

AVRIL 2019

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



**Louvain
médical**

Diabète de type 1 : étiopathogénie

Amputation du membre supérieur : prothèse

Observations cliniques

Ama Contacts 110

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

D. VANPEE

► Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

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

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

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

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

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

ÉDITION

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

Président du Conseil
d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint

Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef

Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB

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

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

Louvain Médical est la revue de la Faculté de médecine et
médecine dentaire de l'UCLouvain (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

AVRIL 2019

DIABÉTOLOGIE – RECHERCHE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

Diabète de type 1 : une maladie auto-immune, vraiment ?

Caroline Daems, Juliette Vanderroost, Philippe A. Lysy..... 185

MÉDECINE PHYSIQUE ET RÉADAPTATION

L'appareillage de l'amputé du membre supérieur

Julie Jacques, Ellen Verbraeken, Jean-Marie Vanmarsenille 193

OBSERVATIONS CLINIQUES

Dermatologie

Un syndrome de Nicolau post-injection de glucocorticoïdes

Stéphanie Bouvy, Sophie Fossoul..... 199

Cardiologie

Bloc auriculo-ventriculaire complet de cause exceptionnelle

Justine Vereeke, Christophe Scavée..... 203

Urgences

Intoxication au méthanol

Mouhamadou Habib Diagne, Evariste Keyanina Nyumbandogo, Pol Vincent,
Xavier Muschart 207

Néonatalogie

Appendicite néonatale perforée : prise en charge conservatrice

Geoffrey Jacqmin, Jean-Philippe Stalens, Jean-Luc Dutrieux, Philippe Malvaux 213

SOMMAIRE

AVRIL 2019

Rhumatologie

Artérite giganto-cellulaire : discussion clinique, paraclinique et thérapeutique

Omar El-Mourad, Fabien Roodhans, Valérie Huyge, Bruno Guetcho 220

Maladie de Still de l'adulte : cause rare de fièvre prolongée

Omar El-Mourad, Fabien Roodhans, Valérie Huyge 226

Maladies infectieuses

Pneumopathies à Legionella Pneumophila

Quentin Simon 233

Diagnostic et prise en charge d'un cas de neurocysticercose en Belgique

Mike Salavracos 239

AMA CONTACTS 246

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

CONGRES



MEDECINE GENERALE

SAVE
THE
DATE

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

JEUDI 23 MAI 2019

de 09H00 à 17H00

CARDIOVASCULAIRE

- ✓ HTA essentielle
- ✓ Anticoagulants oraux directs, comment choisir ? (Ch. Scavee)
- ✓ L'épreuve d'effort en cardiologie : pour qui, pourquoi, comment ? (A. Pasquet)

GASTROENTÉROLOGIE

- ✓ Indications et techniques nouvelles de polypectomie colorectale (H. Piessevaux)
- ✓ Quiz proctologie pratique (M-A. Denis & A. Kartheuser)

WALKING DINER

MAISONS DE REPOS ET DE SOINS (SESSION ÉTHIQUE) (D. Lamy)

- ✓ Maisons de repos et Maisons de repos et de soins, des soins de tout repos

ONCOHÉMATOLOGIE

- ✓ MGUS (J. Depaus)
- ✓ Effets secondaires des thérapies ciblées (A. De Cuyper)
- ✓ Immunothérapie : succès et perspectives (J-F. Baurain)



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

VENDREDI 24 MAI 2019

de 09H00 à 17H00

GYNÉCOLOGIE

- ✓ Endométriose : quand y penser ? (J-L. Squifflet)
- ✓ Nouveautés en contraception (P. Jadoul)
- ✓ Fécondation in vitro : ce que le généraliste doit savoir (Ch. Wyns)

LA MAIN (O. Barbier & X. Libouton)

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

WALKING DINER

SOINS PALLIATIFS (SESSION ÉTHIQUE) (D. Lamy)

- ✓ Soins palliatifs en Maisons de repos et de soins

DERMATOLOGIE

- ✓ Diagnostic du mélanome par le médecin généraliste (I. Tromme)
- ✓ Miroir, mon beau miroir qui est le (la) plus beau (belle) ? : pathologies dermatologiques de la face (D. Tennstedt)

SAMEDI 25 MAI 2019

de 09H00 à 12H30

ACTUALITÉS DIAGNOSTIQUES

- ✓ Diagnostic des allergies en médecine générale (Ch. Pilette)
- ✓ Transaminases, comment les interpréter ? (P. Starkel)
- ✓ Anomalies des globules blancs (M. Lambert)

PSYCHIATRIE

- ✓ Dépression (E. Constant)
- ✓ Signes précoces de l'autisme (A. Wintgens)

DIABETE DE TYPE 1 : UNE MALADIE AUTO-IMMUNE, VRAIMENT ?

Caroline Daems, Juliette Vanderroost, Philippe A. Lysy

Louvain Med 2019; 138 (4): 185-192

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie caractérisée par un déficit de sécrétion d'insuline, induisant des hyperglycémies chroniques, et consécutif à la destruction auto-immune des cellules β pancréatiques productrices d'insuline. Cette destruction est principalement médiée par les lymphocytes T helper CD4⁺ et les lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ qui induisent la mort cellulaire, ou apoptose, des cellules β . Depuis peu, certains chercheurs remettent en cause l'aspect purement auto-immun de la maladie. En effet, l'insulite n'est pas systématique dans les prélèvements pancréatiques analysés, et les thérapies immunitaires visant la suppression de l'auto-immunité et la restauration de la tolérance immunitaire n'ont pas le succès escompté. Il devient par ailleurs incontestable que l'inflammation joue un rôle essentiel dans l'apparition et le développement du DT1. Effectivement, les cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , IFN- γ , et TNF- α jouent un rôle prépondérant dans le DT1 en activant des cascades inflammatoires et le stress du réticulum endoplasmique au sein des cellules β , ce qui mène finalement à l'apoptose cellulaire. Il est important de garder à l'esprit que la véritable cause de la maladie, auto-immunité ou inflammation, reste encore à ce jour inconnue. Dans cette revue, nous révisons les différents aspects de la physiopathologie du DT1, qu'ils soient auto-immuns ou inflammatoires.

L'APPAREILLAGE DE L'AMPUTÉ DU MEMBRE SUPÉRIEUR

Julie Jacques, Ellen Verbraeken, Jean-Marie Vanmarsenille

Louvain Med 2019; 138 (4): 193-198

Plus que pour toute autre amputation, l'appareillage du membre supérieur nécessite la mise en place d'un projet. Établi entre l'équipe pluridisciplinaire et le patient, ce projet doit répondre aux souhaits esthétiques et fonctionnels de ce dernier.

L'appareillage du membre inférieur, même s'il présente d'autres difficultés, vise essentiellement à recouvrer la marche. La fonction du membre supérieur est plus complexe. Il nous incombe alors de redoubler d'attention pour éviter l'abandon précoce de la prothèse.

UN SYNDROME DE NICOLAU POST-INJECTION DE GLUCOCORTICOÏDES

Stéphanie Bouvy, Sophie Fossoul

Louvain Med 2019; 138 (4): 199-202

Cet article a pour objectif de présenter une complication iatrogénique rare survenant dans le décours d'une injection médicamenteuse relativement courante en médecine. Il rapporte un « syndrome de Nicolau » post-injection de glucocorticoïdes, syndrome se manifestant par une dermatite livédoïde douloureuse et pouvant entraîner de sérieuses complications. Cet article veut avant tout souligner l'importance de la prévention de ce syndrome, basée sur les recommandations techniques relatives aux injections et sur les indications correctes d'utilisation des glucocorticoïdes. Il rappelle également la nécessité de poser le diagnostic à temps pour traiter ce syndrome le plus adéquatement possible.

BLOC AURICULO-VENTRICULAIRE COMPLET DE CAUSE EXCEPTIONNELLE

Justine Vereeke, Christophe Scavée

Louvain Med 2019; 138 (4): 203-206

L'apparition de troubles de conduction auriculo-ventriculaire nécessite des examens complémentaires afin de préciser l'étiologie. Le diagnostic différentiel comprend des pathologies infectieuses, infiltratives et néoplasiques. Parmi celles-ci, le lymphome cardiaque primitif est une entité rare dont le diagnostic est souvent tardif. Avec un traitement adéquat, une réponse tumorale complète avec résolution des troubles de conduction peut être obtenue.

INTOXICATION AU MÉTHANOL

Mouhamadou Habib Diagne, Evariste Keyanina Nyumbandogo, Pol Vincent, Xavier Muschart

Louvain Med 2019; 138 (4): 207-212

Nous vous présentons un cas clinique d'intoxication au méthanol pris en charge à temps aux urgences. Nous discuterons ensuite de la physiopathologie, de la présentation clinique, de la méthode diagnostique et des options thérapeutiques disponibles à ce jour.

APPENDICITE NÉONATALE PERFORÉE : PRISE EN CHARGE CONSERVATRICE

Geoffrey Jacqmin, Jean-Philippe Stalens, Jean-Luc Dutrieux, Philippe Malvaux

Louvain Med 2019; 138 (4): 213-219

L'appendicite aigüe est une maladie très rare dans la période néonatale. Le diagnostic peut être retardé à cause du manque de spécificité des symptômes cliniques, ainsi que sa faible incidence dans cette tranche d'âge, augmentant donc le taux de péritonite et par conséquent, sa mortalité. Bien que l'appendicite néonatale puisse se produire comme un événement isolé, dans certains cas il peut être la complication d'une pathologie sous-jacente.

Le traitement chirurgical reste le « gold standard » dans la prise en charge de cette pathologie. Cependant, la prise en charge conservatrice peut être considérée chez des patients ayant été sélectionnés.

ARTÉRITE GIGANTO-CELLULAIRE : DISCUSSION CLINIQUE, PARACLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

Omar El-Mourad, Fabien Roodhans, Valérie Huyge, Bruno Guetcho

Louvain Med 2019; 138 (4): 220-225

La maladie de Horton ou artérite giganto-cellulaire est une artérite qui affecte essentiellement les vaisseaux de grands calibres. Elle touche ainsi les territoires dépendants des branches de la carotide externe mais peut aussi atteindre l'oeil, le système nerveux central, le tube digestif, le système respiratoire, le système artériel des membres inférieurs, le coeur. Le diagnostic de confirmation s'appuie toujours sur la biopsie de l'artère temporale qui n'est cependant pas positive dans tous les cas. Le Pet-Scan prend une place de plus en plus importante dans l'arbre diagnostique en montrant une hyperfixation métabolique des grands et des moyens vaisseaux. Le traitement repose toujours sur les glucocorticoïdes par voie systémique. Toutefois, nous signalons la place progressivement croissante de biothérapies dont principalement les antagonistes spécifiques du récepteur de l'IL-6.

MALADIE DE STILL DE L'ADULTE : CAUSE RARE DE FIÈVRE PROLONGÉE

Omar El-Mourad, Fabien Roodhans, Valérie Huyge

Louvain Med 2019; 138 (4): 226-232

La maladie de Still de l'adulte est une cause rare de fièvre prolongée d'étiologie indéterminée. Sa symptomatologie clinique et ses manifestations biologiques sont polymorphes et peu spécifiques. Nous soulignerons l'intérêt du dosage de la ferritinémie couplée à la ferritine glycosylée. Le diagnostic de maladie de Still repose sur les critères de Yamaguchi : 3 critères majeurs présents (fièvre élevée depuis plus d'une semaine, hyperleucocytose neutrophile majeure, arthralgies diffuses) et 3 critères mineurs (augmentation des enzymes hépatiques sans évidence médicamenteuse ou toxique, adénopathies identifiées au Pet-scan et négativité des anticorps antinucléaires et des facteurs rhumatoïdes). La physiopathologie reste mal connue et le traitement s'appuie encore principalement sur les glucocorticoïdes par voie systémique. Nous discutons enfin l'intérêt des biothérapies, en particulier des antagonistes spécifiques du récepteur de l'IL-6.

PNEUMOPATHIES À LEGIONELLA PNEUMOPHILA

Quentin Simon

Louvain Med 2019; 138 (4): 233-238

Un syndrome grippal accompagné de toux peut être à l'origine de plusieurs diagnostics différentiels. Le but de cet article est de démontrer l'importance d'un examen clinique complet et la nécessité de rechercher les étiologies sous-jacentes devant une évolution inhabituelle d'une symptomatologie prolongée dans un syndrome grippal.

DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE D'UN CAS DE NEUROCYSTICERCOSE EN BELGIQUE

Mike Salavracos

Louvain Med 2019; 138 (4): 239-245

La cysticercose cérébrale ou neurocysticercose, est une infection du système nerveux central, causée par les larves d'un ver plat : le *Taenia solium*. Elle peut être responsable de nombreux tableaux cliniques différents, rendant parfois le diagnostic compliqué.

L'intérêt du cas clinique décrit dans cet article réside dans la rareté du diagnostic, le mode de présentation aspécifique et le fait que le patient n'ait pas voyagé dans une région endémique de cysticercose récemment.

Diabète de type 1 : une maladie auto-immune, vraiment ?

Caroline Daems^{1*}, Juliette Vanderroost^{1*}, Philippe A. Lysy¹

IS TYPE 1 DIABETES AUTO-IMMUNE DISEASE?

Type 1 diabetes (T1D) is a medical condition characterized by insulin secretion deficiency, inducing chronic hyperglycemia, and subsequent autoimmune destruction of insulin-producing pancreatic β cells. This destruction is primarily mediated by CD4⁺ helper T cells and CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes that induce β cell death, also termed apoptosis. Recently, several research teams have challenged the purely autoimmune origin of the disease. Indeed, insulinitis is not systematically found in all pancreatic samples analyzed, whereas immune therapies aimed to suppress autoimmunity and restore the immune tolerance have not always achieved the expected success. Inflammation, undeniably, plays a key role in the trigger and development of T1D, and in particular the pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IFN- γ , and TNF- α . By activating inflammatory cascades and endoplasmic reticulum stress in β cells, these cytokines ultimately lead to cellular apoptosis. The condition's true cause, whether autoimmunity or inflammation, is, however, still unknown. In this review, we have summarized the different pathophysiological aspects of T1D, whether autoimmune or inflammatory.

KEY WORDS

Type 1 diabetes, inflammation and cytokines

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie caractérisée par un déficit de sécrétion d'insuline, induisant des hyperglycémies chroniques, et consécutif à la destruction auto-immune des cellules β pancréatiques productrices d'insuline. Cette destruction est principalement médiée par les lymphocytes T helper CD4⁺ et les lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ qui induisent la mort cellulaire, ou apoptose, des cellules β . Depuis peu, certains chercheurs remettent en cause l'aspect purement auto-immun de la maladie. En effet, l'insulite n'est pas systématique dans les prélèvements pancréatiques analysés, et les thérapies immunitaires visant la suppression de l'auto-immunité et la restauration de la tolérance immunitaire n'ont pas le succès escompté. Il devient par ailleurs incontestable que l'inflammation joue un rôle essentiel dans l'apparition et le développement du DT1. Effectivement, les cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , IFN- γ , et TNF- α jouent un rôle prépondérant dans le DT1 en activant des cascades inflammatoires et le stress du réticulum endoplasmique au sein des cellules β , ce qui mène finalement à l'apoptose cellulaire. Il est important de garder à l'esprit que la véritable cause de la maladie, auto-immunité ou inflammation, reste encore à ce jour inconnue. Dans cette revue, nous révisons les différents aspects de la physiopathologie du DT1, qu'ils soient auto-immuns ou inflammatoires.

Que savons-nous à ce propos ?

Le DT1 est une maladie qui est due à la destruction des cellules β par les cellules du système immunitaire. Mais ce qui fait débat est : est-ce que cette attaque des cellules β par le système immunitaire est due à une réaction auto-immune ou à une réaction inflammatoire ?

Que nous apporte cet article ?

Cet article fait le point sur toutes les connaissances sur les deux aspects de la maladie : l'auto-immunité et l'inflammation.

What is already known about the topic?

T1D is a disease due to β cell mass destruction mediated by the immune system. The challenge is to understand whether this β cell attack by the immune system is to be considered as either an autoimmune or an inflammatory reaction?

What does this article bring up for us?

This article provides a review on both features of the disease, namely autoimmunity and inflammation.

* Co-premiers auteurs

INTRODUCTION

Le diabète est une maladie chronique qui affecte 8,5 % de la population mondiale et qui est définie par un état d'hyperglycémie chronique. Il existe plusieurs catégories de diabète, dont l'importance est actuellement étudiée (1), parmi lesquelles le diabète de type 1 (DT1), caractérisé par une destruction des cellules β du pancréas par le système immunitaire. Cette destruction est progressive et les premiers signes cliniques apparaissent lorsque 80 à 90 % des cellules β ont été détruites.

Le DT1 concerne 5 à 10 % des patients diabétiques (2). En Belgique, 13,1 nouveaux cas pour 100 000 habitants sont diagnostiqués chaque année (Tableau 1). Cette incidence est similaire pour les pays développés. Il est à noter que les pays nordiques comptabilisent une incidence du DT1 plus élevée (2). De manière mondiale, l'incidence annuelle du DT1, et du diabète en général, ne cesse d'augmenter. Le DT1 se déclare le plus souvent durant l'enfance ou l'adolescence (Tableau 1), 50 % des nouveaux cas se déclarant avant l'âge de 15 ans. Le DT1 aurait tendance à se déclarer de plus en plus tôt, c'est-à-dire avant l'âge de 5 ans. Les causes de la maladie sont multifactorielles et polygéniques. De fait, le risque de développer le DT1 est de 0,5 % dans la population générale mais la pénétrance familiale est relativement faible, car ce risque n'est majoré que de 10 fois lorsqu'un apparenté au premier degré présente la même maladie (Tableau 1). Enfin, le DT1 touche autant les femmes que les hommes. Cependant, il y a plus d'hommes qui développent un DT1 à l'âge adulte (Tableau 1).

Le DT1 se manifeste cliniquement par des symptômes tels que la polyurie, la polydipsie, l'amaigrissement, et l'évolution vers une acidocétose. La maladie est diagnostiquée lorsque la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 126 mg/dL, ou lorsqu'elle dépasse 200 mg/dL si elle est prise au hasard, chez un patient symptomatique (3). Une caractéristique particulière au DT1 est la détection d'auto-anticorps dirigés contre l'insuline, la glutamate décarboxylase (GAD65), la tyrosine phosphatase IA-2, et/ou contre le transporteur zinc 8 (ZnT8) (3).

Une fois la maladie déclarée, il peut y avoir de multiples complications qui en découlent, notamment au niveau micro- ou macro-vasculaire (4). À terme, ces patients ont une espérance de vie réduite de 12 ans par rapport à la population générale (4). Au vu des complications et de l'espérance de vie diminuée, il est essentiel de bien comprendre les mécanismes impliqués dans le DT1 pour pouvoir développer des traitements adaptés. Le DT1 a toujours été décrit comme une maladie auto-immune au vu des auto-anticorps, de la susceptibilité liée au système HLA, et à la possibilité de rejet de greffe pancréatique entre jumeaux monozygotes. Cependant, l'aspect auto-immun de la maladie est remis en question par la communauté scientifique. En effet, le DT1 ne remplit pas les critères de Wittebsky qui sont (1) la présence d'antigènes définis et d'anticorps correspondants ; (2) la reproduction de la maladie lors du transfert des anticorps anti-îlots et (3) la possibilité de réduire les symptômes de la maladie via une action sur les processus immunitaires. Effectivement, les patients atteints de DT1 présentent des auto-anticorps en quantité et de nature variables, et aucune étude n'a pour l'instant pu démontrer leur implication dans le

TABLEAU 1. Épidémiologie du diabète de type 1

Diabète de type 1	
Prévalence	5 à 10 % de la population diabétique
Incidence	13,1 nouveaux cas pour 100 000 habitants
Augmentation de l'incidence	2 à 3 % d'augmentation de l'incidence
Risque dans la population	0,5 %
Risque si apparenté au 1 ^{er} degré	5 %
Risque si les deux parents atteints	30 %
Sexe ratio	égal
Age moyen au diagnostic	entre 4 à 10 ans
Causes	multifactoriel
Symptômes	polyurie, polydipsie, perte de poids malgré polyphagie, glucose dans les urines

développement du DT1, ni chez l'humain, ni chez l'animal lors d'études de transfert d'immunoglobulines. Le meilleur modèle pour étudier le DT1 est la souris NOD (*non-obese diabetic*), mais celui-ci ne mime pas parfaitement la maladie retrouvée chez l'Homme, *a fortiori* car de nombreux essais cliniques efficaces chez la souris ne sont pas reproductibles chez l'Homme. Enfin, les stratégies d'immuno-prévention n'ont pas encore démontré leur efficacité à réduire l'évolution de la maladie en clinique, ce qui implique que l'auto-immunité soit associée à d'autres phénomènes responsables du DT1. Par ailleurs, il est communément admis que l'inflammation joue un rôle clé dans le développement de la maladie. Dans cette revue, nous allons faire le point entre le rôle de l'auto-immunité et de l'inflammation dans le DT1 (Tableau 2).

ÉTIOLOGIE ET ÉVOLUTION DU DIABÈTE DE TYPE 1

Le DT1 survient suite à la destruction auto-immune des cellules β . Bien que le déclenchement de ce processus auto-immun ne soit pas encore entièrement compris, il semblerait que certaines prédispositions génétiques accompagnées de facteurs environnementaux soient impliquées.

FACTEURS GÉNÉTIQUES

La plupart des variants génétiques qui prédisposent au DT1 sont impliqués dans la régulation de l'immunité. Il s'agit principalement de polymorphismes associés au complexe de gènes HLA (*human leukocyte antigen*). Ce complexe code pour des molécules de surface des cellules de l'organisme, et son rôle est de présenter des peptides aux cellules immunitaires. Mais certains allèles, en particulier au niveau du système HLA de classe II, vont favoriser la reconnaissance du soi par le système immunitaire et donc favoriser le développement du DT1. Des variants du locus HLA-DR (DRB1*0301, DRB1*0401), de la chaîne α du locus HLA-DQ (DQA1*0501, DQA1*0301) et de sa chaîne β (DQB1*0201, DQB1*0302) augmentent la susceptibilité au diabète. L'association qui conférerait le risque le plus élevé de développement de la maladie est le transdimère DQA1*0501 – DQB1*0302 (5). Bien qu'ils soient minoritaires, il existe également quelques variants du système HLA de classe I qui seraient impliqués dans la progression de la maladie : il s'agit des variants HLA-A*24 et HLA-B*18.

Un gène qui pourrait aussi être impliqué dans la susceptibilité au DT1 est celui codant pour le composant 4 du complément (C4). Un nombre élevé de copies de son isotype C4B semble être corrélé avec la perte de sécrétion d'insuline de l'organisme. Il a la particularité d'être étroitement associé au locus HLA (5).

TABLEAU 2. Résumé des arguments pour l'auto-immunité ou l'inflammation

Auto-immunité		
	Pour	Contre
Auto-anticorps	Présence d'auto-anticorps spécifiques (anti-Ins, GAD65, IA2 et ZnT8)	Pathogénicité non identifiée
Génétique	Polymorphismes (loci HLA et SNPs) associés au risque du DT1	Prédisposition ; n'explique que 15 % du risque de DT1 ; récurrence familiale relativement faible (ex : 27 % jumeaux monozygotes)
Virus	Entérovirus (antigènes entérovirus \approx antigènes des cellules β)	Absence de lymphocytes T réactifs aux virus
Insulite	Lésion princeps signalant l'auto-immunité et l'infiltration de cellules du système immunitaire (Lymphocytes T et B, macrophages, CPA,...)	Signale également une réaction inflammatoire ; présence aléatoire de la lésion dans les biopsies de pancréas
Risque lié à l'alimentation	- Protéines du lait de vache (antigènes de l'albumine \approx antigènes des cellules β) - Gluten : gliadine (sous unité du gluten) induit hyperactivité des cellules β et donc expression des autoantigènes des cellules β - Carence en vitamine D : rôle de protection contre l'auto-immunité	Etudes cliniques n'ont pas pu démontrer ce risque de manière univoque
Cytokines & Chimiokines	Sécrétion locale de diverses molécules comme l'IL-1 β , IFN- γ , TNF- α	Souligne le rôle prépondérant de l'inflammation
Stress du RE & stress oxydatif	Activation de CHOP, iNOS, Caspase 3, ...	Souligne le rôle prépondérant de l'inflammation

Ins : Insuline
GAD65 : glutamate décarboxylase
IA2 : tyrosine kinase
ZnT8 : transporteur de zinc
CPA : Cellules présentatrices d'antigènes

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Une théorie communément acceptée est que des facteurs environnementaux serviraient de déclencheurs du DT1 chez des individus susceptibles génétiquement.

Des études ont montré la présence d'infection par entérovirus dans des îlots de patients récemment diagnostiqués (6). D'autres études ont développé un modèle *in vivo* de souris transplantées avec des îlots humains, puis infectées par des entérovirus candidats. Grâce à ce modèle, il a été démontré que le virus Coxsackie B, en particulier, pouvait induire une dysfonction des cellules β (6). Il semblerait également que les infections virales provoquent une hyperexpression des molécules HLA de classe I à la surface des cellules β (6) et peuvent ainsi favoriser une réaction auto-immune.

La consommation de lait de vache et de gluten a également été associée au développement du DT1. Cependant, il n'a pas pu être prouvé qu'il s'agissait d'une véritable cause de déclenchement de l'auto-immunité envers les îlots. Il pourrait plutôt s'agir du reflet d'un défaut de l'immunité des muqueuses (7). Un dernier élément qui pourrait intervenir est la déficience en vitamine D. Il a été démontré que son taux dans le plasma était plus faible chez des patients récemment diagnostiqués. Or, cette vitamine permet de maintenir la tolérance du soi et de protéger contre l'auto-immunité. Il est également intéressant de noter qu'il existe un site de réponse à la vitamine D au niveau de la région promotrice de *HLA-DRB1*0301* (7).

Tous ces facteurs combinés créent un déséquilibre du système immunitaire, dirigé vers la perte de la tolérance immunitaire envers les cellules β . Les cellules immunitaires vont infiltrer les îlots ; cette infiltration est plus connue sous le nom d'insulite. C'est là qu'elles vont pouvoir exercer leur action cytotoxique sur les cellules β ainsi que générer un état inflammatoire chronique.

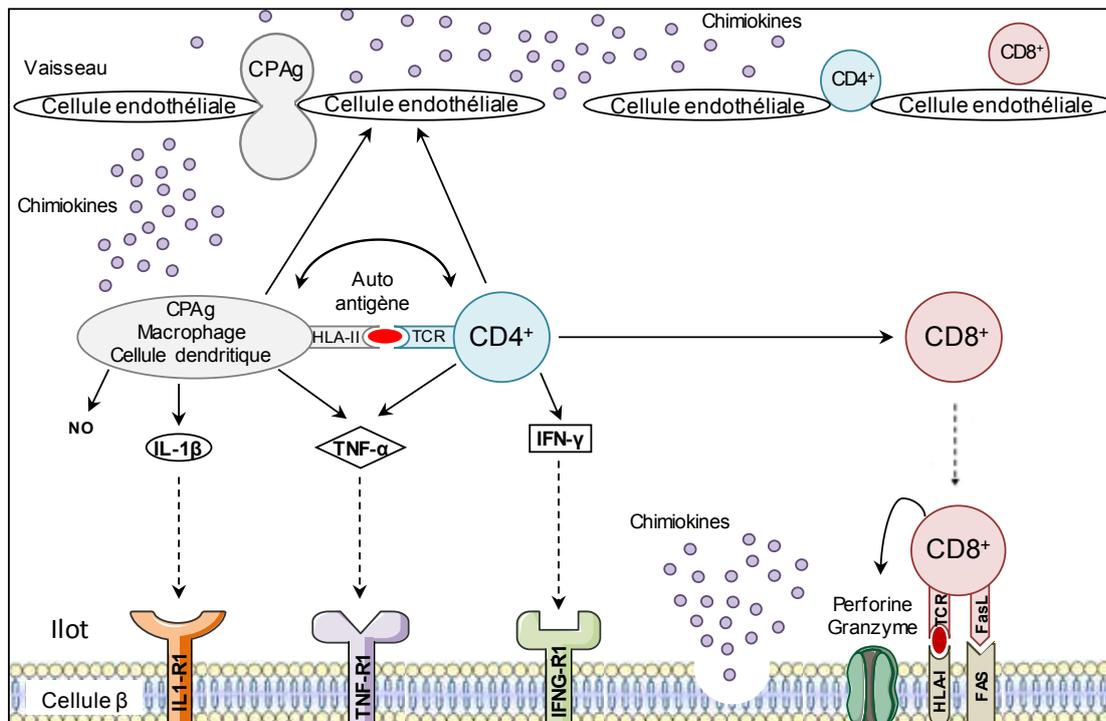
Il est important de garder à l'esprit que la véritable cause de la maladie reste encore à ce jour inconnue. Certains chercheurs remettent en cause l'aspect uniquement auto-immun de la maladie. Cependant, il est certain que l'inflammation a un rôle essentiel dans le DT1.

INSULITE

Dans les cas où l'insulite est présente, il s'y retrouve toute une variété de cellules immunitaires : des cellules présentatrices d'antigène (CPAg) parmi lesquelles des cellules dendritiques et des macrophages ; des lymphocytes T, et des lymphocytes B (8,9). La destruction des cellules β est principalement médiée par les lymphocytes T *helper* CD4⁺ et les lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ qui induisent l'apoptose (9).

Dans un premier temps, les CPAg locales recrutent des cellules CD4⁺ dans les îlots afin de leur présenter des peptides dérivant des différents auto-antigènes ; et ce via le complexe HLA de classe II. Elles libèrent également des chimiokines qui permettent de renforcer le recrutement des cellules immunitaires (Figure 1) (9). Les peptides ainsi présentés sont reconnus par le récepteur TCR (*T cell*

FIGURE 1. Schématisation de la réaction auto-immunitaire



Dans la partie gauche du schéma, les cellules présentatrices d'antigène et les lymphocytes T CD4⁺ helper s'activent et se stimulent mutuellement à produire des cytokines pro-inflammatoires. Des chimiokines sont également libérées par les macrophages, les cellules endothéliales et les cellules β . Dans la partie droite du schéma, les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques sont activés par les cytokines, et initient la mort cellulaire via le système de perforine-granzyme et la liaison FAS-FasL. Figure adaptée et traduite à partir de la revue de Tomita (9).

receptor) des lymphocytes T CD4⁺, ce qui permet leur activation et le relargage de cytokines pro-inflammatoires : IFN- γ (*interferon γ*) et TNF- α (*tumor necrosis factor α*). Celles-ci vont agir en retour sur les CPAg afin de les stimuler à produire également des cytokines pro-inflammatoires : TNF- α et IL1- β (*interleukin-1 β*), ainsi que de l'oxyde nitrique (NO) (9). Les cytokines induisent également la libération de chimiokines par les cellules endothéliales et par les cellules β , toujours afin de renforcer le recrutement des cellules immunitaires dans les îlots. Il semblerait que les infections virales, un des facteurs de risque environnementaux décrit précédemment, stimulent également les cellules β à libérer des chimiokines (Figure 1) (9,10). Enfin, les lymphocytes T helper CD4⁺ favorisent la production d'auto-anticorps par les lymphocytes B.

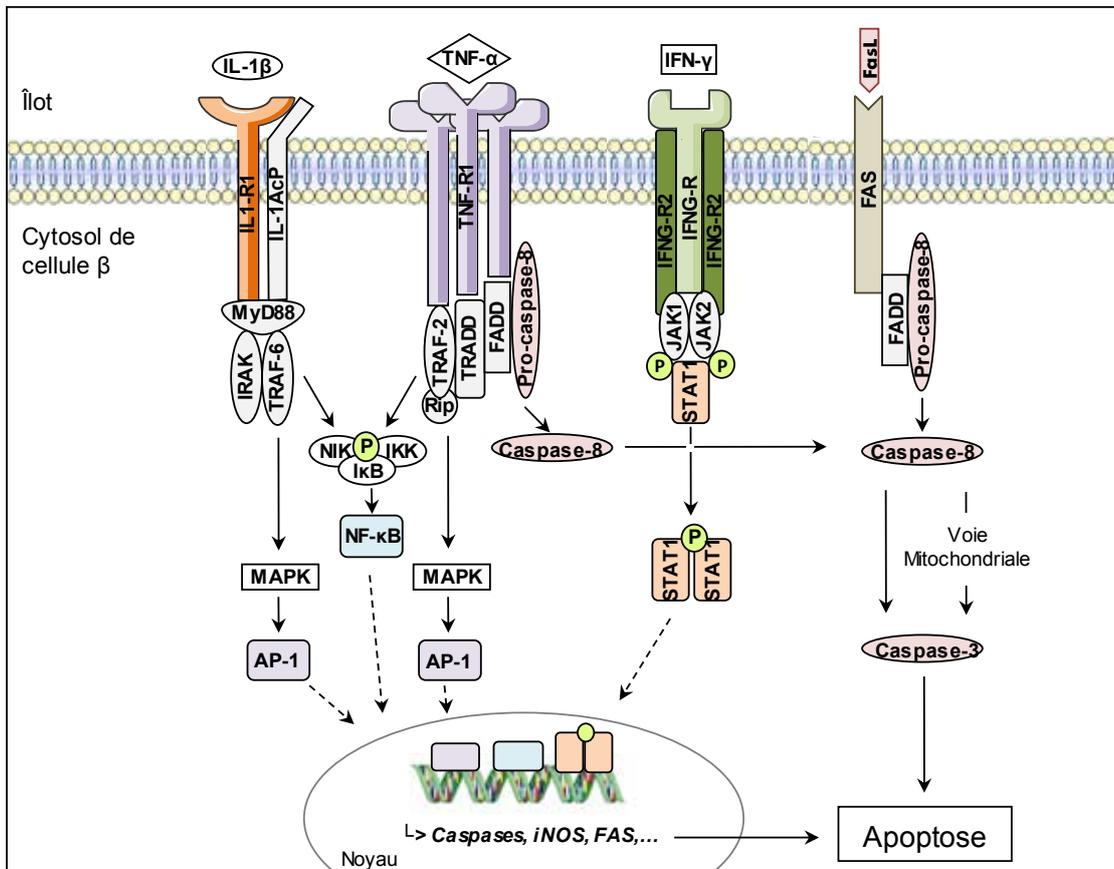
Au final, les CPAg et les lymphocytes CD4⁺ s'auto-entretiennent grâce à leurs sécrétions pour maintenir leur activation et leur production de cytokines, en plus de renforcer l'insulite. Ajouté à cela, les cytokines pro-inflammatoires libérées activent les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques recrutés au sein des îlots (9). Ceux-ci induisent la mort cellulaire des cellules β au moyen de deux voies. Premièrement, leurs récepteurs TCR reconnaissent les auto-antigènes présentés par les HLA

de classe I des cellules β . Cette liaison induit la libération de granules contenant des perforines, qui forment des pores dans la membrane des cellules β , et des protéases dénommées granzymes qui infiltrent les cellules en passant par ces pores. Elles déclenchent l'apoptose en activant notamment des nucléases et des caspases (11). La deuxième voie implique le récepteur FAS situé à la surface des cellules β et son ligand FasL retrouvé chez les lymphocytes T CD8⁺ (Figure 1).

VOIES DE L'INFLAMMATION ET DE L'APOPTOSE

Les différentes cytokines pro-inflammatoires ont aussi une action directe sur les cellules β en s'y liant via des récepteurs spécifiques. Elles activent ainsi différentes voies inflammatoires dans la cellule qui convergent toutes vers le même résultat : l'apoptose. Elles renforcent les mécanismes de mort cellulaire déjà induits par les lymphocytes T cytotoxiques (Figure 2).

FIGURE 2. Voies de signalisation des cytokines inflammatoires IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , et du récepteur FAS



Ces voies possèdent chacune leurs particularités mais convergent toutes vers un objectif commun : déclencher l'apoptose de la cellule β en induisant la transcription de gènes inflammatoires et apoptotiques via différents facteurs de transcription : NF- κ B, AP-1, et STAT1. Figure adaptée et traduite à partir des revues de Tomita et d'Eizirik et collègues (9,11).

IL-1 β

La liaison de IL-1 β à son récepteur IL1R1 permet à la protéine adaptatrice MyD88 (*myeloid differentiation primary response gene 88*) cytoplasmique de recruter des kinases appartenant à la famille des IRAK (*IL1-R1 activated kinase*) qui, quant à elles, interagissent avec le facteur TRAF-6 (*TNF-receptor-associated factor 6*). Ce facteur intervient dans 2 voies distinctes : il active les MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) qui activent à leur tour le facteur de transcription AP-1 (*activator protein 1*) ; il permet aussi la libération du facteur de transcription NF- κ B (*nuclear factor κ B*). Ainsi libéré, NF- κ B migre dans le noyau, où il induira en compagnie de AP-1 la transcription de gènes cibles menant à l'apoptose (Figure 2) (9,11).

TNF- α

L'activation du récepteur TNFR1 par TNF- α permet le recrutement de la protéine adaptatrice TRADD (*TNF receptor associated death domain*). À son tour, TRADD recrute TRAF-2, la kinase Rip et FADD (*FAS-associated death domain*). TRAF-2 est capable d'activer les MAPK et NF- κ B selon le même mode opératoire que TRAF-6 afin d'induire la transcription de gènes cibles apoptotiques. FADD est un acteur direct de l'apoptose puisqu'il recrute la pro-caspase-8 avant d'enclencher son auto-clivage en caspase-8. Celle-ci va activer l'effecteur final de l'apoptose : la caspase-3 ; soit directement dans le cytosol, soit via la mitochondrie (Figure 2) (9,11).

IFN- γ

Suite à la liaison de l'IFN- γ , son récepteur IFNGR1 va recruter deux protéines accessoires IFNGR2 ; s'y trouvent associées les kinases JAK1 et JAK2 (*Janus tyrosine kinases 1/2*) qui s'activent par auto- et trans-phosphorylation. Cette phosphorylation permet d'activer le facteur de transcription inactif STAT1 (*signal transducer and activator of transcription 1 molecule*) par phosphorylation par les JAKs. STAT1 phosphorylé va alors rejoindre le noyau pour induire la transcription de gènes cibles, comme NF- κ B et AP-1 (Figure 2).

Les facteurs de transcription activés (STAT1, NF- κ B, AP-1) induisent l'expression de gènes impliqués dans la mort des cellules β comme des gènes qui codent pour des voies de l'apoptose, de l'inflammation ainsi que pour des facteurs de transcription pro-apoptotiques. Le gène *iNOS* (*inducible nitric oxide synthase*) est également transcrit, ce qui permet la production de NO. L'expression du récepteur FAS sera induite et il sera surexprimé à la surface des cellules β et pourra ainsi lier son ligand à la surface des lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques. Cette liaison active la même voie apoptotique que TNF- α (Figure 2) (9,11).

Au final, plus de 20 gènes voient leur expression modifiée et contribuent ainsi à l'apoptose des cellules β (11).

IMPLICATION DU STRESS DU RE

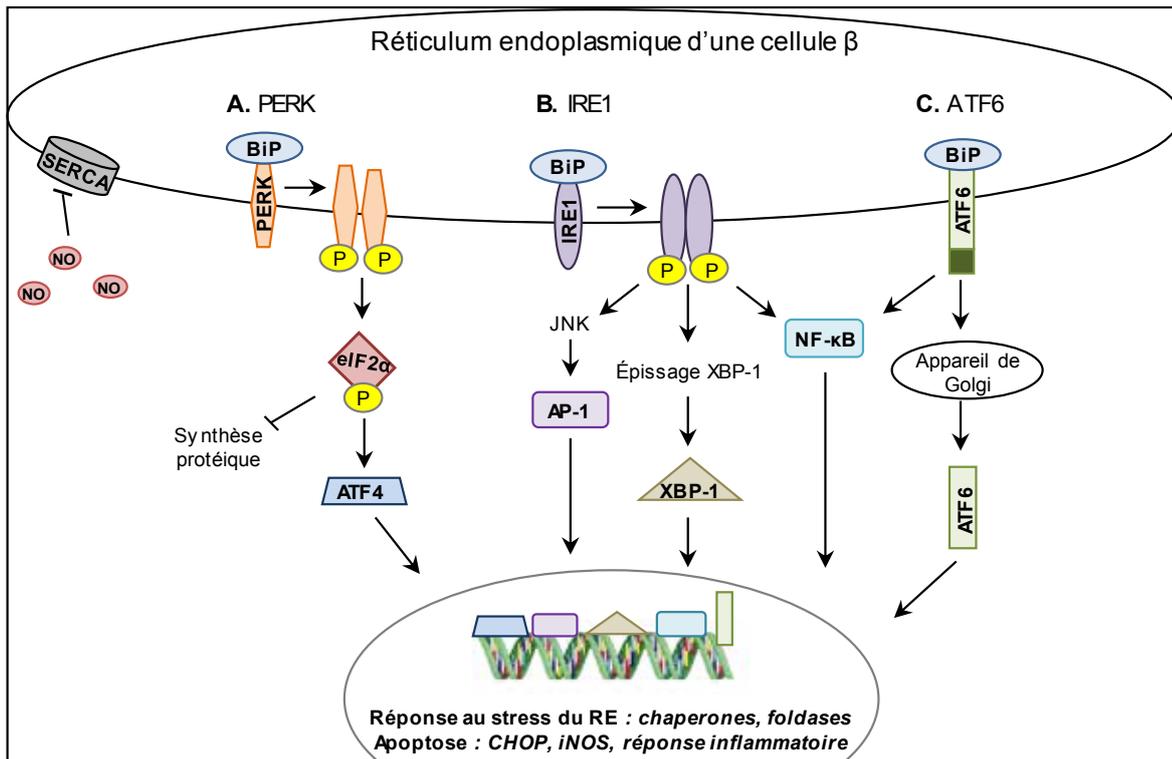
L'inflammation va agir sur le stress du réticulum endoplasmique (RE) et induire l'apoptose des cellules β . Le RE est un organite impliqué dans le repliement et le traitement de protéines nouvellement synthétisées. Le stress du RE intervient lorsqu'il y a perturbation de ce système. Le RE va tenter de compenser cette perturbation à l'aide d'une protéine chaperonne située au niveau de sa membrane, nommée BiP (*binding immunoglobulin protein*) qui va activer trois voies de signalisation : la voie PERK (*pancreatic endoplasmic reticulum kinase*) (Figure 3A), la voie IRE1 (*inositol-requiring enzyme 1*) (Figure 3B), et la voie ATF6 (*activating transcription factor 6*) (Figure 3C) (12).

Une fois libérée de BiP, la kinase PERK va s'activer avant d'inactiver la synthèse protéique générale de la cellule mais activer celle du facteur de transcription ATF4 (*activating transcription factor 4*). L'activation de IRE1 va induire l'épissage et la production du facteur de transcription XBP-1 (*X box protein-1*). Enfin, ATF6 va rejoindre l'appareil de Golgi, où son domaine transmembranaire sera clivé, avant de rejoindre le noyau avec des autres facteurs de transcription. Ces trois facteurs de transcriptions vont favoriser l'expression de protéines chaperonnes et de *foldases* afin d'aider au repliement correct des protéines qui ont engendré au départ le stress du RE (Figure 3). Cependant, si la perturbation est trop importante et qu'elle dépasse les capacités compensatoires du RE, le stress de celui-ci va alors induire l'apoptose de la cellule (12). Dans ce cas-là, ATF4, XBP-1 et ATF6 vont favoriser la transcription de *CHOP* (*C/EBP homologous protein*) qui est un facteur de transcription pro-apoptotique.

Il a été démontré que les cytokines pro-inflammatoires produites dans le cadre du DT1 étaient capables d'activer et de maintenir le stress du RE ; induisant l'expression de CHOP et renforçant ainsi l'apoptose des cellules β pancréatiques déjà induite par les cellules immunitaires et l'inflammation (12). Les voies IRE1 et ATF6 vont également être capables d'activer les facteurs de transcription AP-1 et NF- κ B entraînant la transcription de caspases, d'*iNOS* et de cytokines pro-inflammatoires (Figure 3). Toutes ces voies permettent de renforcer l'apoptose des cellules β , mais aussi d'entretenir l'état inflammatoire chronique ce qui va réciproquement entretenir le stress du RE (12).

L'oxyde nitrique produit abondamment dans le cadre de la réponse inflammatoire par *iNOS* et par les macrophages est capable d'inhiber SERCA (*sarcoendoplasmic reticulum pump Ca²⁺ ATPase*), une pompe calcique du RE (Figure 3). Cette inhibition va entraîner la déplétion de la quantité de Ca²⁺ dans le réticulum, provoquant le stress et l'apoptose de la cellule via le facteur CHOP (12). De plus, l'activité des protéines chaperonnes présentes au niveau du RE est inhibée par le manque de calcium ce qui permet l'accumulation de protéines mal repliées ; renforçant encore une fois ces phénomènes de stress, d'inflammation, et d'apoptose (12).

FIGURE 3. Voies de signalisation du stress du RE



Les cytokines inflammatoires produites dans le cadre du DT1 activent le stress du RE via les voies PERK (A), IRE1 (B), et ATF6 (C). Ces voies activent une variété de facteurs de transcription qui vont alors permettre l'expression d'une série de molécules pro-apoptotiques et pro-inflammatoires telles que CHOP, iNOS, des caspases, ... Le NO produit va également renforcer ce stress par inhibition de la pompe calcique SERCA, déplaçant la quantité de calcium dans le RE. Figure adaptée et traduite à partir de la revue de Zhong et collègues (13).

Le stress du RE permet, via la voie IRE1, l'augmentation de la protéine TXNIP qui va activer la sous-unité NLRP3 (*NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3*) de l'inflammasome. Cela va induire le clivage de la caspase-1 et la sécrétion de la cytokine IL1-β (13) qui va maintenir l'inflammation à proximité des cellules β.

CONCLUSION

Le DT1 est une maladie due à la destruction des cellules β du pancréas par le système immunitaire. Des études investiguent la question de l'inflammation ou de l'auto-immunité. En effet, une étude a montré que les niveaux des cytokines MCP-1 et IFN-γ chez des patients, qui présentent des auto-anticorps et qui sont atteints de DT1, sont plus élevés que chez des patients présentant seulement des auto-anticorps (14). De plus, le niveau de la cytokine IP-10 est plus élevé chez des patients présentant des auto-anticorps mais qui ne développent pas de diabète par rapport à des patients contrôles (14). Il semble donc qu'il pourrait y avoir des marqueurs qui permettraient de distinguer l'auto-immunité de l'inflammation.

Des études identifient de nombreuses cytokines ou chimiokines comme marqueurs du développement et de la progression du DT1 (15), preuve que l'hypothèse de l'inflammation prend de plus en plus de place. Enfin, de vastes investigations sont nécessaires pour mieux comprendre la part de chacune, auto-immunité et/ou inflammation, dans le développement du DT1.

REMERCIEMENTS

Cette étude a été financée par la Société Belge d'Endocrinologie et de Diabétologie Pédiatriques (BESPEED) et le Fonds de Recherche Clinique (FRC) de UCLouvain.

RÉFÉRENCES

1. Ahlqvist E, Storm P, Karajamaki A, *et al.* Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:361-9.
2. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl 27:7-19.
3. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes care.* 2015;38 Suppl:S8-s16.
4. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet (London, England).* 2006;367:847-58.
5. Nyaga DM, Vickers MH, Jefferies C, Perry JK, O'Sullivan JM. The genetic architecture of type 1 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;477:70-80.
6. Principi N, Berioli MG, Bianchini S, Esposito S. Type 1 diabetes and viral infections: What is the relationship? *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology.* 2017;96:26-31.
7. van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol Rev.* 2011;91:79-118.
8. Pugliese A. Insulinitis in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2016;17 Suppl 22:31-6.
9. Tomita T. Apoptosis of pancreatic beta-cells in Type 1 diabetes. *Bosn J Basic Med Sci.* 2017 Aug 20;17(3):183-193.
10. Gundersen E. Is Diabetes of Infectious Origin? *The Journal of Infectious Diseases.* 1927;41:197-202.
11. Eizirik DL, Mandrup-Poulsen T. A choice of death—the signal-transduction of immune-mediated beta-cell apoptosis. *Diabetologia.* 2001;44:2115-33.
12. Zhong J, Rao X, Xu JF, Yang P, Wang CY. The role of endoplasmic reticulum stress in autoimmune-mediated beta-cell destruction in type 1 diabetes. *Experimental diabetes research.* 2012;2012:238980.
13. Lerner AG, Upton JP, Praveen PV, *et al.* IRE1alpha induces thioredoxin-interacting protein to activate the NLRP3 inflammasome and promote programmed cell death under irremediable ER stress. *Cell metabolism.* 2012;16:250-64.
14. Waugh K, Snell-Bergeon J, Michels A, *et al.* Increased inflammation is associated with islet autoimmunity and type 1 diabetes in the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *PLoS one.* 2017;12:e0174840.
15. Clark M, Kroger CJ, Tisch RM. Type 1 Diabetes: A Chronic Anti-Self-Inflammatory Response. *Front Immunol.* 2017 Dec 22;8:1898.

AFFILIATIONS

- ¹ Pôle de Pédiatrie, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, UCLouvain, Av. Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

Pr. PHILIPPE A. LYSY

Pôle de Pédiatrie
Institut de Recherche Expérimentale et Clinique
UCLouvain
Avenue Hippocrate 10
1200 Bruxelles, Belgique
philippe.lysy@uclouvain.be

L'appareillage de l'amputé du membre supérieur

Julie Jacques¹, Ellen Verbraeken², Jean-Marie Vanmarsenille¹

Prosthesis for upper limb amputee's

More than for other amputations, the upper limb prosthesis requires setting up a project. Established between the multi-disciplinary team and patient, this project must clearly match the patient's esthetic and functional wishes.

Following lower limb amputation, though it presents other difficulties, the primary aim is to enable the patient to regain the walking capacity. Given that the function of the upper limb is more complex, it is our responsibility to pay additional attention in order to prevent the patient from dropping the prosthesis.

KEY WORDS

Upper limb, amputation, prosthesis, rehabilitation

Plus que pour toute autre amputation, l'appareillage du membre supérieur nécessite la mise en place d'un projet. Établi entre l'équipe pluridisciplinaire et le patient, ce projet doit répondre aux souhaits esthétiques et fonctionnels de ce dernier.

L'appareillage du membre inférieur, même s'il présente d'autres difficultés, vise essentiellement à recouvrer la marche. La fonction du membre supérieur est plus complexe. Il nous incombe alors de redoubler d'attention pour éviter l'abandon précoce de la prothèse.

INTRODUCTION

L'amputation des membres inférieurs et son appareillage sont des processus fréquents et relativement bien connus (1,2). L'amputation des membres supérieurs est plus rare et l'appareillage présente certaines particularités.

La littérature fait état d'une prévalence des amputations de 20 pour 100 000 aux Pays-Bas (1,2). L'extrapolation de ces chiffres permet d'évaluer le nombre d'amputés à 7700 en Belgique, avec 1800 nouveaux cas par an. L'amputation des membres inférieurs concerne 95% de cette population, les causes vasculaires et, en particulier, le diabète dominant le tableau (90%). Il existe une prédominance masculine (60%) et des personnes âgées (80% de plus de 65 ans) (3).

L'amputation des membres supérieurs concerne donc 5% de cette population. Les sujets sont plus jeunes et les étiologies traumatiques (61%) (Figure 1) dominent le tableau (4) alors que 13% ont une étiologie congénitale (Figure 2) et 13 % une étiologie néoplasique. Plus de 40% des amputations concernent la main et 3% sont bilatérales (5).

FIGURE 1. Amputation trans-humérale traumatique



FIGURE 2. Agénésie et hypoplasie congénitale



LE PROJET

Plus que pour toute autre amputation, l'appareillage du membre supérieur nécessite la mise en place d'un projet entre le patient et l'équipe pluridisciplinaire.

Ce projet tiendra compte des facteurs objectifs comme l'âge, le niveau d'amputation, les possibilités d'appareillage, ... mais surtout des facteurs plus subjectifs comme les attentes du patient, sa motivation ou encore ses capacités cognitives.

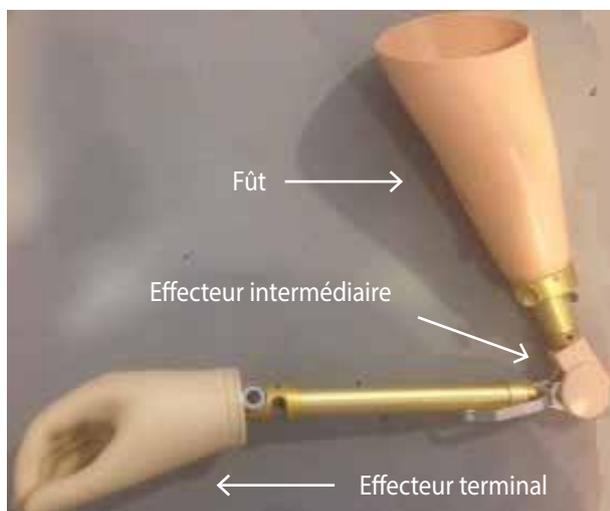
Un grand nombre de prothèses sont effectivement rapidement abandonnées lorsque le projet est insuffisamment réfléchi. Des facteurs comme le poids de la prothèse, son aspect inesthétique, son absence de fonction, les difficultés d'apprentissage, peuvent rapidement conduire à l'abandon du projet initial.

L'appareillage doit donc répondre intimement aux besoins du patient, qu'ils soient fonctionnels ou esthétiques, afin de viser une qualité de vie optimale.

APPAREILLAGE ET NIVEAUX D'AMPUTATIONS

Les prothèses du membre supérieur sont, comme leurs homologues des membres inférieurs, constituées d'une emboiture, d'effecteurs intermédiaires et d'un effecteur terminal (Figure 3). Ces effecteurs terminaux peuvent être multiples (crochets, pinces, ...), mais sont en

FIGURE 3. Composition d'une prothèse



général morphologiques, et donc purement esthétiques. L'emboiture est constituée d'une partie souple en silicone, appelée « soft socket », placée au contact de la peau et d'une partie rigide appelé le « fût ».

La majorité des prothèses prescrites sont effectivement "esthétiques". Non fonctionnelles, elles permettent d'améliorer le schéma corporel et l'intégration sociale.

Les amputations sont qualifiées de mineures ou de majeures.

Les amputations mineures (doigt ...) ne sont en général pas appareillées. La persistance de "pinces" permet souvent le maintien de performances fonctionnelles supérieures à l'appareillage (Figure 4).

FIGURE 4. Amputation des phalanges distales des II, III et IV^{ème} doigts



Parmi **les amputations majeures**, les **amputations trans-radiales** permettent un appareillage esthétique et myoélectrique (Figure 5). La persistance du coude permet "l'accrochage" de la prothèse; un moignon relativement long permettra la conservation de la prono-supination.

FIGURE 5. Amputation trans-radiale et appareillage esthétique



Les amputations humérales (Figure 6) ne permettent en général qu'un appareillage esthétique. Le moignon doit, à nouveau, être d'une certaine longueur si l'on veut pouvoir réaliser un fût. Souvent, celui-ci devra néanmoins être maintenu par des sangles hétéro-latérales.

FIGURE 6. Amputation trans-humérale



Certaines prothèses sont dites "actives", c'est-à-dire que le patient peut lui-même mobiliser les articulations par un système de câbles. La mobilisation des articulations s'effectue de manière mécanique, à l'aide de ce câble commandé par les mouvements de la partie proximale du bras. Elles ne sont plus guère utilisées.

Enfin, **les désarticulations scapulo-humérales** (Figure 7) ne tolèrent qu'une prothèse esthétique, essentiellement proximale, un bras prothétique ne pouvant être soutenu par le moignon résiduel.

FIGURE 7. Désarticulation scapulo-humérale sans et avec appareillage



CAS PARTICULIER : LES PROTHÈSES MYO-ÉLECTRIQUES

Il existe des prothèses "myoélectriques" (6,7). Le but principal de celles-ci est de permettre au patient de la mobiliser via la contraction de muscles sains. Cela est réalisable grâce à la récupération et la transmission du signal électrique musculaire. Le signal musculaire est capté en surface, amplifié et transmis à la prothèse (Figure 8). Les muscles utilisés sont choisis en fonction du niveau d'amputation, des couples agonistes-antagonistes contrôlant les mouvements contraires de la prothèse. Les avantages principaux sont de permettre des mouvements plus naturels et ne nécessitant pas l'utilisation du membre controlatéral.

En contrepartie, ces prothèses ont un poids non négligeable pour le patient et nécessitent une rééducation et un apprentissage particulier.

FIGURE 8. Prothèses myoélectriques trans-radiale et trans-humérale



De multiples prothèses existent sur le marché, tant en ce qui concerne la commande qu'en ce qui concerne les effecteurs (main polydigitale permettant une mobilisation distincte des doigts, ...).

Ces prothèses sont fonctionnelles et permettent la réalisation de certains mouvements. Cet optimisme est néanmoins tempéré par la complexité d'utilisation et la nécessité d'un entraînement régulier.

Elles peuvent être particulièrement utiles chez les amputés bilatéraux.

RÉADAPTATION

Comme toute autre amputation, l'appareillage du membre supérieur nécessite un certain nombre d'étapes successives.

- La **phase préopératoire** permettra à l'équipe pluridisciplinaire d'élaborer un projet spécifique pour chaque patient: choix du niveau d'amputation, information du patient sur son appareillage, sur sa rééducation et surtout sur les possibilités fonctionnelles attendues.
- Après la **phase chirurgicale**, la **phase de cicatrisation** (Figure 9) permettra de préparer le moignon à cet appareillage: mobilisation des articulations, renforcement musculaire, application de bandages élastiques, permettront d'obtenir un moignon cicatrisé dont le volume est stabilisé. Le moulage pourra alors être réalisé et la prothèse livrée après quelques jours (Figure 10).
- La **phase de rééducation** est indispensable à tout appareillage. Elle peut être relativement courte en ce qui concerne la prothèse esthétique. Il est néanmoins indispensable de conseiller le patient pour la réalisation des activités qui étaient bi-manuelles et de l'aider à intégrer psychologiquement et socialement ce nouveau schéma corporel.

Il n'en va pas de même pour les prothèses myoélectriques. La rééducation, qui doit impérativement se réaliser en centre spécialisé, est souvent longue et ardue. Elle nécessite notamment la réussite de tests de myostimulation pré-appareillage (Myohand – VariPlus – Speed d'Ottobock) (Figure 11).

FIGURE 11. Utilisation programme Myohand et exercices de rééducation

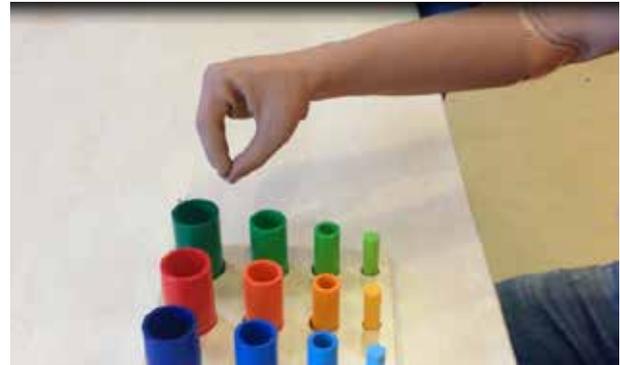


FIGURE 9. Phase de cicatrisation



FIGURE 10. Moulage d'une prothèse



- Enfin, lors de la **phase de stabilisation**, il incombe à l'équipe pluridisciplinaire d'accompagner le patient à moyen-terme, de manière à optimiser sa vie sociale, à reprendre ses loisirs et, si possible, une vie professionnelle, même si celle-ci doit être adaptée. La reprise de la conduite automobile est intégrée dans ce cadre (CARA). Cet accompagnement permettra également de prévenir l'abandon précoce de la prothèse, ce qui est malheureusement un phénomène fréquent.

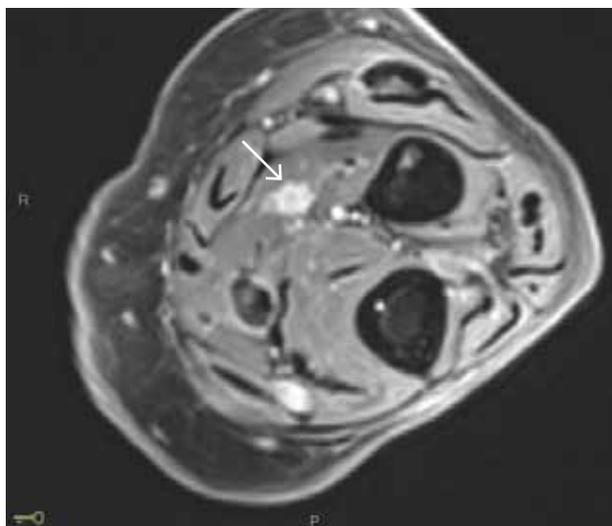
DIFFICULTÉS ET COMPLICATIONS

Ces phénomènes sont fréquents lors de l'appareillage des membres inférieurs. Les pressions exercées par le poids du corps sur le moignon ou encore les lésions vasculaires peuvent expliquer en partie ces phénomènes.

Ces difficultés sont moins présentes au niveau des membres supérieurs, mais, néanmoins, des retards de cicatrisation ou des plaies persistantes peuvent également survenir au niveau des membres supérieurs.

Les douleurs neuropathiques semblent également moins fréquentes, mais néanmoins des névromes symptomatiques peuvent survenir au niveau de ces moignons, nécessitant alors une thérapeutique ciblée (Figure 12).

FIGURE 12. Présence d'un névrome (flèche blanche) chez un patient avec amputation trans-radiale en T1 avec gadolinium



PRESCRIPTION – RENOUELEMENT

La prescription est établie par un médecin spécialiste. Elle est particulière pour les prothèses myoélectriques. Le médecin spécialiste doit être lié à un centre de rééducation fonctionnelle, neurologique ou locomotrice, ayant conclu une convention avec l'INAMI. La prescription devient pluridisciplinaire (médecin, kinésithérapeute, ergothérapeute).

Pour les adultes, le délai de renouvellement est de 5 ans pour les prothèses esthétiques (+ de 21 ans) et de 4 ans pour les prothèses myoélectriques (+ de 18 ans). Ces délais sont évidemment raccourcis pour les enfants et les adolescents.

À noter que la prescription d'une prothèse myoélectrique autorise le cumul avec la prescription d'une seconde prothèse, purement esthétique.

Des entretiens réguliers (gants ...) sont prévus et remboursés par la mutuelle.

Enfin, des renouvellements anticipés des emboitures peuvent être demandés par le médecin sur base d'une prescription motivée (nouvelle intervention chirurgicale, modification morphologique du moignon, ...).

PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS

La qualité des résultats obtenus est fortement modulée par la complexité de l'organe à remplacer, par le peu d'utilité des prothèses « passives » et par les difficultés et la longueur d'apprentissage lors de l'utilisation des prothèses plus « actives ».

De plus, la persistance du membre hétérolatéral peut souvent suffire à l'obtention d'une certaine indépendance, notamment dans les pathologies congénitales ou du jeune enfant.

Les évolutions technologiques actuelles nous permettent d'imaginer pouvoir mieux répondre aux attentes des patients appareillés. Des prises de moulages réalisés par ordinateur, des matériaux plus légers, des articulations plus sophistiquées, souvent à gestion électronique sont mises à notre disposition.

Demain, des applications sur smartphone permettront de modifier les réglages de ces prothèses électroniques et des « grips » placés à des endroits stratégiques permettront d'initier certains mouvements de la prothèse lors du passage du patient. Nous pouvons encore espérer que d'autres moyens permettront d'améliorer le feedback sensitif de nos prothèses.

Il nous incombe à l'heure actuelle de mettre en place des équipes rodées, pluridisciplinaires plus attentives à certains détails, comme le poids de la prothèse ou l'aspect esthétique de l'effecteur terminal, si l'on veut donner à ces patients déjà handicapés une qualité de vie optimale.

RÉFÉRENCES

1. Geertzen J, Voesten H. Dutch evidence-based guidelines for amputation and prosthetics of the lower extremity : Amputation surgery and postoperative management. Part 1. *Prosthet Orthot Int.* 2015 Oct ; 39 (5) : 351-60.
2. Geertzen J, Voesten H. Dutch evidence-based guidelines for amputation and prosthetics of the lower extremity : Rehabilitation process and prosthetics. Part 2. *Prosthet Orthot Int.* 2015 Oct ; 39 (5) : 361-71.
3. Vanmarsenille JM, Dierick F, Detrembleur C, De Cuyper F. L'appareillage de l'amputé de jambe adulte. *Louvain Med.* 2001 ; 120 : 349-353.
4. Nguyen Ung V, Vanmarsenille JM. Appareillage du patient amputé au niveau de la partie proximale du membre inférieur. *Louvain Med.* 2012 ; 131 (6) : 276-280.
5. André JM, Paysant J. Les amputés en chiffre : épidémiologie. Cofemer. DIU de médecine de rééducation. Nancy. 2006.
6. Rithcie S, Wiggins S. Perceptions of cosmesis and function in adults with upper limb prostheses: a systematic literature review. *Prosthetics and orthotics international.* 2011; 35 (4): 332-341
7. Carey S, Lura D. Differences in myoelectric and body-powered upper prostheses: Systematic literature review. *Journal of rehabilitation research and development.* 2015; 52: 247-262.

AFFILIATIONS

- ¹ Service de Médecine Physique et Réadaptation, Cliniques universitaires Saint-Luc
- ² Orthopedie Van Haesendonck Leuven

CORRESPONDANCE

Dr. J.-M. VANMARSENILLE

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Médecine Physique et Réadaptation
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
jean-marie.vanmarsenille@uclouvain.be

Un syndrome de Nicolau post-injection de glucocorticoïdes

Stéphanie Bouvy, Sophie Fossoul¹

Nicolau syndrome following glucocorticoid injection

This article sought to present a rare iatrogenic complication occurring after a relatively common drug injection in medical practice. We have reported a "Nicolau syndrome" following a glucocorticoid injection. This term refers to a syndrome manifested by painful livedoid dermatitis, potentially associated with serious complications. This article aims to emphasize the relevance of preventing this syndrome, by providing technical recommendations for injections, along with the correct indications of glucocorticoid use. This paper ends by emphasizing the need of promptly diagnosing this syndrome, as accurately as possible, in order to limit its complications.

KEY WORDS

Livedoid dermatitis, Nicolau syndrome, drug-induced cutaneous emboli

Cet article a pour objectif de présenter une complication iatrogénique rare survenant dans le décours d'une injection médicamenteuse relativement courante en médecine. Il rapporte un « syndrome de Nicolau » post-injection de glucocorticoïdes, syndrome se manifestant par une dermite livédoïde douloureuse et pouvant entraîner de sérieuses complications. Cet article veut avant tout souligner l'importance de la prévention de ce syndrome, basée sur les recommandations techniques relatives aux injections et sur les indications correctes d'utilisation des glucocorticoïdes. Il rappelle également la nécessité de poser le diagnostic à temps pour traiter ce syndrome le plus adéquatement possible.

Que savons-nous à ce propos ?

Le Syndrome de Nicolau est une **complication iatrogénique** survenant dans le décours d'une injection médicamenteuse.

Que nous apporte cet article ?

Cet article nous apporte **conseils et méthodes de prévention** ainsi que **traitements adéquats** en fonction de la phase d'évolution de ce syndrome.

What is already known about the topic?

The Nicolau syndrome is an iatrogenic complication occurring following drug injection.

What does this article bring up for us?

This article provides us with tips and methods of prevention, as along with appropriate treatments, depending on syndrome evolution.

INTRODUCTION

Le syndrome de Nicolau, également connu sous le nom de « dermite livédoïde de Nicolau » ou encore d'« embolie cutanée médicamenteuse », est une forme rare et peu connue de nécrose tissulaire post-injection médicamenteuse (1). Il se manifeste par une douleur intense et immédiate au niveau du site d'injection, accompagnée rapidement d'un patch réticulé livédoïde ainsi que d'un rash cutané érythémateux. Un œdème local peut également apparaître, suivi d'une nécrose plus ou moins profonde dans les 5 à 14 jours (pouvant atteindre la couche musculaire) avec possible ulcération (2).

Il est important de diagnostiquer le syndrome de Nicolau à temps pour appliquer le traitement le plus adéquat et limiter les complications. Ces dernières ne sont d'ailleurs pas à négliger ; allant de la simple cicatrice au syndrome des loges en passant par une perte de sensibilité et/ou de force,

une paralysie ou encore des douleurs neuropathiques, elles peuvent être dramatiques tant sur le plan physique que psychologique (3, 4). Des facteurs de risque ont été mis en évidence, tels qu'une insuffisance veineuse et une répétition d'injections au même endroit (5).

Le but de cet article est de mettre en avant, une complication iatrogénique peu connue pour un acte qui est relativement courant en médecine, d'en connaître les traitements proposés et surtout les méthodes de prévention.

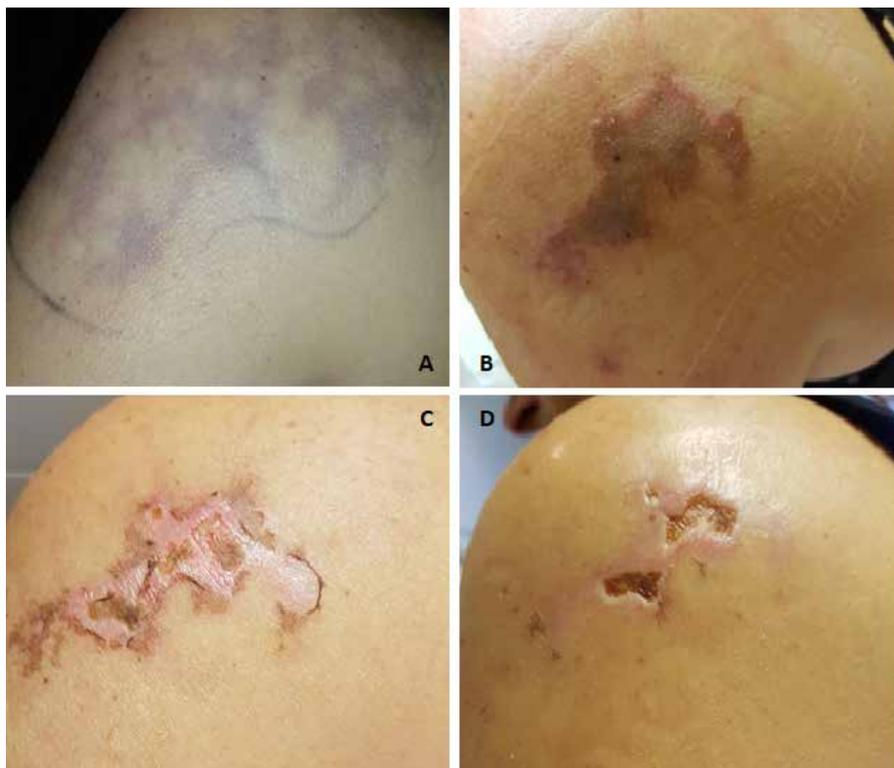
CASE REPORT

Nous rapportons le cas d'une patiente se présentant aux urgences en janvier 2018 pour douleur intense et réaction cutanée au niveau de l'épaule gauche. En l'espace de 7 mois, la patiente avait été traitée pour une périarthrite scapulo-humérale par 3 infiltrations intra-bursales de Depo-Medrol® (acétate de méthylprednisolone) + Lidocaïne® (chloryhydrate de lidocaïne). Lors de la dernière infiltration, la patiente a ressenti une vive douleur au niveau du site d'injection, douleur qu'elle n'avait pas éprouvée les fois précédentes et accompagnée cette fois de paresthésies dans le membre supérieur gauche. Presque instantanément, une tache violacée et réticulée d'environ 16 x 10 cm est apparue au niveau de son épaule gauche. Une première échographie prescrite par son médecin traitant a pu objectiver des remaniements fibreux au niveau des tissus cutanés, sous-cutanés et musculaires résultant d'une probable réaction œdémateuse. Dans les jours qui ont suivi, la plaque est devenue plus érythémateuse,

prenant l'aspect d'une brûlure et mesurant alors 10 x 6 cm. La figure 1 illustre l'évolution de la lésion.

La persistance de la douleur et la faible régression de la lésion sous pansements de Flammazine® (sulfadiazine d'argent) ont alors amené la patiente à consulter aux urgences. Elle nous décrit une sensation de brûlure diffusément répartie sur l'ensemble de son épaule gauche, avec irradiation de la douleur jusqu'au niveau du cou, de la nuque, du dos et de son membre supérieur gauche. Hormis la dernière injection, il n'y a pas de notion d'acte médical, de brûlure ou de traumatisme récents. Aucune autre plainte n'est rapportée à l'anamnèse systématique. À l'examen clinique, nous constatons une lésion cutanée légèrement tuméfiée, érythémateuse et réticulée d'environ 7 x 5 cm sur la face postéro-externe de l'épaule gauche. La palpation de la zone est extrêmement douloureuse. Il n'y a ni extension de l'érythème ni tuméfaction au-delà de la zone atteinte et il n'y a pas d'adénopathies palpées. Les mobilisations passive et active de l'épaule sont douloureuses et limitées à 30°, mais attribuables également à la périarthrite scapulo-humérale. Une perte de force est notée dans le membre supérieur gauche, mise en évidence par une manœuvre de Barré difficilement tenue unilatéralement (signifiant donc que la patiente n'est pas capable de maintenir son membre supérieur gauche à l'horizontale sans et contre résistance). Les réflexes tricipitaux et bicipitaux sont normaux. La biologie réalisée est normale, plus précisément les bilans sérologiques et de coagulation sont sans particularité. La patiente est afébrile et les autres paramètres sont également corrects. Une biopsie n'a pas

FIGURE 1. Evolution de la lésion



- A** : Jour-J, jour de l'injection
- B** : J-14 post-injection
- C** : J-18 post-injection
- D** : J-25 post-injection

été effectuée compte tenu de la douleur et du risque de non-cicatrisation de la lésion.

Le diagnostic de syndrome de Nicolau a donc été posé a posteriori sur base de son histoire récente, de la clinique, du bilan sanguin normal et de son évolution. Dans un contexte d'urgences, la proposition de soins a été la suivante : majoration de l'antalgie par alternance de paracétamol et d'ibuprofène, application de Flamigel® (gel hydrocolloïde enrichi à l'arginine), prescription d'une deuxième échographie de contrôle et rendez-vous en dermatologie pour suivi de la lésion.

La deuxième échographie a démontré qu'il n'y avait pas de thrombose veineuse du creux axillaire mais toujours un remaniement des fibres musculaires du deltoïde. La suite du bilan proposé par le médecin traitant est une IRM pour contrôler le devenir de ce muscle. La patiente nous a fait parvenir l'évolution de sa lésion par photos, où nous pouvons constater une nécrose de l'épiderme avec apparition de 2 petites ulcérations centrales. Elle a bénéficié de soins infirmiers quotidiens pour curetage du matériel fibrineux et application d'Iruxol® (collagénase permettant le débridement enzymatique du tissu nécrotique). Elle souffre actuellement d'un manque de force dans le membre supérieur gauche et de douleurs neuropathiques résiduelles.

DISCUSSION

L'observation rapportée se base sur une complication rare suite à une injection de corticoïdes chez une patiente traitée pour une périarthrite scapulo-humérale de l'épaule. La dermite livédoïde de Nicolau a été diagnostiquée par l'anamnèse et par l'aspect clinique de la lésion, révélant un patch réticulé livédoïde très douloureux et évoluant vers la nécrose cutanée. Biologie, échographie et IRM ont toutes trois été réalisées, sans biopsie de la lésion. Les options thérapeutiques ont été limitées par notre diagnostic tardif, lui-même dû à la méconnaissance de cette entité.

Le syndrome de Nicolau a été décrit pour la 1^{ère} fois par Freudental (1924) puis Nicolau (1925) dans le cadre du traitement de la syphilis par injection intramusculaire de sels de bismuth (3). Même si l'on a d'abord cru qu'il était associé aux injections intramusculaires, on s'est aperçu qu'il pouvait survenir via d'autres voies parentérales, telles que les voies sous-cutanée, intraveineuse, intra-articulaire et sous-acromiale (1). On a également découvert que les produits huileux (6) ainsi que plusieurs médicaments pouvaient être impliqués dans ce syndrome ; anti-inflammatoires non stéroïdiens (diclofénac, piroxicam, kétoprofène, ibuprofène), antibiotiques (pénicilline et dérivés, tétracyclines, streptomycine, gentamycine), antihistaminiques (diphénhydramine et hydroxyzine), anesthésiants locaux (lidocaïne), corticostéroïdes (triamcinolone, dexaméthasone, paraméthasone, hydrocortisone), antipsychotiques (chlorpromazine et phénobarbital), vaccinations (diphthérie-tétanos-coqueluche-influenza) et bien d'autres encore (INF-alpha, vitamine K, cyanocobalamine, etc.) (3). Compte tenu de toutes ces informations, il apparaît donc évident que le

syndrome de Nicolau est lié à l'injection en elle-même plutôt qu'à une certaine voie d'administration ou un médicament particulier (1, 7).

La physiopathologie de ce syndrome n'est pas encore totalement élucidée, bien que 3 mécanismes soient le plus fréquemment mis en cause. Le 1^{er} est une injection intra-artérielle accidentelle du médicament, provoquant des embolies de microcristaux dans les artères cutanées de petits et moyens calibres et une ischémie locale consécutive à l'obstruction de ces artères (3). Le 2^{ème} consisterait en un vasospasme dû à une surstimulation du système sympathique, elle-même induite par la douleur intense lors de l'injection intra-artérielle, périsvasculaire ou péri-nerveuse (8). Enfin, le 3^{ème} mécanisme le plus souvent rapporté est une inflammation due à l'injection périsvasculaire, endommageant les parois des artères et induisant une nécrose cutanée (3). En résumé, embolie, vasospasme et inflammation sont les 3 hypothèses les plus probantes pour expliquer l'apparition d'une dermite livédoïde post-injection médicamenteuse (9). Compte tenu de cette physiopathologie, le diagnostic différentiel du syndrome de Nicolau doit inclure entre autres vasculopathie livédoïde, cryoglobulinémie de type I, embolie du myxome de l'oreillette gauche ou embolie de cholestérol, nécrose induite par anticoagulants, syndrome antiphospholipide (1).

Comme nous avons pu le constater, le diagnostic positif du syndrome de Nicolau est avant tout clinique et peut être décomposé en 3 phases (initiale, aiguë et nécrotique), en fonction desquelles différents traitements sont applicables (10). Il se base également sur une anamnèse évoquant une injection récente et sur la normalité des bilans sérologiques et de coagulation (1, 10). Une biopsie est parfois nécessaire bien que non spécifique, permettant de dévoiler à l'histopathologie ischémie, nécrose, inflammation, microthrombi intraluminaux ou encore zones hémorragiques (4). Une IRM est souvent utile pour définir l'étendue de la lésion (1, 11), comme ce fut le cas pour contrôler le deltoïde de notre patiente.

La prise en charge thérapeutique dépend du moment où le diagnostic est posé. En phase initiale, lorsque la douleur prédomine, le traitement consistera en une antalgie forte. En phase aiguë, phase où la dermite devient visible, des corticostéroïdes topiques ou systémiques peuvent être administrés, ainsi que des anticoagulants type héparine (pour une meilleure reperfusion). En phase nécrotique, le traitement peut aller jusqu'au débridement chirurgical et une chirurgie plastique peut s'avérer nécessaire (1, 4, 10). Certaines observations obtiennent également de bons résultats en utilisant : la nifédipine, vasodilatateur systémique (12) ; la nitroglycérine topique et le réchauffement du membre concerné pour un effet vasodilatateur local ; la pentoxifylline, un inhibiteur de la phosphodiesterase diminuant la viscosité sanguine et augmentant la perfusion périphérique ; l'O₂ hyperbare pour une meilleure extraction tissulaire de l'O₂ et cicatrisation (13).

CONCLUSION

Le syndrome de Nicolau se développe donc en plusieurs phases en fonction desquelles plusieurs traitements peuvent être proposés. Cependant, il semble important de signaler qu'une prévention correcte est à considérer en première intention, et ce d'autant plus qu'il n'existe pas encore de consensus thérapeutique « officiel » sur le sujet. Plusieurs mesures doivent être mises en œuvre, telles que l'aspiration pour s'assurer de ne pas injecter le médicament dans un vaisseau sanguin, la « Z-track injection » (technique d'injection permettant de diminuer le risque de reflux du médicament en tirant sur la peau et le tissu sous-cutané), la propreté du site d'injection, le changement de sites si plusieurs injections doivent être prodiguées ou encore l'administration de petites doses par injection (2, 5, 11).

Notre observation est caractéristique par le fait que les injections de glucocorticoïdes ont habituellement un rapport bénéfices/risques favorable et que les complications les plus fréquentes (bien que rares) sont infectieuses (14, 15). La prévention consiste donc aussi en la pose des bonnes indications d'infiltrations de glucocorticoïdes. Parmi celles-ci, nous retrouvons les maladies inflammatoires (la polyarthrite rhumatoïde par exemple), les arthroses sévères et non soulagées par des antalgiques per os ou encore les syndromes de compression nerveuse. La périarthrite scapulo-humérale peut être une indication d'infiltration, davantage si elle se complique en une épaule hyperalgique, mais le traitement de base reste la kinésithérapie de renforcement musculaire et l'antalgie simple.

RÉFÉRENCES

1. Tabor D, Bertram C, Williams A, Mathers M, Biswak A. Nicolau Syndrome (Embolia Cutis Medicamentosa) : A Rare and Poorly Recognized Iatrogenic Cause of Cutaneous Thrombotic Vasculopathy. *Am J Dermatopathol*. 2018; 40: 212-215.
2. Adil M, Amin SS, Arif T. Nicolau's syndrome : A rare but preventable iatrogenic disease. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2017; 25(3): 251-253.
3. Enshaei A, Afshar A. Compartment Syndrome of the Calf Due to Nicolau Syndrome. *Arch Bone Jt Surg*. 2016; 4(1): 87-89.
4. Elfatoiki FZ, Ennajdi A, Gueddari W, Chiheb S. Dermite livédoïde de Nicolau avec atteinte neurologique sévère chez un enfant. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2017; 144: 426-429.
5. Marangi GF, Giglioflorito P, Toto V, Langella M, Pallara T, Persichetti P. Three cases of embolia cutis medicamentosa (Nicolau's syndrome). *J Dermatol*. 2010; 37: 488-492.
6. Saurat JH, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle JM. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. Elsevier Masson. Issy-les-Moulineaux (FR) : Elsevier Masson SAS ; 2017.
7. Kimbrough D, Newsome S. Two Cases of Nicolau Syndrome Associated with Glatiramer Acetate. *Int J MS Care*. 2017; 19: 148-150.
8. Zaragoza J, Delaplace M, Benamara M, Estève E. Un effet indésirable rare de la mésothérapie : la dermatite de Nicolau. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2013; 140: 713-717.
9. Srivastava P, Someshwar S, Jerajani H. Nicolau's Syndrome. *Indian Pediatrics*. 2015; 52: 356.
10. Kim KK, Chae DS. Nicolau syndrome: A literature review. *World J Dermatol*. 2015; 4(2): 103-107.
11. Lie C, Leung F, Chow SP. Nicolau Syndrome following intramuscular diclofenac administration : a case report. *J Orthop Surg*. 2006; 14(1): 104-107.
12. Wheless L, Zhu L, Mashayekhi M, Fissell R. Livedoid Dermatitis Treated With Nifedipine. *J Investigate Med High Impact Case Reports*. 2016: 1-3.
13. McKinney C, Sharma N, Jerath R. Livedoid Dermatitis (Nicolau Syndrome) Following Intra-Articular Glucocorticoid Injection. *J Clin Rheumatol*. 2014; 20(6): 339-340.
14. Cherasse A, Kahn MF, Mistrh R, Maillard H, Strauss J, Tavernier C. Nicolau's syndrome after local glucocorticoid injection. *Joint Bone Spine*. 2003; 70: 390-392.
15. Berthelot JM, Le Goff B, Maugars Y. Side effects of corticosteroid injection : What's new ?. *Joint Bone Spine*. 2013; 80: 363-367.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article

AFFILIATIONS

- 1 Médecin urgentiste SMU, Services des Urgences du Grand Hôpital de Charleroi (GHdC)

CORRESPONDANCE

Dr. STÉPHANIE BOUVY

Grand Hôpital de Charleroi (GHdC)

Services des Urgences

Site I.M.T.R., 1 rue de Villers

B-6280 Loverval

stephanie.bouvy@student.uclouvain.be

Bloc auriculo-ventriculaire complet de cause exceptionnelle

Justine Vereeke, Christophe Scavée¹

Complete auriculo-ventricular block secondary to an exceptional aetiology

The occurrence of atrio-ventricular conduction disorders calls for further investigations. Differential diagnoses comprise infections, infiltrative diseases, and neoplasiae. Primary cardiac lymphoma is a rare condition, often associated with delayed diagnosis. Nevertheless, complete tumor response and, therefore, disappearance of the conduction disorder may be achieved through an appropriate treatment.

KEY WORDS

Complete auriculo-ventricular block, left ventricular mass, primary cardiac lymphoma

L'apparition de troubles de conduction auriculo-ventriculaire nécessite des examens complémentaires afin de préciser l'étiologie. Le diagnostic différentiel comprend des pathologies infectieuses, infiltratives et néoplasiques. Parmi celles-ci, le lymphome cardiaque primitif est une entité rare dont le diagnostic est souvent tardif. Avec un traitement adéquat, une réponse tumorale complète avec résolution des troubles de conduction peut être obtenue.

Que savons-nous à ce propos ?

Le lymphome primitif cardiaque est une pathologie rare, représentant 1% des tumeurs cardiaques primitives. Il entretient souvent le cœur droit et préférentiellement les oreillettes aux ventricules. Exceptionnellement il peut se compliquer d'un bloc auriculo-ventriculaire.

Que nous apporte cet article ?

Cet article illustre l'importance de rechercher un diagnostic étiologique en présence d'un bloc auriculo-ventriculaire. Le lymphome cardiaque primitif est une pathologie rare avec une mortalité importante sans traitement. Avec un diagnostic précoce et un traitement adéquat, la réponse thérapeutique peut être spectaculaire et permettre de normaliser les troubles de conduction.

What is already known about the topic?

Primary cardiac lymphoma is a rare pathology, representing about 1% of cardiac tumors, which can cause cardiac conduction abnormalities.

What does this article bring up for us?

This article highlights the relevance of looking for a precise diagnosis in case of complete AV block. Cardiac lymphoma is an uncommon condition, with a poor prognosis. Early detection and appropriate treatment result in a complete normalization of the cardiac conduction abnormalities in the majority of cases.

INTRODUCTION

Un bloc auriculo-ventriculaire complet doit faire l'objet d'un bilan exhaustif et toutes les pistes étiologiques sont à explorer. Bien que dans la majorité des cas, une fibrose des voies de conduction ou une cardiopathie ischémique (infarctus inférieur) sont à l'origine des troubles de conduction, il existe d'autres causes plus rares et réversibles. En effet, des désordres métaboliques (hyperthyroïdie (1), hyperkaliémie (2)), infectieux (Lyme (3), Borrelia, Chagas, myocardite), inflammatoires (œdème post chirurgical, sarcoidose) et néoplasiques ont été décrits (4). Parmi ceux-ci, le lymphome cardiaque primitif est une cause exceptionnelle. Il est décrit comme un lymphome non hodgkinnien touchant uniquement le cœur et/ou le péricarde (5). Le diagnostic est difficile et souvent tardif en raison d'une présentation insidieuse. Cependant, avec un traitement adéquat, la réponse thérapeutique peut être spectaculaire.

VIGNETTE CLINIQUE

Une patiente de 77 ans, immunocompétente, avec comme comorbidité un diabète de type 2, une hypertension et de la dyslipidémie, se présente en salle d'urgence pour de la dyspnée (classe NYHA III), de l'asthénie depuis quelques semaines ainsi qu'une douleur thoracique constrictive. Elle décrit également une inappétence et des épisodes de sudations profuses.

L'examen clinique est banal. La biologie révèle un léger syndrome inflammatoire (CRP 30 mg/l), des LDH normaux (245 U/L) et des troponines T majorées (65 pg/ml pour une normale < 14).

L'ECG 12 dérivations montre un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré Mobitz II 2/1 avec ondes T négatives en antéro-septal (Figure 1). La patiente est monitorisée et quelques heures plus tard, elle développe du bloc auriculo-ventriculaire complet (Figure 2). Un pacemaker endoveineux temporaire est mis en place et le bilan est poursuivi avec la réalisation d'une échocardiographie. Celle-ci révèle la présence d'un processus tumoral ventriculaire gauche et d'un épanchement péricardique discret. La masse entretient la paroi antérieure, l'apex et la chambre de chasse du ventricule droit et prend très largement le contraste échographique (Figure 3a et b).

FIGURE 1.

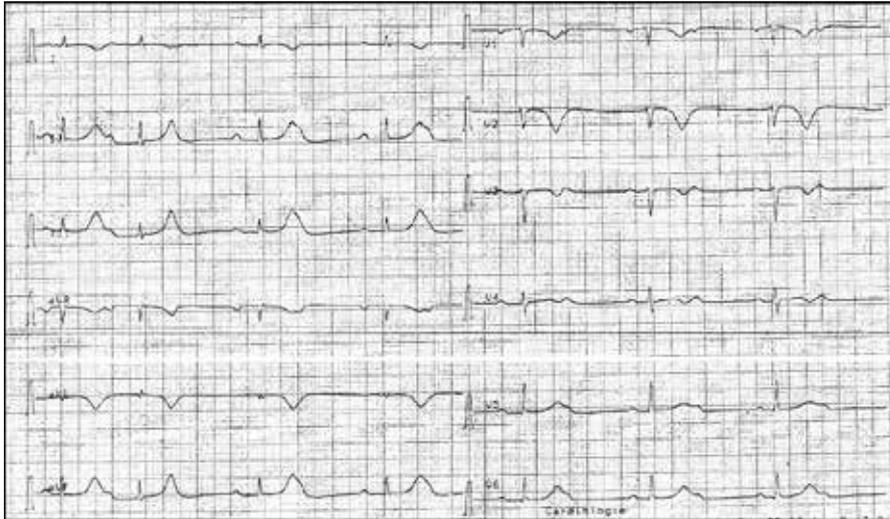


FIGURE 2.



FIGURE 3a.

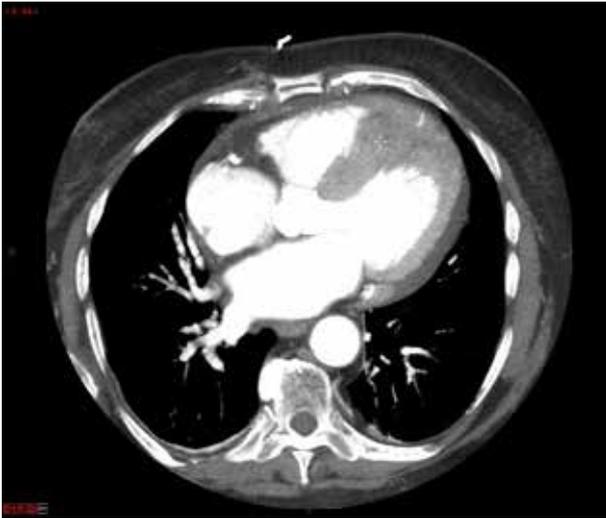


FIGURE 3b.



Le scanner thoracique confirme la présence de tissu tumoral hétérogène développé en nappe, au niveau du septum, de la paroi antérieure du ventricule gauche (VG) jusqu'à l'apex. Cette masse est traversée par l'artère coronaire interventriculaire antérieure sur toute sa longueur (Figure 4). Au 18-FDG-PET, le processus tumoral présente un métabolisme très intense mais l'épanchement péricardique est par contre peu actif et il n'y a pas d'autre foyer suspect.

FIGURE 4.



Des biopsies myocardiques sont réalisées par cathétérisme cardiaque et un pacemaker double chambre définitif est implanté et programmé en DDD avec une fréquence de base à 50/min. Les résultats des biopsies reviennent positifs pour un lymphome B diffus à grandes cellules de type germinal center. Durant la même hospitalisation, un traitement par chimiothérapie de type RCHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Hydroxyadriamycine, Oncovin, Prednisone) est débuté. Dix semaines plus tard, une échocardiographie est répétée et démontre une évolution favorable avec disparition de la masse myocardique (figure 5). Lors du contrôle du pacemaker 9 mois plus tard, la stimulation ventriculaire gauche cumulée sur la période est inférieure à 1%, indiquant une récupération quasi complète de la conduction auriculo-ventriculaire.

FIGURE 5.



DISCUSSION

Le lymphome primitif cardiaque est une pathologie rare, représentant 1% des tumeurs cardiaques primitives (7). Il entreprend souvent le cœur droit (92%) et préférentiellement les oreillettes aux ventricules, ce qui fait la particularité de notre patiente.

La présentation clinique est variable. La dyspnée est la plus fréquente (64%), ensuite viennent les arythmies (56%), principalement atriales. Les autres atteintes concernent des troubles de conduction comme l'apparition d'un bloc de branche droit ou gauche ou plus sévèrement du bloc auriculo-ventriculaire complet ou de la tachycardie ventriculaire (5). Certains patients présentent des précordialgies, de l'insuffisance cardiaque aiguë/subaiguë, ou une tamponnade. Les symptômes généraux ne sont pas toujours présents (fièvre, sudation, perte de poids). L'échocardiographie transthoracique permet de détecter la présence d'une masse intracardiaque avec une sensibilité de 55-60%, la voie transoesophagienne améliore nettement la sensibilité du test avec des valeurs proches de 97-100% (8,9,10). L'utilisation du produit de contraste en échographie permet souvent de mieux définir les limitations de la tumeur. La captation du produit de contraste témoigne d'une vascularisation importante et permet par exemple de faire la distinction avec un thrombus (10). Pour caractériser de manière précise la morphologie et la localisation de la tumeur, une imagerie doit être réalisée. Les deux techniques utilisées sont le scanner et la résonance magnétique (sensibilité du scanner : 70%, sensibilité de l'IRM : 90%) (8). Enfin le PET CT est utile pour le diagnostic différentiel entre un lymphome cardiaque primitif et l'extension cardiaque d'un lymphome d'une autre origine. Le diagnostic doit cependant être confirmé par l'analyse anatomopathologique du tissu (biopsie chirurgicale ou intravasculaire).

Plusieurs facteurs de mauvais pronostic ont été décrits. Parmi ceux-ci, nous retenons l'atteinte du ventricule gauche, l'atteinte extracardiaque, l'immunodépression. L'absence de symptômes cardiaques et particulièrement l'absence d'arythmie est également de mauvais pronostic en raison d'un diagnostic retardé (5).

Le traitement se base essentiellement sur la chimiothérapie avec un taux de rémission de 71% (8). Dans certains cas, la chirurgie ou la radiothérapie peuvent être adjoint à la chimiothérapie.

CONCLUSION

Cet article illustre l'importance de rechercher un diagnostic étiologique en présence d'un bloc auriculo-ventriculaire. Le lymphome cardiaque primitif est une pathologie rare avec une mortalité importante sans traitement. Avec un diagnostic précoce et un traitement adéquat, la réponse thérapeutique peut être spectaculaire et permettre de normaliser les troubles de conduction.

RÉFÉRENCES

1. Al Bannay R., Husain A., Khalaf S. Complete heart block in thyrotoxicosis, is it a manifestation of thyroid storm? A case report and review of the literature. *Case reports in endocrinology*. 2012, doi:10.1155/2012/318398.
2. Kim NH, Oh SK., Jeong JW. Hyperkalaemia induced complete atrioventricular block with a narrow QRS complex. *Heart*. 2005;91:p.e5.
3. Kostic T, Momciovic S, Perisic ZD, *et al*. Manifestations of Lyme carditis. *International journal of cardiology*. 2016;232:24–32.
4. Crisel RK, Knight BP, Kim SS. Reversible, complete atrioventricular block caused by primary cardiac lymphoma in a nonimmunocompromised patient. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2012;23(12):1386-1389.
5. Petrich A, Cho SI., Billett H. Primary cardiac lymphoma. *Cancer*. 2011;117(3):581-589.
6. Frikha Z, Abid L, Kammoun S. Cardiac tamponade and paroxysmal third-degree atrioventricular block revealing a primary cardiac non-Hodgkin large B-cell lymphoma of the right ventricle: a case report. *Journal of medical case reports*. 2011;5(1):433.
7. Hu S, Zhu LL, Hu CH. Imaging Features of Primary Cardiac Lymphoma. *Chinese Medical Journal*. 2017;130(17):2123.
8. Faganello G, Belham M, Wilde P. A case of primary cardiac lymphoma: analysis of the role of echocardiography in early diagnosis. *Echocardiography*. 2007;24(8):889-892.
9. Mugge A, Daniel WG, Lichtlen PR. Diagnosis of noninfective cardiac mass lesions by two-dimensional echocardiography. Comparison of the trans-thoracic and transesophageal approaches. *Circulation*. 1991;83:70-78.
10. Mankad R., Herrmann J. Cardiac tumors: echo assessment. *Echo Research and Practice*. 2016;3(4):65–77.

AFFILIATIONS

- ¹ Cliniques universitaires Saint-Luc, cardiologie, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dr. JUSTINE VEREEKE

Cliniques universitaires Saint Luc, Bruxelles
Cardiologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
justine.vereeke@uclouvain.be

Intoxication au méthanol

Mouhamadou Habib Diagne, Evariste Keyanina Nyumbandogo¹, Pol Vincent², Xavier Muschart³

Methanol intoxication

We herein present a case of methanol poisoning, promptly treated in an emergency setting. In this report, we have discussed its pathophysiology, clinical presentation, and diagnostic methods, in addition to the therapeutic options currently available to manage methanol intoxication.

KEY WORDS

Methanol, metabolic acidosis, ethanol, fomepizole

Nous vous présentons un cas clinique d'intoxication au méthanol pris en charge à temps aux urgences. Nous discuterons ensuite de la physiopathologie, de la présentation clinique, de la méthode diagnostique et des options thérapeutiques disponibles à ce jour.

Que savons-nous à ce propos ?

L'intoxication au méthanol est une problématique rare mais potentiellement grave. L'atteinte neurologique constitue habituellement la seule séquelle à long terme. La guérison sans séquelle ne concerne que les intoxications bénignes et celles pour lesquelles l'intervention thérapeutique a été précoce.

Que nous apporte cet article ?

Cet article passe en revue de manière concise la physiopathologie, la démarche clinique et diagnostique de la pathologie. Il expose les dernières recommandations sur la prise en charge thérapeutique.

What is already known about the topic?

Methanol poisoning is a rare but potentially serious problem, with neurological damage as the only long-term sequelae. Healing without sequelae is only observed in benign intoxications and in case of early therapeutic intervention.

What does this article bring up for us?

This article concisely reviews the pathophysiology, as well as the clinical and diagnostic approaches of the pathology. In addition, it provides a brief review on the latest recommendations on the therapeutic management of methanol poisoning.

CAS CLINIQUE

Une patiente de 56 ans est envoyée aux urgences par son médecin traitant pour une suspicion d'AVC. Son mari l'a retrouvée somnolente, prostrée, titubante à la marche et présentant des troubles de l'élocution.

À l'anamnèse, la patiente semble complètement désorientée dans le temps et dans l'espace, se demande la raison de sa présence aux urgences, ne répond pas directement aux questions et déclare n'avoir consommé aucun médicament, aucune drogue et aucune substance alcoolisée.

Elle est suivie depuis de nombreuses années pour un syndrome dépressif qui semble en aggravation depuis plus ou moins 1 an d'après le mari. Ce dernier nous signale par ailleurs qu'elle consomme régulièrement de l'alcool. Ses autres antécédents médicaux se limitent à 2 épisodes de pneumothorax spontané. Son traitement actuel comprend de la Sertraline (*Serlain*®), du Lévomépromazine (*Nozinan*®) et du Lormétazépam (*Loramet*®).

À l'examen clinique, la tension artérielle est à 150/90 mmHg, sa fréquence cardiaque à 85 batt/min, sa température à 36°C et sa saturation à 95 %. La patiente est tachypnéique à 18/min, le reste de l'examen cardiopulmonaire restant normal. L'abdomen reste sans particularité. L'examen neurologique est difficilement réalisable la patiente étant très peu collaborante. Elle décrit un léger flou visuel. L'oculomotricité est normale. Les pupilles sont isocores et isoréactives mais en légère mydriase. On note également un état confusionnel associé à une désorientation spatio-

temporelle. On ne relève aucun déficit neurologique sensitif ou moteur au niveau des 4 membres.

Au niveau biologique, la glycémie est à 1,32 g/l. L'ionogramme, les enzymes hépatiques et la fonction rénale sont normaux. On ne relève pas de syndrome inflammatoire et l'acide lactique sanguin est normal. La tigelette urinaire ne montre ni signe infectieux ni cétonurie ni glycosurie. La gazométrie met en évidence une acidose métabolique à trou anionique augmenté à 27,5 mmol (Tableau 1). La toxicologie sanguine revient négative pour les salicylés, l'éthanol, l'éthylène glycol et le paraldéhyde. Par contre le méthanol est positif à 1,66 g/l.

TABLEAU 1. Données biologiques de la patiente

Données biologiques		
Paramètres	Valeurs	Normes
pH	7.24	7.38 – 7.42
pO2	93 mmHg	80 – 100
pCO2	26 mmHg	35 – 45
HCO ₃	13.5 mmol/l	25 – 28
Base Excess	-14.6 mmol/l	-2 – +2
Lactate	1.7 mmol/l	0.55 – 2.2
Saturation	96 %	-
Urée	34 mg/dl	10 – 40
Créatinine	0.67 mg/dl	0.57 – 1.11
Glycémie	132 mg/dl	70 – 110
Na	140 mmol/l	135 – 145
Cl	103 mmol/l	95 – 110
K	4 mmol/l	3.8 – 5.2
Méthanol	166 mg/dl	-
Trou anionique = (140+4)-(103+13.5) = 27.5 mmol		

Le scanner cérébral ne démontre pas de signe d'hémorragie ni d'ischémie. Les structures médianes sont en place et il n'y a pas de signe d'hydrocéphalie.

L'électroencéphalogramme met en évidence des lambeaux d'activité bêta probablement d'origine médicamenteuse. On ne relève aucune activité épileptiforme.

Le diagnostic d'intoxication au méthanol est donc retenu. La patiente a été placée sous perfusion d'éthanol 10% à 100 ml/h et hospitalisée aux soins intensifs. Elle a été dialysée pendant 6h, dès son admission aux soins intensifs, en parallèle de la perfusion d'éthanol pour favoriser l'élimination complète du méthanol et de ses métabolites. À noter que la dose d'éthanol administrée a été doublée pendant la dialyse.

La patiente est restée hospitalisée pendant 4 jours dont 24h aux soins intensifs. Elle n'a pas gardé de séquelle. Elle admettra par la suite avoir consommé un alcool artisanal 20H avant son admission aux urgences.

DISCUSSION

GÉNÉRALITÉS

Le méthanol (CH₃OH) est un liquide mobile, incolore, volatil, d'odeur plutôt agréable quand il est pur. Il entre dans la composition de nombreux produits domestiques comme les alcools à brûler, les dégraissants, les antigels ainsi que les alcools frelatés. On le retrouve également comme solvant dans l'industrie des peintures, vernis, encres, colorants, adhésifs et films.

L'intoxication au méthanol est devenue rare dans les pays industrialisés mais demeure une réalité pour trois raisons principales : l'augmentation du nombre de cas d'intoxication volontaire depuis quelques années (1,2), sa fréquence dans certains pays en voie de développement où le méthanol est responsable de véritables intoxications collectives, et sa gravité potentielle (3,4).

ABSORPTION, MÉTABOLISME ET ÉLIMINATION

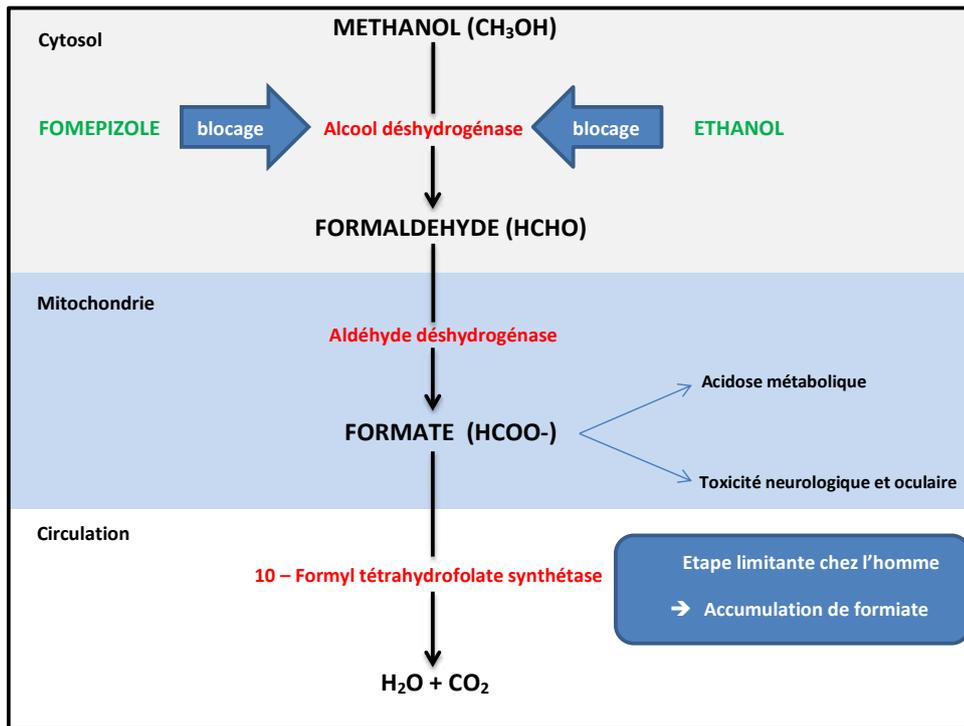
Bien absorbé par les voies respiratoire, orale et percutanée, le méthanol se distribue rapidement dans l'organisme. En cas d'absorption digestive, le pic plasmatique est atteint après 30 à 60 minutes. Sa demi-vie plasmatique avoisine les 24 heures.

Sa métabolisation intervient essentiellement dans le foie et secondairement dans les cônes et les bâtonnets de la rétine (Figure 1). La première étape qui conduit à l'aldéhyde formique est principalement régie par l'alcool déshydrogénase, une enzyme non spécifique qui a une plus grande affinité pour l'éthanol que le méthanol. La seconde étape, catalysée par la formaldéhyde déshydrogénase, mène à l'acide formique. Le rôle de ce dernier est démontré dans l'acidose métabolique dont le développement coïncide avec son accumulation. En inhibant les cytochromes oxydases mitochondriales, il favorise le métabolisme cellulaire anaérobie producteur d'acide lactique et de pyruvate aggravant ainsi l'acidose. La baisse de la synthèse d'ATP qui en découle diminue considérablement l'activité de la NaK ATPase transmembranaire bloquant ainsi la propagation du potentiel d'action et donc la conduction électrique. Il en résulte une stase axoplasmique et un œdème intra-axonal à l'origine de la toxicité neurologique (noyaux de la base) et oculaire du méthanol (5). Plusieurs études ont démontré une toxicité sélective de l'acide formique au niveau des photorécepteurs et des cellules de Muller de la rétine ainsi que dans régions laminaires et rétro-laminaires du nerf optique (6,7).

Outre les toxicités neurologique et ophtalmique déjà évoquées, des toxicités systémiques sont également attribuées à l'acide formique : lésions hépatiques, rénales, pancréatiques, musculaires, myocardiques... (9).

La dernière étape mène à la dégradation de l'acide formique en dioxyde de carbone et en eau. Cette étape est très lente et l'acide formique a tendance à s'accumuler dans l'organisme.

FIGURE 1. Métabolisme et toxicité du méthanol



L'élimination du méthanol et de ses métabolites se fait dans l'air expiré (méthanol et CO₂) et dans les urines (méthanol et acide formique).

PRÉSENTATION CLINIQUE

Par rapport à l'intoxication éthylique, les symptômes d'intoxication aiguë méthylique sont plus tardifs, plus graves et durent plus longtemps.

En cas d'intoxication au méthanol, la présentation clinique évolue en plusieurs phases. On observe initialement des troubles neurologiques peu spécifiques (céphalées, somnolence, état d'ivresse...) également présents en cas d'intoxication éthylique. On retrouve également des symptômes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) et une polyurie associée à une sensation de soif en cas d'hyper-osmolarité (10). Cette phase initiale correspond à la résorption rapide de l'alcool qui se distribue dans l'eau totale de l'organisme.

La seconde phase intervient 12 à 24 heures après les premiers signes. Elle correspond à l'oxydation hépatique du méthanol en formaldéhyde et en acide formique. Le tableau clinique associe une acidose métabolique décompensée (hyperventilation, Kussmaul), des phénomènes nerveux pouvant conduire au coma, des œdèmes cérébraux et des lésions oculaires : œdème papillaire et névrite optique, baisse de l'acuité visuelle, voire cécité définitive (7, 8, 9). Le décès peut survenir par défaillance cardio-respiratoire. En cas de survie, les séquelles oculaires sont souvent importantes.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic devra être évoqué devant tout patient se présentant en état d'ivresse.

Après un examen clinique et surtout neurologique complet, la prise en charge devra débuter par un examen sanguin standard (numération de la formule sanguine, ionogramme, fonction rénale, enzymes hépatiques, pancréatiques et musculaires), une glycémie, une tigelette urinaire, une éthanolémie, et une gazométrie artérielle.

Une augmentation du trou osmolaire (causée par l'accumulation du méthanol dans le sang) et du trou anionique (causée par l'accumulation du formate et parfois du lactate) associées à une acidose métabolique permet de suspecter la présence du méthanol (10, 11). Les différentes étiologies d'acidose métabolique à trou anionique augmenté devront être recherchées (Tableau 2). Pour rappel, le trou osmolaire correspond à la différence entre l'osmolarité mesurée et l'osmolarité calculée. Cette dernière peut être obtenue selon la formule suivante : $([1,86 \times \text{Na}] + \text{glycémie} + \text{urée}) / 0,93$. Sa valeur normale se situe autour de 10 mosmol/KgH₂O. Un trou osmolaire augmenté est le témoin de la présence de substances osmotiquement actives, comme le méthanol, non prises en compte dans le calcul. Le trou anionique permet de distinguer les acidoses par accumulation d'acides de celles par perte de bases. Il est obtenu selon la formule suivante : $[\text{Na} + \text{K}] - [\text{Cl} + \text{HCO}_3^-]$. Sa valeur normale se situe entre 8 et 16 mmol/l. Dans notre cas, il existe un trou anionique élevé témoignant d'un excès d'acides qui peut relever d'une production endogène, d'un apport exogène ou d'un défaut d'élimination. Une origine endogène est écartée.

TABLEAU 2. Principales causes d'acidoses métaboliques à trou anionique augmenté

Acidoses métaboliques à trou anionique augmenté	
· Acidose lactique	- Hypoxie tissulaire - Sepsis - Insuffisance hépatique sévère - ...
· Acidocétose	- Diabète - Jeûne
· Intoxications	- Méthanol - Salicylés - Ethylène glycol - ...
· Insuffisance rénale	

devant l'absence d'acidocétose diabétique (cétonurie négative sur la tigelette urinaire, glycémie normale) ou d'acidose lactique (lactate normal) ainsi qu'un défaut d'élimination par néphropathie (fonction rénale normale). Le bilan devra être complété par une toxicologie sanguine reprenant un dosage des benzodiazépines, des barbituriques, des antidépresseurs tricycliques, du méthanol, de l'éthylène glycol, du paraldéhyde et des salicylés. Le diagnostic final sera ainsi posé.

En aigu, le scanner cérébral et la RMN n'ont que très peu d'utilité. Les lésions des noyaux gris de la base, notamment du putamen, apparaissent tardivement (>24h). Il s'agit essentiellement de lésions hémorragiques. Le rôle possible de l'anticoagulation par l'héparine lors de l'hémodialyse a été discuté. En dehors des complications hémorragiques, la nécrose putaminale semble bien être la lésion la plus fréquemment observée. Ces lésions sont évolutives dans le temps, avec au départ une composante œdémateuse qui laisse ensuite la place à une lésion de nécrose de liquéfaction de type pseudokystique (12).

Enfin, un bilan ophtalmique complet (acuité visuelle, étude du champ visuel, fond d'œil, potentiels évoqués visuels et électrorétinogramme) devra être réalisé. La perte visuelle peut être partielle ou complète, et peut se développer quelques heures à plusieurs jours après l'ingestion de méthanol.

Un suivi à moyen terme est également préconisé. Le degré de déficience du réflexe pupillaire peut refléter la gravité de la toxicité systémique. La prévalence des séquelles visuelles à long terme est de 40%.

THÉRAPEUTIQUE

Le traitement doit être instauré le plus rapidement possible pour limiter les conséquences vitales et les atteintes fonctionnelles.

Le lavage gastrique n'a d'intérêt que s'il est institué dans les 2 heures après l'ingestion. Le charbon de bois activé est inefficace car il ne fixe pas le méthanol. L'apport hydrique

doit être important pour compenser la polyurie osmotique et maintenir une élimination rénale efficace du méthanol.

La perfusion de bicarbonates est nécessaire en cas d'acidose métabolique sévère (pH < 7.2) et doit être administrée le plus précocement possible. Un suivi gazométrique toutes les 8h devra être effectué.

Un traitement plus spécifique, empêchant la formation des métabolites toxiques du méthanol, doit être administré. Il est indiqué dès que la méthanolémie est supérieure à 0.2 g/l.

L'éthanol est un substrat de l'alcool déshydrogénase pour laquelle il a une plus grande affinité que le méthanol. Il entre en compétition avec ce dernier et empêche la formation d'aldéhyde formique et d'acide formique. Il est administré selon une dose de charge de 0,6 à 0,8 mg/kg suivi d'une dose d'entretien de 110 à 130 mg/kg/h avec pour objectif une éthanolémie de 1 à 1,5 g/l (13,14). Les doses d'entretien doivent être majorées à 250 à 350 mg/kg/h en cas d'hémodialyse. Son utilisation reste contraignante: monitoring fréquent des concentrations sériques nécessaire, hospitalisation en unités de soins intensifs, effets secondaires nombreux (ébiété, trouble de la conscience et hypoglycémie). Cependant sa disponibilité facile et son coût réduit en font l'antidote le plus utilisé en Europe en cas d'intoxication au méthanol.

Le 4-méthylpyrazole ou fomépizole est un inhibiteur compétitif puissant de l'alcool déshydrogénase dépourvu des effets secondaires de l'éthanol. Il possède un pouvoir de fixation sur l'enzyme 8000 fois plus élevée que l'éthanol. Son blocage de l'alcool déshydrogénase est également plus efficace que l'éthanol, ce qui allonge considérablement le temps de demi-vie d'élimination du méthanol. Il est administré avec une dose de charge de 15 mg/kg suivie de 4 doses d'entretien de 10 mg/kg toutes les 12h. Les doses suivantes sont de 15 mg/kg toutes les 12h (13,14). Chez le patient hémodialysé les doses de fomépizole doivent également être augmentées : dose initiale de 20 mg/kg suivi d'une perfusion de 1 à 1,5 mg/kg/h pendant la durée de la dialyse. En Europe, le coût (non remboursé par l'INAMI en Belgique), l'allongement de la durée d'hospitalisation en cas d'utilisation seule et la disponibilité du fomépizole ont souvent été évoqués comme arguments pour renoncer à son utilisation. Cependant, l'introduction des formes génériques pourrait considérablement réduire son coût. Sa facilité d'utilisation (pas de monitoring des concentrations sériques, très peu d'effets secondaires, pas de nécessité d'hospitalisation aux soins intensifs) en fait l'antidote de choix.

Autant pour l'éthanol que le fomépizole, leur administration doit être maintenue jusqu'à ce que le méthanol sanguin soit inférieur 0,2 g/l.

La décision d'utiliser un inhibiteur seul ou en combinaison avec la dialyse reste un sujet de controverses. En théorie, l'utilisation seule d'un des deux antidotes peut suffire pour prévenir la formation des métabolites toxiques sans avoir recours à la dialyse. Le méthanol est dans ce cas uniquement éliminé par les poumons et les reins selon une cinétique extrêmement lente (dégradation en eau et gaz

carbonique par le 10-formyl tétrahydrofolate synthétase) avec pour conséquence un allongement considérable du temps de ½ vie d'élimination du méthanol (>50h), de la durée d'hospitalisation et du coût.

L'hémodialyse intermittente permet la correction rapide de l'acidose métabolique et l'élimination du toxique ainsi que ses métabolites. Le temps de ½ vie du méthanol est réduit à 2h. Son efficacité est supérieure à celle de l'hémofiltration veino-veineuse ou toute technique de dialyse continue (15). En 2002, l'*American Academy of Clinical Toxicology (AACT)* a publié des critères d'utilisation de la dialyse dans le traitement de l'intoxication au méthanol. La dialyse était indiquée en présence d'une des situations suivantes : acidose métabolique avec un pH <7,25, dégradation des signes vitaux malgré les soins intensifs, insuffisance rénale, symptômes visuels, perturbations électrolytiques ne répondant pas aux soins et méthanolémie > 0,5g/l. En 2015, l'*Extracorporeal Treatment in Poisoning Workgroup (EXTRIP Workgroup)* a revu ces critères. Les seules différences étaient un abaissement du seuil du pH en dessous de 7,15 et une utilisation de la dialyse en fonction de la méthanolémie et de l'antidote présent : dialyse si la méthanolémie >0.5 g/l en l'absence d'antidote, >0.6 g/l en cas de traitement par l'éthanol, >0.7 g/l en cas de traitement par le fomépizole.

Dans notre cas clinique, le fomépizole n'étant pas disponible dans l'institution, nous avons opté pour une thérapie par éthanol en association avec l'hémodialyse.

CONCLUSION

Les intoxications au méthanol sont rares mais potentiellement graves. En cas de diagnostic tardif, les séquelles sont oculaires principalement, les formes sévères s'accompagnant d'une toxicité neurologique conduisant au coma par acidose métabolique. Les premiers signes sont peu spécifiques et souvent mineurs. Leur latence d'apparition est liée à la formation du métabolite toxique qu'est l'acide formique. Le diagnostic est définitivement posé avec le dosage du méthanol sanguin. En dehors du traitement symptomatique, le traitement spécifique repose sur l'utilisation d'un antidote, de préférence le fomépizole, bien que l'éthanol soit également efficace. Ce dernier est utilisé en cas d'indisponibilité du fomépizole. Le recours à l'hémodialyse est indiqué selon des situations bien définies par des comités d'experts (AACT et EXTRIP Workgroup) (tableau3).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Devant tout patient présentant des signes aspécifiques d'ébriété, la réalisation d'une gazométrie artérielle est facile et permettra d'orienter le diagnostic. En présence d'une acidose métabolique à trou anionique majoré, le dosage du méthanol et de l'éthylène glycol sera rapidement réalisé surtout en présence d'un patient éthylique chronique.

TABEAU 3. Indications de la dialyse en cas d'intoxication au méthanol

Indications de la dialyse en cas d'intoxication au méthanol	
<i>American Academy of Clinical Toxicology</i>	<i>Extracorporeal Treatment in Poisoning Workgroup</i>
<ul style="list-style-type: none"> - pH < 7.25 - ou signes et/ou symptômes visuels - ou dégradation des signes vitaux malgré un support intensif - ou insuffisance rénale - ou troubles électrolytiques ne répondant pas au support intensif - ou concentration sérique du méthanol > 0.2 g/l 	<ul style="list-style-type: none"> - pH < 7.15 - symptômes visuels sévères - ou dégradation des signes vitaux malgré un support intensif - ou insuffisance rénale - ou coma - ou concentration sérique du méthanol : <ul style="list-style-type: none"> • > 0.5 g/l en l'absence d'antidote • > 0.6 g/l si traitement par éthanol • > 0.7 g/l si traitement par fomépizole

RÉFÉRENCES

1. Barbera. N, Indorato. F, Spitaleri. A, Bosco. A, Carpinteri. M, Busardo.F.P et al. A singular case of survival after acute methanol poisoning: toxicological and neuroimaging findings. *Am J Forensic Med Pathol.* 2014; 35 (4): 253-5.
2. Nurieva O, Kotikova K. Severe Methanol Poisoning with supralethal serum Formate Concentration: A Case Report O.Nurieva, K.Kotikova. *Med Princ Pract.* 2015;24:581–583.
3. Zakharov.S, Pelclova.D, Urban.P, Navratil.T, Ridzon.P, Fenclova.Z et al. Czech mass methanol outbreak 2012: Epidemiology, challenges and clinical features. *Clin Toxicol.* 2014; 52 (10):1013-24.
4. Rostrup.M, Edwards.JK, Abukalish.M, Ezzabi.M, Some.D, Ritter.H et al. The Methanol Poisoning Outbreaks in Libya 2013 and Kenya 2014. *PLOS ONE.* 11(3): e0152676 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157256>
5. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning," *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002; 40 (4):. 415–446.
6. Galvez-Ruiz A, Elkhamary SM, Asghar N, Bosley TM. Visual and neurologic sequelae of methanol poisoning in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2015; Vol. 36.
7. Nurieva.O, Diblik.P, Kuthan.P, Sklenka.P, Meliska.M, Bydzovsky.J et al. Progressive Chronic Retinal Axonal Loss Following Acute Methanol-induced Optic Neuropathy: Four-Year Prospective Cohort Study. *Am J Ophthalmol.* 2018;191:100–115.
8. Moschos.M, Gouliopoulos.N, Rouvas.A and Ladas.I Vision loss after accidental methanol intoxication: a case report. *Research Notes* 2013; 6:479
9. Hantson.P. Alcools et polyols toxiques: mécanismes toxiques et implications thérapeutiques. *Toxicologie Analytique et Clinique.* 2016 ;
10. Kraut.J, Mullins.M. Toxic Alcohols. *N Engl J Med.* 2018;378:270-80. DOI: 10.1056/NEJMra1615295.
11. Théfenne.H, Turc.J, Carmoi.T, Gardet.V, Renard.C. Intoxication aiguë au méthanol : réflexion à partir d'un cas. *Ann Biol Clin.* 2005; 63(5): 556-60.
12. Hantson.P, Duprez.T. Imagerie cérébrale et intoxications Neuroimaging after poisoning. *Réanimation* (2009) 18, 598-605.
13. Beatty.L, Green.R, Magee.K, Zed.P. A Systematic Review of Ethanol and Fomepizole Use in Toxic Alcohol Ingestions. *Emerg Med Int.* 2013; ID 638057 <http://dx.doi.org/10.1155/2013/638057>
14. Kraut.J. Approach to the Treatment of Methanol Intoxication. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):161-167.
15. Zakharov.Z, Pelclova.D, Navratil.T, Belacek.J, Kurcova.I, Komzak.O and al. Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning. *Kidney International.* 2014 ; 86, 199–207.

AFFILIATIONS

- ¹ Centre de Santé des Fagnes, Service de gériatrie, B-6460 Chimay
- ² CHR Mons Hainaut, Service des urgences, Avenue Baudouin de Constantinople 5, B-7000 Mons
- ³ CHR Mons Hainaut, Direction médicale, avenue Baudouin de Constantinople 5, B-7000 Mons

CORRESPONDANCE

Dr. MOUHAMADOU HABIB DIAGNE

Service des urgences
CHR Mons Hainaut
avenue Baudouin de Constantinople 5
B-7000 Mons
habib.diagne@gmail.com

Appendicite néonatale perforée : prise en charge conservatrice

Geoffrey Jacqmin¹, Jean-Philippe Stalens², Jean-Luc Dutriex³, Philippe Malvaux⁴

Perforated neonatal appendicitis: conservative management

Acute appendicitis is very rare in the neonatal period. The diagnosis may be delayed due to the lack of specific clinical symptoms, and because of its rarity in the patient population considered, leading to increased peritonitis and mortality rates. Despite neonatal appendicitis possibly manifesting as an isolated event, in many cases, it proves to be a complication of an underlying disease. While surgical treatment remains the gold standard in this pathological setting, conservative management may be considered in selected patients.

KEY WORDS

Neonatal appendicitis, perforated appendicitis, management

L'appendicite aiguë est une maladie très rare dans la période néonatale. Le diagnostic peut être retardé à cause du manque de spécificité des symptômes cliniques, ainsi que sa faible incidence dans cette tranche d'âge, augmentant donc le taux de péritonite et par conséquent, sa mortalité. Bien que l'appendicite néonatale puisse se produire comme un événement isolé, dans certains cas il peut être la complication d'une pathologie sous-jacente.

Le traitement chirurgical reste le « gold standard » dans la prise en charge de cette pathologie. Cependant, la prise en charge conservatrice peut être considérée chez des patients ayant été sélectionnés.

Que savons-nous à ce propos ?

L'appendicite néonatale est une maladie extrêmement rare et associée à un important taux de morbidité et mortalité.

Que nous apporte cet article ?

Le traitement chirurgical reste le gold standard, mais la prise en charge conservatrice peut être envisagée chez des patients sélectionnés.

What is already known about the topic?

Acute appendicitis in the neonatal period proves to be extremely rare, yet associated with significant morbidity and mortality.

What does this article bring up for us?

While surgical treatment remains the gold standard in this pathology, conservative management may be considered in selected patients.

INTRODUCTION

L'appendicite néonatale (AN) est une très rare entité clinique caractérisée par un taux de mortalité et de morbidité important (1- 4). L'AN reste un diagnostic difficile à poser, dont les symptômes sont non spécifiques, à l'inverse de la présentation dans la population adulte et juvénile (3, 4). Cette pathologie est un réel challenge pour les médecins, même aguerris, due à sa rareté, sa présentation clinique non spécifique, et la méconnaissance de cette pathologie. Le diagnostic étant retardé, il concourt à une augmentation du risque de complications comme la perforation intestinale et la péritonite, conférant un haut taux de mortalité et de morbidité à cette maladie (5, 6).

L'AN peut survenir en tant qu'événement isolé. Cependant, dans de nombreux cas, elle est une complication d'une pathologie sous-jacente (1, 4).

Le but de cet article est d'attirer l'attention sur cette maladie rare et de comparer la prise en charge conservatrice à l'appendicectomie dans l'AN.

CASE REPORT

Un nouveau-né de 16 jours, de sexe féminin, pesant 2950 grammes (3^{ème} percentile) à la naissance (38 semaines – 5/7 jours), sans antécédent obstétrical, a été présenté par sa maman au service des urgences pour pyrexie. L'histoire anténatale est sans particularité.

Le nouveau-né a été hospitalisé pour bilan de pyrexie (38,4°C) sans aucun signe clinique : absence de vomissement, de diarrhée, de congestion nasale. Les selles du jour étaient un peu plus consistantes que d'habitude. A l'admission, l'examen clinique était rassurant. La fièvre rendait le nouveau-né inconfortable et craintif.

L'enfant était nourri par allaitement maternel.

Nous avons suspecté une infection urinaire. Aucun signe de AN a été objectivé pendant la première consultation.

Une antibiothérapie empirique a été instaurée suite à la découverte du syndrome inflammatoire lors de la biologie (globules blancs = 16.880/mm³ and C-Reactive Protein (CRP) = 84,1 mg/L).

Une antibiothérapie à base d'Amikacine, d'Ampicilline et d'Acyclovir a été administrée.

L'hémoculture, les cultures urinaires, ainsi que la ponction lombaire étaient stériles.

Deux coprocultures n'ont rien mis en évidence. Un frottis de nez a été effectué pour rechercher une trace d'*Influenza de type A et B*, les analyses étaient négatives.

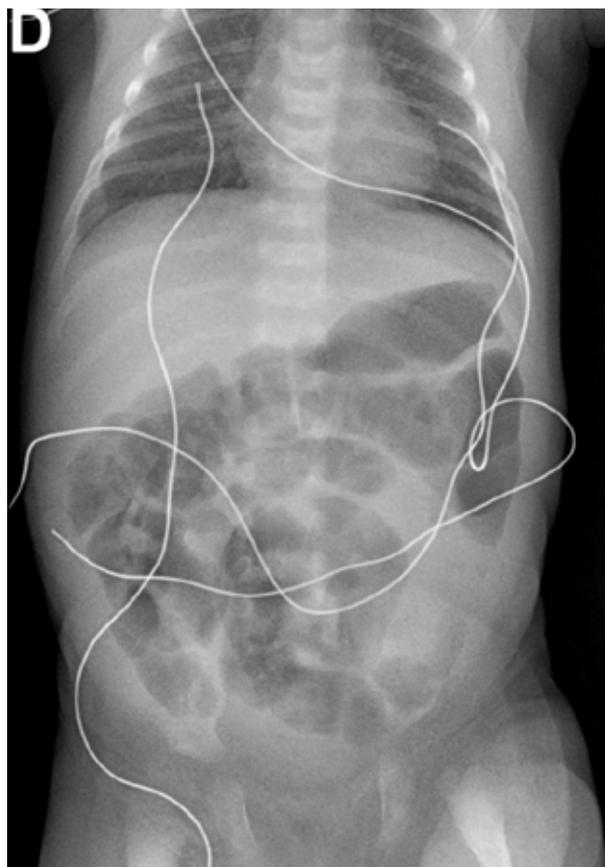
Lors du premier jour d'hospitalisation, un abdomen à blanc a été demandé suite à des douleurs localisées en fosse iliaque droite (FID) lors de l'examen clinique du jour. Il n'a montré aucun signe d'obstruction intestinale, et un niveau hydro-aérique normal. Ensuite, une échographie abdominale (US) a été effectuée et n'a rien mis en évidence, ni invagination intestinale, ni visualisation de l'appendice. Enfin, une radiographie de thorax a été effectuée pour exclure une étiologie infectieuse du tableau clinique. Cette dernière radiographie était normale. (Figure 1)

Les contrôles biologiques au Jour0, J2, J4, J7 et le dernier au J13 ont montré un syndrome inflammatoire : CRP débutante à 84,1 mg/L à J0 atteignant son paroxysme à 105,0 mg/L à J4 et se normalisant sous 2,9 mg/L lors de la biologie de contrôle du dernier jour d'hospitalisation. Les globules blancs étaient à 16,800/mm³ à J0 pour atteindre 19,790/mm³ à J4, s'étant normalisés à J13.

Le nouveau-né a développé une distension abdominale progressive. Un suivi par US abdominale a été établi. Deux US ont été répétées à J3 et J4. La première a démontré une paroi digestive épaissie et franchement vascularisée au Doppler. Aucun signe d'occlusion grêle ou d'appendicite n'a pu être objectivé. Celle du quatrième jour a prouvé la présence d'une agglutination de anses intestinales localisées en FID, concomitant à une appendicite au Doppler, et la présence d'un petit kyste ovarien gauche.

Le nouveau-né a subi un scanner abdominal (CT) le même jour suivant ces résultats (J4). Le CT a montré un magma d'agglutination d'anses intestinales en FID, l'absence d'invagination intestinale, l'angle de Treitz en position

FIGURE 1. Radiographie thoraco-abdominale



normale, ainsi que l'absence de volvulus. La conclusion était : appendicite perforée.

Une prise en charge conservatrice a été préconisée à cause du risque de résection iléo-caecale. En effet, l'appendicite plastronnée est une contre-indication au traitement chirurgical. De ce fait, une antibiothérapie a été mise en place.

L'échographie abdominale de contrôle à J11 a montré une diminution de l'apparence inflammatoire, ainsi qu'une diminution de l'agglutination des anses intestinales, sans pour autant visualiser l'appendice.

D'un point de vue infectieux, l'antibiothérapie a été changée sur base des résultats du CT et de la culture stérile du liquide céphalo-rachidien. La posologie de l'Ampicilline a été diminuée de 200 mg par jour à 100 mg par jour et a été stoppée le lendemain. L'Amikacine a été stoppée à J5, comme l'Ampicilline. L'Acyclovir a été supprimé à J6 inclus.

L'antibiothérapie intraveineuse réajustée (Cefuroxime 100 mg/kg trois fois par jour, Metronidazole 30 mg/kg trois fois par jour et une unique dose d'Amikacine 15 mg/kg) a été démarrée à J5. (Figure 2)

À partir du douzième jour, le nouveau-né présentait une amélioration franche de l'état général.

Le nouveau-né a quitté le service de Pédiatrie après 14 jours d'hospitalisation. La biologie de contrôle a objectivé la diminution du syndrome inflammatoire. L'échographie abdominale de contrôle a montré une régression considérable de l'inflammation de l'appendice.

FIGURE 2. Antibiothérapie administrée durant l'hospitalisation

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15
Amikacine 15 mg/kg	X	X	X	X	X										
Ampicilline 200 mg/kg (3 fois par jour)	X	X	X	X											
Ampicilline 100 mg/kg (3 fois par jour)					X										
Acyclovir 30 mg/kg (3 fois par jour)	X	X	X	X	X	X									
Cefuroxime 100 mg/kg (3 fois par jour)					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Metronidazole 30mg/kg (3 fois par jour)					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Metronidazole per os 1,3mL (3 fois par jour)															X (jusqu'à 12 jours)

La mère a présenté son enfant en consultation de Chirurgie pédiatrique trois semaines plus tard. Elle était afebrile et ne présentait aucun signe clinique d'appendicite. L'échographie a visualisé l'appendice au devant du muscle psoas, sans abcédation.

Une appendicectomie élective était prévue trois mois après cette consultation. La mère a émis son refus.

DISCUSSION

Bien que l'appendicite soit la pathologie la plus commune chez les enfants requérant une intervention chirurgicale en urgence, l'AN est une indication chirurgicale exceptionnelle (2, 7). En 1905, Albrecht a décrit pour la première fois l'AN dans la littérature médicale : un nouveau-né, de sexe masculin, d'un mois, mort d'une péritonite. En 1908, Lillenthal a relaté le premier nouveau-né, âgé de trois semaines, survivant d'une appendicite suite à une hernie scrotale. De 1905 à 2000, 141 cas ont été reportés dans la littérature médicale anglophone (2). Le diagnostic est difficile à établir à cause du manque de signe clinique spécifique de cette pathologie.

L'AN est une entité clinique rare ayant une incidence de 0,04% (2). Les nouveau-nés mâles sont plus atteints que les filles (3:1) par cette affection. Snyder and Chaffin ont proposé quatre facteurs anatomiques et physiopathologiques afin d'expliquer la faible incidence de l'AN : 1/ l'appendice néonatale a une forme plus évasée que celle juvénile ayant une forme tubulaire, la rendant moins susceptible de se boucher ; 2/ une diète lisse ; 3/ une posture couchée ; 4/ une faible incidence des infections du tractus gastro-intestinale et du tractus respiratoire supérieur (2). Pour rappel, l'appendicite aiguë peut être causée par un appendicolithe infecté par des germes endogènes ou par une hyperplasie des

ganglions lymphatiques mésentériques suite, entre autre, à une infection virale. En effet, les ganglions hyperplasiés compriment le faible réseau capillaire de l'appendice.

L'AN présente un taux important de mortalité et de morbidité, diminuant d'années en années grâce à une meilleure connaissance du diagnostic de cette pathologie. La mortalité étant à 78% de 1901 à 1975, a diminué à 33% sur la période de 1976 à 1984, jusqu'à 28% sur la période 1985 – 2000 ($p < 0,01$) en raison des progrès rapides dans le domaine de l'antibiothérapie et des soins chirurgicaux. Cependant, le taux de perforation n'a pas diminué pendant ces périodes (2). En effet, le retard du diagnostic retarde la prise en charge adéquate, pouvant entraîner une perforation intestinale (80% de taux de perforation) ou une péritonite. Ce retard de prise en charge est le facteur principal expliquant les 28% de mortalité dans l'AN (2, 5). La perforation dans l'AN est très fréquente. En effet, Walker fait mention de plusieurs raisons afin d'expliquer ce taux de perforation : 1/ l'appendice vermiforme a une paroi mince et pourvu d'un faible réseau capillaire ; 2/ l'omentum étant petit et sous-développé à cet âge ; 3/ l'inextensibilité de la paroi appendiculaire de par son voisinage avec les ganglions lymphatiques en grande quantité ; 4/ le mésentère relativement long ; 5/ la taille relativement petite de la cavité péritonéale, permettant une propagation plus rapide de la contamination ; 6/ la faible résistance à l'infection à cet âge (4) ; 7/ et finalement, le délai du diagnostic. La péritonite chez le jeune enfant est souvent diffuse et rapidement évolutive en raison du sous-développement physiologique du tablier épiploïque, ne pouvant contenir du matériel purulent (7). Les perforations compliquant l'AN sont donc plus à risque de péritonite, expliquant ainsi le haut taux de mortalité et de morbidité. Le taux de perforation intestinale de l'AN est de 82,5 % (7, 9) et est inversement proportionnel à l'âge du patient. Les enfants de 12 ans ou plus ayant une appendicite

aigüe présentent un taux de perforation de 10-20% (7). La perforation est fortement corrélée avec la durée des symptômes (7). L'AN a une présentation paradoxale : le nouveau-né bénéficie de facteurs protecteurs contre l'apparition de l'appendicite, cependant lorsqu'elle se déclare, l'anatomie du nouveau-né favorise la perforation et les complications en découlant.

Certaines formes d'AN sont des appendicites primaires pouvant être considérées comme des formes localisées d'entérocolites nécrosantes, limitées à l'appendice vermiforme. Alors que des AN peuvent être considérées comme secondaires à des pathologies sous-jacentes comme la maladie de Hirschprung, la Mucoviscidose... (Figure 3) (5, 7, 9, 10, 11).

Ici, nous n'avons pas approfondi nos recherches quant à la possibilité d'une maladie de Hirschprung ou d'une Mucoviscidose. En effet, nous ne possédions pas suffisamment de preuve clinique justifiant la recherche de ses maladies sous-jacentes.

FIGURE 3. Maladies sous-jacentes possibles dans l'AN

Maladie de Hirschprung
Mucoviscidose (obstruction du mucus au sein de la lumière appendiculaire)
Hernie inguinale
Maladie de Crohn (inflammation granulomateuse de l'appendice)
Hernie ombilicale
Iléus méconial
Tumeur carcinoïde appendiculaire
Lymphome de Burkitt
Duplication appendiculaire (souvent en association avec d'autres duplications telle que celui du tractus gastro-intestinal et génito-urinaire chez les enfants)
Défauts cardiaques (Tétralogie de Fallot,...)
Fistule trachéo-oesophagienne
Infection au <i>Cytomégalo</i> virus
Chorio-amnionite
Vascularisation de l'intestin (asphyxie périnatale, anomalies cardiaques, oxygénation membranaire extracorporelle, persistance du canal artériel, syndrome de détresse respiratoire)
Prématurité
Infection au <i>Streptococcus</i> du groupe B

Les symptômes de l'AN sont non spécifiques, contrairement à la forme adulte ou juvénile. Les nouveau-nés ne peuvent exprimer adéquatement leurs plaintes. De plus, ils sont souvent inconfortables, ce qui rend l'examen clinique plus difficile. La fréquence des signes cliniques chez les nouveau-nés est représentée ci-dessous (Figure 4) (7).

Dans ces conditions, la découverte de l'AN est fortuite, non spécifique et se confond volontiers avec des entités pédiatriques chirurgicales beaucoup plus communes, comme le volvulus et l'entérocolite nécrosante (7).

Dans ce cas, le nouveau-né présentait seulement de la pyrexie à l'admission lors du premier jour. Il était inconfortable et grincheux. La distension et la sensibilité abdominale ont commencé dès le premier jour d'hospitalisation.

Les examens complémentaires peuvent guider le diagnostic. Premièrement, la biologie guide le clinicien vers une pathologie inflammatoire. En effet, les globules blancs, le taux absolu de neutrophiles, la C-reactive protein (CRP) et l'analyse urinaire doivent être demandés. Le dosage de la procalcitonine sera discuté plus loin.

- *Les globules blancs et le taux absolu de neutrophiles* sont élevés chez 96% des enfants atteints d'appendicite. Bien que cette constatation soit non spécifique car elle est présente dans de nombreuses pathologies mimant l'appendicite (gastro-entérite, adénite mésentérique,...). De ce fait, cela rend la capacité de ce test à discriminer l'appendicite d'une autre cause très limitée (7).
- *CRP* : l'excellente spécificité de la CRP en fait actuellement le marqueur le plus utilisé en période néonatale pour diagnostiquer une infection. Les faux positifs sont rares et bien identifiés : inhalation de méconium, hématome volumineux, administration de surfactant, gastro-œsophagite, cytotéatonecrose et dans le décours post-opératoire. Les faux négatifs sont principalement dus à un dosage trop précoce. Le suivi du taux de CRP est un marqueur utile pour suivre le contrôle thérapeutique de l'infection (11).
- *L'analyse urinaire* : ce test est généralement effectué chez l'enfant lorsqu'une appendicite est suspectée pour identifier d'autres conditions telles qu'une

FIGURE 4. Signes cliniques néonataux

- Distension abdominale	(75%)	- Léthargie ou irritabilité	(24%)
- Vomissement	(42%)	- Cellulite abdominale	(24%)
- Diminution des apports oraux	(40%)	- Détresse respiratoire	(15%)
- Sensibilité abdominale	(38%)	- Masse abdominale	(12%)
- Sepsis	(38%)	- Hématochézie : éventuellement représenté par l'entérocolite nécrosante de l'appendice	(10%)
- Température instable	(33%)		

infection des voies urinaires ou une lithiase du tractus urinaire. Le patient atteint d'une appendicite peut présenter une leucocyturie, bien que les bactéries ne soient généralement pas présentes lors d'une prise d'urine à mi-jet. Moins fréquemment, une hématurie peut également se produire en raison d'une irritation appendiculaire de l'uretère ou de la vessie. Ainsi, la présence de leucocyturie ou d'hématurie ne doit pas être utilisée comme seule information pour exclure le diagnostic d'appendicite (7).

- *Procalcitonine (PCT)* : les globules blancs ainsi que la CRP sont plus efficaces pour identifier les patients atteints d'appendicite que la PCT. Chez les patients atteints d'appendicite, l'élévation de la PCT suggère une perforation. Ainsi, la PCT ne devrait pas être systématiquement utilisée pour diagnostiquer l'appendicite chez les enfants (7).

Pendant l'hospitalisation, nous n'avons pas dosé la PCT en raison du coût du dosage et du fait qu'il soit entièrement à charge du patient.

Bien que l'imagerie médicale puisse être utile pour le diagnostic, son efficacité est limitée. Quatre méthodes d'imagerie peuvent être proposées (12, 13).

- *Abdomen à blanc* : des patterns anormaux de gaz, la disparition de la marge du psoas, des niveaux hydro-aériques, peuvent être détectés sur l'abdomen à blanc.
- *L'échographie abdominale* : l'*American College of Radiology* recommande cette imagerie chez l'enfant présentant des signes cliniques atypiques ou classiques d'une appendicite débutante. Si l'appendice n'est pas visualisé (les taux de visualisation rapportés varient de 22 à 98%) ou si les résultats de l'échographie ne sont pas équivoques, le patient peut être redirigé vers des examens complémentaires différents et répétés (US, CT ou IRM). Chez les patients dont la première échographie abdominale ne peut affirmer le diagnostic d'appendicite, un nouvel examen clinique et un deuxième essai chez les patients présentant des signes persistants d'appendicite ont une bonne précision diagnostique et peuvent réduire considérablement le nombre d'enfants subissant un scanner. Il peut être difficile d'identifier un appendice normal ou un appendice présentant une composante inflammatoire locale. Par conséquent, un examen échographique négatif en présence de symptômes persistants n'est pas suffisant pour exclure de manière fiable l'appendicite. Lorsque l'appendice est visualisé, la précision diagnostique de l'échographie est équivalente à celle du CT. L'échographie a quelques limites : la qualité est opérateur-dépendante, la douleur lors du déplacement du transducteur ultrasonore rendant l'examen difficile voire impossible...
- *CT-Scanner abdominal* : si une imagerie complémentaire est souhaitée, le CT est une modalité d'imagerie couramment utilisée pour tester les enfants avec une appendicite possible qui ont des résultats échographiques non probants. Si le CT est réalisé, il est recommandé que les enfants subissent

un CT avec contraste plutôt que sans contraste. Il est utile pour confirmer le diagnostic d'appendicite et pour démontrer la formation de collection. Le CT a l'inconvénient d'exposer aux rayonnements ionisants. Le risque potentiel de cancer lié au rayonnement limite son utilisation généralisée dans la période néonatale.

- *Imagerie par résonance magnétique (IRM)* : l'utilisation de l'IRM plutôt que de la tomodensitométrie est limitée aux centres spécialisés en pédiatrie en raison des problèmes de coût, de disponibilité, d'expérience limitée de l'interprétation et du besoin potentiel de sédation chez les jeunes enfants.

Pendant l'hospitalisation, un abdomen à blanc et une radiographie de thorax ont été réalisés pour exclure une maladie pulmonaire infectieuse et une occlusion intestinale. Suite à la découverte d'un niveau hydro-aérique, des échographies abdominales ont été effectuées. Trois échographies abdominales ont été répétées afin d'objectiver l'appendicite. L'usage du CT était justifié pour diagnostiquer l'appendicite perforée et plastronnée. Un échographiste expérimenté en pédiatrie a réalisé toutes les échographies abdominales. Nous n'avons pas réalisé de scanner avec contraste en raison de sa toxicité rénale élevée.

L'algorithme de gestion de la pyrexie chez un nouveau-né a été suivi. En raison de l'hémoculture, de la ponction sus-pubienne et de la culture bactériologique du liquide céphalo-rachidien stériles ainsi que de la radiographie thoracique insignifiante, une antibiothérapie empirique a été administrée pour diminuer le syndrome inflammatoire.

Après la ponction lombaire, l'Acyclovir a été administré pour couvrir une éventuelle encéphalite herpétique. Lorsque les résultats de la culture bactériologique du liquide céphalo-rachidien sont revenus négatifs, nous avons arrêté l'Acyclovir.

Le traitement optimal de l'appendicite perforée reste controversé, mais il existe une tendance à la prise en charge non opératoire. Comparée à l'appendicectomie immédiate, cette approche a entraîné une réduction du séjour moyen à l'hôpital et du taux de complications. Bien que Coldrey l'ait décrite en 1959, la prise en charge non opératoire de l'appendicite perforée par antibiothérapie (parfois suivie d'une appendicectomie élective) n'a été que récemment acceptée par les chirurgiens généraux et pédiatriques. Le but de la thérapie non-opératoire est de limiter la septicémie et le syndrome inflammatoire chez ces patients. La présence d'un phlegmon est corrélée à une excellente réponse envers la prise en charge non opératoire de l'appendicite (14).

L'antibiothérapie est composée de Cefuroxime et de Metronidazole. La posologie doit être adaptée au statut néonatal du patient. En effet, dans la littérature médicale, il préconise d'utiliser des doses spécifiques adaptées à l'âge. Les bactéries les plus communes qui peuvent causer l'appendicite sont les bactéries intestinales, dont l'*Escherichia Coli* et les bactéries appartenant au groupe *Bacteroides Fragilis* (15).

Les tableaux suivants sont des guidelines de posologie en période néonatale (8).

D'un autre côté, la traditionnelle appendicectomie par voie laparoscopique diminue la durée de séjour à l'hôpital, la morbidité et la récupération postopératoire précoce. Cependant, cette méthode comprend quelques risques, y compris une hernie incisionnelle, une infection intra-abdominale et des adhérences péritonéales, qui peuvent

causer un iléus (15). Une appendicectomie par abord laparoscopique précoce peut être en mesure de réduire le coût par rapport à la gestion non-opératoire. En outre, il est possible d'effectuer un examen anatomopathologique de la pièce opératoire. Cet examen peut diagnostiquer un appendice inflammatoire (par exemple diverticulite appendiculaire, maladie de Crohn) ou un appendice néoplasique, influençant le traitement ultérieur (15).

Nom générique	Cefuroxime
Indications	Céphalosporine de deuxième génération utilisée dans le traitement des infections causées par des organismes Gram positif et Gram négatif ; non actif contre l'entérocoque ou le <i>Pseudomonas</i>
Dose	Nouveau-né: < 7 jours : 50 mg/kg ; toutes les 12 heures IV ou IM 7-21 jours : 75 mg/kg ; toutes les 8 heures IV > 21 jours : 100 mg/kg ; toutes les 6 heures IV Dans les infections sévères, il est possible de doubler la dose pour tous les groupes d'âge ci-dessus et d'administrer IV uniquement. PO: 10-20 mg/kg ; toutes les 12 heures IV

Nom générique	Metronidazole																								
Indications	Infections aux bactéries anaérobiques et protozoaires telles que, <i>Amibiase, Giardia Lamblia, Trichomonas</i> . Antibiothérapie de la colite causée par <i>Clostridium Difficile</i> .																								
Dose	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Poids</th> <th>Âge</th> <th>Quantité par dose</th> <th>Dose intervalle</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 1200 g</td> <td>0-28 jours</td> <td>7.5 mg/kg</td> <td>48 heures</td> </tr> <tr> <td>1200-2000 g</td> <td>0-7 jours</td> <td>7.5 mg/kg</td> <td>24 heures</td> </tr> <tr> <td>1200-2000 g</td> <td>> 7 jours</td> <td>7.5 mg/kg</td> <td>12 heures</td> </tr> <tr> <td>> 2000 g</td> <td>0-7 jours</td> <td>7.5 mg/kg</td> <td>12 heures</td> </tr> <tr> <td>> 2000 g</td> <td>> 7 jours</td> <td>15 mg/kg</td> <td>12 heures</td> </tr> </tbody> </table>	Poids	Âge	Quantité par dose	Dose intervalle	< 1200 g	0-28 jours	7.5 mg/kg	48 heures	1200-2000 g	0-7 jours	7.5 mg/kg	24 heures	1200-2000 g	> 7 jours	7.5 mg/kg	12 heures	> 2000 g	0-7 jours	7.5 mg/kg	12 heures	> 2000 g	> 7 jours	15 mg/kg	12 heures
Poids	Âge	Quantité par dose	Dose intervalle																						
< 1200 g	0-28 jours	7.5 mg/kg	48 heures																						
1200-2000 g	0-7 jours	7.5 mg/kg	24 heures																						
1200-2000 g	> 7 jours	7.5 mg/kg	12 heures																						
> 2000 g	0-7 jours	7.5 mg/kg	12 heures																						
> 2000 g	> 7 jours	15 mg/kg	12 heures																						

Nom générique	Ampicilline															
Indications	Traitement empirique initial (avec un aminoglycoside) pour les nouveau-nés présentant une septicémie bactérienne présumée ou une méningite. Médicament de choix pour <i>Listeria Monocytogenes</i> et <i>Enterococci</i> .															
Dose	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Âge</th> <th>Total de la dose quotidienne</th> <th>Toutes les</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-7 jours, ≤ 2000 g</td> <td>100 mg/kg</td> <td>12 heures</td> </tr> <tr> <td>0-7 jours, > 2000 g</td> <td>150 mg/kg</td> <td>8 heures</td> </tr> <tr> <td>> 7 jours, ≤ 2000 g</td> <td>150 mg/kg</td> <td>8 heures</td> </tr> <tr> <td>> 7 jours, > 2000 g</td> <td>200 mg/kg</td> <td>8 heures</td> </tr> </tbody> </table>	Âge	Total de la dose quotidienne	Toutes les	0-7 jours, ≤ 2000 g	100 mg/kg	12 heures	0-7 jours, > 2000 g	150 mg/kg	8 heures	> 7 jours, ≤ 2000 g	150 mg/kg	8 heures	> 7 jours, > 2000 g	200 mg/kg	8 heures
Âge	Total de la dose quotidienne	Toutes les														
0-7 jours, ≤ 2000 g	100 mg/kg	12 heures														
0-7 jours, > 2000 g	150 mg/kg	8 heures														
> 7 jours, ≤ 2000 g	150 mg/kg	8 heures														
> 7 jours, > 2000 g	200 mg/kg	8 heures														

Nom générique	Amikacine																					
Indications	Infections à germes Gram négatifs (résistants à la Tobramycine et à la Gentamicine) et infections documentées avec des organismes mycobactériens.																					
Dose	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Âge</th> <th>Total de la dose quotidienne</th> <th>Toutes les</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-7 jours, < 1200 g</td> <td>7.5 mg/kg</td> <td>24 heures</td> </tr> <tr> <td>0-7 jours, 1200 - 2000 g</td> <td>15 mg/kg</td> <td>12 heures</td> </tr> <tr> <td>0-7 jours, > 2000 g</td> <td>15-20 mg/kg</td> <td>12 heures</td> </tr> <tr> <td>> 7 jours, < 1200 g</td> <td>7.5-10 mg/kg</td> <td>24 heures</td> </tr> <tr> <td>> 7 jours, 1200 - 2000 g</td> <td>22.5-30 mg/kg</td> <td>8 heures</td> </tr> <tr> <td>> 7 jours, > 2000 g</td> <td>30 mg/kg</td> <td>8 heures</td> </tr> </tbody> </table>	Âge	Total de la dose quotidienne	Toutes les	0-7 jours, < 1200 g	7.5 mg/kg	24 heures	0-7 jours, 1200 - 2000 g	15 mg/kg	12 heures	0-7 jours, > 2000 g	15-20 mg/kg	12 heures	> 7 jours, < 1200 g	7.5-10 mg/kg	24 heures	> 7 jours, 1200 - 2000 g	22.5-30 mg/kg	8 heures	> 7 jours, > 2000 g	30 mg/kg	8 heures
Âge	Total de la dose quotidienne	Toutes les																				
0-7 jours, < 1200 g	7.5 mg/kg	24 heures																				
0-7 jours, 1200 - 2000 g	15 mg/kg	12 heures																				
0-7 jours, > 2000 g	15-20 mg/kg	12 heures																				
> 7 jours, < 1200 g	7.5-10 mg/kg	24 heures																				
> 7 jours, 1200 - 2000 g	22.5-30 mg/kg	8 heures																				
> 7 jours, > 2000 g	30 mg/kg	8 heures																				

Enfin, l'AN devrait être considéré dans le diagnostic différentiel de la septicémie abdominale. Si cette pathologie est prise en compte, le taux de perforation devrait diminuer ainsi que les taux de mortalité et de morbidité.

Toutes les AN répertoriées dans la littérature médicale ont été prises en charge par une appendicectomie. Aucune donnée n'a été enregistrée jusqu'à présent sur la gestion conservatrice de l'AN.

Trois mois plus tard, la patiente a été convoquée à une consultation de chirurgie pédiatrique pour discuter d'une appendicectomie élective afin d'éviter une récurrence. Compte tenu de l'excellent état clinique de son bébé, la mère a décidé de ne pas faire opérer son enfant.

RÉFÉRENCES

1. Jancelewicz T, Kim G, Miniati D. Neonatal appendicitis: a new look at an old zebra. *J Pediatr Surg.* 2008;43(10):e1-e5.
2. Karaman A, Çavusoglu Y, Karaman I, Çakmak O. Seven cases of neonatal appendicitis with a review of the English language literature of the last century. *Paediatr Surg Int.* 2003;19(11):707-709.
3. Urban J, Ilunga S, Sharara H, Baud C, Sabatier-Laval E, Mariette JB. Neonatal appendicitis: a diagnostic trap. A case report. *Arch Paediatr.* 2001;18:308-10.
4. Stiefel D, Stallmach T, Sacher P. Acute appendicitis in neonates: complication or morbus sui generis?. *Paediatr Surg Int.* 1998;14(1-2):122-123.
5. Khan Y A, Zia K, Saddal N S. Perforated neonatal appendicitis with pneumoperitoneum. *APSP J case reports.* 2013;4(2), 21.
6. Khan R, Menon P, Rao K. Beware of neonatal appendicitis. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2010;15(2):67
7. Wesson D E, Singer J I, Wiley F J. Acute appendicitis in children: clinical manifestations and diagnosis. *UpToDate.* 2011.
8. Ministry of health - Kingdom of Saudi Arabia. Neonatal Dosage and Practical Guidelines Handbook. Riyadh, 2014, pp.20-26-43-100.
9. Schwartz K, Gilad E, Sigalet D, Yu W, Wong A. Neonatal acute appendicitis: a proposed algorithm for timely diagnosis. *J Pediatr Surg.* 2011;46(11):2060-2064.
10. Jahangiri M, Hosseinpour M, Jazayeri H, Mohammadzadeh M, Motaharizad D, Mirzadeh A S. Perforated acute appendicitis in a pre-term neonate. *Iranian Red Crescent Med J.* 2013;15(6), 497.
11. Arzac M. Le nouveau-né infecté: quelle place pour quel marqueur biologique?. *Spectra biologie.* 2007;26(161), 68-72.
12. Taylor G A, Wesson D E. Acute appendicitis in children: diagnostic imaging. *UpToDate.* 2013.
13. Wild J R, Abdul N, Ritchie J E, Rud B, Freels S, Nelson R L. Ultrasonography for diagnosis of acute appendicitis. *Cochrane Library.* 2013.
14. Levin T, Whyte C, Borzykowski R, Han B, Blitman N, Harris B. Nonoperative management of perforated appendicitis in children: can CT predict outcome?. *Paediatr Radiol.* 2006;37(3):251-255.
15. Wilms I M, De Hoog D E, de Visser D C, Janzing H M. Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011, 11.

Conflit d'intérêts

Les auteurs déclarent qu'ils n'ont aucun conflit d'intérêts.

AFFILIATIONS

- 1 Service de Chirurgie digestive et endocrine, CHM, 7700 Mouscron, Belgique
- 2 Service de Pédiatrie, CHwapi – Site Union, 7500 Tournai, Belgique
- 3 Service de Radiologie, CHwapi – Site Union, 7500 Tournai, Belgique
- 4 Service de Chirurgie digestive et endocrine, CHwapi – Site Union, 7500 Tournai, Belgique

CORRESPONDANCE

Dr. GEOFFREY JACQMIN

MACCS en Chirurgie générale
geoffreyjacqmin@hotmail.com

Artérite giganto-cellulaire : discussion clinique, paraclinique et thérapeutique

Omar El-Mourad¹, Fabien Roodhans^{1,2}, Valérie Huyge³, Bruno Guetcho⁴

Gigant-cell arteritis: discussion on clinical and paraclinical presentations and therapeutic options

Horton's disease, also termed giant cell arteritis, mainly affects large-caliber vessels within the territories of the external carotid branches. Of note is that this condition can also involve the eye, central nervous system, digestive tract, respiratory system, as well as the arterial system of the lower limbs, and the heart. The diagnosis is confirmed based on the biopsy of the temporal artery, which is not positive in all cases. PET imaging takes an increasingly relevant place in the diagnostic tree, revealing metabolic hyperfixation of large and medium vessels. Treatment is mainly based on systemic glucocorticoids. Of note is the progressively increasing place of biotherapies in the condition's management, primarily comprising specific antagonists of the IL-6 receptor.

KEY WORDS

Cough, weight loss, inflammatory syndrom, Pet-scan, interleukin 6 (IL-6), giant-cell arteritis, glucocorticoids

La maladie de Horton ou artérite giganto-cellulaire est une artérite qui affecte essentiellement les vaisseaux de grands calibres. Elle touche ainsi les territoires dépendants des branches de la carotide externe mais peut aussi atteindre l'oeil, le système nerveux central, le tube digestif, le système respiratoire, le système artériel des membres inférieurs, le coeur. Le diagnostic de confirmation s'appuie toujours sur la biopsie de l'artère temporale qui n'est cependant pas positive dans tous les cas. Le Pet-Scan prend une place de plus en plus importante dans l'arbre diagnostic en montrant une hyperfixation métabolique des grands et des moyens vaisseaux. Le traitement repose toujours sur les glucocorticoïdes par voie systémique. Toutefois, nous signalons la place progressivement croissante de biothérapies dont principalement les antagonistes spécifiques du récepteur de l'IL-6.

Que savons-nous à ce propos ?

Intérêt croissant du Pet-Scan dans le diagnostic de ce type de vascularite et des biothérapies dans le traitement des formes corticorésistantes et/ou cortico-accrochées.

Que nous apporte cet article ?

Revue de la séméiologie clinique, des moyens diagnostics et de l'attitude thérapeutique classique et plus récente en présence d'une artérite giganto-cellulaire.

What is already known about the topic?

The increasing role of PET imaging in the diagnosis of this vasculitis is now well established, as is the place of biotherapies in the treatment of both corticoreistant and corticodependent forms.

What does this article bring up for us?

This article provides a review of the clinical semiology, diagnostic means, and conventional as well as newer therapeutic approaches in case of giant cellular arteritis.

INTRODUCTION

L'amaigrissement et la toux constituent des plaintes rares mais compatibles avec une artérite giganto-cellulaire. En l'absence de cause évidente, il convient d'en tenir compte chez une patiente âgée.

CAS CLINIQUE

Il s'agit du cas d'une patiente âgée de 86 ans admise aux urgences pour bilan de vertiges, tremblements, d'amaigrissement et de toux sèche.

Dans les antécédents médico-chirurgicaux de la patiente on retiendra une HTA traitée par Emconcor 5mg, un fibrome utérin, une ptose rénale droite et une prothèse totale de hanche gauche. Elle ne fume pas, ne boit pas d'alcool et ne présente pas d'allergie. Son anamnèse systématique ne révèle pas de point d'appel ORL, stomatologique, pleuro-pulmonaire, gastro-intestinal, uro-gynécologique et rhumatologique.

À l'examen clinique, la patiente est bien orientée dans le temps et l'espace, normohydratée, normocolorée et afebrile. Le poids est de 65kg. L'examen cardiopulmonaire de même que l'examen gastro-intestinal sont sans particularité. À l'examen rhumatologique, on n'objective pas de synovite au niveau des membres supérieurs et au niveau des membres inférieurs ; on note simplement une limitation douloureuse du mouvement de flexion/extension des genoux ; la mobilité des épaules et des hanches est conservée. Il n'y a pas de signe cutané ni d'adénopathie et les artères temporales sont pulsatiles et indolores.

Le bilan biologique prélevé à l'admission (cf. récapitulatif) met en évidence essentiellement :

- un syndrome inflammatoire modéré (CRP à 58mg/L) ;
- une anémie normocytaire (Hb à 10.8g/dL) ;
- une hyperleucocytose neutrophile (Neutrophiles à $9250/\text{mm}^3$) ;
- une fonction rénale et un ionogramme normaux ;
- une cholestase anictérique (Gamma-GT à 132UI/L et Phosphatases Alcalines à 200 UI/L) ;
- une fonction thyroïdienne normale ;
- à l'électrophorèse des protéines, on note simplement une hypoalbuminémie probablement liée au syndrome inflammatoire ;
- le bilan de malabsorption est négatif.

On notera une perte de poids progressive durant son séjour hospitalier, son poids atteignant 53,6 kg en 3 semaines de temps, soit une perte de 11,4kg.

Le CT-Scan thoraco-abdomino-pelvien met en évidence un épanchement pleural gauche sans masse abdominale ni hypertrophie ganglionnaire suspecte. - L'endoscopie digestive haute ne montre qu'une ébauche herniaire avec un liseré érosif au niveau de la jonction oeso-gastrique.

Les examens neurologique et ORL sont sans particularité.

L'échodoppler des artères temporales n'objective ni ralentissement de flux ni épaississement de la paroi artérielle.

Enfin, devant la persistance du syndrome inflammatoire, un Pet-Scanner (imagerie) est réalisé et met en évidence une hyperfixation métabolique au niveau de l'ensemble de l'aorte thoracique et abdominale, des artères iliaques, des artères sous-clavières, des carotides et des artères fémorales ainsi qu'au niveau des épaules et des hanches.

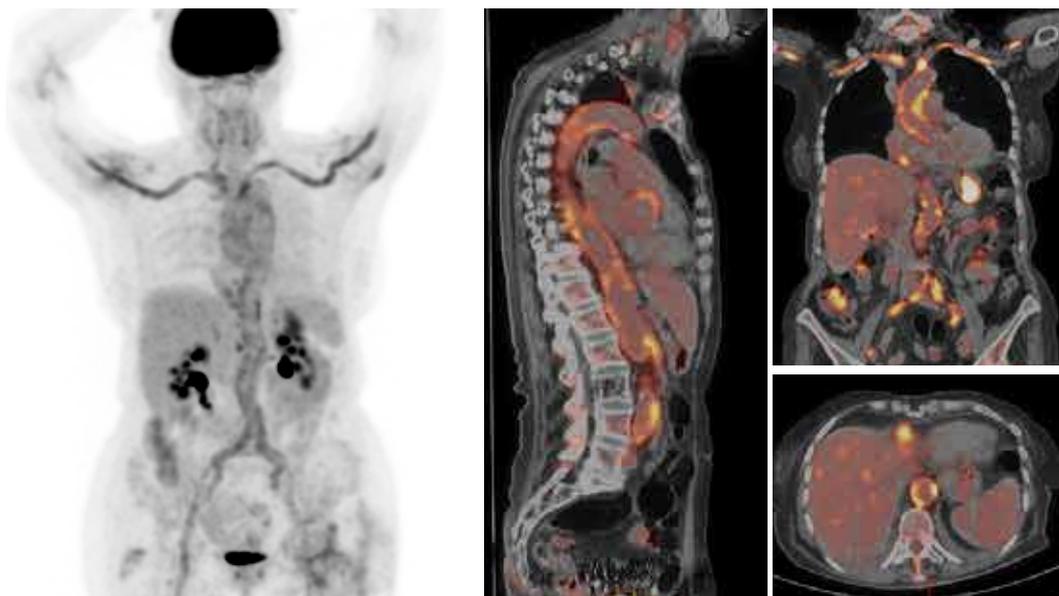
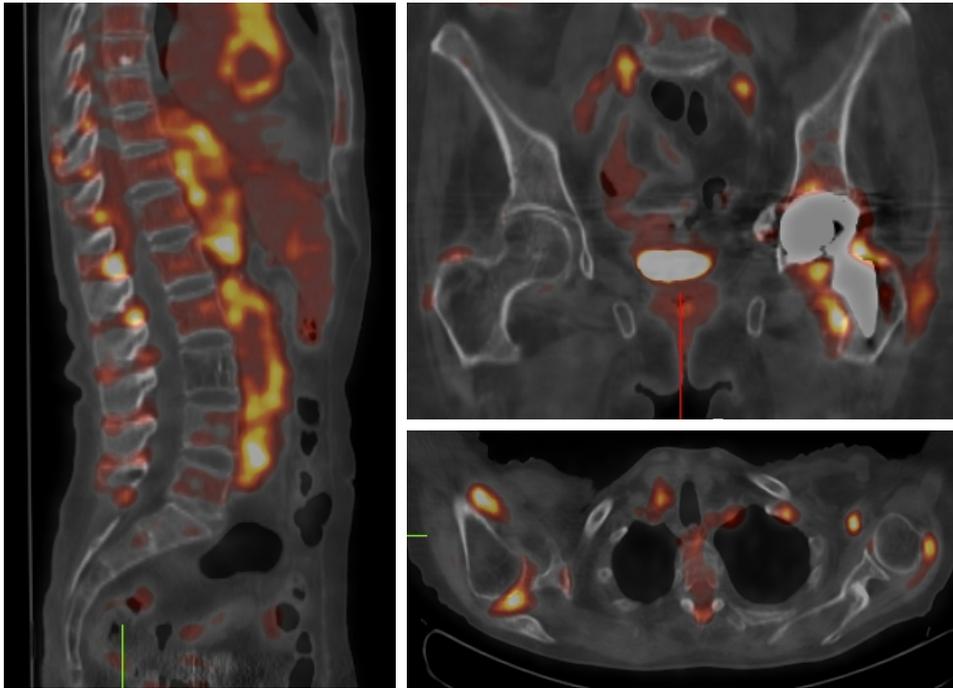


Image MIP (maximum intensity projection), coupes sagittale, coronale et transversale: hypermétabolisme au niveau des axes artériels



Hyperfixation du traceur en interépineux, au pourtour des épaules et des hanches

TABLEAU 1. Fréquence des symptômes chez des patientes atteints d'artérite à cellules géantes et chez qui la biopsie de l'artère temporale était positive

Symptômes	Sensibilité
- Céphalées temporales	8%
- Céphalées sans précision	31%
- Claudication des mâchoires	35%
- Diplopie	14%
- Amaurose	11%
- Symptômes visuels	24%
- PPR	34%
- Arthralgies	30%
- Anorexie	35%
- Amaigrissement	43%
- Fièvre	26%
- Douleur du scalp	13%
- Artère temporale noueuse	3%
- Abolition pouls temporal	6%
- Anémie	22%
- VS \geq 50mm	14%

Un diagnostic d'artérite des gros vaisseaux (artérite giganto-cellulaire ou maladie de Horton) fut retenu. Une biopsie de l'artère temporale n'a pas été réalisée en raison de l'évidence diagnostique apporté par le Pet-Scan. Un traitement glucocorticoïde (Medrol 0.7mg/kg/jour) a été initié en association avec un anti-aggrégant plaquettaire et les mesures complémentaires associées à une corticothérapie de longue durée (supplémentation

vitamino-calcique journalière + Prolia à raison d'une injection sous-cutanée tous les 6 mois). L'efficacité du traitement a été remarquable aussi bien au niveau clinique que biologique (normalisation du syndrome inflammatoire biologique en une semaine).

DISCUSSION

La Maladie de Horton ou artérite à cellules géantes est la plus fréquente des vascularites systémiques.

Le diagnostic de la Maladie de Horton est habituellement porté devant les symptômes évocateurs (altération de l'état général, signes céphaliques, rhumatisme des ceintures) et un syndrome inflammatoire biologique chez un patient de plus de 50 ans.

Il est confirmé par l'analyse histologique de la biopsie de l'artère temporale lorsque celle-ci retrouve les anomalies typiques. Des formes peu ou pauci-symptomatiques sont possibles et la biopsie des artères temporales n'est pas toujours possible.

Le traitement de première intention repose sur la corticothérapie (1).

Les manifestations initiales sont peu spécifiques et inconstantes (2) ce qui rend le diagnostic difficile. Le tableau ci-dessous montre la fréquence et la sensibilité des symptômes, signes cliniques et biologiques au cours de l'artérite à cellules géantes.

La forme typique d'artérite à cellules géantes (70% des présentations cliniques) comprend : céphalées récentes et d'horaires inflammatoires, pulsations hémicrâniennes siégeant dans les régions temporales ou de façon plus trompeuse dans la région occipitale. Ces signes céphaliques

témoignent de phénomènes ischémiques dans le territoire carotidien externe. C'est ainsi que l'on peut aussi rencontrer une hyperesthésie du cuir chevelu (douleur à l'effleurement du scalp/signe du peigne) ou une claudication de la mâchoire lors de la mastication (ischémie des muscles masticateurs cédant au repas) notée dans 15-30% des cas. L'examen clinique peut objectiver une induration ou une hypopulsatilité de l'une ou des deux artères temporales superficielles ; cela se retrouve dans 30 à 60% des cas. Une hyperpigmentation peut exister en regard de l'artère pathologique voire, dans de rares cas, une nécrose du scalp ou de la langue.

Les manifestations de PPR sont associées chez 35 à 50% des patients. Il s'agit de douleurs articulaires d'horaire inflammatoire affectant essentiellement la ceinture scapulaire, le rachis cervical et moins fréquemment la ceinture pelvienne ou les articulations périphériques. Ce rhumatisme n'est jamais associé à une destruction articulaire.

Les signes ophtalmiques, retrouvés chez 20 à 30% des patients, peuvent être transitoires (diplopie, amaurose fugace, flou visuel) ou évoluer vers une atteinte irréversible chez 10 à 15% d'entre eux. À l'examen ophtalmologique, la névrite optique ischémique antérieure est l'atteinte la plus fréquente, plus rarement une occlusion de l'artère centrale de la rétine ou une névrite optique rétrobulbaire.

L'atteinte ophtalmologique est inaugurale dans 10% des cas ; la cécité peut être révélatrice chez 10% des patients ou parfois survenir paradoxalement après instauration de la corticothérapie. En cas de signes oculaires survenant dans un contexte inflammatoire, une artérite giganto-cellulaire doit être recherchée et un traitement initié le plus rapidement possible en raison du risque de bilatéralisation des symptômes.

Dans le cadre de l'atteinte systémique, les patients peuvent présenter des signes généraux (asthénie, amaigrissement, fièvre), la symptomatologie se limitant parfois à ce tableau systémique. Dans cette situation, la réalisation d'un PET-scanner à la recherche d'une hyperfixation métabolique de l'aorte (aortite), des artères humérales ou sous-clavières a tout son intérêt.

Dans 10% des cas, d'autres territoires vasculaires peuvent être atteints ce qui aboutit à une grande diversité des signes cliniques et à une symptomatologie parfois déroutante : syndrome de l'arche aortique avec sténoses sous-clavières et humérales voire carotidiennes et anévrisme de l'aorte thoracique/abdominale qui est un phénomène habituellement plus tardif qu'il convient de rechercher à distance du diagnostic.

Parmi les signes ORL, nous retiendrons : otalgie, dysphonie, dysphagie, douleurs dentaires, douleurs et rarement nécrose de la langue.

Au niveau des signes neurologiques, on peut rencontrer un AVC, localisation préférentiellement dans le territoire cérébral postérieur

Enfin, des signes cardiaques, pulmonaires et cutanés peuvent être rencontrés sous forme d'un infarctus du

myocarde lié à une coronarite, d'une toux sèche et d'une nécrose du scalp.

Il n'existe pas de marqueur sanguin diagnostique et la biologie montre une inflammation biologique non spécifique (augmentation de la VS et de la CRP, hyperleucocytose neutrophile, thrombocytose). Cependant, l'absence de syndrome inflammatoire ne permet pas d'éliminer formellement une artérite giganto-cellulaire. Une cholestase anictérique est présente dans 30 à 70% des cas, mais a une très faible spécificité

La biopsie de l'artère temporale apporte le diagnostic de certitude : l'examen histopathologique montre un infiltrat inflammatoire de la média, la présence de macrophages et de cellules géantes se localisant le plus souvent au contact de la limitante élastique interne fragmentée. Du fait du caractère segmentaire des lésions de vascularite on recommande l'analyse d'un fragment long de 2 à 3 cm et une analyse histologique exhaustive. Malgré ces précautions, la biopsie de l'artère temporale est négative dans 10 à 20% des cas. Par contre, les anomalies histologiques persistent sous traitement glucocorticoïde pendant au moins 1 semaine.

Le signe du halo, témoin d'un oedème pariétal ou une sténose occlusive à l'écho-doppler des artères temporales ont, dans un méta-analyse (3), une sensibilité de 87% et une spécificité de 96% pour le diagnostic d'artérite giganto-cellulaire. L'écho-doppler artériel des artères temporales représente donc le moyen d'étude indirect le plus intéressant pour objectiver les signes inflammatoires, mais il implique un opérateur entraîné.

L'IRM haute résolution recherche un épaississement ainsi qu'une prise de contraste pariétale compatibles avec un phénomène inflammatoire. La place de cet examen dans la démarche diagnostique d'une maladie de Horton n'est pas bien définie.

Comme dans le diagnostic des fièvres d'origine indéterminée (4), le TEP-TDM au 18-FDG est un outil utile au diagnostic des artérites à cellules géantes (5). Une fixation des vaisseaux thoraciques (aorte et ses branches principales) est présente chez 83% des patients au diagnostic. L'intérêt de la fixation diminue à 3 mois et 6 mois parallèlement à l'inflammation, sans toutefois se négativiser (remodelage vasculaire persistant à distance).

Après l'introduction de la corticothérapie, l'interprétation de ces examens est délicate. Malgré tout, le TEP-TDM ne permet pas d'éliminer une autre cause d'artérite temporale. La biopsie des artères temporales occupe donc toujours une place centrale dans le diagnostic de l'artérite giganto-cellulaire.

Le traitement de première intention de la maladie de Horton repose sur la corticothérapie à la dose initiale de 0.7mg/kg durant 4 semaines avec une décroissance progressive orientée par la réponse clinique/biologique (à titre indicatif : par palier de 5mg toutes les 4 semaines afin d'atteindre une dose d'environ 10mg/jour vers le 9^e mois de traitement ; au-delà, une diminution de 1mg tous les mois jusqu'à l'arrêt complet au terme de 18-24 mois).

Les bolus IV de Methyl-Prednisolone ne sont recommandés qu'en cas de troubles visuels.

Sous traitement, la surveillance porte sur la résurgence des signes cliniques ou biologiques de l'artérite giganto-cellulaire et la tolérance des glucocorticoïdes.

Près de la moitié des malades présentent une rechute de la maladie sous traitement par glucocorticoïdes ce qui oblige à réaugmenter leur dose. En outre dans une population de patients âgés l'apparition d'effets secondaires peut rendre l'utilisation des glucocorticoïdes délicate au long cours : HTA, ostéoporose, aggravation ou induction d'un diabète, cataracte, troubles psychiques.

De nombreux immunosuppresseurs (azathioprine, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, methotrexate) et biothérapies (anti TNF alpha) ont été utilisés en association aux glucocorticoïdes). Seul le Methotrexate (6) (7.5mg à 15mg/semaine) a démontré un effet d'épargne cortisonique. Dans une méta-analyse, la dose cumulée de glucocorticoïdes est inférieure de 842mg dans le traitement Methotrexate à 48 semaines.

De même, le risque de rechute est abaissé. Il apparaît donc logique de l'instaurer dès l'entame du traitement, en l'absence de contre-indication, chez les patients à risque élevé de complication de la corticothérapie. Les autres biothérapies (Tocilizumab, Anakinra) peuvent être proposées dans les formes ne répondant pas à l'association glucocorticoïdes-immunosuppresseurs.

L'aspirine à faible dose doit être associée à la phase aiguë en prévention d'évènements cardio-vasculaires.

Enfin, il ne faut pas oublier de prévenir les complications de la corticothérapie au long cours (≥ 7.5 mg équivalent de prednisolone pendant 3 mois) à l'origine d'une morbidité importante (ostéoporose, infarctus, athérome accéléré).

Les formes corticodépendantes et corticorésistantes exposent aux complications de la corticothérapie.

Il existe donc un besoin indiscutable d'un traitement adjuvant à la corticothérapie.

Plusieurs données suggèrent que l'IL-6 joue un rôle dans la physiopathologie de l'affection. L'IL-6 est une cytokine pléiotrope avec de multiples actions biologiques (production de protéines de la phase aiguë de l'inflammation par les hépatocytes, production d'Ig par les plasmocytes, différenciation des lymphocytes T, notamment des lymphocytes Th17). Son rôle est suspecté depuis environ 20 ans. On avait d'emblée remarqué que les taux d'IL-6 étaient corrélés avec l'activité de l'artérite giganto-cellulaire (7) (diminution lors de la mise en route de la corticothérapie et augmentation lors de l'arrêt temporaire de ce traitement).

Le taux d'IL-6 présente toutefois des valeurs plus élevées chez les patients ayant un syndrome inflammatoire important. Il a aussi été montré que les patients ayant des taux faibles d'IL-6 circulants ainsi qu'une faible expression de cette cytokine au niveau des artères temporales sont plus à risque de développer des complications vasculaires/ischémiques. Des données récentes indiquent en outre l'implication des lymphocytes Th17 avec une

augmentation de cette population cellulaire dans la circulation sanguine périphérique de patients souffrant d'artérite giganto-cellulaire (8).

Ces différents éléments suggèrent donc l'intérêt du blocage de l'IL-6 dans le traitement de l'artérite giganto-cellulaire et de l'utilité du Tocilizumab (Ac anti-récepteurs de l'IL-6) chez des patients présentant une forme corticorésistante/corticodépendante de la maladie.

Les effets du Tocilizumab dans l'artérite giganto-cellulaire sont mieux documentés que dans la pseudo-polyarthrite rhizomélisque. (9-17). Il s'agissait de patients présentant une forme corticodépendante ou corticorésistante. La plupart avaient déjà bénéficié d'un ou de plusieurs immunosuppresseurs. La dose initiale de glucocorticoïdes se situait entre 6 et 60mg d'équivalent quotidien de prednisone. La posologie du Tocilizumab était de 8mg/kg réduite à 4mg/kg en cas de toxicité hématologique. Dans tous les cas, la réponse clinique était favorable dans un délai de 3 mois (sauf chez les patients présentant une complication ophtalmologique) et le Tocilizumab permettait d'obtenir une réduction de la posologie des glucocorticoïdes. Le syndrome inflammatoire biologique était également amélioré.

Le Tocilizumab a en outre été essayé dans l'artérite giganto-cellulaire dans 2 essais contrôlés (18). Le premier est un essai contrôlé randomisé contre placebo chez 30 patients présentant une artérite giganto-cellulaire récente ou en rechute. Les sujets ont donc reçu du Tocilizumab à la dose de 8mg/kg/4 semaines ou un placebo en association à une corticothérapie (selon un schéma dégressif : 1mg/kg/jour \rightarrow 0.1mg/kg à la 12^{ème} semaine). Le pourcentage de rémission à la 12^{ème} semaine était de 85% dans le groupe ayant reçu le Tocilizumab vs. 40% dans le groupe Placebo. En outre, à la semaine 52, 85% des patients ayant reçu du Tocilizumab n'avaient pas rechuté versus 20% dans le groupe Placebo. Un effet significatif sur la dose de glucocorticoïdes a été aussi observé.

Le deuxième est un essai multicentrique, international, contrôle versus placebo ayant inclus 251 patients avec une forme récidivante et en rechute d'artérite giganto-cellulaire. Le Tocilizumab en combinaison avec une corticothérapie est associé à une rémission prolongée à 1 an par rapport au groupe recevant des glucocorticoïdes isolés.

CONCLUSION

L'article rappelle les principales manifestations cliniques et biologiques de la pseudopolyarthrite rhizomélisque. Ses manifestations sont hétérogènes et aspécifiques. Aucun marqueur biologique n'étant disponible, le diagnostic de certitude repose sur la biopsie de l'artère temporale avec une place de plus en plus importante accordée au Pet-Scan. Le traitement s'appuie encore sur les corticothérapies par voie systémique. Les antagonistes spécifiques du récepteur de l'IL-6 ont montré leur intérêt dans les formes corticorésistantes et/ou cortico-accrochées.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

En présence de symptômes aspécifiques voire inhabituels chez une personne âgée de plus de 55 ans, il faut toujours évoquer l'artérite giganto-cellulaire, le Pet-Scan constitue dans ce cadre un moyen sensible et spécifique de confirmer le diagnostic.

RÉFÉRENCES

1. Le livre de l'interne, Médecine interne, 2^e édition. Loïc Guillevin, chap 38 MH et PPR Alexis Régent, FMS
2. Cas difficiles en médecine interne, sous la direction de L. Guillevin, Chap. 3 Artérite à cellules géantes, Alexis Régent, Pascal Cohen, Maloine
3. Blockmans D, Bley T, Schmidt W. Imaging for large-vessel vasculitis, *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21:19-28.
4. Gafter-Gvili A, Raibman S, Grossman A, *et al*. [18] FDG-PET/CT for the diagnosis of patients with fever of unknown origin. *QJM*. 2015;108:289-98.
5. Prieto-Gonzalez S, Depetris M, Garcia-Martinez A, *et al*. Positron emission tomography assessment of large vessel inflammation in patients with newly diagnosed, biopsy-proven giant cell arteritis : a prospective, case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1388-92.
6. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernandez-Garcia C, Fernandez -Gutierrez B, Lavalley MP, Merkel PA. Adjunctive methotrexate treatment of giant cell arteritis : an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2789-97.
7. Martinez-Taboada VM, Alvarez L, Ruiz Soto M, *et al*. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica : role of cytokines in the pathogenesis and implications for treatment. *Cytokine* 2008; 44:207-20.
8. Samson M, Audia S, Fraszczak J, *et al*. Th1 and Th17 lymphocytes expressing CD161 are implicated in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica pathogenesis. *Arthritis rheum* 2012; 47:29-35.
9. Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E, *et al*. Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res*. 2012;64:1720-9.
10. Kieffer P, Hirschberger O, Ciobanu E, *et al*. Clinical and biological efficacy of Tocilizumab in giant cell arteritis : report of three patients and review of the literature. *Rev Med Interne*. 2014; 35:56-9.
11. Vinil J, Bielefeld P, Muller G, *et al*. Efficacy of Tocilizumab in refractory giant cell arteritis. *Joint Bone Spine*. 2012;79:317-9.
12. Beyer C, Axmann R, Sahinbegovic E, *et al*. Anti IL-6 receptor therapy as rescue treatment for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1874-5.
13. Seitz M, Reichenbach S, Bonel HM, *et al*. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. A case series. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:13156.
14. Christidis D, Jain S, Das Gupta B. Successful use of Tocilizumab in polymyalgic onset biopsy positive GCA with large vessel involvement. *BMJ case report*. 2011.
15. Evans J, Steel L, Borg F, *et al*. Long-term efficacy and safety of Tocilizumab in giant cell arteritis and large vessel vasculitis. *RDM Open*. 2016.
16. Loricera J, Blanco R, Hernandez JL, *et al*. Tocilizumab in giant cell arteritis : a multicenter open-label study of 22 patients. *Semin arthritis Rheum*. 2015;44:717-23.
17. Régent A, Redeker S, Deroux A *et al*. Tocilizumab in Giant Cell Arteritis : A multicenter retrospective study of 34 patients. *J Rheumatol*. 2016;43:1547-52.
18. Viliger PM, Adler S, Kuchen S, *et al*. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in GCA: a phase 2, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1921-7.
19. Toussirot E, Regent A, Puéchal X. IL-6 : une nouvelle cible thérapeutique dans la PPR et l'AGC. *Mt*. 2016 ;22(4) :235-40.

AFFILIATIONS

- ¹ Service de Rhumatologie et Médecine physique de l'hôpital Sainte-Anne Saint-Rémi
- ² Consultante externe dans le service de Médecine interne générale, cliniques universitaires Saint-Luc
- ³ Service de Médecine nucléaire de l'hôpital Sainte-Anne Saint-Rémi
- ⁴ Service d'accueil des Urgences de l'hôpital Sainte-Anne Saint-Rémi

CORRESPONDANCE

OMAR EL-MOURAD

Service de Rhumatologie et Médecine physique
hôpital Sainte-Anne Saint-Rémi
66, Boulevard Jules Graindor,
B-1070 Anderlecht
Belgique

Maladie de Still de l'adulte : cause rare de fièvre prolongée

Omar El-Mourad¹, Fabien Roodhans^{1,2}, Valérie Huyge³

Adult-onset Still's disease: rare cause for prolonged fever syndrome

The adult-onset Still's disease is a rare cause of fever of unknown origin. The clinical presentation and biological signs are rather polymorphous and non-specific. We herein emphasize the usefulness of measuring serum ferritin and glycosylated ferritin (GF) levels. The diagnosis of adult-onset Still's disease is based on the Yamaguchi criteria, with three major criteria (high fever for more than 1 week, neutrophilic leucocytosis, and diffuse arthralgia) and three minor criteria (liver enzyme elevation of neither toxic nor drug-related origin, lymphadenopathy identified on PET imaging, and negativity of rheumatoid factors and antinuclear antibodies) to be present. The disease's pathophysiology is still uncertain, and treatment essentially relies on systemic glucocorticoids. In this paper, we have discussed the usefulness of biotherapies, comprising primarily the monoclonal antibodies directed against the IL-6 receptor.

KEY WORDS

Fever, musculo-skeletal pain, lymphadenopathy, inflammatory syndrome, glucocorticoids

La maladie de Still de l'adulte est une cause rare de fièvre prolongée d'étiologie indéterminée. Sa symptomatologie clinique et ses manifestations biologiques sont polymorphes et peu spécifiques. Nous soulignerons l'intérêt du dosage de la ferritinémie couplée à la ferritine glycosylée. Le diagnostic de maladie de Still repose sur les critères de Yamaguchi : 3 critères majeurs présents (fièvre élevée depuis plus d'une semaine, hyperleucocytose neutrophile majeure, arthralgies diffuses) et 3 critères mineurs (augmentation des enzymes hépatiques sans évidence médicamenteuse ou toxique, adénopathies identifiées au Pet-scan et négativité des anticorps antinucléaires et des facteurs rhumatoïdes). La physiopathologie reste mal connue et le traitement s'appuie encore principalement sur les glucocorticoïdes par voie systémique. Nous discutons enfin l'intérêt des biothérapies, en particulier des antagonistes spécifiques du récepteur de l'IL-6.

Que savons-nous à ce propos ?

Le diagnostic d'une maladie de Still constitue un challenge difficile en raison d'absence de signes cliniques et biologiques spécifiques. Elle reste un diagnostic d'exclusion après avoir envisager les grandes causes infectieuses, inflammatoires et néoplasiques. Les glucocorticoïdes constituent encore la clé du traitement.

Que nous apporte cet article ?

L'article discute de la séméiologie clinique et biologique (l'intérêt du dosage de la ferritine et de la ferritine glycosylée). Outre les glucocorticoïdes, les biothérapies apparaissent comme des traitements de plus en plus efficaces et bien tolérés.

What is already known about the topic?

The diagnosis of adult-onset Still's disease remains a difficult challenge, owing to the lack of specific clinical and biological signs. It is, thus, a diagnosis of exclusion after elimination of other differential diagnoses, such as infectious, inflammatory, and neoplastic diseases. Glucocorticoids are still key to a successful treatment.

What does this article bring up for us?

The article discusses the usefulness of measuring ferritin and glycosylated ferritin levels. In addition to glucocorticoids, biotherapies have been proven to be increasingly effective and well-tolerated.

INTRODUCTION

La maladie de Still de l'adulte est une maladie rhumatismale inflammatoire dont l'étiologie reste indéterminée et qui se manifeste par des symptômes aspécifiques et multiples rendant le diagnostic difficile.

CAS CLINIQUE

Il s'agit d'un patient de 62 ans qui se présente en salle d'urgences pour une température d'allure hectique présente depuis une dizaine de jours. Ce patient a des antécédents d'hypertension artérielle et de dyslipidémie traités respectivement par Atacand 8mg par jour et Lipanthyl nano 1x/jour. La fièvre a débuté à la suite d'un repas comportant des fruits de mer sans évidence d'autres cas semblables parmi les gens de son entourage ayant consommé les mêmes aliments. Par la suite, la fièvre reste présente, variant entre 38.3 et 39.4, isolée. Suspectant une infection, le médecin traitant lui prescrit de la Doxycycline 200mg/jour. Malgré l'antibiothérapie, la fièvre se maintient en intensité et en rythme quotidien. Deux jours avant l'admission en salle d'urgence, il note au cours des poussées de température, l'apparition d'arthralgies et de myalgies au niveau des ceintures scapulaire et pelvienne. L'anamnèse systématique ne relève aucun élément en faveur de foyer infectieux. Le bilan biologique prélevé en salle d'urgence objective un syndrome inflammatoire important (jusqu'à 350 mg/L) avec une leucocytose neutrophile entre 12000 et 15000/mm³. Le reste du bilan biologique montre essentiellement une élévation des LDH à 350 UI/L associée à une Ferritinémie 1058 µg/L (norme entre 30 et 300 µg/L) et une hyperfibrinogénémie à 1084 mg/dL. Les hémocultures prélevées restaient stériles, de même que la sérologie auto-immune et les sérologies virales et bactériennes.

L'examen des urines révèle une protéinurie faible sans leucocyturie, hématurie ou bactériurie.

L'examen clinique est tout à fait normal en dehors des douleurs articulaires et musculaires scapulaire et pelvienne.

Le CT-scan thoraco-abdomino-pelvien (TAP) ne révèle que de petites adénopathies dans les régions axillaire et inguinale.

L'échographie des hanches et des épaules ne montre pas de signe inflammatoire.

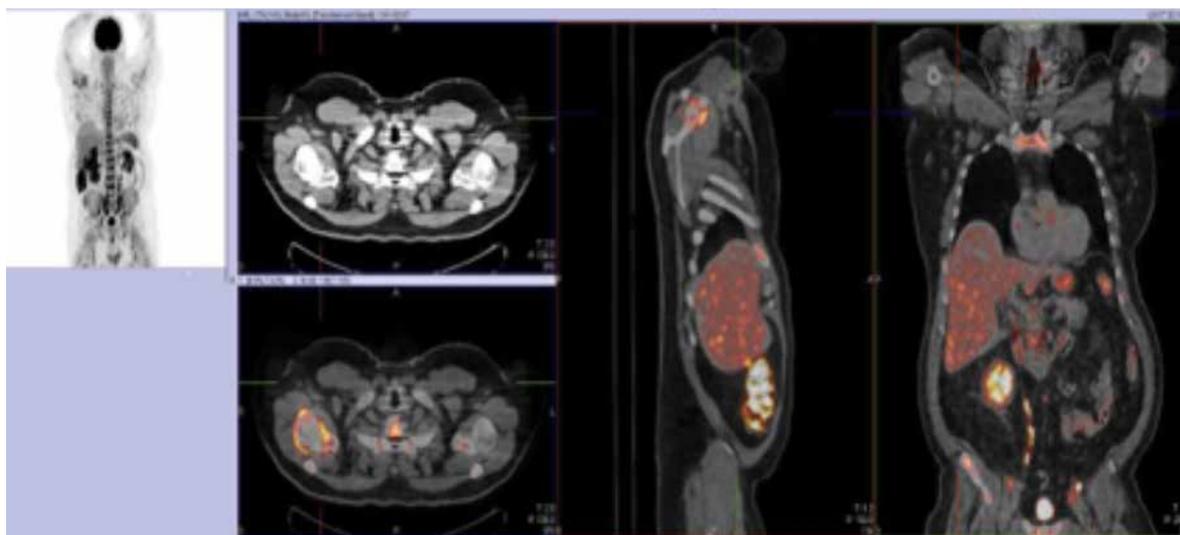
L'écho-doppler des artères temporales ne met pas en évidence de signe du halo compatible avec une atteinte vasculaire.

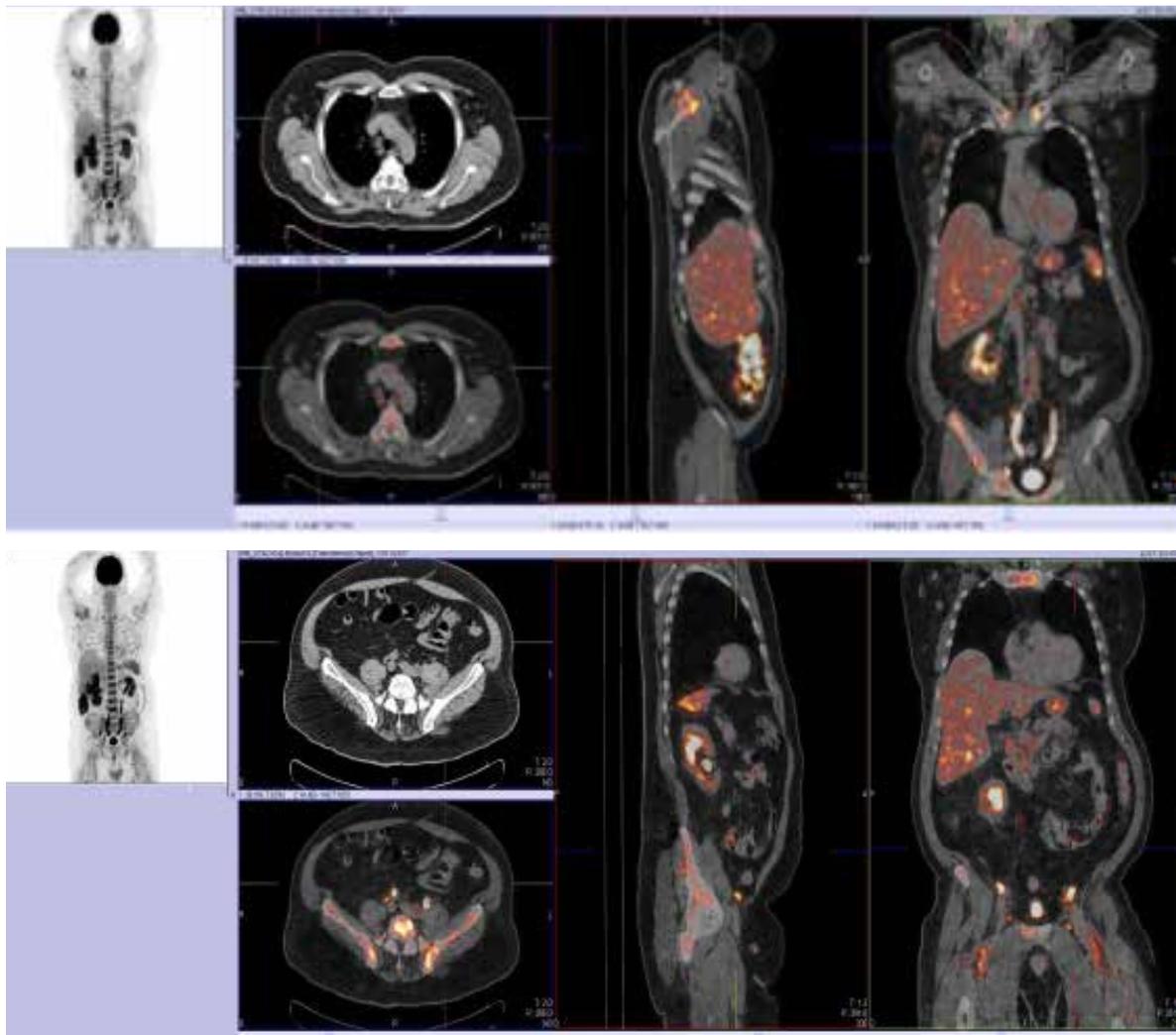
L'ETT et l'ETO ne révèlent aucun signe d'endocardite.

Quant au PET-SCAN, il confirme de multiples adénopathies infracentimétriques modérément hypermétaboliques au niveau des aires axillaires, inguinales, lombo-aortique et iliaques, ainsi qu'une hyperréactivité splénique et médullaire compatible avec un phénomène inflammatoire.

Au vu de l'ensemble des éléments cliniques et para-cliniques, un diagnostic de maladie de Still de l'adulte fut retenu. Un traitement par glucocorticoïdes fut instauré, dans un premier temps sous forme de bolus intraveineux à raison d'1g par jour pendant 3 jours, suivi d'un traitement per os à raison de 32 mg par jour.

On peut observer dans les images ci-après la présence des ganglions iliaques externes, axillaires, iliaques primitifs, et la captation au niveau de l'épaule droite. Attention à ne pas confondre avec l'activité des uretères.





DISCUSSION

L'origine de la maladie demeure inconnue. Des facteurs génétiques et des hypothèses infectieuses ont été envisagés mais non confirmés (2-5).

La maladie de Still est rare avec une incidence se situant aux environs de 0.16 cas pour 100.000 par an. Le sex ratio est de 1. On note deux pics de survenue, l'un entre 15 et 25 ans et l'autre entre 36 et 46 ans. Des cas ont été rapportés toutefois chez des patients âgés de plus de 70 ans. Elle se caractérise par des poussées dont le nombre et la sévérité (CIVD, SAM, MAT, hépatite cytolitique) sont variables. En l'absence de traitement, l'évolution vers un état chronique est classique.

La fièvre est quotidienne mais avec des pics survenant surtout en fin de journée. Elle est souvent le premier signe clinique présent. Elle est élevée (>39°C). Elle peut évoluer sur plusieurs jours, semaines ou mois. Des tableaux de « fièvre prolongée » (FVO) ont pu être attribués à la maladie de Still (7).

Classiquement, l'éruption cutanée est faite de macules ou de maculopapules rosées (couleur « rose saumon »), évanescentes, non prurigineuses, affectant le tronc et les racines des membres mais aussi le visage, la paume des mains et la plante des pieds.

Les arthralgies ou les arthrites sont toujours présentes, de même que les myalgies.

Initialement, les atteintes articulaires peuvent être modérées, transitoires et oligoarticulaires. Elles évoluent parfois vers des polyarthralgies ou une polyarthrite (8). Les genoux, les poignets, les chevilles, les coudes, les interphalangiennes proximales et les épaules sont les sites les plus fréquemment touchés.

Les myalgies sont fréquentes, en particulier lors des poussées fébriles. Elles peuvent parfois être sévères au point d'entraîner des limitations fonctionnelles.

Des douleurs pharyngées et/ou une pharyngite sont retrouvées chez 2/3 des patients (10). Elles peuvent occasionnellement révéler la maladie. Une étude par IRM suggérait la participation d'une péricondrite cricothyroïdienne ou d'une pharyngite non suppurative dans la genèse de ces douleurs (11).

Une hépatomégalie est retrouvée chez 12 à 45% des patients selon les séries (12). Une élévation modeste des transaminases et des phosphatases alcalines se retrouve plus fréquemment. Ces perturbations peuvent être liées à la maladie (inflammation portale) mais elles peuvent être aggravées par l'usage d'AINS (avec des décès par hépatite fulminante) (13).

Une péricardite, un épanchement pleural exsudatif et un syndrome interstitiel pulmonaire transitoire peuvent être observés chez 1/3 des patients (14). Les plaintes associées n'ont aucune spécificité : toux sèche, douleurs thoraciques d'allure pleurale ou dyspnée modérée. Une atteinte interstitielle pulmonaire sévère avec évolution fibrosante a été rapportée. De façon rare, une myocardite peut compliquer l'évolution, responsable de trouble du rythme et d'insuffisance cardiaque. La pleurésie et le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sont plus fréquemment associés à une maladie de Still intégrée dans un contexte de Syndrome d'activation macrophagique (SAM).

Des adénopathies cervicales sont notées chez près de 50% des patients (avec des adénopathies chez plus de 2/3 des sujets). Une splénomégalie est retrouvée chez 1/3 à 1/2 des patients (12). Des adénopathies profondes sont possibles. Il s'agit d'adénopathies souvent douloureuses et peu inflammatoires. La biopsie ne retrouve qu'un aspect d'adénite réactionnelle (avec hyperplasie paracorticale immunoblastique).

Le SAM (ou syndrome d'activation lymphohistiocytaire de l'adulte) est caractérisé par une réponse immune inadaptée induisant une réaction inflammatoire incontrôlable et une infiltration multiorgane par des macrophages et des lymphocytes activés. Selon les études, ils surviendraient chez 10 à 20% des patients (16) et peut constituer le symptôme relevant tout en pouvant apparaître à n'importe quel moment de l'évolution de la maladie de Still.

D'autres atteintes hématologiques peuvent se rencontrer au cours de la maladie de Still, notamment les MAT (microangiopathies thrombotiques : purpura thrombotique thrombocytopénique ou PTT et le syndrome hémolytique urémique ou SHU) et les coagulations intravasculaires disséminées ou CIVD.

Parmi les symptômes gastrointestinaux, des douleurs abdominales (parfois associées à des nausées, une perte d'appétit et de poids), se rencontrent chez 1 à 50% des patients. Elles sont liées à une pancréatite aiguë ou à une péritonite aseptique (12).

Plus rarement ont été rapportés une atteinte rénale (néphrite interstitielle, une atteinte glomérulaire, une amyloïdose secondaire de type AA), des méningo-encéphalites, des uvéites, des épisclérites et des syndromes secs oculaires (12).

Les signes biologiques sont non spécifiques.

Une élévation de la CRP (souvent >100mg/L) et des alpha2 globulines est observée chez tous les patients.

La maladie de Still est associée à une élévation souvent importante de la ferritinémie chez 70% des patients (pouvant dépasser 3000 ng/ml). Elle s'explique par le syndrome inflammatoire, une éventuelle cytolysé hépatique et/ou une activation macrophagique. Elle corrèle avec l'activité de la maladie et pourrait être utilisée pour apprécier la réponse thérapeutique.

La forme glycosylée représente à l'état normal 60 à 80% de la forme circulante. Au cours de la maladie de Still, le pourcentage de la fraction glycosylée est plus bas que dans d'autres pathologies inflammatoires (de 3.7 à 30%

dans une étude (18)). Cette fraction apparaît diminuée en phase active mais aussi durant les phases de rémission. La combinaison hyperferritinémie >5 fois la norme et fraction glycosylée <20% de la norme atteint une spécificité de 93% et une sensibilité de 40% pour la maladie de Still (19).

Le syndrome inflammatoire est classiquement associé à une hyperleucocytose franche à polynucléaires neutrophiles. Il s'y associe une anémie normochrome normocytaire et une hyperplaquettose réactionnelle. Une leuconéutropénie, isolée ou avec anémie et thrombopénie, doit faire évoquer un SAM ou une MAT secondaires. L'examen de la moelle osseuse révèle une hyperplasie de la lignée granulocytaire et, plus rarement, la présence d'histiocytes en nombre accru et des signes d'hémophagocytose (20).

L'atteinte hépatique, se manifestant par l'élévation des transaminases SGOT/SGPT et des LDH, s'observe chez plus de 2/3 des patients. La prise d'AINS peut être responsable de quelques cas d'hépatite fulminante.

Parmi la sérologie autoimmune, les AAN et les FR sont retrouvés chez moins de 10% des patients et à un titre faible.

L'analyse du liquide articulaire met en évidence un liquide inflammatoire avec un nombre moyen de globules blancs de 13000 éléments/ μ L. Les biopsies synoviales montrent une synovite chronique aspécifique (5).

Concernant l'imagerie, les radiographies articulaires sont normales en début de maladie ou montrent un gonflement des tissus mous périarticulaires et un épanchement de liquide intraarticulaire. Le PET-SCAN, dont on a déjà bien montré l'intérêt dans le bilan des FUO (*Fever of Unknown Origin*), peut montrer une hyperfixation métabolique au niveau des ganglions lymphatiques, des glandes salivaires et autres tissus (12).

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la maladie de Still est un diagnostic d'élimination qui s'appuie sur la présence d'éléments clinico-biologiques compatibles avec une telle hypothèse et l'absence d'autres pathologies susceptibles d'expliquer les signes objectivés.

Le diagnostic différentiel de la maladie de Still inclut un grand nombre de pathologies : infections, maladies rhumatismales inflammatoires et systémiques auto-immunes, affections malignes et réactions médicamenteuses.

En raison de l'absence de test de diagnostic définitif, différents critères de classification ont été proposés. Les critères de Yamaguchi possèdent la meilleure spécificité. Ils imposent la présence de 5 critères dont 2 critères majeurs.

Critères de Yamaguchi *et al* :

Critères majeurs

- fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ pendant >1 semaine
- arthralgies
- éruption cutanée typique (éruption maculeuse ou maculo-papuleuse non prurigineuse, rose saumon, fugace)
- leucocytose $\geq 10.000/\text{mm}^3$ avec 80% de polynucléaires neutrophiles

Critères mineurs

- douleurs pharyngées
- adénopathies et/ou splénomégalie
- absence d'anticorps antinucléaires (AAN) ou de facteur rhumatoïde (FR)
- perturbation du bilan hépatique (élévation des transaminases après exclusion d'une toxicité médicamenteuse ou d'une autre cause)

Critères d'exclusion

- infection (sepsis, infection à EBV, ...)
- néoplasie (lymphome)
- maladie systémique (périartérite noueuse, polyarthrite rhumatoïde)

Maladie de Still si ≥ 5 critères dont ≥ 2 majeurs, en l'absence de critères d'exclusion (sensibilité 79.2%, spécificité 93.8%)

Critères de Fautrel *et al*

Critères majeurs

- fièvre hectique $\geq 39^{\circ}\text{C}$
- arthralgies
- érythème fugace
- pharyngite
- polynucléose neutrophile $\geq 80\%$
- ferritine glycosylée $\leq 20\%$

Critères mineurs

- rash maculopapuleux
- leucocytose ≥ 10.000

Maladie de Still si ≥ 4 critères majeurs ou 3 critères majeurs + 2 critères mineurs (sensibilité 80.6%, spécificité 98.5%)

TRAITEMENT

L'objectif du traitement est symptomatique (contrôle des signes généraux et des paramètres inflammatoires biologiques) et fonctionnel en cas d'atteinte articulaire chronique (prévention des dommages articulaires).

Lorsqu'il s'agit d'une atteinte légère, l'acide acétylsalicylique peut être utilisé à des doses de 3 à 4 g/jour. Les AINS (naproxène 500 mg 2x/jour par exemple) sont souvent préférés et permettent chez environ 20% des patients le contrôle des signes de la maladie.

La durée du traitement se situe classiquement autour de 2-3 mois. L'association d'un glucocorticoïde s'impose si la prise isolée d'un AINS ne procure pas d'amélioration au bout d'une dizaine de jours de traitement (5).

Lorsqu'il s'agit d'une atteinte modérée, le traitement est débuté à la dose de 0.5-1 mg/kg/jour de prednisone, en fonction de la sévérité de la maladie. Des bolus intraveineux de méthylprednisolone sont réservés aux formes sévères/menaçantes de la maladie. La prednisone permet ainsi de contrôler les signes de la maladie dans 70% des cas. Les mesures prophylactiques adoptées sont bien sûr de mise vu la longueur du traitement (comme la supplémentation vitamino-calcique et traitement spécifique de l'ostéoporose) (22).

La dose d'attaque doit être maintenue 4 à 6 semaines, ensuite diminuée rapidement sur quelques semaines jusqu'à un palier de 10mg/jour puis de façon plus progressive.

Dans les formes chroniques/corticodépendantes (impossibilité de diminuer la dose quotidienne de prednisone en deçà de 10mg/jour), d'autres agents biologiques ou non biologiques doivent être essayés. Le choix de l'agent dépend de la prédominance de l'atteinte articulaire inflammatoire ou du volet systémique. L'arthrite bénéficie ainsi du Methotrexate ou d'un inhibiteur du TNF α (Tumor necrosis factor alpha) tandis que l'inflammation systémique sera plutôt traitée par Anakinra, Tocilizumab ou Canakinumab.

En cas d'atteinte articulaire inflammatoire (avec corticodépendance ou corticorésistance), le Methotrexate est le plus utilisé à une dose orale initiale comprise entre 7,5 et 15 mg/semaine.

En cas de résistance au Methotrexate, les anti-TNF α peuvent être proposés (patients dont le contrôle de l'arthrite n'est pas obtenu après 2 à 3 mois de Methotrexate à la dose maximale tolérée. Les anti-TNF α peuvent donc parfois s'avérer utiles dans les formes articulaires chroniques réfractaires de la maladie de Still de l'adulte. L'Infliximab est la molécule de référence, en égard du peu de données concernant l'Adalimumab et l'Etanercept.

Lorsqu'il s'agit d'une atteinte systémique sévère et donc en l'absence d'évolution favorable sous glucocorticoïdes (cortico-résistance au bout de 2 mois de traitement ou dépendance) et lorsque les manifestations principales comportent fièvre/rash/symptômes systémiques d'inflammation sans atteinte articulaire significative, il est recommandé d'initier un traitement à base d'Anakinra

(Kineret : antagoniste du récepteur de l'IL-1) à raison d'une injection sous-cutanée quotidienne (pour autant bien sûr que l'on puisse en disposer).

L'intérêt du Tocilizumab (RoActemra : antagoniste du récepteur de l'IL-6) est bien documenté au cours des maladies de Still de l'adulte chroniques réfractaires (28). Il s'administre à la dose de 8mg/kg toutes les 4 à 8 semaines par voie IV. Il se révèle efficace sur la symptomatologie articulaire et les symptômes systémiques associés. Contrairement à l'Anakinra, il pourrait avoir un effet rémanent (29).

CONCLUSION

La Maladie de Still de l'Adulte est une maladie inflammatoire (au carrefour entre maladies auto-immunes et activation lymphohistiocytaire, avec un rôle central de l'immunité innée), rare, multigénique. Son décours clinique peut se décliner en 3 phénotypes : monophasique intermittent et chronique, les manifestations systémiques prédominant dans les 2 premiers tandis que l'atteinte articulaire est à l'avant-plan dans le 3^e. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, basé sur des caractéristiques cliniques et biologiques (fièvre quotidienne par accès, rash cutané évanescent,

arthralgies ou arthrites, leucocytose) et l'absence d'infection, de malignité, d'affections auto-immunes. Une élévation marquée de la ferritinémie peut être notée. Il n'y a pas de test spécifique ou de combinaison de tests susceptibles de confirmer le diagnostic. Les critères de Yamaguchi sont dans ce cadre les plus utilisés.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

En présence d'une fièvre prolongée sans point d'appel spécifique, une hyperferritinémie associée à un taux bas de ferritine glycosylée évoque le diagnostic de maladie de Still de l'adulte. Les critères de Yamaguchi permettent de confirmer le diagnostic de la maladie de Still de l'adulte. Les glucocorticoïdes restent encore à ce jour le traitement principal mais les antagonistes spécifiques des récepteurs de l'IL-6 occupent une place de plus en plus importante.

RÉFÉRENCES

1. Le livre de l'interne, Médecine interne, 2^e édition. Maladie de Still de l'adulte. Loïc Guillevin, Médecine Sciences Publication.
2. Huang SH, De Coteau WE. Adult-onset Still's disease : an unusual presentation of rubella infection. *Can Med Assoc J.* 1980;122:1275.
3. Wauters JM, Van der Veen J, Van de Putte LB, de Rooij D J. Adult onset Still's disease and viral infections. *Ann Rheum Dis.* 1988;47:464.
4. Colebunders R, Stevens WJ, Vanagt E, Snoeck J. Adult Still's disease caused by Yersinia Enterocolitica infection. *Arch Intern Med.* 1984;144:1980.
5. Pouchot J, Sampalis JS, Baudet F *et al.* Adult Still's disease : manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore).* 1991;70:118.
6. Uptodate 2017 Clinical manifestations and diagnosis of adult Still's disease.
7. Mert A, Ozaras R, Tabak F *et al.* Fever of unknown origin : a review of 20 patients with adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol.* 2003;22:89.
8. Elkon KB, Hughes GR, Bywaters EG *et al.* Adult-onset Still's disease. Twenty-year followup and further studies of patients with active disease. *Arthritis Rheum.* 1982;25:647.
9. Ichida H, Kawaguchi Y, Sugiura T *et al.* Clinical manifestations of adult-onset Still's disease presenting with erosive arthritis: Association with low levels of ferritin and Interleukin-18. *Arthritis Care Res.* 2014;66:642.
10. Nguyen KH, Weisman MH. Severe sore throat as a presenting symptom of adult onset Still's disease: a case series and review of the literature. *J Rheumatol.* 1997;24:592.
11. Chen DY, Lan HH, Hsieh TY *et al.* Crico-thyroid perichondritis leading to sore throat in patients with active adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1264.
12. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *J Autoimmun Rev.* 2014;13 :708.
13. Esdaile JM, Tannenbaum H, Lough J, Hawkins D. Hepatic abnormalities in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol.* 1979;6:673.
14. Cheema GS, Quismorio FP. Pulmonary involvement in adult-onset Still's disease. *Curr Opin Pulm Med.* 1999;5:305.
15. Valente RM, Banks PM, Conn DL. Characterization of lymph node histology in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol.* 1989;16:349.
16. Bae CB, Jung JY, Kim HA, Suh CH. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical feature, predictive factors, and prognosis in 21 patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:451.
17. Arlet JB, Le TH, Marinho A *et al.* Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1596.
18. Van Reeth C, Le Moel G, Lasne Y *et al.* Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1996;23:201.
19. Hamidou MA, Denis M, Barbarot S *et al.* Usefulness of glycosylated ferritin in atypical presentations of adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:347.
20. Min JK, Cho CS, Kim HY, Oh EJ. Bone marrow findings in patients with adult Still's disease. *Scand J Rheumatol.* 2003;32:119.

21. Lambotte O, Cacoub P, Costedoat N *et al.* High ferritin and low glycosylated ferritin may also be a marker of excessive macrophage activation. *J Rheumatol.* 2003;30:1027.
22. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:773.
23. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S *et al.* Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1999;26:373.
24. Guerfaud-Valentin M, Sève P, Hot A, Broussolle C, Jamilloux Y. Données actualisées sur la physiopathologie, les phénotypes et les traitements de la maladie de Still de l'adulte. *La revue de la médecine interne.* 2015 ; 36 : 319-327.
25. Carvagna L, Caporali R, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C. Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:329-32.
26. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B. Club Rhu-matismes et Inflammation. Tumour necrosis factor a blocking agents in refractory adult Still's disease : an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:262-6.
27. Gimapietro C, Ridene M, Lequerre T, Costedoat Chalumeau Nselam J *et al.* Anakinra in adult-onset Still's disease : long term treatment in patients resistant to conventional therapy. *Arthritis Care Res.* 2013;65:822-6.
28. Elkayam O, Jiries N, Dranitzki Z, Kivity S, Lidar M, Levy O *et al.* Tocilizumab in adult-onset Still's disease : the Israeli experience. *J Rheumatol.* 2014;41:244-7.
29. Ortiz-Sanjuan F, Blanco R, Calvo-Rio V, Narvaez J, Rubio Romero E, Olivé A *et al.* Efficacy of Tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1659-65.

AFFILIATIONS

- ¹ Service de Rhumatologie et Médecine physique de l'hôpital Sainte-Anne Saint-Rémi
- ² Consultant externe dans le service de Médecine interne générale, cliniques universitaires Saint-Luc
- ³ Service de Médecine nucléaire de l'hôpital Sainte-Anne Saint-Rémi

CORRESPONDANCE

OMAR EL-MOURAD

Service de Rhumatologie et Médecine physique
 hôpital Sainte-Anne Saint-Rémi
 66, Boulevard Jules Graindor,
 B-1070 Anderlecht
 Belgique

Pneumopathies à Legionella Pneumophila

Quentin Simon

Legionella Pneumophila Pneumonia

Flu-like symptoms with cough may be the manifestation of many differential diagnoses. This article sought to demonstrate the relevance of a complete clinical examination, along with the need to look for underlying etiologies when faced to an unusual evolution of a flu-like syndrome

KEY WORDS

Legionella pneumophila, legionellosis, legionnaires disease, pontiac fever, pneumonia

What is already known about the topic?

Legionellosis is a bacterial, potentially fatal, disease. It causes an acute pulmonary infection, and its recent emergence is explained by the modern water supply systems.

What does this article bring up for us?

This article illustrates the relevance of urinary Legionella pneumophila antigen assays in order to: 1) confirm a suspected diagnosis of Legionella infection; 2) be able to promptly initiate adequate antibiotic therapy, whilst anticipating the risks of complications. This article briefly reviews the recommendations for managing the disease.

Un syndrome grippal accompagné de toux peut être à l'origine de plusieurs diagnostics différentiels. Le but de cet article est de démontrer l'importance d'un examen clinique complet et la nécessité de rechercher les étiologies sous-jacentes devant une évolution inhabituelle d'une symptomatologie prolongée dans un syndrome grippal.

Que savons-nous à ce propos ?

La légionellose est une maladie d'origine bactérienne, potentiellement mortelle. Elle entraîne une infection pulmonaire aiguë. L'émergence récente de cette maladie s'explique par son affinité pour les systèmes modernes d'alimentation en eau.

Que nous apporte cet article ?

L'article présenté illustre l'importance d'un dosage urinaire des antigènes de Legionella pneumophila afin de confirmer le diagnostic de Légionellose et de pouvoir instaurer une antibiothérapie adéquate le plus tôt possible tout en anticipant les risques de complication. Il permet par ailleurs de revenir sur les recommandations de prise en charge dans ce type de pathologie.

INTRODUCTION

La légionellose, infection provoquée par des bactéries du genre *LEGIONELLA*, est une étiologie commune (< 5 % des CAP) de pneumonies communautaires et nosocomiales. La contamination humaine se produit par inhalation d'aérosols contaminés. Aucun argument clinique et radiologique ne permet de différencier avec certitude les légionelloses des autres étiologies de pneumonie. La mortalité importante est dépendante notamment de la précocité de la mise en route d'une antibiothérapie adaptée. Dans la majorité des cas, l'évolution est favorable.

CAS CLINIQUE

Une patiente âgée de 49 ans tabagique sans antécédent particulier se présente aux urgences pour une dyspnée accompagnée de toux non productive en aggravation depuis deux jours. A noter aussi la présence d'un contexte de pyrexie au domicile avec des épisodes de frissons.

À l'examen clinique, une dyspnée de stade IV selon la classification de *New York Heart Association* (NYHA) est objectivée. La saturation pulsée en oxygène (SpO₂) est de 90 % sous 9L au masque réservoir. L'auscultation pulmonaire met en évidence des ronchis aux bases. L'entrée d'air est correcte et symétrique. On observe également un rythme cardiaque à 96 battements par minute, une fréquence respiratoire à 22 cycles par minute et une fièvre à 39,3°C. Le reste de l'examen clinique est par ailleurs sans particularité.

La biologie montre une leucocytose à 9250/ μ L [v.n. 4000 - 11000] accompagnée d'une neutrophilie à 7825/ μ L (84,6 %) [v.n. 1800 - 7400] et d'une lymphopénie à 836/ μ L (10,3 %) [v.n. 1200 - 3900] ainsi qu'un syndrome inflammatoire avec une C-Reactive Protein (CRP) objectivée à 400 mg/L [v.n. < 5].

Une gazométrie montre une alcalose respiratoire compensée accompagnée d'une alcalose métabolique ainsi qu'une importante hypoxémie (pH 7,52 ; pCO₂ 34 mmHg ; pO₂ 47 mmHg ; HCO₃ 27,8 mmol/L).

Un diagnostic de pneumonie bilatérale est fortement suspecté et un traitement par antibiothérapie empirique par amoxicilline/acide clavulanique 1g, 4x par jour est instauré aux urgences.

Les critères de diagnostic de pneumonie peuvent être suspecté suite à l'apparition d'un nouvel infiltrat radiologique accompagné d'au moins 2 des 3 critères suivants :

- augmentation des besoins en oxygène ou des expectorations purulentes ;
- température centrale < 35 ou > 38°C ;
- leucytose < 4000 ou > 10000/ μ L.

Suite au diagnostic de pneumonie bilatérale et à l'altération de l'état général de la patiente, une hospitalisation dans le service de pneumologie est préconisée. Durant celle-ci, le traitement par antibiothérapie est poursuivi, la SpO₂ se normalise ne nécessitant plus qu'un litre d'O₂ aux lunettes et reste constante tout au long du nyctémère.

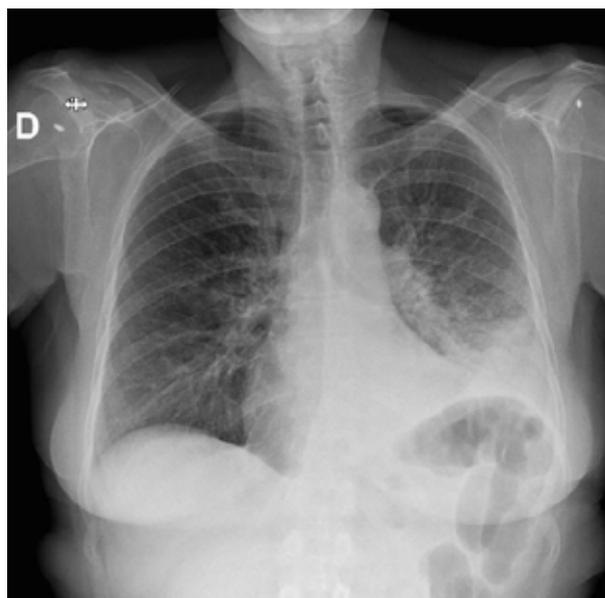
Une radiographie thoracique de contrôle est effectuée par la suite et malgré une amélioration de la fonction respiratoire, celle-ci met en évidence un foyer lobaire inférieur gauche ainsi qu'un infiltrat péri-hilaire droit (Figure 1).

L'analyse des urines objective la présence d'antigène de *Legionella pneumophila* de sérotype 1 confirmant ainsi le diagnostic de pneumonie à *Legionella pneumophila*.

Un traitement par Levofloxacine 500 mg, 2x/jour est alors instauré pendant 21 jours après arrêt du traitement par amoxicilline/acide clavulanique vu l'inefficacité des bêta-lactamines.

Lors de la consultation de contrôle réalisée un mois plus tard, l'évolution clinique et respiratoire de la patiente est favorable.

FIGURE 1. Radiographie thoracique de face



DISCUSSION

La *LEGIONELLA* est une bactérie Gram négatif aérobic stricte de la famille des Legionellaceae (1). Le principal agent de la légionellose est *Legionella pneumophila* (94%) (2) et 80 à 90 % des cas sont liés au sérotype 1.

En Belgique, la proportion des hospitalisations pour des infections à *Legionella pneumophila* parmi les pneumonies communautaires représente environ 0,5 à 10 %. La prévalence est d'environ 10 cas par 100 000 habitants et par an (3).

Les légionelles sont des bactéries de la flore aquatique répandues dans le monde entier (4). Elles sont présentes à l'état naturel dans les eaux douces (lacs et rivières) et les sols humides (5). Elles prolifèrent dans les sites hydriques lorsque les conditions de leur développement sont réunies, particulièrement entre 25 et 42°C. Elles sont thermorésistantes mais sont détruites lorsque la température dépasse 70°C. Néanmoins, les systèmes d'eau artificiels de type tour de réfrigération, plomberie, chauffe-eaux et bains thermaux créent des environnements favorables à la multiplication et à la dissémination de *LEGIONELLA*. Ils constituent les sources les plus fréquentes de la maladie.

Certains appareils et pièces d'équipement de soins comme les appareils de thérapie respiratoire (CPAP et BiPAP) ou les appareils utilisés pour les soins dentaires peuvent être également source de prolifération de cette bactérie (6).

La présence de dépôts organiques et d'autres micro-organismes ainsi que de fer, de zinc et d'aluminium dans les installations favorisent leur croissance. Ce sont des bactéries intracellulaires mais qui peuvent survivre à l'extérieur des cellules. Elles infestent et se multiplient dans les protozoaires libres dans l'environnement (notamment dans les amibes), dans les macrophages alvéolaires, les monocytes et les cellules épithéliales chez l'homme.

Les systèmes de climatisation sont également contaminés par des légionelles. Tous les éléments constitutifs ou annexes de ces systèmes qui comportent de l'eau stagnante et qui génèrent de la vapeur et des condensations sont des réservoirs potentiels de *LEGIONELLA*.

La contamination se fait par voie respiratoire, transmise par inhalation d'aérosols et par aspiration d'eau contaminée. L'infection directe à partir de la flore oropharyngée après intubation lors d'intervention chirurgicale, noyade ou fausse route est possible. La contamination par ingestion d'eau n'a pas été démontrée à ce jour. La transmission interhumaine n'a jamais été documentée. La dose nécessaire pour provoquer une infection chez l'homme n'est pas clairement définie.

Les facteurs de risque les mieux identifiés sont l'âge (supérieur à 50 ans), le sexe (masculin), le tabagisme et l'éthylisme, les traitements immunosuppresseurs et les maladies sous-jacentes ainsi que l'exposition plus ou moins prolongée ou fréquente à des sources de contamination (7). L'infection à *Legionella pneumophila* est exceptionnelle chez l'enfant (Figure 2).

La légionellose est une maladie de gravité variable allant d'une atteinte fébrile bénigne à des formes parfois mortelles de pneumonie.

DEUX FORMES CLINIQUES SONT PRINCIPALEMENT DÉCRITES (8) (TABLEAU 1)

La *fièvre de Pontiac* est une forme bénigne, non pneumonique de l'infection à *Legionella pneumophila*. Les symptômes sont de nature grippale, soit une fièvre, de la fatigue, une myalgie, des céphalées, un mal de gorge et des nausées ; une toux peut être éventuellement présente. La fièvre de Pontiac est auto limitante et ne requiert aucune hospitalisation, ni aucun traitement antibiotique.

La *légionellose* aussi connue sous le nom de maladie des légionnaires est caractérisée par une pneumonie aiguë pouvant être mortelle dans les formes sévères (9). Après une période d'incubation de 2 à 10 jours, les patients présentent un syndrome pseudo grippal avec une fièvre, une toux sèche, des céphalées, des myalgies, de l'anorexie. A la phase d'état, le tableau associe une fièvre élevée, une dyspnée et une toux importante pouvant s'accompagner d'expectorations. La pneumonie est souvent associée à des signes digestifs de type de diarrhée ou à des signes confusionnels. Classiquement, on peut aussi observer une hyponatrémie bien que celle-ci soit non spécifique. Elle peut s'accompagner dans les formes sévères de signes de défaillance multi-viscérale. La mortalité est d'environ 15 à 25 % (10) (Figure 3).

FIGURE 2. Apparition suivant l'âge (8)

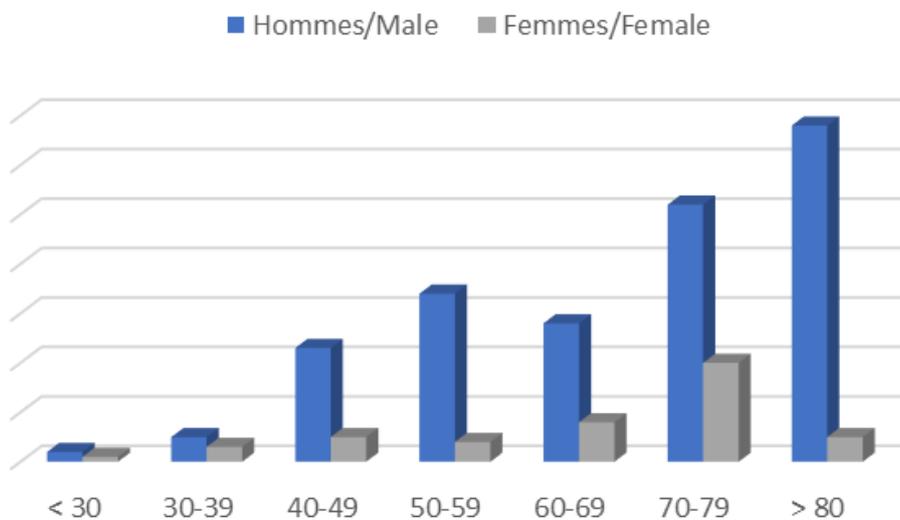
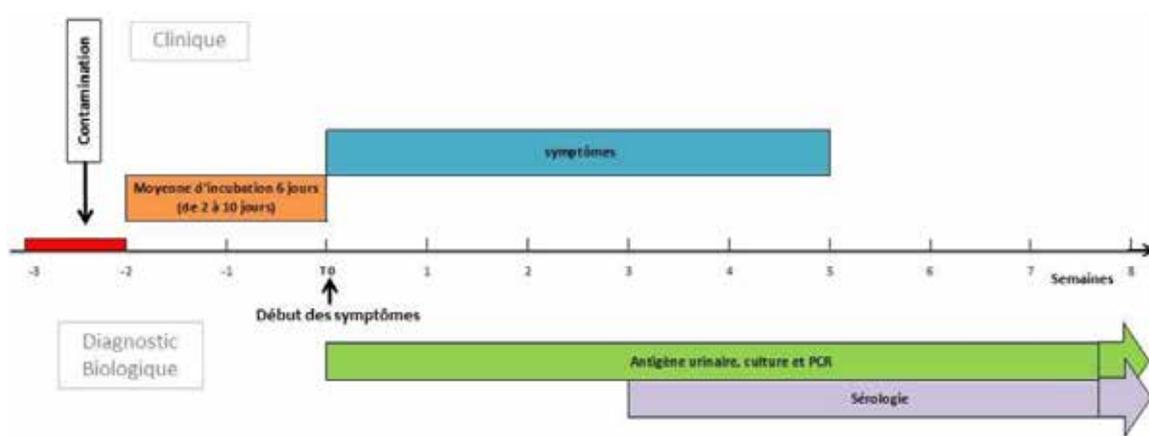


FIGURE 3. Présentation classique de la pneumonie à Legionella Pneumophila (3)



TABEAU 1. Manifestations cliniques (8)

	MALADIE DES LÉGIONNAIRES	FIÈVRE DE PONTIAC
Mortalité	20%	0%
Période d'incubation	2-10 jours	1-2 jours
Symptômes	Fièvre, toux, myalgie, céphalée, douleur thoracique, diarrhée, confusion	Syndrome grippal : fièvre, toux, myalgie
Poumon	Pneumonie Plus rarement : pleurésie, abcès pulmonaire	Pas de pneumopathie, pas d'abcès pulmonaire
Rein	Désordres rénaux : protéinurie, hématurie, insuffisance rénale	Pas de manifestations
Foie	Parfois des anomalies de la fonction hépatique	Pas de manifestations
Tractus gastro-intestinal	Diarrhée aqueuse, douleur abdominale, nausées, vomissements	Pas de manifestations
Système nerveux central	Somnolence, délire, désorientation, confusion	Pas de manifestations

En l'absence de traitement, la maladie des légionnaires s'aggrave généralement au cours de la première semaine. Les complications les plus fréquentes de la légionellose sont l'insuffisance respiratoire, l'état de choc, l'insuffisance rénale aiguë et multi-viscérale.

La légionellose est une maladie à déclaration obligatoire à cause du potentiel épidémique de la maladie. Tout cas confirmé de légionellose sera déclaré à la cellule de surveillance des maladies infectieuses de l'AViQ (*Agence pour une Vie de Qualité*) dans les 24 heures.

Le taux de mortalité dépend de la gravité de la maladie, de l'efficacité du traitement antimicrobien initial et des facteurs liés à l'hôte (c'est-à-dire qu'elle est en général plus grave chez les sujets immunodéprimés). Globalement, il se situe en général entre 5 et 10% (11).

Le diagnostic biologique repose sur la recherche de l'antigène de *Legionella pneumophila* de séro-groupe 1 dans les urines. La recherche d'une antigénurie est la méthode de choix en première intention. Le test se positive dans les premières 24-48 heures après l'exposition. La positivité de ce test peut persister en moyenne 2 mois après l'exposition et n'est pas modifiée par les traitements antibiotiques. Ce test a une spécificité de 99% et une sensibilité de 80%.

Dans la plupart des cas, d'autres techniques de diagnostic (sérologiques, amplification génique PCR, PCR-SBT [*Sequence Based Typing*]) peuvent être utilisées, notamment pour le diagnostic des cas à *Legionella pneumophila* d'autres sérogroupes ou à *Legionella non pneumophila*.

Le choix des antibiotiques pour le traitement de la légionellose fait appel aux macrolides, aux fluoroquinolones ou la rifampicine (uniquement en association) (12).

Les **macrolides** sont le traitement de référence historique de la légionellose. La clarithromycine est plus efficace in vitro vis-à-vis de *Legionella* que l'érythromycine.

Les **fluoroquinolones** à visée respiratoire (lévofloxacine, moxifloxacine) ont une activité in vitro sur *LEGIONELLA* supérieure à celle de l'ofloxacine et de la ciprofloxacine.

La **rifampicine** n'est pas recommandée en monothérapie et n'est à utiliser qu'en association avec un macrolide ou une fluoroquinolone. Cependant, cette association est rarement recommandée puisqu'elle augmente les effets indésirables (13).

Son utilisation doit être prudente notamment chez le greffé, en raison des interactions médicamenteuses possibles.

Ainsi, les macrolides sont recommandés en monothérapie pour le traitement des légionelloses d'intensité légère à modérée et en association pour les formes graves et/ou chez les sujets immunodéprimés.

Les fluoroquinolones sont réservées aux formes graves de légionellose et aux formes du sujet immunodéprimé, en monothérapie ou en association (14). Il faut aussi signaler que face à des formes sévères de pneumonie à *Legionella pneumophila* (CAP 4), un traitement empirique sera toujours proposé.

La durée du traitement est de 8 à 14 jours pour les formes non graves (5 jours pour l'azithromycine), allongée à 21 jours dans les formes graves et/ou chez l'immunodéprimé (10 jours pour l'azithromycine).

TABEAU 2. Stratégie du choix antibiotique

GRAVITÉ DE LA LÉGIONELLOSE / TERRAIN SOUS-JACENT	CHOIX ANTIBIOTIQUE
Légionellose non grave : Patient ambulatoire ou hospitalisé dans un service d'urgences ou en médecine.	Monothérapie par Macrolide : Azithromycine, clarithromycine ou érythromycine.
Légionellose grave : Patient hospitalisé dans un service de soins intensifs ou de réanimation, et/ou Patient immunodéprimé.	Soit monothérapie par Fluoroquinolone : Lévofloxacine ou ciprofloxacine. Soit association de 2 antibiotiques au sein des 3 familles d'antibiotiques suivantes : - Macrolide disponible par voie IV : érythromycine ; - Fluoroquinolone : lévofloxacine ou ciprofloxacine ; - Rifampicine.

TABEAU 3. Schémas d'administration des antibiotiques recommandés

FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES	POSOLOGIES *
MACROLIDES	Azithromycine Voie orale : 500 mg x 1/jour
	Clarithromycine Voie orale (standard) : 500 mg x 2/jour
	Érythromycine Voie injectable (IV) : 1 g x 3 à 4/jour (en cas d'indisponibilité de la spiramycine IV) Voie orale : 1 g x 3/jour
FLUOROQUINOLONES	Lévofloxacine Voies injectable (IV) ou orale : 500 mg x 1 à 2/jour
	Ciprofloxacine Voie injectable (IV) : 400 mg x 2 à 3/jour Voie orale : 500 à 750 mg x 2/jour
RIFAMPICINE	Rifampicine Voies injectable (IV) ou orale : 20 à 30 mg/kg/jour en 2 perfusions/prises

* Posologies quotidiennes établies pour un adulte aux fonctions rénales et hépatique normales.

CONCLUSION

L'infection à *Legionella pneumophila* est une maladie à sévérité variable.

Rappelons que les légionelles sont présentes de manière naturelle dans les milieux hydrotelluriques et se transmettent par voie aérogène par aspiration de microgouttelettes d'eau et de vapeur d'eau contaminée. Principalement, deux formes cliniques sont décrites : la maladie du légionnaire ou légionellose et la fièvre de Pontiac.

La légionellose peut être sévère et mener à une insuffisance respiratoire, une insuffisance rénale ou une défaillance multi-viscérale.

Aucun argument clinique et radiologique ne permet de différencier avec certitude les infections à *Legionella pneumophila* des autres étiologies de pneumonie. Le diagnostic de certitude reposera sur la présence d'antigène de *Legionella pneumophila* de sérotype 1 dans les urines.

La majorité des cas est diagnostiquée chez des personnes de plus de 50 ans et très rarement chez les personnes de moins de 20 ans.

La mortalité importante est dépendante notamment de la précocité de la mise en route d'une antibiothérapie adaptée. La légionellose est une maladie à déclaration obligatoire quand le diagnostic est établi. Dans la majorité des cas, l'évolution est favorable sous traitement antibiotique adéquat. L'antibiothérapie fait appel aux macrolides, aux fluoroquinolones ou la rifampicine (uniquement en association).

De manière générale, la légionellose n'est pas le premier diagnostic à évoquer en médecine générale, il ne faut l'évoquer que devant une pneumonie sévère (CAP 4), devant une suspicion clinique (sur base de facteurs d'exposition, d'une non réponse aux bêta-lactames...) ou chez un immunodéprimé.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Devant un patient consultant pour dyspnée accompagnée de toux et d'épisodes de fièvre ayant des facteurs de risque faisant évoquer le diagnostic de pneumonie, il est important d'exclure la pneumonie à *Legionella pneumophila* ;
- La recherche de l'antigène de *Legionella pneumophila* de sérotype 1 dans les urines est le test de choix pour poser le diagnostic et guider l'antibiothérapie ;
- Le choix du traitement, de la voie d'administration et de la posologie dépendent de la gravité de la légionellose, du terrain sous-jacent et de la sécurité d'emploi de l'antibiotique, tout en prenant en compte le bon usage des antibiotiques ;
- Les formes non pulmonaires n'ont pas besoin de traitement antibiotique et la prise en charge des symptômes est suffisante ;
- Pour l'instant, il n'existe pas de vaccin contre la légionellose. Il est donc indispensable de prendre des mesures préventives s'appuyant sur l'entretien des sources potentielles d'infection notamment leur nettoyage et leur désinfection systématiques.

RÉFÉRENCES

1. Edelstein P, Luck C. Legionella. Manual of Clinical Microbiology. ASM Press. 2007; 49 (9) : 887-888.
2. Kruse E, Wehner A, Wisplinghoff H. Prevalence and distribution of Legionella spp in potable water systems in Germany, risk factors associated with contamination, and effectiveness of thermal disinfection. Am J Infect Contr. 2016 ; 44 (4) : 470-474.
3. Aviq. Légionellose - Déclaration des maladies transmissibles - Portail bien-être et santé. 2018. Disponible : https://www.wiv-isp.be/matra/CF/liste_matra.aspx
4. Edelstein PH. Nosocomial Legionnaires' disease: a global perspective. J Hospital Infect. 1988; 11 (suppl A) : 182-188.
5. Cunha BA. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. Clin Microbiol Infect. 2006 ; 12 (3) : 12-24.
6. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Légionellose - Problèmes de santé et problèmes psychosociaux - Portail santé mieux-être. 2017. Disponible : <http://sante.gouv.qc.ca/problemes-de-sante/legionellose/>
7. Chidiac C, Cavallo JD, Che D, Cohen R, Garre M, Jarraud S, al. Updates for the antibiotic treatment of legionellosis in adults. Médecine et maladies infectieuses. 2012 ; 42 : 393-413.
8. Jarraud S, Girardo P, Reyrolle M, Etienne J. Legionella. Espace Professionnel des Biologie Médicale. 2002. Disponible : <http://www.microbes-edu.org/professionnel/prof.html>
9. Cunha BA. Legionnaires' disease: clinical differentiation from typical and other atypical pneumonias. Infect Dis Clin North Am. 2010; 24 (1), 73-105.
10. Ronel H, Hartemann P. Overview of diagnostic and detection methods for legionellosis and Legionella spp. Letters in Applied Microbiology. 2009 ; 48 (6) : 653-656.
11. Légionellose. Organisation mondiale de la santé. 2017 ; Aide-mémoire N° 285. Disponible : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs285/fr/>
12. Chidiac C. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive. Médecine et Maladies Infectieuses. 2011 ; 41 (5) : 221-228.
13. Grau S, Antonio JM, Ribes E, Salvadó M, Garcés JM, Garau J. Impact of rifampicin addition to clarithromycin in Legionella pneumophila pneumonia. Int J Antimicrob Agents. 2006 ; 28 (3) : 249. Epub 2006 Jul 25.
14. Cecchini J, Tuffet S, Sonnevile R, Fartoukh M, Mayaux J, Roux D, al. Antimicrobial strategy for severe community-acquired legionnaires' disease: a multicentre retrospective observational study. J Antimicrob Chemother. 2017 ; 72 (5) : 1502.

CORRESPONDANCE

Dr. QUENTIN SIMON

Médecine générale
quentin.simon@student.uclouvain.be

Diagnostic et prise en charge d'un cas de neurocysticercose en Belgique

Mike Salavracos

Diagnostic and therapeutic approaches in case of neurocysticercosis in Belgium

Brain cysticercosis, or neurocysticercosis, is an infection involving the central nervous system caused by larvae of a flat worm called *Taenia solium*.

This infection may give rise to numerous different medical presentations, complicating its diagnosis.

The interest of this clinical case assessment describe in this article lies in the rarity of its diagnosis, its non-specific infectious manifestation, as well as the fact that the patient had not recently travelled to a cysticercosis-endemic area.

KEY WORDS

Neurocysticercosis, *Taenia solium*, infection of the central nervous system, acquired epilepsy

La cysticercose cérébrale ou neurocysticercose, est une infection du système nerveux central, causée par les larves d'un ver plat : le *Taenia solium*. Elle peut être responsable de nombreux tableaux cliniques différents, rendant parfois le diagnostic compliqué.

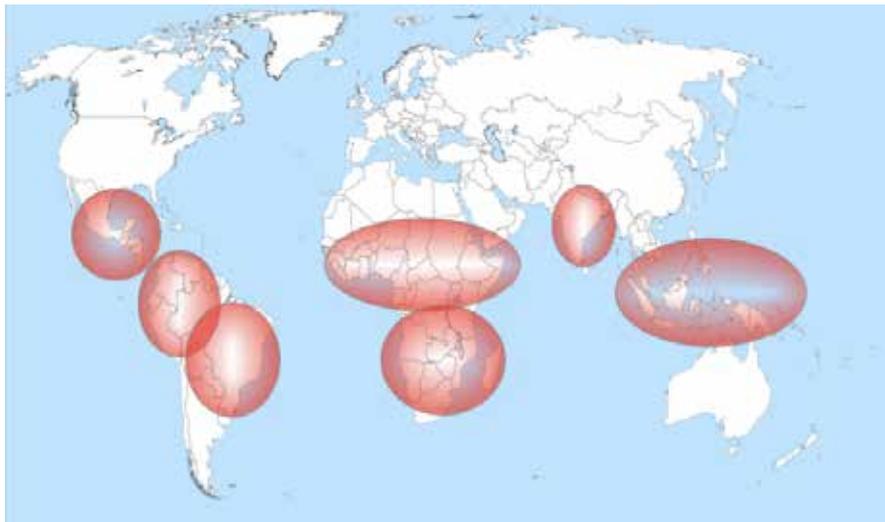
L'intérêt du cas clinique décrit dans cet article réside dans la rareté du diagnostic, le mode de présentation aspécifique et le fait que le patient n'ait pas voyagé dans une région endémique de cysticercose récemment.

INTRODUCTION

La cysticercose cérébrale ou neurocysticercose, est une infection du système nerveux central, causée par les larves d'un ver plat : le *Taenia solium*. Le nombre de personnes contaminées dans le monde s'estime approximativement à 50 millions (1). Cette infection est considérée comme la parasitose la plus fréquente du SNC. Les zones endémiques du *T. solium* sont regroupées majoritairement dans des régions telles que l'Afrique subsaharienne, l'Inde, l'Amérique latine et l'Asie du Sud-Est (2) (Figure 1). Une augmentation de l'incidence de l'infection est observée dans des territoires agricoles, où l'élevage porcin représente une activité économique importante. Les conditions d'hygiène et sanitaires y sont fréquemment suboptimales (1,2). En Europe, on considère la cysticercose comme une infection contrôlée voire éradiquée (1), notamment via un contrôle strict de qualité de la viande porcine, et un traitement plus efficace des eaux usées. De plus, le développement de la stabulation (méthode d'élevage qui consiste à maintenir le bétail dans un espace restreint et clos) a également permis d'améliorer les conditions sanitaires.

La neurocysticercose peut avoir des présentations polymorphes en fonction du nombre des lésions, de leur localisation dans le SNC, du stade d'évolution du parasite et de la réaction inflammatoire provoquée par celui-ci (3). Plusieurs tableaux cliniques sont décrits avec notamment la présence de quatre symptômes suggestifs : des crises d'épilepsie; des céphalées atypiques, inhabituelles; des déficits neurologiques focaux ; et enfin, des signes d'hypertension intracrânienne (HTIC) (3). En pratique courante, tout symptôme neurologique dont la cause n'est pas identifiée (épilepsie, céphalées inhabituelles HTIC, déficits neurologiques, détérioration intellectuelle) doit faire évoquer, en région endémique, une neurocysticercose (4).

FIGURE 1. Distribution géographique de l'endémie de cysticercose



World Health Organization. Control of neurocysticercosis: report by the secretariat. 2002. Provisional Agenda Item 13.18, A55/23.

L'article met en exergue les difficultés diagnostiques liées à la rareté de la maladie dans nos régions. Il rappelle également les mécanismes physiopathologiques ainsi que la démarche diagnostique et thérapeutique.

RAPPORT DU CAS

Un homme de 33 ans d'origine africaine (sub-saharienne), sans antécédents particuliers, ne s'étant pas rendu dans une région endémique de cysticercose depuis plus de 15 ans, est admis aux urgences pour une crise d'épilepsie généralisée avec des mouvements tonico-cloniques. Le patient a présenté des sensations vertigineuses et une vision floue avant de perdre connaissance à son domicile. Le patient n'est pas connu comme étant épileptique. Cela fait 3 jours qu'il souffre des céphalées frontales. Il n'a pas de nausée ni de vomissement. Il ne se plaint pas de photophobie et n'est pas fébrile.

La tension artérielle prise en salle d'urgence est de 129/84 mmHg et la fréquence cardiaque de 80 bpm. La température est mesurée à 35.5° C. L'auscultation

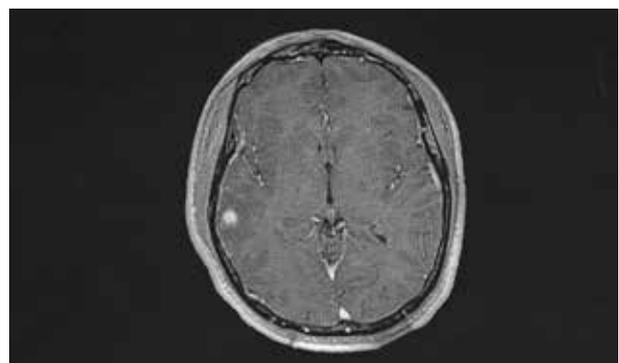
cardio-pulmonaire est normale. L'abdomen est souple, dépressible, indolore. L'examen neurologique est normal. Le patient est conscient et orienté (GCS 15/15). Ses pupilles sont isocores et réactives. Les réflexes sont normaux. Il n'y a pas de signe de latéralisation ni de syndrome méningé. Sa biologie d'admission est normale, mise à part une majoration des lactates (29mg/dL) et des CK (1329 U/l). Il n'y a pas d'hyperéosinophilie (306/mm³). Le sédiment urinaire est normal. L'ECG et la radio de thorax sont sans particularités. Une hémoculture est réalisée et revient stérile. Le patient bénéficie également d'un EEG qui ne montre pas d'activité épileptiforme.

Le bilan est poursuivi à l'aide d'un CT-Scan ainsi qu'une IRM cérébrale. Ceux-ci révèlent une lésion bilobée temporale droite associée à un œdème périphérique (Figures 2 et 3). La lésion détectée en imagerie est compatible avec une neurocysticercose mais ne démontre pas la présence d'un scolex dans la lésion kystique. Le diagnostic différentiel à évoquer est un granulome tuberculeux, une neurocysticercose à localisation unique ou une lésion tumorale.

FIGURE 2. CT-Scan Cérébral

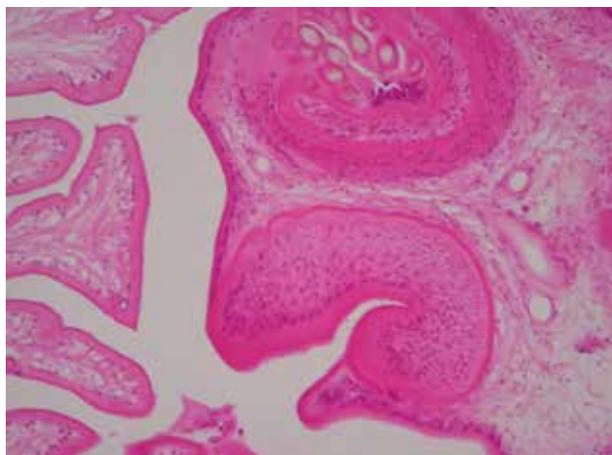


FIGURE 3. IRM Cérébrale



Afin de connaître la nature histologique exacte de la lésion, une biopsie stéréotaxique a été demandée. Celle-ci a mis en évidence une larve de *Taenia solium* sur le matériel de biopsie confirmant ainsi le diagnostic (Figure 4).

FIGURE 4. Résultat de la biopsie cérébrale



Dans un premier temps, les crises d'épilepsies sont stabilisées par du valproate de sodium en IV (1,2 g en bolus puis pompe 2000 mg/24h) ainsi que du lorazépam (4 mg puis 2 mg). Un contrôle des paramètres vitaux est également réalisé. Le patient reçoit du sérum physiologique et de l'oxygène. Une fois le diagnostic établi, nous avons instauré un traitement antiparasitaire associant l'albendazole (15mg/kg/J pendant 10 jours) et le praziquantel (50 mg/kg/j pendant 10 jours).

Afin de limiter la réaction inflammatoire liée au traitement, de la dexaméthasone (0,1mg/kg/j) a été administrée au patient pendant toute la durée de son hospitalisation (15jours).

En pratique, un traitement anticonvulsivant est prescrit pendant deux ans à dater de la dernière crise. C'est pourquoi, l'administration d'un traitement antiépileptique composé de lévétiracétam (1g 2x/j) et de valproate de sodium (1g 2x/j) *per os* a été prescrit à sa sortie d'hospitalisation.

DISCUSSION

DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE

La place de la sérologie ainsi que de ses limites, dans le diagnostic d'une neurocysticercose, est importante. Les examens sérologiques sont complémentaires à l'imagerie ainsi qu'à la clinique pour étayer le diagnostic. Les deux principaux sont : le dosage immuno-enzymatique (ELISA) et l'immuno transfert blot (EITB). Il en existe cependant d'autres, que nous ne détaillerons pas dans ce texte car ils disposent d'une moins bonne sensibilité et spécificité. Le test ELISA permet de détecter des anticorps dirigés contre le *T.solium*. Il est de faible coût et facile d'interprétation (5). Il est de ce fait, très utilisé dans les pays en développement

(4,5). Cependant, il présente deux inconvénients majeurs. Premièrement, la détection d'anticorps peut indiquer une exposition à un parasite et pas nécessairement la présence formelle de celui-ci. Par ailleurs, il n'est pas rare d'observer des anticorps dans le sérum du patient même après la mort du parasite. La présence d'anticorps est donc synonyme d'une exposition récente ou plus antérieure au parasite (5).

Un autre test ELISA a été développé pour détecter les antigènes circulants spécifiques au cysticerque grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux. Il est intéressant de rappeler que la détection d'antigène du *T.solium*, signe une infection active et la présence du parasite vivant. Malheureusement, la sensibilité de ce test n'est que de 65% chez les patients atteints d'un seul kyste cérébral (5).

Le Western-Blot ou EITB (Electro Immuno Transfert Blot) est quant à lui, considéré actuellement comme la meilleure technique pour détecter les anticorps anti-cysticerque. En effet, selon le Centers of Disease Control (CDC), l'EITB a une sensibilité de 98% et une spécificité de 100% (5). Ces valeurs s'appliquent cependant uniquement aux patients atteints de multiples lésions cérébrales. En effet, on estime entre 60 à 85% la sensibilité du test lorsque les patients ne sont atteints que d'une seule lésion. Enfin, notons que la détection des anticorps peut se faire dans le sang, le LCR mais également dans la salive (5).

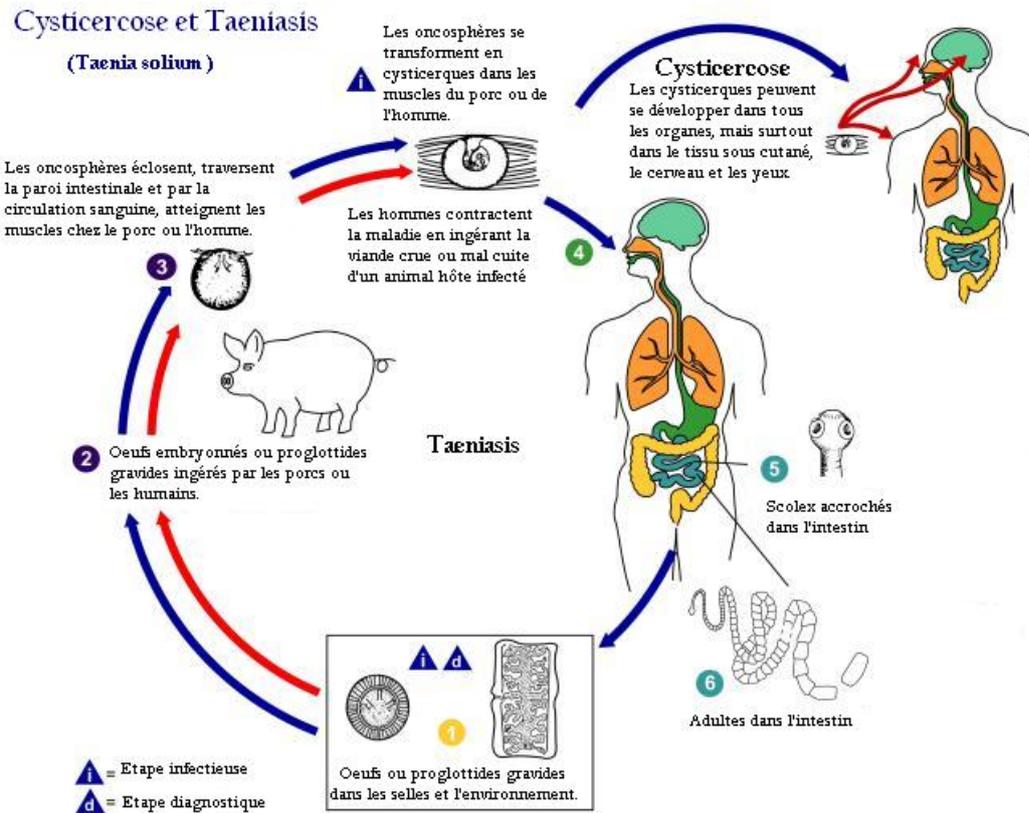
Ces nombreuses techniques peuvent aider au diagnostic mais présentent aussi leurs limites. En effet, la spécificité ainsi que la sensibilité de ces tests dépendent de plusieurs facteurs tels que les formes parasitaires (kystes, calcifications), les organes atteints (muscles, parenchyme cérébral), le nombre de lésions ainsi que de la réponse immunologique du patient (tolérance immunitaire à l'égard du parasite) (5). La négativité d'un test ELISA et/ou d'un Western-Blot ne peut donc exclure, à elle seule, une cysticercose cérébrale.

Il faut donc agir de façon systématique afin de n'exclure aucune piste diagnostique. Les examens complémentaires ne pouvant donner davantage d'informations quant à l'étiologie des crises épileptiques, le recours à la biopsie de la lésion permet d'établir le diagnostic final.

PHYSIOPATHOLOGIE ET ÉTABLISSEMENT DU DIAGNOSTIC

Deux méthodes de contamination par les larves du *T.solium* sont habituellement décrites. La première méthode consiste à consommer de la viande porcine infestée et insuffisamment cuite. Cela aboutit à la présence du *Taenia* dans le tube digestif (ténia), puis à l'expulsion d'œufs et proglotides dans les selles. La deuxième méthode consiste à ingérer de la nourriture ou de l'eau souillée par des matières fécales humaines contenant des œufs. Cela entraîne le développement de cysticerques comportant des formes larvaires du *T.solium* (cysticercose). Une fois dans l'intestin du patient, ces larves peuvent migrer vers n'importe quel organe du corps (Figure 5). Cependant, dans la plupart des cas, les kystes se développent au niveau des yeux, du SNC, des muscles ou des tissus sous-cutanés (6). La multitude de possibilités d'organes atteints

FIGURE 5. Cycle de contamination du *Taenia solium*



World Health Organization. Control of neurocysticercosis: report by the secretariat. 2002. Provisional Agenda Item 13.18, A55/23.

permet en partie d'expliquer les diverses manifestations cliniques de cysticercose (6). Les souillures fécales (périal fécal, mains sales) sont également une manière d'être contaminé. Un contrôle de l'entourage du patient est donc parfois nécessaire, afin de débusquer les individus qui seraient porteurs asymptomatiques du *T.solium*, car cela représente un facteur de risque important (3).

Ainsi, l'apparition de nouveaux cas autochtones aux Etats-Unis et en Europe reste relativement rare, la majorité de ceux-ci étant importés (3). Ces cas sont généralement le reflet d'une transmission interhumaine. En effet, les inspections vétérinaires ne décèlent que très rarement la présence de porcs infectés dans nos régions. De plus, un immigrant ou un voyageur en provenance des zones d'endémie peut être porteur asymptomatique de téniasse à *T.solium* et ainsi se révéler comme étant une source potentielle d'infection (3).

Cette parasitose peut être responsable de nombreux tableaux cliniques différents. Il faut donc se baser sur l'association d'éléments épidémiologiques, symptomatiques, sérologiques et radiologiques pour poser le diagnostic (7).

Si une neurocysticercose est suspectée chez un patient ne résidant pas dans une zone endémique, il est alors important de se renseigner sur les voyages qu'il a effectués.

Par ailleurs, dans les pays en voie de développement, la neurocysticercose doit être suggérée devant tout épisode de convulsions. Celle-ci est responsable de plus de 50% des crises d'épilepsies. En outre, le manque de moyens financiers ne permet qu'à une partie restreinte de la population d'avoir accès aux examens complémentaires tel que l'imagerie. Il faut donc en général se contenter d'un bon sens clinique et d'analyses de laboratoire sommaires lorsque l'on veut investiguer un cas de neurocysticercose dans les PVD.(8)

Des scientifiques ont proposé des critères spécifiques pour diagnostiquer la cysticercose. Cela permet de mettre en relation les différentes données cliniques (épidémiologiques, symptomatiques, sérologiques, radiologiques) (Figure 6).

Deux cas de figures permettent de décrire le diagnostic définitif de cysticercose. Soit lorsqu'un critère absolu est présent. Soit lorsque deux critères majeurs sont associés à des critères mineurs et épidémiologiques. Le diagnostic est probable lorsque deux critères mineurs sont associés à un critère majeur. Ou bien lorsqu'on associe un critère majeur avec un critère mineur et un critère épidémiologique. Enfin, la présence de trois critères épidémiologiques avec trois critères mineurs permet également d'évoquer un diagnostic probable de cysticercose (7).

FIGURE 6. Critère diagnostique de la cysticerose

NIVEAU DE CRITÈRES	RÉSULTATS
Absolu	Démonstration histologique du parasite sur une biopsie, lésion kystique comportant un scolex trouvée sur tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique, visualisation directe des parasites sur le fond d'oeil.
Majeur	Lésions suggestives de la neurocysticerose sur la neuroimagerie, examen sérologique positif, radiographies montrant des calcifications en forme de cigare au niveau des muscles des cuisses ou des mollets.
Mineur	Présence de nodules sous-cutanés (sans confirmation histologique), preuves de calcifications intracrâniennes ou de l'atteinte des tissus mous par l'imagerie, manifestations cliniques suggérant une neurocysticerose, résolution des lésions cérébrales sous traitement antiparasitaire.
Epidémiologique	Contact avec un individu infecté, individus provenant d'une zone d'endémie, voyage fréquent dans une zone d'endémie.

Del Brutto OH, Rajshekhar V, White AC, Tsang VC, Nash TE, Takayanagui OM, et al. Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Neurology*. 2001, 57: 177-183.

CHOIX THÉRAPEUTIQUE

Certaines études déclarent que l'albendazole a une meilleure efficacité que le praziquantel grâce à ses performances pharmacocinétiques (9,10). En effet, l'albendazole diffuse mieux dans toutes les structures du SNC (11). Le protocole thérapeutique consiste en l'administration de 15 mg/kg/j d'albendazole par voie orale pendant une semaine à 10 jours pour les formes parenchymateuses, et 1 mois pour les formes sous arachnoïdiennes (12,13). En face de formes calcifiées, il n'y a pas lieu d'administrer un traitement antiparasitaire étant donné que les kystes sont déjà morts. La prise en charge est donc purement symptomatique, grâce notamment à l'administration de stéroïdes si l'on observe un œdème péri-lésionnel à l'imagerie (13).

Une complication majeure du traitement antiparasitaire, est la survenue d'une réaction inflammatoire dans le parenchyme cérébral lorsque le parasite meurt. En effet, cette réaction est à l'origine d'une hypertension intracrânienne pouvant aggraver transitoirement la symptomatologie du patient. Dans les cas les plus sévères, l'œdème occasionné est tel, qu'il donne lieu à un engagement cérébral conduisant au décès du patient. Cet effet secondaire se produit en général une semaine après le début du traitement (11). Il est donc crucial de contrôler l'inflammation et l'œdème provoqués par les agents antiparasitaires.

De ce fait, une partie de la communauté médicale remettait en cause l'utilisation indispensable de ces agents thérapeutiques. La question a suscité de nombreuses polémiques. Certains affirmaient, à juste titre, que face à une maladie provoquée par un parasite, la réponse thérapeutique adéquate consiste à administrer des agents antiparasitaires. D'autres répliquaient en affirmant que ces médicaments prolongent les symptômes et les aggravent. Ils attestaient également qu'il n'y avait pas de bénéfice clinique prouvé pour le patient. Cependant, des essais cliniques randomisés ont été effectués ces dernières années. Cela a permis de clarifier la question : les agents antiparasitaires détruisent les parasites plus rapidement qu'une abstention thérapeutique. (13,14)

Un consensus actuel sur la prise en charge thérapeutique de la cysticerose a pu être établi grâce aux observations cliniques des différents experts. Leurs conclusions principales mettaient en évidence l'importance des décisions et de la prise en charge adaptées à chaque individu se basant sur le nombre, l'endroit et le stade développement des parasites dans le système nerveux central. (Figure 7).

Il existe deux façons de gérer la progression des cysticerques. Soit grâce à l'utilisation des médicaments antiparasitaires ; soit par une résection chirurgicale. Avant cela, la prise en charge de l'hypertension intracrânienne ainsi que des convulsions secondaires à la neurocysticerose restent une priorité (15). Il y a lieu de mentionner que le cysticerque, quel que soit son stade d'évolution (de la forme larvaire jusqu'au stade calcifié, mort), est épileptogène (15). Des kystes localisés dans le parenchyme cérébral peuvent provoquer des crises d'épilepsie chez certains patients. Ce n'est cependant certainement pas la seule cause d'épilepsie dans une neurocysticerose. En effet, la réaction inflammatoire liée à la mort du cysticerque comme expliqué précédemment, est également une cause.

Par ailleurs, on observe une plus grande efficacité thérapeutique lorsqu'on associe un traitement antiparasitaire avec des stéroïdes notamment dans des infections dites modérées ou en présence de kystes vivants (15). Les effets secondaires de l'albendazole sont rares et peu dangereux. Ils ne nécessitent en général pas l'arrêt du médicament. Ces effets indésirables se traduisent majoritairement par des troubles du transit, des sensations vertigineuses et des éruptions de la peau (9).

FIGURE 7. Traitement de la cysticercose en fonction de la localisation du parasite

Neurocysticercose parenchymateuse	
Kystes vésiculaires Localisation unique	Albendazole 15mg/kg/jour pendant 1 semaine ou Praziquantel 100mg/kg en 3 doses égales. Utilisation de stéroïdes si apparition d'effets secondaires. Albendazole 15mg/kg/jour pendant 1 semaine avec utilisation de stéroïdes. Albendazole 15 mg/kg/jour pendant 1 semaine avec doses élevées de stéroïdes.
Infection modérée	
Infection importante (Plus de 100 kystes)	
Kystes vésiculaires colloïdales Localisation unique	Albendazole 15 mg/kg/jour pendant 1 semaine. Utilisation de stéroïdes si apparition d'effets secondaires. Albendazole 15mg/kg/jour pendant 1 semaine avec utilisation de stéroïdes
Infection modérée	Pas de traitement antiparasitaire. Utilisation de doses élevées de stéroïdes avec mannitol.
Infection importante(encéphalite)	
Calcification Simple ou multiple	Pas de traitement antiparasitaire. Traitement symptomatique associé avec des stéroïdes si œdème péri-lésionnel.
Neurocysticercose extra-parenchymateuse	
Neurocysticercose sub-arachnoïdienne Kystes géants	Albendazole 15 mg/kg/jour pendant plus d'un mois avec utilisation de stéroïdes à haute dose. Ou résection chirurgicale. Albendazole 15mg/kg/jour pendant plus d'un mois avec utilisation de stéroïdes à haute dose.
Espace sous-arachnoïdien	
Kyste ventriculaire	Aspiration endoscopique ou resection chirurgicale ou utilisation d'agents antiparasitaire envisageable.
Hydrocéphalie	Pas de traitement antiparasitaire. Dérivation ventriculaire.
Arachnoïdite	Pas de traitement antiparasitaire. Utilisation de stéroïdes à hautes doses pendant plus d'un mois.
Méningo-épendymite	Pas de traitement antiparasitaire. Dérivation ventriculaire et utilisation de haute dose de stéroïdes
Autres formes de neurocysticercose	
Kystes spinaux	Resection chirurgicale. Utilisation de l'Albendazole peut également être envisagé
Kystes oculaires	Résection chirurgicale

García HH, Evans CA, Nash TE, Takayanagui OM, White AC Jr., Botero D, et al. Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. Clin Microbiol Rev. 2002, 15: 747-56

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Nous serons de plus en plus souvent confrontés à des pathologies qui, jusque-là, ne se rencontraient majoritairement que dans des régions où les conditions d'hygiène et sanitaires y sont suboptimales. Cette recrudescence s'expliquant notamment par les importants flux migratoires que nous observons dans nos contrées, mais également par l'essor du tourisme dans les régions endémiques.

L'approche clinique d'un syndrome d'hypertension intracrânienne sans point d'appel neurologique doit être systématique (Figure 8). Il est important de n'exclure aucune piste diagnostique. De ce fait, si l'on compare les symptômes de notre patient aux données de la littérature, on observe qu'il présente les trois principaux symptômes de la neurocysticercose (Figure 9).

FIGURE 8. Approche clinique du syndrome hypertension intracrânienne

1. Lésions extra-cérébrales
 - » Thromboses veineuses cérébrales
 - » Hématome sous-dural (particulièrement si bilatéral)
2. Lésions obstruant la circulation du LCR
 - » Masse intraventriculaire ou ventriculite cérébrale avec adhésions.
 - » Méningite (infectieuse, cancéreuse, granulomateuse)
3. Masse intracérébrale comprimant les lobes frontaux et temporaux
4. Pseudotumor cerebri

Venna N, Coyle CM, Gilberto González R., Tessa Hedley-Whyte E.N Engl J Med. 2012; 366:1924-1934 may 2012 DOI: 10.1056/NEJMcp1111573

FIGURE 9. Symptômes associés à la neurocysticercose chez 159 patients de l'hôpital de Houston (USA)

Symptômes	% des patients présentant ces symptômes
Convulsion	79
Céphalées	41
Troubles de la vue	17
Confusion	16
Ataxie	6
Symptômes d'hydrocéphalie	11
Psychoses	6

White AC. Neurocysticercosis: a major cause of neurological disease worldwide. *Clin Infect Dis.* 1997, 24: 101-13.

RÉFÉRENCES

- Aubry P, Bequet D, Queguiner P. La cysticercose : une maladie parasitaire fréquente et redoutable. *Med Trop.*, 1995, 55, 79-87.
- Nash TE, Garcia HH. Diagnosis and treatment of neurocysticercosis. *Nat Rev Neurol.* 7: 584-594, 2011.
- Fleury A, Escobar A, Fragoso G, Sciutto E, Larralde C. Clinical heterogeneity of human neurocysticercosis results from complex interactions among parasite, host and environmental factors. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 104: 243-250, 2010.
- Sciutto E, Fragoso G, Fleury A, Lacleste JP, Sotelo J, Aluja A, *et al.* Taenia solium disease in humans and pigs: an ancient parasitosis disease rooted in developing countries and emerging as a major health problem of global dimensions. *Microbes Infect.* 2000, 2: 1875-1890.
- Dorny P, Brandt J, Zoli A, Geerts S. Immunodiagnostic tools for human and porcine cysticercosis. *Acta Trop.* 2003, 87: 79-86.
- Takayanagui OM, Odashima NS. Clinical aspects of neurocysticercosis. *Parasitol Int.* 55 (Suppl): S111-S115, 2006.
- Garcia HH, Del Brutto OH, Nash TE, White AC, Tsang VC, Gilman RH. New concepts in the diagnosis and management of neurocysticercosis (Taenia solium). *Am J Trop Med Hyg.* 2005, 72: 3-9.
- Hawk MW, Shahlaie K, Kim KD, Theis JH. Neurocysticercosis: a review. *Surg Neurol.* 2005, 63: 123-3.
- Carpio A, Kelvin EA, Bagiella E, *et al.* Effects of albendazole treatment on neurocysticercosis: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 79: 1050-1055, 2008.
- Overbosch D, Oosterhuis JW, Kortebeek LM, Garcia-Albea E. Neurocysticercosis in Europe. Cestodes zoonoses: Echinococcosis and Cysticercosis: an emergent and global problem. IOS Press, Amsterdam, 2002
- Burkhardt, K. La cysticercose du système nerveux central: expérience de la neuropathologie genevoise dans le diagnostic d'une infection parasitaire fréquente. Th D Med. Genève, 2010.
- Murrell KD. Epidemiology of taeniosis and cysticercosis. In *WHO/FAO/OIE guidelines for the surveillance, prevention and control of taeniosis/cysticercosis.* OIE, Paris, 2005: 27-34.
- Garcia HH, Evans CA, Nash TE, Takayanagui OM, White AC Jr, Botero D, *et al.* Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clin Microbiol Rev.* 2002, 15: 747-56.
- White AC. New developments in the management of neurocysticercosis. *J Infect Dis.* 2009, 199: 1261-1262.
- Garcia HH, Pretelle EJ, Gilman RH, Martinez SM, Moulton LH, Del Brutto OH, *et al.* A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. *N Engl J Med.* 2004, 350: 249-58.

En conclusion, un patient présentant un premier épisode de crise épileptique même sans notion de voyage récent en zone endémique et sans antécédents notables, peut être atteint d'une neurocysticercose.

CORRESPONDANCE

Dr. MIKE SALAVRACOS

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Radiologie
Avenue Hippocrate 10,
1200 Woluwe-Saint-Lambert,
Belgique



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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

Les articles publiés dans la revue ou sur son site internet sont propriété de Louvain Médical.

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

Ama CONTACTS

Bulletin des médecins anciens
de l'Université catholique de Louvain



Interview
Pr J.J. Rombouts

Art et médecine
"Diagramme de Voronoi"



SOMMAIRE

EDITORIAL

André Bosly..... 247

INTERVIEW :

Pr. J. J. Rombouts
Maurice Einhorn..... 248

ART ET MÉDECINE

Chantal Daumerie 251

NOUVELLES DE NOS ANCIENS ALUMNI

Paul Roman..... 252

LIVRES LUS

P. SINGER - L'altruisme efficace
Jean-claude Debongnie 254

EDITORIAL

Un ordre des médecins transformé ?

Dans ce nouveau numéro d'AMA-Contact, le Docteur Maurice Einhorn interviewe le Professeur Jean-Jacques Rombouts, Vice-Président francophone du Conseil national de l'Ordre des médecins. La plupart d'entre nous avons connu Jean-Jacques Rombouts, comme excellent médecin et chirurgien, ainsi que comme Doyen de notre faculté de Médecine. Son activité ordinaire nous est moins familière et c'est le mérite de Maurice Einhorn de nous avoir révélé les différentes facettes de son rôle dans l'activité de l'Ordre des Médecins.

L'intérêt de la réforme récente du Code de déontologie consiste principalement pour nous en une modification profonde dans l'esprit ayant présidé à cette réforme.

Travailler en concordance rapide avec la Loi lorsque celle-ci est modifiée dans des domaines touchant directement à notre métier et notre éthique médicale tels IVG, euthanasie, soins palliatifs, secret médical en situation de maltraitance ou de terrorisme, témoigne de la volonté de l'Ordre d'être plus en phase avec la réalité professionnelle.

De manière très nouvelle, la volonté du Conseil national de l'Ordre des médecins est de devenir un centre de conseil et d'aide pour chaque médecin et ses patients.

La pertinence de cet interview devrait influencer le regard que nous portons vers cette institution.

André Bosly

AMA CONTACTS

Bulletin des médecins anciens
de l'Université catholique de Louvain

COMITÉ DE RÉDACTION

Martin Buysschaert, André Bosly, Dominique Vanpee, Dominique Pestiaux, Jean-Claude Debongnie, Carl Vanwelde, Chantal Daumerie, René Fiasse, Cassian Minguet, Daniel Vanthuyne et Yves Pirson

ÉDITEUR RESPONSABLE

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

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

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

COUVERTURE

Tableau d'André Goffinet représentant un « diagramme de Voronoi »



DR. GABRIELLE
CREMER
CONSULTING

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL TRANSLATION

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

MEDICAL WRITING

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

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE

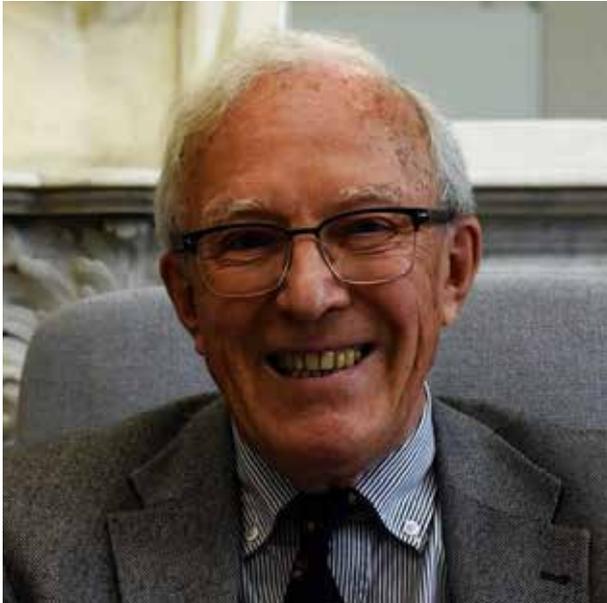
POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

INFO@CREMERCONSULTING.COM

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

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

L'Ordre des médecins fait son aggiornamento



Une brillante carrière

Né en 1941, Jean-Jacques Rombouts obtient son diplôme de docteur en médecine, chirurgie et accouchements, en 1966. C'est en 1971 qu'il obtient sa reconnaissance en chirurgie orthopédique.

La place nous manque ici pour détailler toutes les fonctions qu'il a assumées tout au long de sa carrière, mais soulignons celles de directeur de l'administration des stages de la Faculté de médecine de l'UCLouvain, de chef du service de chirurgie orthopédique et de traumatologie aux Cliniques Universitaires Saint-Luc et de Doyen de la Faculté de médecine de l'UCLouvain.

Il est par ailleurs auteur ou co-auteur de plus de 100 publications scientifiques.

Il est entré comme membre nommé au Conseil National de l'Ordre des Médecins en 2008 et en assure la vice-présidence francophone depuis 2012.

C'est une nouvelle réforme du Code de déontologie qu'a introduit il y a près d'un an le Conseil national de l'Ordre des médecins, soucieux de suivre les évolutions, de plus en plus spectaculaires, de la pratique médicale. Le Conseil national de l'Ordre entend notamment mettre aujourd'hui l'accent sur son rôle de conseil plus que sur son rôle répressif.

C'est pour mieux nous éclairer à propos de la philosophie qui a sous-tendu cette réforme que nous avons interrogé à ce sujet le vice-président francophone du Conseil national de l'Ordre des médecins, le professeur Jean-Jacques Rombouts. Au-delà de la carrière brillante dont il peut se targuer (lire encadré), le Pr Rombouts incarne parfaitement l'esprit qui a présidé à cette nouvelle réforme du Code de déontologie médicale.

La structure du Conseil national de l'Ordre des médecins (CNOM)

La loi qui détermine le fonctionnement ordinal et qui date de 1967, il y a donc plus de 50 ans, précise que la présidence du Conseil national de l'Ordre des médecins est assumée par un magistrat bilingue, qui est actuellement Benoît Dejemeppe, président de section à la Cour de cassation, garant de son bon fonctionnement dans le cadre de nos institutions. Le président, dont le suppléant est Edward Forrier, président émérite de section de la Cour de cassation, est flanqué de deux vice-présidents, l'un du rôle francophone, qui est précisément le Pr Rombouts (avec le Pr Martin Buysschaert comme suppléant), l'autre du rôle néerlandophone, le Pr Michel Deneyer, de la VUB, ces derniers étant élus par les membres du Conseil national de l'Ordre.

Le Conseil national (CNOM) est l'organe législatif qui produit le Code de déontologie ainsi que les avis, qui constituent des données normatives destinées à guider le comportement des médecins et qui sont édictés à raison de quatre à cinq par mois en moyenne. La fonction disciplinaire relève, elle, des Conseils provinciaux, qui sont composés exclusivement de membres élus, dont le nombre varie selon les provinces en fonction des effectifs médicaux de celles-ci. Les médecins qui en font partie sont assistés par un magistrat, qui joue le rôle d'assesseur.

A côté du président et des vice-présidents, le Conseil national est encore composé de dix membres, désignés par chacun des Conseils provinciaux, ainsi que des membres nommés sur proposition des six universités qui existaient en 1967, ce qui signifie qu'à l'heure actuelle celles d'Anvers, de Mons et de Namur sont encore exclues du jeu. Tout ce qui est produit par le Conseil national l'est par un consensus de seize personnes, en plus des magistrats impliqués dans la structure ordinale.

C'est en fonction de son rôle normatif que le Conseil national édicte le Code de déontologie, dont la version la plus récente date de 2018.

En ce qui concerne l'histoire de l'Ordre lui-même, on peut dire qu'elle commence sous une mauvaise étoile. Créé par une loi de 1938, l'Ordre n'a pas été mis en place avant l'invasion allemande^(1,2). C'est l'occupant qui l'a fait, ce qui a donné lieu à un comportement odieux de ses membres, avec des morts, des déportations et notamment l'interdiction faite aux médecins de soigner des patients juifs, rappelle le Pr Rombouts. L'Ordre a donc logiquement été dissout en 1945 et ses présidents emprisonnés. Il a progressivement été remis en route en 1947, époque qui était encore celle de la Régence, sur base d'un nouveau texte et non de celui de 1938. L'organisation actuelle est donc déterminée par la loi de 1967, introduite à l'initiative d'un gouvernement qui fonctionnait sous un régime de pouvoirs spéciaux, donc sous forme d'un Arrête royal qui n'a pas fait l'objet d'un vote au Parlement.

Un premier Code de déontologie complètement élaboré en 1975

Si les bases du Code de déontologie ont été jetées en 1950, le premier code complètement élaboré, avec ses 182 articles, date de 1975. L'historique particulier des instances ordinales explique partiellement les contestations qui visent périodiquement l'Ordre des médecins, d'autant plus que « *l'on a eu un Ordre qui était extrêmement conservateur à une époque* », rappelle J.-J. Rombouts. Et de citer comme exemple le délai de cinq ans qu'il a fallu à l'Ordre pour changer le Code de déontologie suite au vote de la loi sur l'euthanasie. « *Ces dix dernières années, nous avons constamment veillé à rajeunir l'Ordre et à agir pour que le Code soit en concordance avec l'évolution de la société. Cette volonté est illustrée par le nouveau Code de déontologie de mai 2018. De 1986 à 2011, les lois qui ont déterminé les contours du droit médical ont ainsi révolutionné celui-ci, de celle de 1986 sur la transplantation à celle de 2004 relative aux expérimentations humaines, en passant successivement par celles sur l'IVG, l'euthanasie, les soins palliatifs et les droits des patients. L'aménagement des prescriptions concernant le secret médical ont suivi en 2011 et 2017 à la suite de modifications du Code pénal, découlant principalement de l'affaire Dutroux et des attentats terroristes. C'est ainsi qu'aujourd'hui, le médecin confronté à la maltraitance de personnes vulnérables ou d'enfants a le devoir moral et légal de dénoncer les faits commis à cet égard et dont il a eu connaissance.* » Le Pr Rombouts se montre tout à fait d'accord concernant cette dénonciation dans le cas de maltraitance de personnes vulnérables. On le sent moins

enthousiaste au sujet du volet concernant le terrorisme, car « *on passe là de la protection de l'individu, qui est la tâche normale du médecin, à la protection des individus et de la société* ». Pour ce qui est du grignotage du caractère absolu du secret médical il ne faut pas oublier non plus qu'un nombre croissant de médecins travaillent avec des équipes pluridisciplinaires, donc en collaboration étroite avec des non-médecins. Dans ces cas prévaut la notion de secret médical partagé, qui est aussi la règle pour les dossiers médicaux en milieu hospitalier.

Une conception moins absolue et rigide du secret médical

Pour illustrer le caractère délicat de la question, le Pr Rombouts s'attarde notamment sur le cas du co-pilote de la compagnie allemande Germanwings qui a volontairement provoqué le crash de son avion en mars 2015, alors que son médecin savait parfaitement qu'il était suicidaire. Le praticien n'a pas été mis en cause dans cet « accident », parce que le secret médical était encore absolu en Allemagne.

« *Ce que nous faisons pour remédier à ce genre de dilemme pour le médecin, c'est de rendre l'Ordre plus accessible, de façon à ce que le médecin puisse facilement prendre conseil auprès de son Ordre provincial. Lorsque le cas est trop complexe, la demande va remonter au Conseil national. Celui-ci consacre en effet régulièrement un temps important à fournir une réponse consensuelle à ce type de questions.* »

Dans notre pays, on évoquera dans un tel cas l'état de nécessité pour agir en dépit du secret médical. Il faut tenir compte, dans un autre registre, du fait que le médecin est devenu un entrepreneur (l'entreprise étant comprise au sens du Code de droit économique), l'Ordre continuant cependant à refuser radicalement la pratique commerciale de la médecine.

Le Code de déontologie est, lui, devenu au fil des années un ensemble pléthorique avec les nombreux avis qui s'y sont ajoutés, si bien que l'on a décidé cette fois de « *repartir à zéro* », d'autant plus que l'adoption des lois citées ci-dessus ont rendu redondantes un certain nombre de règles déontologiques. « *Dans un régime démocratique la loi doit primer sur toute autre réglementation, le rôle de l'Ordre étant plutôt d'influencer le législateur. Durant l'occupation allemande il eût au contraire été sain que les médecins s'opposent en bloc aux lois imposées par le régime nazi.* » Les dérapages déontologiques sont-ils plus fréquents aujourd'hui que naguère, autrement dit y-a-t-il un relâchement à cet égard chez les médecins ? Le Pr Rombouts répond par la négative, précisant en passant que les certificats de complaisance représentent aujourd'hui le problème

1 Noterman J. Revue Médicale de Bruxelles 2014;35:94

2 Noterman J. Bulletin du Conseil national. 136, p. 22

principal auquel sont confrontés les Ordres provinciaux. « La Fondation Roi Baudouin a d'ailleurs fait un travail très intéressant à ce sujet. » On peut également mentionner le fait qu'en Flandre on a ainsi supprimé l'obligation de présentation d'un certificat médical pour une absence scolaire ne dépassant pas quelques jours.

Une aide réelle pour les médecins en difficulté

En ce qui concerne le problème des toxicomanies, auquel sont souvent confrontés les médecins et notamment les généralistes, des structures prennent très bien en charge ces patients, mais il reste deux problèmes plus délicats, qui sont « d'une part celui des médecins toxicomanes et d'autre part celui de ce que l'on pourrait appeler les crypto-toxicomanies, à savoir la consommation des nouveaux analgésiques contenant entre autres des opiacés, mais qui ne figurent pas sur la liste des stupéfiants, malgré leur caractère addictif. L'Ordre des médecins travaille avec celui des pharmaciens sur des façons de lutter contre le shopping médical souvent pratiqué dans ce domaine par les patients concernés ».

En ce qui concerne le nouveau Code de déontologie, le Pr Rombouts insiste encore sur l'évolution de l'institution elle-même. « L'Ordre a trop longtemps été considéré comme un organe répressif. Ce que nous voulons développer aujourd'hui c'est la déontologie positive, c'est-à-dire l'aide aux médecins et aux patients. C'est ainsi par exemple qu'à côté de l'interdiction professionnelle décidée en référé au niveau de la Commission médicale pour les médecins toxicomanes, le Conseil national a mis sur pied une structure appelée 'Médecins en difficulté', offrant une aide gratuite aux médecins qui s'estiment par exemple en pré-burnout. On va les écouter et les orienter vers des gens qui peuvent les aider. Une personne s'en occupe d'ailleurs à plein-temps. Au niveau du Brabant, on peut consulter une personne qui s'occupe des problèmes sociaux des médecins, comme par exemple l'impossibilité de payer leurs cotisations sociales ou leurs impôts ou encore comment gérer une faillite pour les médecins particulièrement ceux qui ont constitué une société. »

Maurice Einhorn



Contacts

- Conseil national de l'Ordre des médecins
02 - 743.04.00
<https://www.ordomedic.be/fr/formulaire-de-contact/>
- Médecins en difficulté : 0800 23 460
info@medecinsendifficulte.be
<https://www.medecinsendifficulte.be/>
Le nouveau Code de déontologie peut être consulté et téléchargé sur le site du CNOM :
<https://www.ordomedic.be/fr/code-2018/contenu/>



Ce tableau, peint par André Goffinet, représente un « diagramme de Voronoi ».

Ces diagrammes sont nommés en mémoire d'un mathématicien né en Ukraine en 1868 et mort en Pologne en 1908, qui les a, sinon inventés, du moins beaucoup étudiés. Ils sont utilisés dans de nombreux domaines des sciences et de l'ingénierie, surtout lorsqu'on cherche à partitionner un espace en zones d'influence. Des exemples simples sont l'identification sur une carte, du bureau de poste, du supermarché, de l'hôpital ou de l'école la plus proche d'un point donné.

Parmi les applications médicales, les diagrammes de Voronoi sont utilisés en épidémiologie, pour aider à identifier la source d'une épidémie ou d'une infection. Ainsi, en 1854, lors d'une épidémie de choléra à Londres, un médecin a appliqué avec succès la méthode sans le savoir. En pointant sur une carte les localisations des points d'eau et les adresses des personnes atteintes de choléra, il a découvert que la majorité des personnes infectées étaient proches et devaient donc s'alimenter à une seule pompe située à Broad Street. En identifiant ce foyer et en fermant cette pompe, il a contribué à stopper l'épidémie.

Art, science et médecine se rencontrent volontiers, pour notre plus grand plaisir...

Chantal Daumerie

Discours de Promotion 45 ans après

Messieurs les professeurs,
chers amis, chères amies,
Grâce à la ténacité
des organisateurs
de cette journée,
nous voici à nouveau réunis !
Vraiment merci, Etienne, Yves,
Philippe, Jean-Pierre, et Adelin,

À quel titre puis-je prendre la parole aujourd'hui ?

Alors, rappelez-vous, c'était le 10 juillet 1973, aux Halles Universitaires de Louvain.

Nous recevions solennellement notre diplôme de Docteur en Médecine, Chirurgie et Accouchements des mains de nos professeurs. Et j'avais eu l'honneur de prononcer le discours des étudiants, qui était le fruit d'une réflexion collégiale des membres de la délégation de cours. Il n'est jamais paru dans Louvain Médical, mais je l'ai toujours, sur papier et sur une clé USB.

Entre le mardi 10 juillet 1973 et aujourd'hui, le 29 septembre 2018, il s'est écoulé 45 ans, 2 mois et 19 jours. C'est la durée approximative d'une carrière complète.

Je vais donc me permettre de reprendre aujourd'hui la parole. Une fois au début, une fois à la fin...

Deux fois sur toute une carrière, j'espère que cela ne vous semblera pas exagéré.

Il ne s'agit plus cette fois d'une réflexion collégiale, mais plutôt d'une modeste conclusion personnelle, très incomplète, à une question que nous nous posions il y a 45 ans.

En juillet 1973, avant de nous séparer, nous avons sincèrement remercié nos professeurs pour l'excellence de leur enseignement. Merci à vous, donc, chers professeurs qui nous avez appris la médecine. Mais dans ce même discours, en 1973, se trouvait également une question : « Qui nous a appris à nous asseoir au chevet du malade ? ». Autrement dit : « qui nous a appris à être médecin ? ».

« Qu'as-tu appris à l'école mon fils, à l'école, aujourd'hui ? (bis) »¹

Pendant nos études, qui se sont déroulées dans l'agitation autour de 1968, nous apprenions tout ce qui était nécessaire à notre métier. Et en même temps, nous apprenions à construire nos vies personnelles. C'étaient des années de passions folles et généreuses. Rappelez-vous, dans les rues de Louvain où certains avaient entendu crier « Walen buiten ! », les étudiants, un peu plus tard, ont fait la grève de la faim pour affirmer que « Nous sommes tous des étrangers » pour accueillir ces derniers dans nos auditoriums. Comme quoi, les questionnements qui se posent aujourd'hui avec l'arrivée des migrants dans nos pays nous montrent bien que le monde n'a pas tellement changé.

Quant à nous, jusqu'en 1973, dans la fourmilière sociale de Louvain, où nous étions encore un peu adolescents et déjà un peu adultes², nous avons dû apprendre à organiser notre temps, à étudier, à boire et à manger, à dormir aussi (souvent pas assez), à faire la fête et à réfléchir, à vivre ensemble, et même pour certains, à rencontrer l'amour.

La question reste cependant posée aujourd'hui, « qui nous a appris à être médecin ? ».

¹ Graeme Allright, 1968.

² Je possède encore la liste de cours 1972-1973, avec nos photos d'époque. C'est amusant ... et émouvant.

Certains ont choisi la médecine générale. À notre époque, elle a commencé à être reconnue dans sa spécificité, même au sein de la formation universitaire. La médecine générale, c'est la médecine de la première ligne. Celle qui se déroule dans le cœur même de la vie des familles, à toutes les étapes de celles-ci, de la naissance à la mort de nos patients. Il nous était demandé de savoir un peu sur tout, avant d'en référer à nos confrères spécialistes. Nous allions chez les patients, pour nous approcher de leur lit, et pour en parler ensuite ensemble autour de la table de la cuisine. C'est une médecine qui se déroule toujours dans une rencontre personnelle avec le patient et bien souvent avec sa famille.

Certains ont choisi la chirurgie. Quel privilège ! Quel privilège de pouvoir sentir les palpitations de la vie entre nos mains, de palper les formes et les chaleurs, dans le délicat maillage vasculo-nerveux et de guérir les blessures des corps de nos patients à l'endroit même où se déroule le mystère de notre vie !

Certains ont choisi la gynécologie. Quelle merveille de pouvoir accueillir entre ses mains un petit être qui entre dans la vie ! Aussi de pouvoir être là pour le déposer entre les bras de sa maman, ... même quand parfois ce petit bout si vivant n'est pas tout à fait comme les autres ...

Certains ont découvert, dans les pays lointains, comment exercer une médecine dans la pauvreté. Parfois même au milieu de la malnutrition, de la corruption et de la misère. C'était aller à la rencontre d'un monde de désespoirs et de courages. Je n'oublierai jamais ces trois années-là.

Certains se sont engagés dans la recherche, et plusieurs d'entre nous de façon exceptionnelle. Ils sont partis sur la piste des mécanismes de notre fonctionnement biologique, en développant parfois de nouvelles molécules. À ce propos, avez-vous remarqué que le nom de toutes les familles de molécules de notre arsenal thérapeutique commence par « anti ». *Antihypertenseur, antiacide, antidépresseur, antibiotique, ...* Oui, nous luttons contre les symptômes de la maladie. Mais il me semble avoir appris que, si les médecins luttent contre la maladie, les patients ont également besoin de percevoir que nous sommes avec eux. La lutte, d'accord, mais ensemble.

Faute de temps, sans pour autant les oublier, je n'ai pas parlé des psychiatres, des neurologues, des ORL, de tant de spécialités médicales. Ni des médecins engagés dans les syndicats, les mutuelles, ou la médecine du travail. Il est clair, pourtant, au sein de chacune de ces médecines, que notre bonheur à tous, - tous -, c'est de voir des gens qui vont mieux, des gens qui vont bien.

Jusque dans leurs paroles. Je suis certain que nous sommes nombreux à nous souvenir d'une phrase comme celle-ci : « Vous vous rappelez, docteur, à l'époque, vous m'aviez dit (ceci ou cela) ... Eh bien, je ne l'ai jamais oublié ».

Et voilà, chers amis, beaucoup d'entre nous approchent du bout du chemin notre profession. Nous allons déposer nos armes... Je pense qu'un des objets les plus symboliques de notre profession, c'est notre stéthoscope. Merci à nos professeurs qui nous ont appris à l'utiliser. Si vous nous avez donné un excellent outil pour diagnostiquer les maladies, celui-ci nous a parfois également donné l'occasion d'écouter ce que les patients vivent dans leur cœur. Chers Professeurs, ce n'était plus à vous de nous l'apprendre. C'était à nous d'en prendre le temps. Et de découvrir combien notre écoute soutient efficacement les traitements que nous préconisons.

Gandhi a dit – je paraphrase - : « *Je ne crois pas que la nature de l'homme se trouve dans la violence et la destruction.... Je crois que ce qui nourrit vraiment sa nature, c'est l'amour* ». Cette phrase ne s'adresse pas qu'aux médecins. L'amour est la nourriture de notre monde si merveilleux, et en même temps si pauvre et si déchiré. Cette phrase de Gandhi concerne alors aussi les policiers, les boulangers, les ministres et les instituteurs, ...elle a fameusement concerné nos épouses - ou nos époux, c'est selon -, ... elle nous concerne tous.

Il y a tout de même quelque chose de spécifique à notre beau métier – je ne vous l'apprends pas ! - : c'est celui de la maladie... et de la souffrance.

J'ai dit que nous allons déposer les armes. Je ne vous invite pas à regarder notre long parcours avec la nostalgie d'un ancien combattant... Je me permets, pour terminer, chers amis, de vous dire ceci : je crois que pendant ces 45 années, chaque fois que nous avons pu soigner notre patient avec les magnifiques outils de notre science, et qu'en même temps nous avons pu être modestement, fraternellement présents – même un bref instant -, avec lui devant ses inquiétudes, et face au mystère de sa souffrance, je crois que vraiment, toutes ces fois-là, Dieu s'en est réjoui.

« *Qu'as-tu ret'nu de l'école, mon fils, aujourd'hui ? (bis)*
J'ai appris dans la vie, Papa, j'ai appris dans la vie (bis) ... ».

Paul Roman

P. SINGER - L'altruisme efficace

Ed. LES ARENES 2018

Il y a quelques années, Mathieu Ricard publiait «Plaidoyer pour l'altruisme». L'auteur est un moine bouddhiste, traducteur et porte-parole francophone du dalaï-lama. Dans une autre vie, il était chercheur en biologie moléculaire à Paris. C'est dire s'il connaît les deux mondes, celui de la science, celui de la spiritualité. Dans son livre, il explique que pratiquer l'altruisme, c'est travailler à son propre épanouissement.

Peter Singer est un philosophe utilitariste australien, titulaire de la chaine d'éthique à l'université de Princeton (Etats-Unis). Il s'est fait connaître par la publication de son premier livre en 1975: La Libération animale, livre fondateur des défenseurs des droits animaux. La philosophie utilitariste, très pragmatique, ne s'embarrasse pas de problèmes philosophiques élaborés mais aborde des questions pratiques comme celle du livre: Comment faire le maximum de bien? Cela diffère des codes moraux habituels privilégiant le principe de ne nuire à personne.

Le premier aspect abordé est celui de l'efficacité de l'aide. Pour ce faire, il existe des sites, surtout américains, (*Give Well* par exemple) qui recommande certains organismes où un maximum d'argent arrive sans trop de frais administratifs et autres et où l'efficacité est évaluée. Cette culture de l'évaluation est pratiquée par Cécile Duflo, professeur au MIT, qui propose des expériences sociales, sortes d'essais relativement randomisés. Ceci a été testé dans le cas des incitants destinés à augmenter le taux de scolarisation des enfants, surtout des filles, comparant différentes options: donner de l'argent – le donner uniquement en cas d'assiduité scolaire – donner un uniforme gratuit – distribuer des vermifuges à l'école – sensibiliser les parents sur les salaires obtenus grâce à une scolarité plus longue. Les résultats sont inattendus: seules les deux dernières propositions sont efficaces.

Le deuxième aspect est celui de notre implication personnelle altruiste. L'auteur cite différents exemples: celui de personnes limitant leurs dépenses pour pouvoir donner (de façon efficace) jusqu'à celui d'autres qui choisissent une profession plus lucrative pour donner plus. Lui-même donne 30% de son salaire. C'est vrai qu'il existe une tradition philanthropique américaine. Et, comme le signale P. Singer, les deux plus grands altruistes efficaces sont Warren Buffett et Bill Gates (dont la fondation a réduit la mortalité globale de la malaria). Voilà pourquoi l'altruisme efficace, exemple d'éthique pratique, branche de la philosophie permet de changer le monde et de donner un sens à sa vie. «Son essor et l'enthousiasme éclairé qu'il suscite au sein de la génération du millénaire nous engagent à porter un regard optimiste sur l'avenir». La dernière phrase du livre: «Tout dépendra de la disposition de la planète à adopter ce nouvel idéal éthique: faire un maximum de bien».

Et nous, que faisons-nous?

Jean-claude Debongnie

