marey améliore leur dispositif : en mesurant l'amplitude et la durée des pulsations radiales ainsi que la compressibilité de cette artère, il conçoit le premier sphygmographe (fig. 2) en 1863. Le perfectionnement progressif de l'appareil, notamment par le Russe Nikolaï Korotkov (1874-1920) -qui ajoute en 1905 l'utilisation d'un stéthoscope sur l'artère brachiale- permet aux cliniciens de disposer, à l'aube du XX^{ème} siècle, de l'appareil que nous connaissons ainsi que des premières normes de pression artérielle.

Figure 2.



Sphygmographe inventé par E-J Marey (1830-1904) (A) et version améliorée proposée par SS von Basch (1837-1905) en 1881 (B) (8)

Dès 1879, Frederik Mahomed (1849-1884) tire parti des premiers sphymographes pour reprendre l'étude clinico-pathologique d'une série de « brightiques » suivis au Guy's Hospital. Il fait une observation capitale :

« Il n'est pas rare de voir des personnes en bonne santé apparente, sans albumine dans les urines et sans aucun signe de maladie organique, dont la pression est constamment élevée au sphymographe... L'hypertension est une condition circulatoire permanente chez quelques individus et cette anomalie appartient à une diathèse particulière. Je suis convaincu que les signes cliniques et anatomiques de l'hypertension artérielle existent souvent en dehors d'atteintes rénales discrètes quand elles ne sont pas complètement absentes ». (9).

Henry Huchard (1844-1910) à Paris, puis Franz Volhard (1872-1950) à Berlin confirment les données de Mahomed. F. Volhard fait des néphroscléroses, comme on l'a vu, une catégorie spécifique, qu'il subdivise en une forme bénigne et une autre maligne. Il suggère qu'une « élastose des artéioles » de prédisposition génétique et aggravée par l'âge engendre l'hypertension, dont le rein est une des victimes (9).

Ainsi donc, il devient clair, en un bon demi-siècle, qu'une néphropathie chronique conduit souvent à une hypertension artérielle et qu'à l'inverse, une hypertension « essentielle » (peut-être due à une maladie artériolaire) peut elle-même induire des lésions rénales. Bien plus tard, on découvrira que, chez des rats spontanément hypertendus, il existe en fait une anomalie de l'excrétion du sodium qui précède l'hypertension, le rôle du rein dans l'hypertension étant prouvé par la transplantation croisée de reins entre souches hypertendues et normotendues. Et on montrera enfin il y a peu, chez l'homme, la rémission de l'hypertension artérielle essentielle après binéphrectomie et transplantation d'un rein provenant d'un donneur normo-tendu (9), nous ramenant, en fin de compte, à l'idée que l'hypertension artérielle essentielle serait elle aussi d'origine rénale. Comme quoi, il ne faut jamais jurer de rien...

L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE EST PLUS QU'UNE MALADIE RÉNALE

Le terme d'insuffisance rénale chronique (IRC) n'apparaît qu'aux alentours de 1950. Au fond, il ne fait que prendre la succession des « mal de Bright chronique », « urémie » et autres « azotémie »... Mais ce qui a beaucoup changé depuis un demi-siècle, c'est la disponibilité pour le clinicien, nous le verrons à la fin de ce chapitre, d'une mesure précise des taux sanguins d'urée, de créatinine et des électrolytes ainsi que d'une méthode de calcul de la clairance, la clairance de la créatinine devenant l'index de référence de la fonction rénale.

Dès la fin du XIX^{ème} siècle, il apparaît que l'insuffisance rénale chronique entraîne des complications extra-rénales, impliquant que le rein possède aussi une fonction endocrine. À côté de l'hypertension artérielle traitée plus haut, il s'agit du métabolisme phosphocalcique ainsi que de l'érythropoïèse.

Des cliniciens avaient été frappés par le rachitisme atteignant des enfants atteints d'IRC : y avait-il un lien entre IRC et métabolisme phosphocalcique ? En 1905, W.G. Mac Callum (1874-1944) décrit l'hyperplasie des glandes parathyroïdes associée à l'IRC. Trente ans plus tard, Fuller Albright (1900-1969) attribue cette hyperparathyroïdie à la rétention des phosphates allant de pair avec l'IRC. Ce n'est que dans les dernières décennies du siècle passé que l'on s'aperçoit que cette rétention entraîne une hypocalcémie qui, à son tour, stimule la sécrétion de parathormone. Le schéma du mécanisme se complètera avec la mise en évidence du rôle du rein dans la synthèse de la vitamine D (10).

Quant à l'anémie associée à l'IRC, elle avait frappé les anciens qui avaient remarqué la pâleur des urémiques (10). L'érythropoïétine est découverte peu avant 1950. Vingt ans plus tard, la déficience de sa production par le rein en cas d'IRC, et ce, proportionnellement à la gravité de celle-ci, est clairement mise en évidence. La synthèse de l'érythropoïétine permet ensuite d'en faire le traitement parfaitement approprié de l'anémie associée à l'IRC que nous connaissons aujourd'hui (10).

L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÛE ACCÈDE AU STATUT D'ENTITÉ DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic différentiel d'une insuffisance rénale aigüe (IRA) est, pour nos étudiants, un grand classique de l'examen de néphrologie. Leurs examinateurs savent-ils que ce terme ne remonte qu'à 1951 (11) ?

La description de l'IRA est évidemment bien plus ancienne. Qu'on se souvienne de l'expérience de Claude Galien (voir 1^{ère} partie). Au XVIII^{ème} siècle, William Heberden (1710-1801) -qui a par ailleurs laissé son nom aux nodosités des articulations des doigts accompagnant l'arthrose- en avait décrit une forme fatale et une forme réversible. Peu avant son contemporain Richard Bright, John Abercrombie (1780-1828) en avait distingué l'origine supra-vésicale (vessie vide au cathétérisme) et infra-vésicale (vessie pleine) (12). En 1888, le pathologiste Francis Delafield (1841-1915) donne la description princeps de ce que nous appelons aujourd'hui la nécrose tubulaire aigüe (une des formes les plus fréquentes d'IRA, de cause toxique ou ischémique, parfaitement réversible après régénération des cellules nécrosées) :

« Les cellules tubulaires sont gonflées, leur contour devient irrégulier, elles sont infiltrées de granules et finissent par desquamer ; la lumière tubulaire se remplit de débris cellulaires, puis, de nouvelles cellules apparaissent pour remplacer l'épithélium qui a desquamé » (12).

Des descriptions de cas d'IRA de causes variées paraissent durant la première moitié du XX^{ème} siècle : la « néphrite de guerre » observée en 1917 à l'autopsie et « l'anurie fatale faisant suite à une transfusion sanguine » en sont deux exemples (12).

Le concept d'IRA prend véritablement corps en 1941 avec la publication demeurée célèbre de Bywaters dans le *British Medical Journal*, décrivant 4 cas d'IRA suite à

un écrasement musculaire au cours du bombardement de Londres : la rhabdomyolyse (étymologiquement, « destruction de muscles rayés ») sera dès lors reconnue comme cause classique d'IRA par précipitation de la myoglobine dans les tubules rénaux.

Entretemps, comme nous le verrons, les physiologistes comprennent l'hémodynamique glomérulaire. Ils étudient l'effet des substances néphrotoxiques et observent la régénération tubulaire. L'un d'eux, Jean Oliver (1889-1976) publie, en 1951, dans le *Journal of Clinical Investigation*, l'acte de naissance circonstancié (132 pages !) de l'IRA en tant qu'entité clinique : « The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury. Renal ischemic nephrotoxic damage and the ischemic episode » (11). Sur base de cet article, la même année, Homer Smith consacre le terme dans son fameux traité (13).

LA PHYSIOLOGIE RÉNALE SORT DES LIMBES ET ENFANTE DE LA PHYSIOPATHOLOGIE

Après l'anatomie puis la chimie, la nouvelle discipline qui domine le XIX^{ème} siècle s'appelle la physiologie. Son porte-drapeau dans notre domaine, Carl Ludwig, la définit comme la physique et la chimie des êtres vivants, la mission du physiologiste étant de traduire les processus complexes qui régissent le vivant en relations physico-chimiques (14). Le « vitalisme » est définitivement enterré. Replaçons-nous dans le contexte de l'époque.

La théorie de l'évolution avancée par Darwin et la parenté chimique de la composition des êtres vivants conduisent Claude Bernard à concevoir sa théorie du milieu intérieur, selon laquelle les ancêtres de l'homme n'avaient pu quitter l'océan qu'« en le transportant avec eux » : nos cellules baignent en effet dans un liquide dont la composition chimique rappelle l'eau de mer (10) et son maintien dans des limites étroites est, pour Claude Bernard, « la condition d'une vie libre et indépendante ». C'est « sagesse du corps », poursuivra E.H. Starling en démontrant, quantitativement, la constance du milieu intérieur face aux variations tant de l'apport en eau ou en aliments que de l'environnement. En 1939, Walter Cannon synthétisera le concept en le nommant homéostasie (14). Il apparaît alors que le rein y tient un rôle majeur. Homer Smith (1895-1962), le maître à penser de nos prédécesseurs durant la première moitié du XX^{ème} siècle, proclamera dans « Le Poisson et le Philosophe » que le rein est le régulateur suprême du milieu intérieur (13). C'est l'aboutissement d'un siècle de recherche ayant mobilisé comme nous allons le voir les meilleurs médecins, pathologistes, chimistes et physiciens d'Europe et des Etats-Unis. Ils vont d'abord enfin comprendre le processus de formation de l'urine et découvrir ensuite les mécanismes assurant l'homéostasie de l'eau et des électrolytes.

Il revient à l'Allemand Carl Ludwig d'avoir démontré, en 1842, que la production de l'urine commence par une filtration du sang à travers le glomérule. « D'abord, nous dit-il, je n'ai jamais observé de communication

directe entre capillaire glomérulaire et lumière tubulaire ; ensuite je constate, en perfusant des reins ex vivo que le glomérule ne laisse passer ni protéines, ni graisse ». Il postule hardiment que c'est la pression intracapillaire qui doit forcer le passage du liquide plasmatique à travers la membrane glomérulaire, et ce, au prorata de son niveau ainsi que de la résistance de la membrane (figure 3). Il admet d'emblée que la filtration n'explique pas pour autant les modifications notables de composition de l'urine par rapport au plasma. « Il doit exister, poursuit-il, en aval du glomérule, des mouvements de l'eau et des électrolytes mettant en jeu des forces osmotiques » (15). Il a beaucoup de mal à faire accepter, y compris dans sa propre université, sa théorie de la filtration, car elle va à l'encontre de l'idée dominante à l'époque, nous l'avons vu, de la formation de l'urine par sécrétion tubulaire (16).

Figure 3.

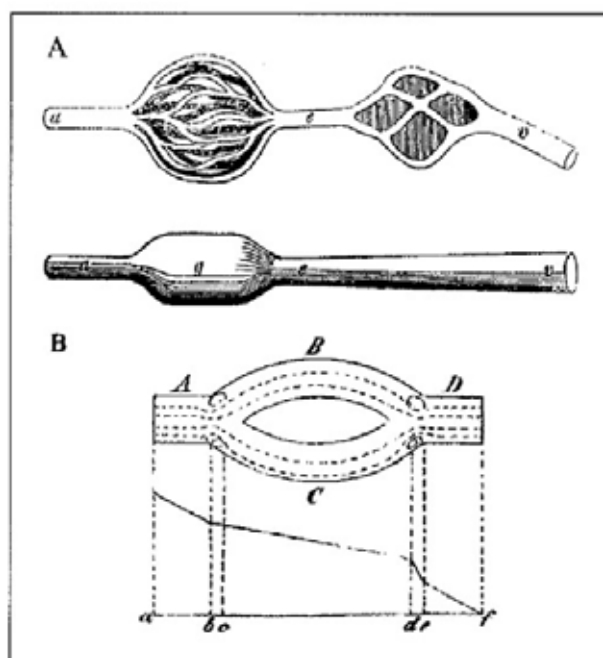


Planche de C. Ludwig représentant un néphron (A) et le profil des pressions intra-capillaires (B) (16)

Représentant fameux d'une autre grande école de physiologie, celle de l'University College London, Ernest H. Starling (1866-1927) va, quelque 50 ans plus tard, cautionner et compléter le mécanisme de la filtration glomérulaire : prenant en compte la pression oncotique (c'est-à-dire la pression osmotique exercée par les protéines dans le plasma) il montre qu'il faut la soustraire de la pression hydraulique chère à C. Ludwig pour obtenir la pression nette d'ultrafiltration (17). Poursuivant les travaux du maître, l'école de C. Ludwig termine le travail en démontrant à l'orée du XX^{ème} siècle, l'existence des 3 composantes intervenant dans l'élaboration de l'urine : filtration, réabsorption et sécrétion (16).

Pendant ce temps en France, c'est l'investigation clinique qui est privilégiée (1). Charles Achard (1860-1944) et Jules Castaigne (1871-1851) estiment qu'« il faut inventer des méthodes d'exploration physiologique permettant d'observer les organes en action, à l'état normal et pathologique ». C'est ainsi qu'ils montrent, en 1900, que, dans l'urémie, l'excrétion de bleu de méthylène, administré par voie sous-cutanée, est retardée (et ce, proportionnellement à la sévérité de l'urémie), alors qu'elle reste normale chez les patients oedémateux et albuminuriques, mais non urémiques.

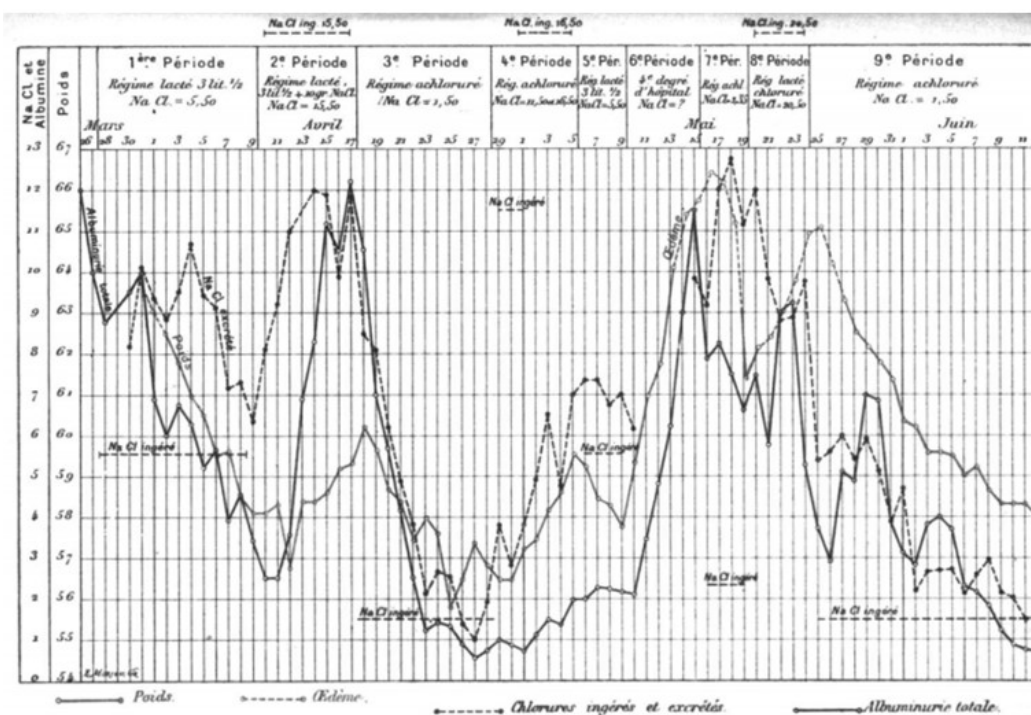
Au même moment, un clinicien berlinois, Hermann Strauss (1866-1944) fait une invention, paraissant presque triviale aujourd'hui, mais qui va ouvrir largement le champ de l'investigation au lit du malade : une aiguille creuse permettant d'obtenir, à loisir, des échantillons de sang veineux... Des études dites de bilan sont désormais possibles. Il suffit de quelques malades soigneusement étudiés pour répondre à une question physiopathologique. A Paris, Fernand Vidal (1862-1929) est immédiatement un adepte de cette méthode. Quelques années après Achard et Castaigne, il montre que, dans la néphrite sévère sans œdème, il y a une rétention d'urée et que le poids ne se modifie pas avec l'apport en sel alors que, dans ce que nous appelons aujourd'hui le syndrome néphrotique, l'apport en sel induit, réversiblement, un gain de poids et une aggravation des oedèmes, sans modification concomitante du taux sanguin d'urée (fig 4). Il en déduit que « la rétention de ce sel dans certains tissus peut y attirer une partie de l'eau de l'organisme et provoquer un œdème », hypothèse qui sera confortée par d'autres, comme nous l'avons vu avec les expériences de P. Govaerts (1).

Outre-Atlantique, l'exploration méthodique du néphron se poursuit avec un succès remarquable, tenant autant à des avancées technologiques qu'à l'ingéniosité des protagonistes. Les méthodes de microponction du glomérule apportent, dans les années '30, une confirmation éclatante de la théorie de formation de l'urine avancée par Ludwig et les siens. La technique dite du flux bloqué (par insertion d'un bouchon d'huile) permet, dès 1930, d'étudier le comportement des cellules tubulaires, segment par segment (fig 5) (14). Cette technique n'informe cependant que sur les transferts intéressant le versant luminal (ou apical) de la cellule tubulaire. Pour étudier simultanément le comportement du versant opposé (basolatéral), l'astucieux zoologiste danois Hans Ussing (1911-2000) invente, dans les années 1950, la « chambre » qui porte désormais son nom (fig 6) (14). Le perfectionnement des techniques de microdissection et de biochimie culmine, en 1960, avec l'identification du premier transporteur tubulaire, la Na-K-ATPase (14). Comme nous le verrons dans la 4^{ème} partie, l'explosion de la génétique va par la suite donner un coup d'accélérateur à la cartographie touffue des pompes et transporteurs du néphron.

C'est pourtant avec les techniques prévalant avant 1960 que sont déjà comprises d'autres fonctions importantes du néphron : le maintien de l'équilibre acido-basique, l'homéostasie de l'eau et l'autorégulation conférée par l'appareil juxtaglomérulaire. Résumons-les.

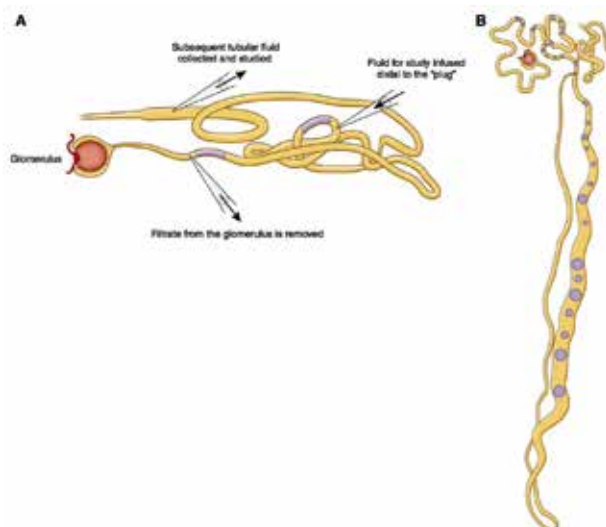
La contribution du rein à l'« équilibre acide-base » (terme créé par le fameux Henderson, celui de l'équation dont il partage la paternité avec Hasselbach) doit beaucoup à deux physiologistes américains. L'un est Robert Pitts (1908-1977) : il est le premier à montrer que l'acidification de l'urine s'opère par la sécrétion tubulaire d'ions hydrogènes et il en explique la régulation (18). L'autre est James-Lawder Gamble (1883-1959). Il crée, chemin faisant, un des jouets favoris du néphrologue confronté à un désordre électrolytique : le Gamblegram, qui applique, graphiquement, la loi de neutralité électrique de toute solution en équilibre.

Figure 4.



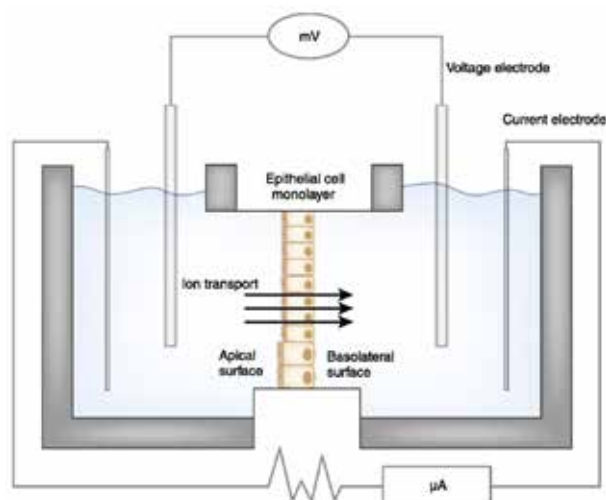
Graphique représentant l'évolution du poids, de l'albuminurie et de la natriurie d'un patient de Vidal atteint de syndrome néphrotique, montrant essentiellement que la restriction sodée (p.ex 1^{ère}, 3^{ème} et 9^{ème} période) induit une perte de poids substantielle, tandis que la réplétion sodée produit l'inverse

Figure 5.



Application de la technique de microponction à flux bloqué à l'étude : (A) du tube proximal d'un néphron de salamandre : une première micropipette prélève le filtrat juste en amont du premier bouchon ; pour étudier le comportement d'un segment tubulaire, on injecte un liquide de composition connue juste en aval d'un autre bouchon et on analyse les modifications intervenues dans le liquide prélevé distalement ; (B) d'un néphron de cobaye : l'insertion de différents bouchons permet d'étudier la composition du liquide tout au long de sa traversée tubulaire (14)

Figure 6.



Chambre inventée par H. Ussing afin de mesurer les transferts ioniques à travers une monocouche de cellules épithéliales. La chambre étant divisée en deux compartiments égaux remplis d'un liquide de composition strictement identique, tout transfert d'ions à travers une membrane polarisée telle qu'un épithélium engendre une différence de potentiel électrique ; celle-ci est mesurée par deux électrodes (« voltage electrode ») et neutralisée par un courant (« current electrode ») dont l'ampleur reflète le transfert net d'ions à travers l'épithélium (14)

Elève de E Starling, Ernest Verney (1894-1967) découvre de son côté le rôle complémentaire des osmorécepteurs carotidiens et de l'hormone antidiurétique dans l'homéostasie de l'eau. Il écrit en 1947 (17) : « *la libération de l'hormone antidiurétique est en permanence contrôlée par la concentration de NaCl qui baigne la carotide. La précision de cet ajustement est remarquable, puisqu'une variation de 1% de la pression osmotique intra-artérielle peut, via cette hormone, modifier de 1000% le débit urinaire afin de maintenir constante la pression osmotique du milieu intérieur* ». Un peu plus tard, Carl Gottschalk (1922-1997) parviendra à ponctionner l'anse de Henle du hamster et à démontrer l'utilité physiologique, jusque-là inconnue, de son anatomie si singulière, à savoir l'établissement, par un système de contre-courant avec les artérolles qui la longent, d'un gradient osmotique corticomédullaire, s'avérant indispensable dans le mécanisme de concentration de l'urine (19).

Quant à l'appareil juxta-glomérulaire, nous en devons la description et la préscience du rôle à un Suisse et un Belge. A défaut de devenir peintre, Karl Zimmermann (1861-1935) opte pour la médecine et se consacre à l'histologie

au sein de l'Institut d'Anatomie de Berne. Après avoir décrit une structure non filtrante du glomérule, le mésangium, il découvre en 1929 « à la jonction de la branche ascendante de l'anse de Henle avec l'artériole afférente, un accroissement considérable du nombre des noyaux épithéliaux d'un seul côté du tube », structure qu'il appelle « macula densa » (20). Professeur d'anatomopathologie à l'université de Gent, l'Ostendais Noëbert Goormaghtigh (1890-1960) complète l'observation de son collègue bernois en décrivant, autour de la macula densa, les cellules du « laci » qui portent aujourd'hui son nom (fig 7) (21). Et surtout, il prédit, avec une remarquable clairvoyance, le rôle physiologique de l'appareil juxta-glomérulaire, suggérant que « les cellules de la macula densa agissent comme un senseur volémique, régulant automatiquement la circulation glomérulaire » : c'est la clé du mécanisme qu'on appellera après lui le feedback tubuloglomérulaire. C'est, comme le dit F. Reubi, un des plus beaux exemples d'un concept physiologique déduit essentiellement d'observations morphologiques (20).

Figure 7.

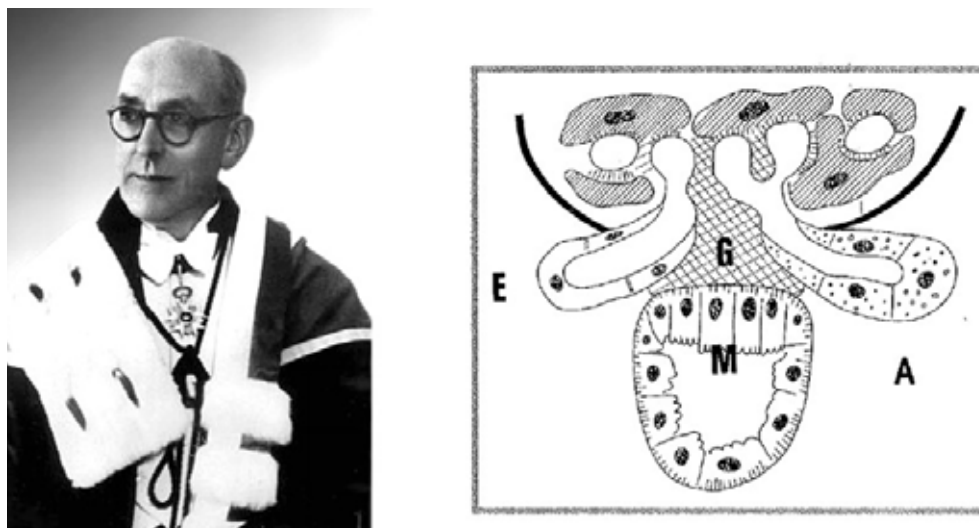


Fig. 7A. Portrait de Norbert Goormaghtigh (1890-1960) en Recteur de l'université de Gent (21)

Fig. 7B. Représentation schématisée de l'appareil juxta-glomérulaire

(A : artériole afférente ; E : artériole efférente ; M : macula densa ; G : cellules de Goormaghtigh (20))

Ultime réflexion : tout le monde peut se tromper, y compris les plus respectés des maîtres en physiologie ! Ainsi, Claude Bernard avait affirmé, en 1855, que la polyurie du diabète était indépendante de la glycosurie (22). Ainsi Homer Smith a nié pendant longtemps les vues de Goormaghtigh sur le rôle de l'appareil juxtaglomérulaire (22) et n'a admis que tardivement, et avec beaucoup de réticence, la réalité de l'existence d'un contre-courant multiplicateur dans l'anse de Henle (23)...

LES OUTILS DIAGNOSTIQUES SE PERFECTIONNENT

Dans la foulée des pionniers de la microscopie urinaire et des créateurs de la physiologie rénale, cette période voit se perfectionner les outils de base de la clinique des maladies rénales : l'analyse de l'urine et du sang.

Inauguré par Pierre Rayet et formalisé dès 1844 par Golding Bird, l'examen du sédiment urinaire gagne en précision grâce à la fois à des optiques autorisant un plus fort grossissement, à l'utilisation de la centrifugation et à l'application de colorants spécifiques. L'Anglais Lionel Beale (1829-1906) décrit des cylindres graisseux dans l'urine de patients ayant une protéinurie sévère (fig 8) ; il rédige surtout, en 1869, un traité qui actualise celui de G Bird (24). De nombreux autres ouvrages sur le sujet sont encore publiés à la fin du XIX^{ème} siècle. Une contribution majeure de la première moitié du XX^{ème} siècle revient à Thomas Addis, dont le nom a déjà été cité. Il a le mérite de quantifier les éléments figurés du sédiment dans une collecte de 12h, le fameux « compte d'Addis », qui fera florès. Il le corrèle au type de néphropathie ainsi qu'au stade évolutif de celle-ci (fig 9) car, écrit-il en 1925 « ... grâce au comptage des éléments figurés de l'urine de jour en jour, de mois en mois et d'année en année, nous pouvons désormais construire un tableau de la genèse, de l'acmé et de l'évolution des lésions rénales » (24).

Figure 8.



Planche tirée du traité de Lionel Beale « *Kidney Disease, Urinary Deposits and Calculous Disorders* » (1869) montrant des cylindres graisseux et des gouttelettes lipidiques (3)

Figure 9.

	MILLIONS RED CELLS	MILLIONS LEUKOCYTES	MILLIONS CASTS	MILLIGRAMS ALBUMEN
INITIAL	100	100	1	100
	80	80	2	200
	60	60	3	300
	40	40	4	400
ACTIVE HEMORRHAGIC	100	100	4	3000
	80	80	3	2000
	60	60	2	1000
	40	40	1	500
LATENT	100	100	4	3000
	80	80	3	2000
	60	60	2	1000
	40	40	1	500
TERMINAL	100	100	4	3000
	80	80	3	2000
	60	60	2	1000
	40	40	1	500
DEGENERATIVE	100	100	4	3000
	80	80	3	2000
	60	60	2	1000
	40	40	1	500
ARTERIOSCLEROTIC	100	100	4	3000
	80	80	3	2000
	60	60	2	1000
	40	40	1	500
	MILLIONS RED CELLS	MILLIONS LEUKOCYTES	MILLIONS CASTS	MILLIGRAMS ALBUMEN

Tableau extrait de l'article de Thomas Addis « A clinical classification of Bright's disease », montrant le compte des éléments figurés et l'ampleur de l'albuminurie en fonction du type et du stade évolutif des néphropathies (6)

Quant à l'étude de la fonction rénale, l'apport des physiologistes américains est déterminant. La difficulté d'évaluer avec précision le rôle du rein dans l'épuration de différentes substances en se basant sur leur concentration dans le sang et dans l'urine est à la base de la réflexion les conduisant à proposer le concept de clearance (francisé en clairance) : on peut la définir, au sens large, comme le volume de sang totalement épuré d'une substance en un temps donné. Comme on le voit souvent dans l'histoire des sciences, un concept novateur ne s'improvise pas : il capitalise sur une masse critique de données, il tire parti d'un progrès technologique et il est finalement cristallisé par un esprit clairvoyant et visionnaire. C'est le cas de l'utilisation de la clairance en néphrologie.

L'essence du concept revient sans doute à un élève de C. Ludwig, Adolf Fick (1829-1901), docteur en médecine et en mathématique. Le « principe » attaché à son nom établit la relation entre le flux et le gradient de concentration d'une espèce chimique diluée. C'est ainsi qu'il propose, dès 1870, de calculer le débit cardiaque en rapportant la consommation d'oxygène à la différence artérioveineuse

en oxygène (16). Un demi-siècle plus tard, l'Américain Donald Van Slyke (1883-1971) applique la notion de clairance à la filtration glomérulaire. Dans le même temps, il aura, avec son collègue John P. Peters (1887-1955) considérablement amélioré les techniques d'analyse de l'urée, de la créatinine et des électrolytes (25). John Peters introduit notamment, en clinique, le photomètre à flamme qui mesure désormais en quelques minutes et avec une grande précision la concentration de sodium et de potassium. L'école danoise propose d'utiliser la clairance de la créatinine endogène comme mesure du taux de filtration glomérulaire. Homer W. Smith sélectionne ensuite l'inuline, substance exogène, comme l'index le plus précis de la filtration glomérulaire, car l'inuline est exclusivement filtrée, sans être ni sécrétée par le tubule comme l'est la créatinine ni résorbée. Il introduira aussi la clairance de l'acide para-aminohippurique (PAH) comme marqueur du débit sanguin rénal. H. W. Smith restera en tout cas dans l'histoire de la néphrologie comme le grand zéléateur du concept de clairance. Et chacun sait que malgré sa relative imperfection la clairance de la créatinine est devenue la référence universelle des cliniciens pour l'évaluation du débit de filtration glomérulaire (ou GFR en français) (13).

A la fin du XIX^{ème} siècle une tout autre découverte va marquer d'une pierre blanche l'histoire de la médecine et compléter du même coup l'arsenal diagnostique de l'uro-néphrologie : les rayons X. C'est à Berlin, à la suite de Wilhelm Röntgen, que sont mis au point, vers 1920, les premiers produits de contraste qui permettront de visualiser le rein et les voies urinaires (26). C'est l'observation d'un rehaussement de l'image radiologique de l'appareil urinaire chez des patients recevant de la pyridine iodée à titre de médicament anti-syphilitique qui met sur la piste de l'utilisation de produits de contraste iodés. Le premier à être commercialisé (par la firme Schering) s'appellera « l'Uro-Sélectan » (26). Une autre avancée technologique dans le domaine de l'imagerie est la construction, dès les années 1920, des premiers ordinateurs : ils ouvriront la voie à la tomographie informatisée du rein. Viendra ensuite après la deuxième guerre, l'exploitation des ultrasons, complétée par le recours à l'effet Doppler, avec toutes les applications médicales que nous connaissons aujourd'hui.

En somme, avec le comptage des éléments figurés de l'urine, le dosage aisé des électrolytes sanguins, la clairance de la créatinine et le développement de l'imagerie de l'appareil urinaire, les praticiens rejoignant en 1960 les fondateurs de notre spécialité ont désormais à leur disposition des outils cliniques venant de gagner considérablement en précision.

REMERCIEMENTS

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

RÉFÉRENCES

1. Richet G. Edema and uremia from 1827 to 1905: the first faltering steps of renal pathophysiology. *Kidney Int* 1993;43:1385-1396.
2. Cameron JS, Hicks J. The origins and development of the concept of a "nephrotic syndrome". *Am J Nephrol* 2002;22:240-247.
3. Fogazzi GB, Ritz E. Novel classification of glomerulonephritis in the monograph of Franz Volhard and Theodor Fahr. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2965-2967.
4. Toussaint C. Contribution of Paul Govaerts (1889-1960) to the understanding of oedema and proteinuria. The essential role of physiological knowledge in clinical medicine. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1391-1395.
5. Lambert P.P. L'albuminurie: tube ou glomérule? *Néphrologie d'Hier et d'Aujourd'hui* 1994;2:3-6.
6. Peitzman SJ. Thomas Addis (1881-1949): mixing patients, rats, and politics. *Kidney Int* 1990;37:833-840.
7. Glasscock RJ. The emergence of the discipline of renal immunopathology. *Am J Nephrol* 2002;22:248-253.
8. Harlos J, Heidland A. Hypertension as cause and consequence of renal disease in the 19th century. *Am J Nephrol* 1994;14:436-442.
9. de Wardener H.E. Hypertension artérielle et artérioles rénales de Bright à aujourd'hui. *Néphrologie d'Hier et d'Aujourd'hui* 1994;4:15-21.
10. George CR. Development of the idea of chronic renal failure. *Am J Nephrol* 2002;22:231-239.
11. Oliver J, MacDowell M, Tracy A. The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury; renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode. *J Clin Invest* 1951;30:1307-1439.
12. Eknayan G. Emergence of the concept of acute renal failure. *Am J Nephrol* 2002;22:225-230.
13. Gottschalk CW. Homer William Smith: a remembrance. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1984-1987.
14. Hoenig MP, Zeidel ML. Homeostasis, the milieu intérieur, and the wisdom of the nephron. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1272-1281.
15. Hierholzer K. Carl Ludwig, Jacob Henle, Hermann Helmholtz, Emil DuBois-Reymond and the scientific development of nephrology in Germany. *Am J Nephrol* 1994;14:344-354.
16. Hierholzer K, Ullrich KJ. History of renal physiology in Germany during the 19th century. *Am J Nephrol* 1999;19:243-256.
17. Fine LG. British contributions to renal physiology: of dynasties and diuresis. *Am J Nephrol* 1999;19:257-265.
18. Giebisch G. The scientific achievements of R.F. Pitts and V. du Vigneaud. *Am J Nephrol* 2002;22:186-191.
19. Cameron JS. Carl Gottschalk - physiologist, bibliophile and historian of nephrology. *Am J Nephrol* 1999;19:235-242.
20. Reubi F. Karl Wilhelm Zimmerman (1861-1935). Le mésangium et l'appareil juxta-glomérulaire. *Néphrologie d'Hier et d'Aujourd'hui* 1994;4:4-8.
21. Eknayan G, Rubens R, Lameire N. The juxtaglomerular apparatus of Norbert Goormaghtigh--a critical appraisal. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3876-3881.
22. Richet GC. Osmotic diuresis before Homer W. Smith: a winding path to renal physiology. *Kidney Int* 1994;45:1241-1252.
23. Gottschalk CW. History of the urinary concentrating mechanism. *Kidney Int* 1987;31:507-511.
24. Fogazzi GB, Cameron JS. Urinary microscopy from the seventeenth century to the present day. *Kidney Int* 1996;50:1058-1068.
25. Epstein FH. John P. Peters and nephrology. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1113-1119.
26. Hierholzer K, Hierholzer J. The discovery of renal contrast media in Berlin. *Am J Nephrol* 2002;22:295-299.

Hippocrate et les cinq sens

Pourquoi, si l'on sait peu sur lui, est-il si connu, en dehors du serment d'Hippocrate, et considéré comme le père de la médecine ? Une œuvre immense, la collection Hippocratique lui est attribuée. Et surtout, c'est le fondateur de la médecine rationnelle, de la médecine clinique.

Sa vie est mal connue (1). Né à Cos (petite île au large de la Turquie, partie de la confédération athénienne) en 460 avant Jésus-Christ, d'une famille illustre ; il est descendant (le 19^e) d'Asclépios (Esculape), dieu de la médecine. Petit fils et fils de médecin, il passera la première partie de sa vie à Cos où son sens clinique sera déjà la source d'une grande notoriété. Ensuite, pendant près d'un demi-siècle, il sera – comme beaucoup de ses confrères – médecin itinérant en Thessalie (Grèce) avec ses deux fils médecins, Thessalos et Draco, laissant son école médicale à Polybe, son gendre et disciple. Il mourra assez âgé en 377. Contemporain de Socrate et de Périclès, il fera l'objet de dialogues de Platon (Protagoras-Phèdre).

Le Corpus Hippocratique c'est-à-dire l'ensemble de livres qui lui sont attribués comprend 60 volumes. En fait, la majeure partie est contemporaine d'Hippocrate et liée à l'école de Cos (par exemple : Traités chirurgicaux – Epidémies – Humains – Airs, lieux, eaux – Aphorisme). Une partie a été écrite par d'autres, comme Polybe. Une partie vient de l'école concurrente de celle de Cos, l'école de Cnide plus centrée sur la maladie que sur le malade. Littré – l'auteur du dictionnaire, médecin de formation – a traduit le corpus hippocratique en français au 19^e siècle, ce qui lui prendra une vingtaine d'années. Certains extraits ont été publiés sous forme de petits livres (2,3).

L'œuvre d'Hippocrate est considérée comme la déclaration d'indépendance de la médecine, qui de magique et sacrée, deviendra rationnelle. L'épilepsie, bien décrite par Hippocrate était appelée «maladie sacrée» titre d'un de ses traités. Il écrit : «elle ne me paraît nullement plus divine que les autres maladies, ni plus sacrée, mais de même que les autres maladies ont une origine naturelle à partir de laquelle elles naissent, cette maladie a une origine naturelle et une cause déclenchante».

Hippocrate décrira de nombreuses maladies : les hémorroïdes qui font l'objet d'un traité, la pneumonie et l'empyème, l'ascite, l'ostéomyélite, etc... La majorité des maladies traitées était d'origine infectieuse. Venait ensuite la traumatologie. Non seulement son œuvre clinique est

immense, mais il peut être considéré comme le fondateur de la climatologie, de la géographie médicale (Traité : «Airs, Eaux, Lieux»), décrivant l'influence du climat sur la santé.

Si Hippocrate a pu distiller son expérience dans ses traités, c'est entre-autre parce qu'il a créé le dossier médical : il avait imposé à ses disciples de prendre des notes et un assistant consignait tout ce qu'il disait sur des tablettes. L'ensemble de ces «fiches», de ces cas cliniques a fourni la base de sa réflexion, de ses écrits.

Hippocrate, a été le premier à utiliser les 5 sens comme base de sa réflexion. «Rechercher ce qui peut se voir, se toucher, s'entendre ; ce en flairant, en goûtant et en appliquant l'intelligence». Hippocrate sentait l'odeur spécifique du mélaena, goûtant les différentes sécrétions du corps malade comme l'urine. Il a décrit le «faciès hippocratique, annonciateur de la mort, l'hippocratisme digital qu'il a relié aux maladies pulmonaires. Il a pratiqué l'auscultation immédiate, c'est-à-dire en collant l'oreille contre la poitrine du malade, décrivant le crissement de cuir du frottement pleural, la succussion de l'épanchement pleural. La palpation était utilisée : le doigt laissant une trace dans l'œdème des membres inférieurs – le toucher vaginal. La présence de gonflement dans l'hypochondre droit était de mauvais pronostic quand il était dur et douloureux au toucher.

«Ce qui échappe au regard des yeux, tout cela est vaincu par le regard de l'intelligence». C'est ainsi qu'il a conceptualisé sa pratique et considéré la santé comme un équilibre entre les 4 humeurs, les 4 qualités élémentaires (chaud – froid – sec – humide) et les 4 saisons. «Le corps de l'homme renferme du sang, du phlegme, de la bile jaune et de la bile noire. Voilà ce qui constitue la nature du corps ; voilà ce qui est cause de la maladie ou de la santé». Outre ces causes internes, les maladies pouvaient venir de l'extérieur (air, climat) ou d'une erreur de régime.

Le pronostic est très important. «Le médecin doit dire ce qui a été, reconnaître ce qui est et annoncer ce qui sera». Ce qui fait songer à la déclaration d'un marabout africain à un chirurgien français. «Ce que tes malades veulent savoir, ce n'est pas tant ce dont ils souffrent, ils veulent que tu leur dises ce qu'ils vont devenir». Ce qui explique l'importance du faciès hippocratique, du fait que «rendre du sang par le haut est mauvais» ou que «si les doigts et

les ongles deviennent livides, il faut s'attendre à une mort imminente»...etc...

Une partie connue et importante de ses écrits est constituée des aphorismes, au nombre de 412. Le n°1 est : «La vie est courte, l'art est long, l'occasion fugitive, l'expérience trompeuse, le jugement difficile». Primum non nocere. Il faut «délivrer complètement les malades de leurs souffrances ou émousser la violence des maladies et ne pas traiter les malades qui sont vaincus par la maladie». Déjà, il récusait l'acharnement thérapeutique !

La thérapeutique vise à rétablir les équilibres entre les humeurs. Les régimes qui font l'objet d'un traité sont assez détaillés. Les médecins grecs ont bien compris le double rôle de l'alimentation décrit dans le traité «Du régime», à la fois source d'énergie pour l'activité et matière pour reconstituer les pertes ou édifier la masse corporelle. La thérapeutique médicamenteuse est limitée aux plantes et à la parole : «certaines herbes ne sont efficaces qu'avec certaines paroles». Les traitements évacuateurs permettent d'éliminer des éléments en excès : la saignée pour l'excès de sang – les ponctions pour évacuer l'empyème ou l'ascite.

Et le serment d'Hippocrate ? Certes, il a des aspects surannés. En fait, il concerne surtout le respect du patient. Il a été reformulé, modernisé, explicitant cet aspect : « Le nouveau serment d'Hippocrate » ou les quarante aphorismes du médecin (4). Ce petit livre a pour sous-titre : Le théâtre à la rencontre de la médecine. Des ateliers ont réuni un service d'oncologie à Montpellier et un théâtre pour développer le sens de l'écoute, l'empathie. Quelques exemples : Le corps d'un être vivant n'appartient pas à une manipulation de la médecine - il appartient au médecin d'affiner sa qualité d'écoute pour éclairer sa présence au malade – le charisme du médecin est un talent qui s'éveille et se développe – l'annonce ne se réduit pas aux maux qu'elle annonce.

Retrouver Hippocrate, c'est retrouver son approche à savoir respecter le patient (et donc le serment) et utiliser ses sens.

Que sont devenus les 5 sens ? Après Hippocrate et Galien, leur importance a décliné pour faire place progressivement à la médecine médiévale surtout chargée d'entretenir une médecine spéculative faisant autorité. Ils réapparaîtront au 17^e siècle avec l'apparition de l'empirisme en philosophie. LOCKE dans son livre «Essai sur l'entendement humain» (1690) déclare que la connaissance procède des sens avant de procéder de la pensée. CONDILLAC, au 18^e siècle dans son «Traité des sensations» (1754) imagine une statue qui va progressivement s'humaniser en découvrant progressivement les sens en commençant par l'odorat. Au 19^e siècle réapparaîtront les sens cliniques en médecine avec la percussion (Auenbrugger), l'auscultation (Laennec). Charcot sera un des maîtres de l'inspection, comme Osler.

Que nous reste-t-il des 5 sens ? À part les mauvaises odeurs par manque d'hygiène du patient qui nous font fuir, et celle du melaena, qui reconnaît encore l'odeur du pyocyanique (fleur de seringia) ou le foetor hepaticus ? Et pourtant, l'olfaction est le premier sens à paraître chez l'embryon. L'odorat comprend des récepteurs spécifiques au niveau du tube digestif et 3% de nos gènes le concerne. L'olfaction médicale diagnostique est présente chez le chien capable de détecter, à l'odeur, certains cancers chez l'homme associés à des métabolites spécifiques exhalés, mieux encore : le rat géant de Gambie détecte mieux les BK d'un crachat qu'un technicien. Le goût, dont Brillat-Savarin a écrit une physiologie, dont Michel Serres fait une caractéristique de l'homo sapiens (qui réagit à la rapidité, qui a du goût) est présent dans plus de 20 récepteurs phytochimiques des cellules endocrines du tube digestif. La vue, dont l'importance est si bien illustrée par Charcot qui posait des diagnostics rien qu'en regardant le patient marcher, ou par Osler qui s'asseyait à côté du malade pour l'observer, peut nous permettre encore, du regard, déceler l'urgence d'une situation, suspecter une cirrhose alcoolique. L'ouïe, c'est surtout l'écoute du patient, premier pas de l'anamnèse. Le toucher reste important : l'estimation de la température (ou froideur des extrémités) – le pouls – la percussion – la palpation qui permet par exemple de détecter des signes péritonéaux, signe d'urgence – de sentir un bord hépatique dur, pouvant signer un foie cirrhotique qui peut échapper à l'échographie. Une évaluation moderne de l'usage des 5 sens (EBM) a été réalisée (5).

Hippocrate est donc non seulement un fondateur de la médecine, mais un modèle de praticien ; intéressé par le sens, raisonnant à partir de ces données, intéressé par la nutrition et les répercussions de l'environnement sur la santé, respectueux du patient. Il reste donc très «moderne».

BIBLIOGRAPHIE

1. F. Jouana. Hippocrate. 2^e édition, Les Belles Lettres, 2017.
2. Hippocrate. L'art de la médecine. Flammarion, 1999
3. Hippocrate. La consultation. Hermann, 1986
4. M. Ychou, S. Ouaknine. Le nouveau serment d'Hippocrate. Le Manuscrit, 2017.
5. McGee. Evidence-based physical diagnosis. Saunders, 2001.

« *La médecine est un art au carrefour de plusieurs sciences.* »
(Canguilhem)

Il y a un an, il souffrait d'une insuffisance de la valve mitrale altérant sa qualité de vie. Son père était décédé au Maroc à 50 ans d'une affection similaire. Il a bénéficié d'une plastie valvulaire réalisée sans ouverture du thorax grâce à un robot chirurgical. Il a quitté la clinique cinq jours plus tard, et a été autorisé à reprendre son vélo la semaine suivante. Il vient chercher un document l'autorisant à reprendre le travail. Une fraction de temps, je reconstitue la chaîne d'ingénieurs, de pharmacologues, de biologistes, d'infirmiers, de kinés, de techniciens de logistique des salles d'opération, et les équipes de médecins qui non seulement l'ont pris en charge lui, mais ont conçu et perfectionné la technique dont aujourd'hui il bénéficie. De tout ceci, il n'a pas la moindre idée, il est rentré en clinique essoufflé, il est sorti et refait du vélo, cela suffit à son bonheur. La modestie d'une technique de pointe qui sait se faire transparente est sa vraie grandeur.

Lu dans:

Georges Canguilhem. Le normal et le pathologique. PUF. Quadrige. 1966. 290 p. Extrait p.7



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



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

INDICATIONS PRATIQUES

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Les manuscrits doivent être transmis
par email à la rédaction :

isabelle.istasse@uclouvain.be



Louvain Médical is the monthly medical 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.

Example :

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: Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.
Citing chapters: Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

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

COPYRIGHT

The author is responsible for indicating and citing all sources.

The author is responsible for using scientifically-recognized sources.

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

PROTECTING PATIENT PRIVACY

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

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

CONFLICTS OF INTEREST

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

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Manuscripts must be submitted by email to the editing team :

isabelle.istasse@uclouvain.be