

JUIN-JUILLET-AOÛT 2017

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



180^e promotion des médecins 2017

Troubles de la coagulation

Pathologies infectieuses

- VIH

- Zika virus

Dermatoses topographiques

Mémoires de Recherche Clinique

Pradaxa[®]

dabigatran etexilaat



Praxbind[®]

idarucizumab



Boehringer
Ingelheim

COMITÉ D'HONNEUR

J. MELIN

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

D. VANPEE

► Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

M. BUYSSCHAERT

► Président de l'AMA-UCL

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

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

► anciens rédacteurs en c 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.P. FELIX, I. ISTASSE,
J.M. MALOTEAUX, A. PASQUET.

Comité de lecture :

► M. BUYSSCHAERT	M.P. HERMANS	E. SOKAL
B. BOLAND	F. HOUSIAU	C. SWINE
Y. BOUTSEN	J. JAMART	D. TENNSTEDT
CH. BROHET	P. LALOIX	J.P. THISSEN
E. COCHE	M. LAMBERT	B. TOMBAL
I. COLIN	J. LEBACQ	D. VANPEE
CH. DAUMERIE	CH. LEFEBVRE	D. VANTHUYNE
L. DELAUNOIS	B. LENGELÉ	G. VERELLEN
O. DESCAMPS	A. LUTS	J.C. YOMBI
O. DEVUYST	D. MAITER	
S.N. DIOP	J.M. MALOTEAUX	
J. DONCKIER	L. MAROT	
A. FERRANT	J.L. MEDINA	
J.L. GALA	D. MOULIN	
A. GEUBEL	R. OPSOMER	
P. GIANELLO	D. PESTIAUX	
M. GRAF	V. PREUMONT	
PH. HANTSON	C. REYNAERT	
V. HAUFROID	PH. SELVAIS	

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	
C. HERMANS	R.J. OPSOMER	
J. MELIN	A. PASQUET	

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

L'accès Internet est gratuit pour les macs de 1^{re} et 2^e année

COORDINATION DE L'ÉDITION

ISABELLE ISTASSE

► Louvain Médical asbl,
avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles
Tél. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80
E-mail : isabelle.istasse@uclouvain.be
ING - IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB
ISSN : 0024-6956
TVA BE 0445.001.455

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 également accessible sur l'internet à l'adresse suivante :

www.louvainmedical.be

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.

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

ÉDITEUR RESPONSABLE

M. BUYSSCHAERT ► avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

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

www.louvainmedical.be



SOMMAIRE

JUIN-JUILLET-AOÛT 2017

ÉDITORIAL

Le Louvain Médical prend ses quartiers d'été

Cédric Hermans 317

ACTUALITÉ FACULTAIRE

180^e Promotion des médecins de l'UCL

Discours du Pr. Vincent Blondel

Recteur de l'Université catholique de Louvain 320

Discours du Pr. Dominique Vanpee

Doyen de la Faculté de médecine et médecine dentaire 324

HÉMATOLOGIE ET DERMATOLOGIE

Article original

Manifestations hémorragiques et élévation isolée du temps de céphaline activée chez l'adulte : à propos d'un cas clinique

Quentin Binet, Catherine Lambert, Laurine Sacre, Stéphane Eeckhoudt,
Cédric Hermans 327

MALADIES INFECTIEUSES

Revue

Vieillir avec le VIH, nouvelle réalité, nouveaux enjeux

Jean-Cyr Yombi, Jean-Christophe Marot 335

Infection par le Zika virus : conséquences fœtales et néonatales

Elise Osterheld, Emmanuel Scalais 345

PEAU'SE DERMATO

Dermatoses topographiques

Caroline Peeters, Alison Coster, Marie Baeck, Dominique Tennstedt, Anne Herman .. 353

Pathologie des lèvres : est-ce toujours aussi simple ?

Dominique Tennstedt 354

Dermatoses auriculaires

Caroline Peeters 358

Dermatoses nasales

Alison Coster 362

SOMMAIRE

JUIN-JUILLET-AOÛT 2017

MÉMOIRES DE RECHERCHE CLINIQUE

Avant-propos

Les meilleurs mémoires de recherche clinique de l'année 2016-2017 à l'honneur

Cédric Hermans 367

Cardiologie

Suivi à long terme et évaluation des dimensions de la crosse aortique après cure de dilatation de l'aorte ascendante

Quentin Binet, Christophe de Meester, Geoffrey Colin, David Vancraeynest, Laurent de Kerchove, Anne-Catherine Pouleur, Agnès Pasquet, Bernhard L. Gerber, Gébrine El Khoury, Jean-Louis Vanoverschelde 369

Chirurgie colorectale

Évaluation de la compliance au protocole de réhabilitation rapide en chirurgie colorectale ou Fast-Track et ses répercussions postopératoires

Cédric Trefois, Daniel Léonard, Audrey Hartman, Christophe Remue, Radu Bachmann, Nora Abbes Orabi, Fernande Lois, Patrice Forget, Alex Kartheuser 371

Gastroentérologie

Gradation des tumeurs neuroendocrines du pancréas par ponction à l'aiguille fine sous guidage écho-endoscopique : implications pronostiques

Laure Boutsen, Ivan Borbath, Anne Jouret-Mourin, Aline Van Maanen, Birgit Weynand 373

Médecine générale

Style de vie des étudiants en Médecine à l'Université catholique de Louvain (UCL)

Maëlle Serrano. 375

Neurochirurgie

Impact de la fluoroscopie robotisée tridimensionnelle intra-opératoire dans l'implantation d'électrodes de stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson

Jean Ruwet, Dorota Tassigny, Maxime Delavallée, Anne Jeanjean, Christian Raftopoulos 377

SOMMAIRE

JUIN-JUILLET-AOÛT 2017

Neurologie

Les travaux d'Arthur Van Gehuchten concernant la neurosyphilis, plus qu'un trésor historique, une œuvre toujours d'actualité ?

Claire Ledouble, Anne Jeanjean 379

Syndrome de Guillain-Barré : étude rétrospective des patients admis aux Cliniques universitaires Saint-Luc entre 1978 and 2013

Nikola Tomagová, Peter Van den Bergh 381

Psychiatrie

Le décodage facial dans la schizophrénie dépend des déficiences du traitement visuel de base

Jan-Baptist Belge, Pierre Maurage, Camille Mangelinckx,
Dominique Leleux, Benoit Delatte , Eric Constant 383

FONDATION SAINT-LUC

31^e Remise des Bourses de la Fondation Saint-Luc 387

daflon[®] 500

MICRONISÉ

PRIX PUBLIC
(= à charge du patient)

120 comprimés: 35,98€
90 comprimés: 30,72€
60 comprimés: 22,75€
30 comprimés: 14,23€



120
COMPRIMÉS

Parce que la maladie veineuse chronique évolue...

UN PHLÉBOTROPE
DE RÉFÉRENCE¹
POUR UN TRAITEMENT
EFFICACE



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT DAFLON 500 mg, comprimé pelliculé **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Fraction flavonoïque purifiée, micronisée (500 mg) comprenant 450 mg de diosmine et 50 mg de flavonoïdes exprimés en hespéridine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés ovales, de couleur saumon. **4. DONNEES CLINIQUES** **4.1 Indications thérapeutiques** Traitement des manifestations de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle ou organique: sensation de pesanteur, douleur, crampes nocturnes, oedème, troubles trophiques. Traitement de la crise aiguë de la maladie hémorroïdaire, et proposé dans le traitement de fond des manifestations fonctionnelles et objectives de la maladie hémorroïdaire. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie **Maladie veineuse** : Posologie usuelle : 2 comprimés par jour en une prise ou deux prises séparées, au moment des repas. **Maladie hémorroïdaire : crise aiguë** : 6 comprimés par jour pendant les quatre premiers jours, puis 4 comprimés par jour pendant trois jours **traitement de fond** : 2 comprimés par jour. **Mode d'administration** Voie orale. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Le traitement par phlébotrope ne doit pas être poursuivi pendant plus de trois mois sans ré-évaluation de la symptomatologie. L'administration de ce produit en traitement symptomatique de la crise hémorroïdaire ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu. **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Cependant et compte tenu de l'importante expérience acquise sur le produit depuis sa commercialisation, aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée jusqu'à ce jour. **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement** Grossesse : Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de la fraction flavonoïque purifiée micronisée chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Daflon 500 mg pendant le premier trimestre de grossesse. Allaitement : On ne sait pas si la fraction flavonoïque purifiée micronisée / métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourissons ne peut être exclu. Daflon 500mg ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Fertilité : Des études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun effet sur la fécondité chez les rats mâles et femelles (voir section 5.3). **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Aucun effet n'a été rapporté avec Daflon 500 mg. Néanmoins, compte tenu de la possibilité de vertiges, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée. **4.8 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables rapportés avec Daflon durant les essais cliniques sont d'intensité modérée. Il s'agit principalement de troubles gastro-intestinaux (diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement). **Tableau des effets indésirables** Les effets ou événements indésirables suivants ont été rapportés et sont classés en fonction de la fréquence suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10,000$ à $< 1/1,000$) ; très rare ($< 1/10,000$) fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). **Affections du système nerveux** : rare : vertiges, céphalées, malaise. **Affections gastrointestinales** : fréquent : diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement – peu fréquent : colite. – Fréquence indéterminée* : douleur abdominale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : rare : prurit, rash, urticaire – fréquence indéterminée* : oedème isolé du visage, des lèvres, des paupières. Exceptionnellement oedème de Quincke. * Expérience rapportée après la commercialisation. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de

déclaration : **Belgique**: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@faggafmps.be **Luxembourg**: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny-Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **4.9 Surdosage** Compte tenu de la faible toxicité du produit constatée au cours d'études chez l'animal, une intoxication semble peu vraisemblable. Aucun cas de surdosage avec Daflon 500 mg n'a été rapporté. Seuls des problèmes digestifs banaux pourraient être observés. **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** **5.1 Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : veinotonique et vasculoprotecteur, code ATC : C 05 CA 53 **En pharmacologie** : Daflon 500 mg exerce une action sur le système vasculaire de retour : - au niveau des veines, il diminue la distensibilité veineuse et réduit la stase veineuse, - au niveau de la microcirculation, il normalise la perméabilité capillaire et renforce la résistance capillaire, - au niveau lymphatique, il augmente le débit lymphatique. **En pharmacologie clinique** : Des études contrôlées en double insu utilisant des méthodes permettant d'objectiver et de quantifier l'activité sur l'hémodynamique veineuse ont confirmé chez l'homme les propriétés pharmacologiques de ce médicament. **- Relation dose/effet** : L'existence de relations dose/effet, statistiquement significatives, est établie sur les paramètres pléthysmographiques veineux : capacitance, distensibilité et temps de vidange. Le meilleur ratio dose/effet est obtenu avec 2 comprimés. **- Activité veinotonique** : Il augmente le tonus veineux : la pléthysmographie à occlusion veineuse avec jauge de contrainte au mercure a mis en évidence une diminution des temps de vidange veineuse. **- Activité microcirculatoire** : Des études contrôlées en double insu ont montré une différence statistiquement significative entre ce médicament et le placebo. Chez les malades présentant des signes de fragilité capillaire, il augmente la résistance capillaire. **En clinique** : Des études cliniques contrôlées en double insu contre placebo ont mis en évidence l'activité thérapeutique du médicament en phlébologie, dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle et organique et en proctologie dans le traitement de la maladie hémorroïdaire. **5.2 Propriétés pharmacocinétiques** Chez l'homme, après administration par voie orale du médicament avec diosmine marquée au carbone 14 : la preuve de l'absorption est apportée par la présence de radioactivité dans les urines, - l'excrétion est essentiellement fécale et l'excrétion urinaire est en moyenne de 14% de la quantité administrée, la demi-vie d'élimination est de 11 heures, - le produit est fortement métabolisé au niveau présystémique et systémique; ce métabolisme est objectivé par la présence de différents acides phénols dans les urines. **5.3 Données de sécurité préclinique** Chez les souris, rats et singes l'administration orale d'une dose largement supérieure à la dose thérapeutique chez l'homme n'a eu aucun effet toxique ou létal et n'a causé aucune anomalie de comportement, ni biologique, anatomique ou histologique. Des études chez les rats et lapins n'ont montré aucun effet tératogène ou toxique sur l'embryon. Il n'y a aucune altération de la fécondité. Des tests in-vitro et in-vivo n'ont montré aucun effet mutagène. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES** **6.1 Liste des excipients** Carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, gélatine, stéarate de magnésium, talc, glycéril, hypromellose, macrogol 6000, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171). **6.2 Incompatibilités** Sans objet. **6.3 Durée de conservation** 4 ans. **6.4 Précautions particulières de conservation** A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** Boîte de 30, 60, 90 ou 120 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/aluminium) + U.D. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **6.6 Précautions particulières d'élimination** Pas d'exigences particulières pour l'élimination. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** SERVIER BENELUX S.A. - Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles Belgique **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE145153 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 27/10/1988 - Date de renouvellement de l'autorisation : 07/07/2008 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date de l'approbation : 08/2014

MANIFESTATIONS HÉMORRAGIQUES ET ÉLÉVATION ISOLÉE DU TEMPS DE CÉPHALINE ACTIVÉE CHEZ L'ADULTE : À PROPOS D'UN CAS CLINIQUE

Quentin Binet, Catherine Lambert, Laurine Sacre, Stéphane Eeckhoudt, Cédric Hermans

Louvain Med 2017; 136 (6) : 327-332

Le diagnostic différentiel de l'allongement isolé du temps de céphaline activée (TCA) est large. Une cause rare mais grave est l'hémophilie A acquise (AHA) liée à la formation spontanée d'anticorps neutralisants dirigés contre le facteur de coagulation VIII endogène. Les symptômes principaux sont secondaires à des hémorragies inattendues et sévères, parfois létales. Nous rapportons un cas d'AHA associée à une pemphigoïde bulleuse (BP), une dermatose subépidermique bulleuse chronique auto-immune. Un traitement court à base de corticoïdes et de rituximab a permis la guérison de l'AHA et un bon contrôle de la BP.

VEILLIR AVEC LE VIH, NOUVELLE RÉALITÉ, NOUVEAUX ENJEUX

Jean-Cyr Yombi, Jean-Christophe Marot

Louvain Med 2017; 136 (6) : 335-342

L'efficacité des nouvelles thérapeutiques antirétrovirales fait qu'aujourd'hui les patients porteurs du VIH ont une espérance de vie quasi semblable à celle de la population générale. Le VIH est donc pour ces patients devenu une maladie chronique nécessitant un traitement au long cours. Cette situation pose de nouveaux problèmes et défis : inflammation persistante entraînant une activation immunitaire, multi-morbidités, accumulation de la toxicité des traitements antirétroviraux, vieillissement précoce et enfin surcharge des systèmes de santé pas souvent assez organisés ou n'ayant pas les ressources nécessaires pour faire face à l'afflux de ces patients chroniques.

Cet article fait le point sur les défis actuels de leur prise en charge.

INFECTION PAR LE ZIKA VIRUS : CONSÉQUENCES FŒTALES ET NÉONATALES

Elise Osterheld, Emmanuel Scalais

Louvain Med 2017; 136 (6) : 345-350

Le Zika virus (ZIKV) est un flavivirus se transmettant par les moustiques du genre *Aedes*, et dont le passage transplacentaire est responsable de tableaux neurologiques sévères chez le fœtus et le nouveau-né. L'épidémie brésilienne actuelle touchant déjà 1.3 million de personnes et s'étant répandue à plus de 50 pays, il est essentiel de mieux comprendre ce virus afin d'instaurer des mesures préventives, de pouvoir guider la prise en charge des femmes enceintes exposées au ZIKV et d'assurer le suivi adéquat des enfants infectés par le ZIKV.

DERMATOSES TOPOGRAPHIQUES

Caroline Peeters, Alison Coster, Marie Baeck, Dominique Tennstedt, Anne Herman

Louvain Med 2017; 136 (6) : 353-364

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique des Cliniques universitaires Saint-Luc du 21 novembre 2016 consacrée aux dermatoses topographiques. Le Professeur D. Tennstedt, consultant dans le service de Dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc, a présenté des cas de chéilites et détaillé les dermatites de contact des lèvres. Les Docteurs C. Peeters et A. Coster, assistantes au sein du même service, ont montré différentes pathologies spécifiques des oreilles et du nez, respectivement.

NEW

LIPERTANCE[®]

atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine

NEW

BIPRESSIL[®]

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

COVERAM[®]

perindopril arginine / amlodipine

COVERSYL PLUS[®]

perindopril arginine / indapamide

Preterax[®]

perindopril arginine / indapamide

COVERSYL[®]

perindopril arginine



LE LOUVAIN MÉDICAL PREND SES QUARTIERS D'ÉTÉ



Ce numéro du Louvain Médical annonce le « break » estival, une période plus calme et sereine pour toute l'équipe éditoriale du Louvain Médical qui s'est activement mobilisée pour boucler ce dernier numéro avant la rentrée de septembre.

Partenaire de la vie Facultaire, notre revue offre à travers ce numéro un large écho à la proclamation 2017. Cette cérémonie est aussi l'occasion de remettre à chaque nouveau médecin une copie « papier » du Louvain Médical avec le ferme espoir que notre revue demeure un outil de choix de formation continue et concrétise une affiliation durable entre une nouvelle promotion et le Secteur des Sciences de la Santé de l'UCL ainsi que l'ensemble des partenaires du Réseau Santé Louvain.

Cette proclamation a été l'occasion de remettre le premier prix de l'Association des Médecins Alumni (AMA-UCL) et du Louvain Médical, récompensant un de nos étudiants pour la publication d'un article dont la qualité a été unanimement appréciée par le Jury.

Ce numéro de juin perpétue la publication des résumés des meilleurs mémoires de recherche clinique (MRC). Le MRC représente une étape importante de l'accomplissement des études de médecine et le résultat d'un long travail de recherche original dont notre revue tente d'assurer une plus grande visibilité.

Cet été est également l'occasion de préparer la rentrée. À ce propos, nous invitons toutes celles et ceux qui souhaitent partager leur expérience de soumettre leurs contributions. Même si on ne peut nier l'intérêt des observations ponctuelles et des « cases reports », ce sont surtout les articles de revue et de synthèse, les recommandations pratiques, les réflexions vis-à-vis des problèmes de société qui devraient trouver place dans notre revue et combler les attentes de nos lecteurs.

Grâce à sa nouvelle application mobile, le Louvain Médical restera accessible tout au long de l'été, même dans les régions les plus lointaines sans encombrer les bagages, pour la découverte ou la relecture estivale d'articles qui vous intéressent.

Au nom de l'ensemble de l'équipe éditoriale, je vous souhaite un été reposant, ressourçant et surtout inspirant et me réjouis de vous retrouver à la rentrée.

Pr. Cédric Hermans
Rédacteur en Chef



Prix de l'Association des Médecins Alumni - Louvain Médical 2017

LAURÉAT : **Léopold Pirson**

ARTICLE ORIGINAL :

« Tumeurs de Krukenberg, métastases ostéoblastiques et élévation du taux de parathormone : cas clinique et revue de la littérature »



Louvain
médical

Léopold Pirson, Yves Humblet, Ingrid Ferreira de Castro Moutinho, Christine Galant, Dominique Maiter

Louvain Medical 2017; 136 (3) : 211-219 - <http://louvainmedical.be/revue/mars-2017>



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir la rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque stylo prérempli contient 140 mg d'evolocumab dans 1 mL de solution. Repatha est un anticorps monoclonal IgG2 humain produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution injectable (injection) (Sureclick). La solution est claire à opalescente, incolore à légèrement jaune, et pratiquement sans particules. **4. DONNÉES CLINIQUES :** **4.1 Indications thérapeutiques :** Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte : Repatha est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. Hypercholestérolémie familiale homozygote : Repatha est indiqué chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes. L'effet de Repatha sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. **4.2 Posologie et mode d'administration :** Avant de débuter le traitement par Repatha, certaines causes secondaires de l'hyperlipidémie ou de la dyslipidémie mixte (ex. : syndrome néphrotique, hypothyroïdie) doivent être exclues. **Posologie :** Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte chez l'adulte :

teux les plus fréquemment rapportés au cours des essais pivots portant sur l'hypercholestérolémie primaire et sur la dyslipidémie mixte, aux doses recommandées, étaient une rhinopharyngite (4,8 %), une infection des voies respiratoires supérieures (3,2 %), des dorsalgies (3,1 %), des arthralgies (2,2 %), la grippe (2,3 %), et des nausées (2,1 %). Le profil de sécurité dans la population présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote était cohérent avec celui démontré au sein de la population atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. **Tableau résumé des effets indésirables :** Les effets indésirables rapportés lors des essais pivots contrôlés menés chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire, de dyslipidémie mixte et chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence dans le tableau 1 ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$). **Tableau 1. Effets indésirables observés sous Repatha :** **Infections et infestations :** Fréquent : Grippe, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures. **Affections du système immunitaire :** Fréquent : Éruption cutanée ; Peu fréquent : Urinaire. **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : Nausées. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Fréquent : Dorsalgie, arthralgie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fréquent : Réactions au site d'injection. **Description de certains effets indésirables :** **Réactions au site d'injection :** Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient un érythème, une douleur et une ecchymose au site d'injection. **Population pédiatrique :** Les données concernant l'administration de Repatha chez l'enfant sont

Spécialité pharmaceutique	Prix Public (TVAC)
Repatha® 140 mg 6 stylos préremplis	€ 1255,37

Repatha®
(evolocumab)

REMBOURSÉ DÈS LE 1^{er} MAI 2017

**LAISSEZ LES TAUX
DE LDL-C ÉLEVÉS
DERRIÈRE VOUS**

**AJOUTEZ REPATHA®
POUR UNE RÉPONSE
MAXIMALE DÈS
LE DÉPART¹**



La dose recommandée de Repatha est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes. **Hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans :** La dose initiale recommandée est de 420 mg une fois par mois. Après 12 semaines de traitement, en l'absence de réponse cliniquement significative, la fréquence d'administration peut être portée à 420 mg toutes les deux semaines. Les patients sous aphaérèse peuvent commencer le traitement à raison de 420 mg toutes les deux semaines afin de le faire correspondre à leur calendrier d'aphérèse. **Patients insuffisants rénaux :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ; voir la rubrique 4.4 pour les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²). **Patients insuffisants hépatiques :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ; voir la rubrique 4.4 pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée et sévère. **Patients âgés (≥ 65 ans) :** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Repatha chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies dans l'indication d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. Aucune donnée n'est disponible. La sécurité et l'efficacité de Repatha chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies dans l'indication d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Voie sous-cutanée. Repatha doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Les sites d'injection doivent être alternés et le produit ne doit pas être injecté dans des régions où la peau est sensible ou présente une ecchymose, une rougeur ou une induration. Repatha ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. La dose de 420 mg une fois par mois ou toutes les deux semaines doit être administrée en utilisant trois stylos préremplis dans un délai de 30 minutes. Repatha peut être auto-administré par le patient après avoir reçu une formation adéquate. L'administration de Repatha peut également être effectuée par des personnes formées à l'administration du produit. Chaque stylo prérempli est à usage unique. Pour plus d'informations concernant l'administration, voir la rubrique 6.6 et le mode d'emploi fourni dans l'emballage. **4.3 Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables médicamenteux

limités. Quatorze patients âgés de ≥ 12 à < 18 ans souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont été inclus dans des études cliniques. Aucune différence en matière de tolérance n'a été constatée entre les patients adolescents et adultes dans le contexte de l'hypercholestérolémie familiale homozygote. La sécurité et l'efficacité de Repatha au sein de la population pédiatrique atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte n'ont pas été établies. **Sujets âgés :** Bien qu'aucun problème de sécurité n'ait été observé chez des patients de plus de 75 ans, les données sont limitées dans cette tranche d'âge. Parmi les 6026 patients inclus dans des essais cliniques avec Repatha, 1779 (30 %) avaient ≥ 65 ans, et 223 (4 %) avaient ≥ 75 ans. Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été constatée entre ces patients et des patients plus jeunes. **Immunogénicité :** Dans des études cliniques, 0,1 % des patients (7 patients sur 4846 atteints d'hyperlipidémie primaire et de dyslipidémie mixte, et aucun des 80 patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote) traités par au moins une dose de Repatha ont développé des anticorps de liaison (4 d'entre eux présentaient une positivité transitoire). Chez les patients dont le sérum a été testé positif aux anticorps de liaison, la présence d'anticorps neutralisants a également été évaluée et aucun des patients ne présentait d'anticorps neutralisants. La présence d'anticorps de liaison anti-evolocumab n'a pas eu d'impact sur le profil pharmacocinétique, la réponse clinique ou la sécurité de Repatha. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance ; EUROSTATION II ; Place Victor Horta, 40/40 ; B-1060 Bruxelles ; www.afmps.be ; adversedrugreactions@afmps.be. **Luxembourg :** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi, L-2120 Luxembourg ; <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Pays-Bas. **Représentant local :** s.a. Amgen, 5 Avenue Ariane, B-1200 Bruxelles, tél 02/775.27.11. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/15/1016/002-005. **Statut légal de délivrance :** Médicament sur prescription médicale. **Date de mise à jour du RCP abrégé :** septembre 2016.

1. Repatha® Résumé des caractéristiques du produit, dernière version.

AMGEN®
Cardiovascular

180^e PROMOTION DES MÉDECINS DE L'UCL

DISCOURS DU PR. VINCENT BLONDEL,
RECTEUR DE L'UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN



*Monsieur le vice-recteur,
Monsieur le prorecteur,
Messieurs les doyens et vice-doyens,
Chers collègues,
Chers parents et amis,
Chères étudiantes, chers étudiants,
Très chers diplômés,*

C'est avec fierté que je m'adresse à vous aujourd'hui. Quel magnifique diplôme ! Quel formidable métier ! Vous venez de réussir avec succès des études exigeantes. Vous y avez mis votre énergie, votre volonté et votre persévérance. Votre diplôme vous ouvre les portes d'une profession passionnante et exigeante. Bravo à tous. Aujourd'hui nous partageons pleinement cet aboutissement avec vous.

Je remercie très vivement celles et ceux qui vous ont accompagnés durant toutes ces années : vos professeurs, vos assistants, mais aussi les membres du personnel, qui, souvent dans l'ombre, étaient présents au jour le jour.

Je tiens aussi à associer à mes remerciements vos parents et votre entourage, et tous ceux qui ont été à vos côtés pour partager vos espoirs, vos choix, vos hésitations et vos questions, vos enthousiasmes, tous ceux qui vous ont écoutés et soutenus. Beaucoup sont présents ici ce matin. Permettez-moi de vous

remercier infiniment de la confiance que vous avez placée en Louvain.

Durant votre parcours vous avez cumulé les obstacles liés à l'exigence de vos études mais aussi aux embûches politiques qui balisent, depuis trop longtemps, le parcours des études de médecine et de dentisterie. Votre université et votre doyen de Faculté sont depuis longtemps en première ligne pour faire aboutir une solution pérenne qui permet à tous les étudiants en médecine de se concentrer sur la discipline qu'ils ont choisie d'étudier et non pas sur des règles d'un jeu politique. Au delà des incompréhensions, des tensions et des difficultés, l'objectif de l'université et de votre doyen a toujours été la défense des intérêts de chacune et chacun des étudiants de la faculté. Je souhaite témoigner publiquement ma reconnaissance à tous ceux qui œuvrent à la construction de solutions harmonieuses.

Chères étudiantes, chez étudiants, nous sommes fiers de vous. Nous sommes fiers de votre parcours. Votre réussite honore tous ceux qui ont contribué à votre formation. Tout au long de votre parcours, nous nous sommes efforcés de vous transmettre des valeurs. Car plus que jamais, la solidarité, la justice, le souci d'une société où chacun peut s'épanouir sont des piliers essentiels dans une société qui fait



du respect de chacun un fondement de sa cohésion. Ces valeurs sont aussi importantes que la formation que vous avez acquise. Faites les vivre.

Le serment que vous avez prononcé est inspiré du texte fondateur de la déontologie médicale d'Hippocrate du 4^{ème} siècle AJ. Il a été adopté par l'association médicale mondiale au sortir de la deuxième guerre mondiale, quelques mois avant la déclaration universelle des droits de l'homme.

C'est un texte fort. Relisez-le. C'est votre serment. La santé du patient est votre premier souci. Vos collègues sont vos frères et vos sœurs. Vous avez pris l'engagement solennel de consacrer votre vie au service de l'humanité.

Faites que le serment que vous avez prononcé ne soit pas vain.

Voilà une étape importante franchie. Ne la voyez pas comme un aboutissement. Le monde a besoin de vous. Trouvez votre voie. Inventez le futur et soyez ambitieux. Soyez exigeants pour vous-mêmes et pour votre vie. Soyez curieux, laissez vous guider par votre enthousiasme et par vos rêves mais aussi par votre devoir et votre responsabilité.

Très chers diplômés, vous êtes désormais Louvain. Vous en portez les valeurs, l'esprit et aussi la responsabilité.

C'est avec joie que je vous propose de rester toujours des nôtres. Louvain ne vous oubliera pas. N'oubliez pas Louvain, votre Alma Mater.

Bon vent à tous.





DISCOURS DU Pr. DOMINIQUE VANPEE, DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET MÉDECINE DENTAIRE



*Monsieur le recteur,
Monsieur le vice-recteur,
Mesdames, Messieurs,
Chers collègues,*

Chers nouveaux diplômés, je peux dire maintenant chers nouveaux collègues. Au nom de l'ensemble des membres de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'UCL, je vous adresse mes plus cordiales félicitations et mes vœux d'épanouissement personnel.

Vous méritez toutes et tous les félicitations et ce, indépendamment de votre grade. Vous avez maintenant obtenu votre diplôme de Docteur en médecine, diplôme que vous rêviez d'obtenir depuis sept ans de dur labeur.

Votre présence aujourd'hui est le résultat de votre travail. Elle est aussi le fruit de l'intervention d'autres personnes, qui méritent votre reconnaissance. Je pense d'abord à vos parents, à vos familles, à vos proches qui ont rendu vos études possibles. Vous devez leur en être reconnaissants, et je tiens à les remercier d'avoir confié leurs enfants à la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain.

Certains d'entre vous ont entamé leur parcours dans une autre institution. Je pense en particulier aux Facultés de médecine de Namur et de Mons. Je veux associer à mon discours les collègues et les membres de ces institutions pour la part importante qu'ils ont prise dans votre formation.

Votre formation, vous la devez avant tout à vous-même, à ces efforts de tous les jours. Vos professeurs,

le personnel scientifique, le personnel administratif et les assistants ont été là pour vous diriger, vous orienter et stimuler vos apprentissages.

Merci aux enseignants cliniciens des deux hôpitaux universitaires de l'UCL et aux maîtres de stage hospitaliers et en médecine générale du Réseau Santé Louvain pour leur encadrement clinique.

Dans votre formation, au fur et à mesure de sa progression, la part de l'enseignement théorique est devenue progressivement plus ténue pour laisser place à un apprentissage au contact du patient. Ce patient, ce malade souffrant a besoin d'un médecin disponible et humain. J'espère que l'enseignement que vous avez reçu dans nos murs vous permettra d'être tout particulièrement conscients de cet aspect important de votre futur métier. N'oubliez jamais que ce patient, ce malade souffrant doit être au centre de vos préoccupations.

La médecine, comme vous le savez, est une science et un art. On vous enseigne l'art de prendre soin du malade. On ne vous enseigne malheureusement pas assez, voire pas du tout l'art de prendre soin de vous. C'est pourtant vraiment très important. Vous êtes une femme ou un homme, avec ses forces et ses faiblesses, son vécu et ses émotions. Les chiffres du burnout et de suicide parmi le corps médical sont particulièrement inquiétants. Si malgré tout, un jour vous êtes en difficulté personnelle, n'hésitez surtout pas à vous faire aider. Dans ce cadre, je voudrais souligner l'initiative du Conseil National de l'Ordre des Médecins qui a mis en place une plateforme d'aide au médecin et qui s'adresse aussi aux médecins en formation.



Aujourd'hui est un jour de fête pour vous, pour vos parents et pour la Faculté. Ce n'est ni le lieu ni le moment de faire un rappel des difficultés particulières et des points difficiles de l'année académique 2016-2017.

J'évoquerai cependant deux points:

Le premier point concerne la problématique de l'attestation des numéros INAMI que vous devriez normalement tous obtenir comme vous l'a promis Madame Maggy De Block. Les doyens des Facultés de médecine restent révoltés sur le fait que l'attribution de ces attestations pour vos futurs collègues en médecine et médecine dentaire demeure suspendue telle une épée de Damoclès. Cette épée de Damoclès est dépendante de l'efficacité du filtre à l'entrée actuellement remis en cause notamment par certaines associations étudiantes. Le combat n'est malheureusement pas fini sur ce dossier car il n'est pas acceptable de laisser des étudiants dans un tel contexte d'incertitude durant toute leur formation. Avec l'Université et plus particulièrement le Recteur dont je tiens à souligner l'engagement important dans ce dossier, la Faculté continuera le combat afin que tous les étudiants qui finaliseront leur cursus avec succès obtiennent l'accès à un numéro Inami. Je n'approfondirai pas plus en avant ce premier point.

Le second point que j'aimerais souligner est la mise en application générale du décret paysage au niveau de la Communauté Française depuis maintenant deux ans. Pour les Facultés de médecine, ce décret, qui n'apporte aucune plus-value pédagogique, entraîne une lourdeur de gestion importante et complexifie le parcours étudiant. Il va malheureusement, comme c'est déjà le cas dans

d'autres pays qui utilisent ce système, prolonger la durée des études... Je n'approfondirai pas plus ce point que je voulais simplement souligner.

Je reprendrai cette année encore une phrase tirée du discours de proclamation du Doyen J. J. Rombouts lors de la promotion de 2003, il y a 14 ans : « La permanente incertitude dans laquelle vous avez fait vos études, l'ambiance de compétition en grande partie secondaire aux choix politiques ne peut qu'avoir un effet négatif sur le processus éducatif ». Cette phrase était encore malheureusement toujours d'actualité pour vous en 2017. Elle le sera encore plus l'an prochain pour vos collègues qui termineront dans la double cohorte.

Malgré toutes ces difficultés, vous avez gardé un esprit de collaboration et d'amitié entre vous. Merci pour cela.

Je voudrais remercier tout particulièrement Madame Virginie Abrial, le professeur Françoise Smets et l'ensemble du comité organisateur pour la préparation de cette proclamation. Grand merci à eux tous.

Pour terminer, c'est surtout vers vous, chers nouveaux confrères, que je me tourne, pour vous formuler les vœux d'un bonheur très réel. J'espère que la fin de cette étape de formation est le début de belles aventures professionnelles, familiales et privées pour chacun d'entre vous.

Manifestations hémorragiques et élévation isolée du temps de céphaline activée chez l'adulte : à propos d'un cas clinique

Quentin Binet¹, Catherine Lambert¹, Laurine Sacre², Stéphane Eeckhoudt³, Cédric Hermans¹

Unexpected bleeding and isolated prolongation of activated partial thromboplastin time: a case report

The differential diagnosis of isolated prolongation of the activated partial thromboplastin time (aPTT) is vast. An infrequent but severe cause is acquired hemophilia A (AHA) which is due to the spontaneous formation of neutralizing antibodies against endogenous factor VIII. About half the cases are associated with pregnancy, post-partum, autoimmune diseases, malignancies, or adverse drug reactions. Symptoms include severe and unexpected bleeding that may prove life-threatening. We report a case of AHA associated with bullous pemphigoid (BP), a chronic, autoimmune, subepidermal, blistering skin disease. AHA was completely cured and BP well-controlled with a short-term treatment consisting of methylprednisolone and rituximab.

KEY WORDS

Acquired hemophilia, bullous pemphigoid

Le diagnostic différentiel de l'allongement isolé du temps de céphaline activée (TCA) est large. Une cause rare mais grave est l'hémophilie A acquise (AHA) liée à la formation spontanée d'anticorps neutralisants dirigés contre le facteur de coagulation VIII endogène. Les symptômes principaux sont secondaires à des hémorragies inattendues et sévères, parfois létales. Nous rapportons un cas d'AHA associée à une pemphigoïde bulleuse (BP), une dermatose subépidermique bulleuse chronique auto-immune. Un traitement court à base de corticoïdes et de rituximab a permis la guérison de l'AHA et un bon contrôle de la BP.

Que savons-nous à ce propos ?

Le diagnostic différentiel des élévations du TCA est large. L'hémophilie acquise, bien que rare, doit être systématiquement évoquée en raison de son risque hémorragique léthal. Son traitement consistera en corticostéroïdes et autres immunosuppresseurs si nécessaire.

Que nous apporte cet article ?

Cet article apporte une démarche diagnostique concise et systématique à réaliser devant toute élévation isolée du TCA. L'hémophilie acquise est fréquemment associée à des pathologies auto-immunes, dont la pemphigoïde bulleuse. Nous évoquons des hypothèses pathogéniques à cette association.

What is already known about the topic?

The differential diagnosis of TCA elevations is broad. Acquired haemophilia, although rare, should be systematically evoked because of its hemorrhagic risk. Its treatment will consist of corticosteroids and other immunosuppressants if necessary.

What does this article bring up for us?

This article provides a concise and systematic diagnostic approach to any isolated elevation of TCA. Acquired haemophilia is frequently associated with autoimmune pathologies, including bullous pemphigoid. We discuss pathogenic hypotheses for this association.

INTRODUCTION

La mesure du temps de céphaline activée (TCA) ou *activated partial thromboplastin time* (aPTT) est un test semi-global de la coagulation sanguine, réalisé sur un prélèvement sanguin, et analysant la voie intrinsèque de la coagulation (les facteurs XII, IX, IX, VIII, et dans une moindre mesure les facteurs X, V, II, I).

Le diagnostic différentiel des allongements isolés du TCA chez l'adulte est très large. La démarche diagnostique est reprise dans la figure 1. On pensera d'abord à exclure une polycythémie (par exemple un syndrome myéloprolifératif, une cardiopathie cyanogène...) responsable d'un excès relatif de citrate par rapport au volume plasmatique après centrifugation. La seconde étape est de contrôler le résultat par un nouvel échantillon sanguin. Si le TCA est normalisé, on se dirigera vers des artéfacts de laboratoire. Néanmoins, en cas d'allongement confirmé du TCA, la troisième étape consiste en un test de mélange plasmatique. Ce test permet de différencier le déficit en facteur (correction après mélange avec le plasma contrôle) de la présence d'un inhibiteur (absence de correction franche après mélange).

Le contexte doit bien évidemment orienter les hypothèses diagnostiques. Un contexte hémorragique ancien évoquera une hémophilie mineure A, B ou C (ou

femme conductrice) ou une maladie de von Willebrand modérée (si le facteur VIII est réduit). Les antécédents familiaux et la reconstitution d'un arbre généalogique permettent de définir un éventuel mode de transmission : lié à l'X pour l'hémophilie A et B, autosomique récessif pour l'hémophilie C et autosomique dominant pour la maladie de von Willebrand. Des hémorragies récentes sévères évoqueront quant à elles une hémophilie acquise. Enfin, l'absence de saignement orientera vers un déficit en facteur XII ou vers un anticoagulant du lupus.

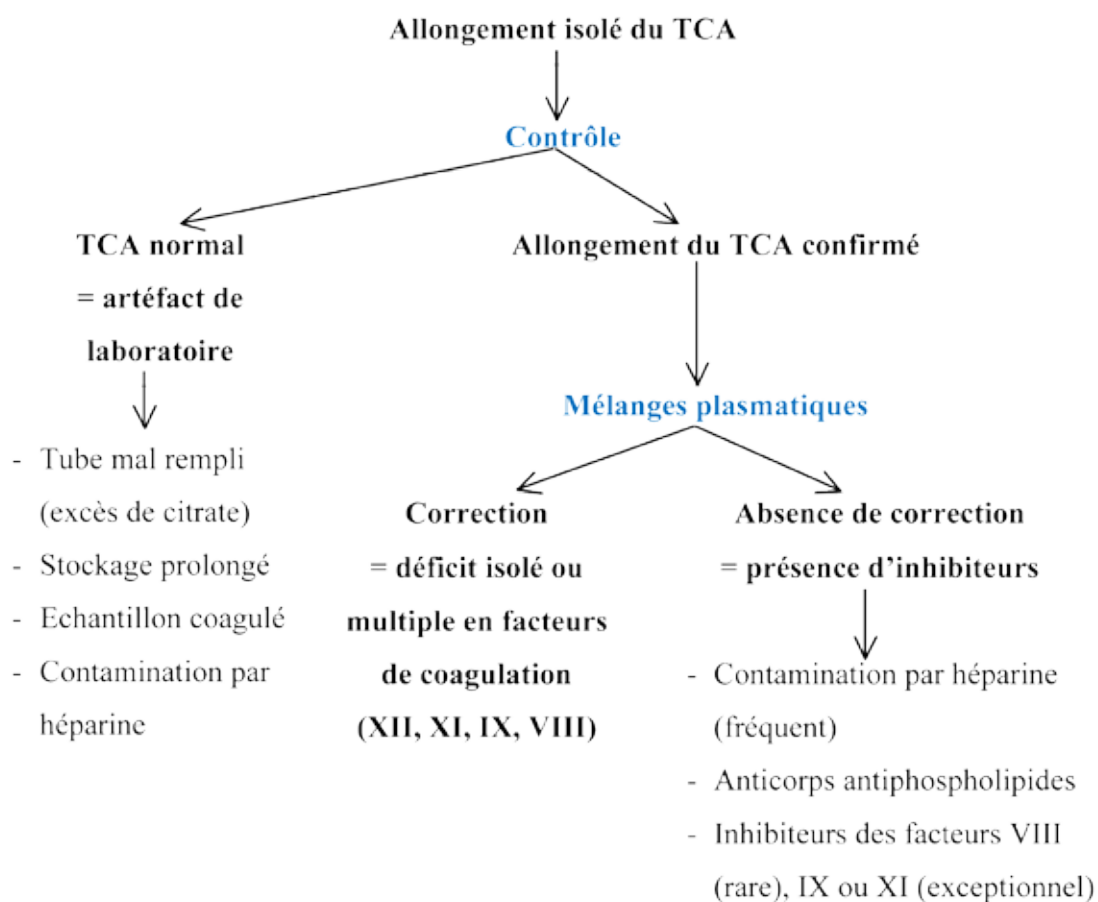
Nous présentons ci-dessous un cas rare d'allongement du TCA chez l'adulte, mais dont la rapidité du diagnostic et de la prise en charge conditionnent le pronostic vital.

PRÉSENTATION DU CAS (1)

Il s'agit d'un homme de 75 ans qui s'est présenté en salle d'urgences avec un genou droit érythémateux, oedématié, chaud et douloureux. Il était fébrile depuis 4 jours avec des sueurs nocturnes. Par ailleurs, il se plaignait d'hémorragies sous-conjonctivales récurrentes, d'épistaxis fréquentes et d'un gonflement bilatéral des poignets il y a 1 mois.

Le patient était bien connu des dermatologues de l'hôpital puisqu'il s'était déjà présenté plus d'un an auparavant pour des phlyctènes cutanées tendues, avec

Figure 1



une prédilection pour les zones de flexion. Un diagnostic de pemphigoïde bulleuse (BP) avait alors été posé, sur base d'une histologie compatible et d'immunofluorescence directe, montrant un dépôt linéaire d'immunoglobuline G (IgG) et de la fraction 3 du complément (C3). L'examen du serum dilué à 1/10 sur substrat d'oesophage de primate et sur peau humaine « splittée » mettait en évidence des IgG circulantes dirigées contre la jonction dermo-épidermique et emportées par le versant épidermique des déhiscences jonctionnelles présentes. Afin d'évaluer l'activité de la maladie, des tests ELISA avaient été réalisés, détectant des IgG dirigées contre les antigènes hémidesmosomiaux : BP180 (370RU/mL) and BP230 (322RU/mL) (positif si ≥ 20 RU/mL). Le patient avait bénéficié d'un traitement à base de corticostéroïdes par voie générale (complicé d'un diabète secondaire), d'azathioprine (complicé d'une hépatite biologique résolutive à l'arrêt) puis de mycophénolate mofetil (MMF). Vu les effets indésirables, l'excellente évolution clinique et la quasi-normalisation des titres d'anti-BP180 et 230, il ne prenait plus qu'une faible dose de MMF et des corticoïdes topiques (diflucortolone valérate 0.3%).

Hormis la BP et le diabète secondaire à la corticothérapie au long terme, les antécédents médicaux du patient étaient peu contributifs. Le patient étant orphelin, nous ne disposons pas d'informations sur ses antécédents familiaux. Ses 4 enfants sont en bonne santé.

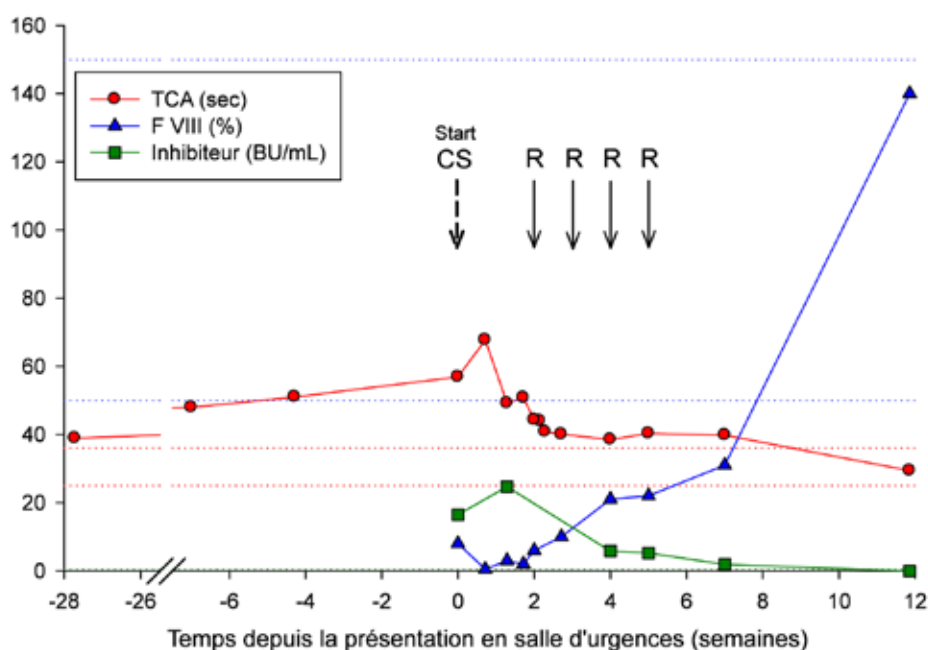
L'examen clinique était banal hormis un genou droit inflammatoire en flexum, un hématome douloureux de la cuisse droite, ainsi que de nombreuses ecchymoses en l'absence de trauma. La BP était limitée à quelques

phlyctènes d'apparition récente au niveau des mains et des pieds.

La biologie sanguine met en évidence un syndrome inflammatoire avec une protéine C réactive à 283 mg/L. Le complet formule montrait une anémie microcytaire de grade II selon l'OMS (8.6 g/dL d'hémoglobine) d'origine mixte hémorragique et inflammatoire. Les tests de coagulation de routine ont révélé une élévation isolée du TCA à 56.9 secondes (référence locale : 25.1 – 36.5 sec). L'absence de correction du TCA par un test de mélange plasmatique indique la présence d'un inhibiteur. Dans un second temps, nous avons testé et exclu la présence d'un anticoagulant lupique et d'une contamination par l'héparine. Des investigations supplémentaires ont révélé un déficit isolé en facteur de coagulation VIII endogène (FVIII : 5%). Le titre initial de l'inhibiteur du FVIII était de 16 unités Bethesda (BU)/mL. A ce stade, un diagnostic d'hémophilie A acquise (AHA) était posé. Les tests ELISA montraient une élévation majeure des taux d'anticorps anti-BP180 (489RU/mL) et anti-BP230 (399RU/mL), contrastant avec les symptômes cutanés minimes. La ponction articulaire du genou ramena 40mL de sang rouge foncé. Un débridement arthroscopique fut réalisé ultérieurement.

Dans le but d'estimer le début de l'AHA, nous avons retracé les tests de coagulation antérieurs réalisés chez ce patient. Le TCA mesuré 6 mois auparavant était déjà légèrement prolongé (38.9 sec). Nous concluons donc que le patient a formé des inhibiteurs du FVIII au moins 6 mois avant les manifestations hémorragiques qui l'ont amené en salle d'urgence (Figure 2).

Figure 2



Evolution biologique du TCA, du facteur VIII et de l'inhibiteur avant et après présentation en salle d'urgence. Les lignes pointillées correspondent aux valeurs limites de la normale. Les corticostéroïdes (CS) ont été administrés quotidiennement après présentation, alors que le Rituximab (R) a été administré sur base hebdomadaire pour 4 semaines consécutives, à partir du Jour 14.

Le traitement de l'AHA a consisté en l'administration de méthylprednisolone à la dose de 1mg/kg, progressivement dégressive sur 6 mois, ainsi que de cures intraveineuses hebdomadaires de rituximab (un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de surface CD20 des lymphocytes B) à la dose de 375mg/m² pendant 4 semaines consécutives.

Durant le *follow-up*, le patient développa un saignement muqueux oral avec un hématome étendu de la joue, justifiant un traitement anti-fibrinolytique local (bain de bouche à l'acide tranexamique, Exacyl®) et une thérapie de « by-pass » par facteur VIIa humain recombinant (Novoseven®).

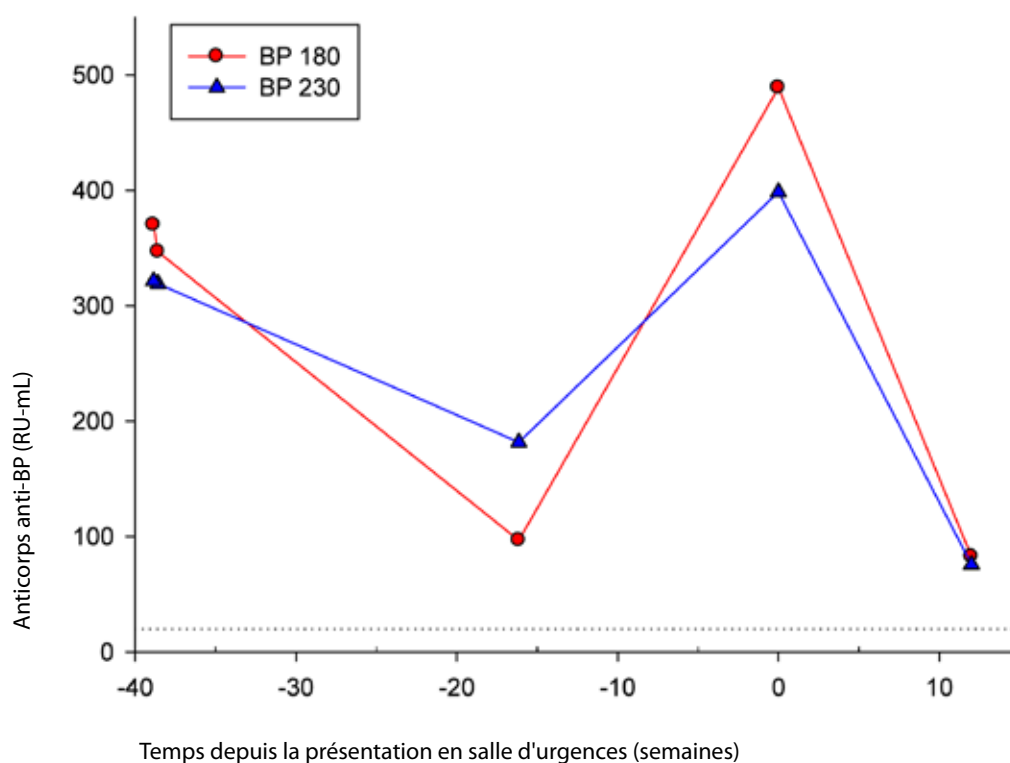
La réponse au traitement fut tout-à-fait satisfaisante, avec une chute du titre de l'inhibiteur sous les 6BU/mL après 4 semaines de traitement et ensuite sous les 2BU/mL après 7 semaines. En parallèle, nous notions une amélioration du taux plasmatique de FVIII. En moins de 12 semaines, nous avons complètement éradiqué l'inhibiteur du FVIII et restauré des taux normaux de FVIII (>100%) avec un TCA normal (Figure 2). Entre temps, les titres anti-BP180 and BP230 ont montré une évolution également favorable (Figure 3). Le traitement immunosuppresseur a démontré ses effets bénéfiques sur l'AHA ainsi que la BP avec une rémission complète des deux affections. Six mois plus tard, le patient était toujours asymptomatique tant sur le plan hémorragique que cutané.

DISCUSSION

L'AHA présente une incidence approximative de 1 cas par million et par an. Elle est liée à la formation spontanée d'anticorps neutralisants, principalement des immunoglobulines G (IgG), appelés inhibiteurs et dirigés contre le FVIII endogène (2). Les hémorragies inattendues et sévères constituent le symptôme principal, et peuvent engager le pronostic vital. Environ la moitié des cas décrits sont idiopathiques, tandis que l'autre moitié est associée à diverses situations : grossesse, post-partum, maladies auto-immunes, néoplasies et réactions médicamenteuses (3). Les patients présentant un contexte auto-immun ont généralement des titres plus élevés d'inhibiteur, qui ne cèdent pas spontanément ou après corticothérapie isolée. D'autres immunosuppresseurs sont souvent nécessaires (4). Nous rapportons un cas d'AHA associée à une pemphigoïde bulleuse (BP), une dermatose subépidermique bulleuse chronique auto-immune.

La BP est parfois associée à diverses maladies cutanées telles que le psoriasis vulgaire, le vitiligo et le carcinome spinocellulaire (5,6). Cependant, les inhibiteurs du FVIII demeurent une complication rarissime. La principale hypothèse qui rend compte d'une relation entre la BP et l'AHA est la réaction croisée des auto-anticorps, liée à une homologie de séquence entre un épitope du FVIII et le domaine BP180 du collagène XVII (7). Dans le cas de

Figure 3



Évolution du titre d'immunoglobulines G dirigées contre les antigènes BP180 et BP230, qui corrèle avec l'activité de la pemphigoïde bulleuse. Les lignes pointillées correspondent aux valeurs limites de la normale.

notre patient, l'occurrence concomitante d'hémorragies soudaines et de la majoration des titres anti-BP, en l'absence de rechute cutanée majeure, plaide en faveur de cette hypothèse. Nous postulons que les anticorps dirigés contre les protéines BP pourraient entrer en réaction croisée avec le FVIII circulant et ainsi être responsable d'une AHA associée à des symptômes cutanés bulleux moins sévères qu'attendus avec des titres aussi élevés d'anti-BP (1). Certains auteurs suggèrent également que l'association entre la BP et l'AHA pourrait refléter une certaine susceptibilité immunogénétique aux maladies auto-immunes en général (8). L'évolution est souvent marquée par des rémissions et rechutes concomitantes des deux affections (1).

Les symptômes les plus communs d'AHA sont les ecchymoses diffuses, les hématomes musculaires et les hémorragies profuses post-traumatiques ou chirurgicales (9). Notons que notre patient consultait pour une hémarthrose spontanée qui, contrairement à l'hémophilie congénitale classique, est rarement observée dans l'AHA.

Le pronostic dépend de la sévérité des complications hémorragiques et de la réponse clinique à l'immunosuppression. Les facteurs pronostics péjoratifs principaux associés à l'AHA incluent l'âge avancé, les comorbidités et les titres élevés d'inhibiteur (≥ 20 BU/mL) (10). La mortalité de l'AHA a été estimée à 8-22%, avec la plupart des décès hémorragiques survenant dans les premières semaines après présentation (9).

Le traitement devrait être concentré sur la prévention et le traitement des épisodes hémorragiques d'une

part, et sur la baisse du titre d'inhibiteur d'autre part. Le traitement de première intention de l'AHA est la corticothérapie. La majorité des cas requiert cependant l'ajout d'autres agents immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide et l'azathioprine (9, 1). Depuis une dizaine d'années, plusieurs séries de cas ont documenté l'éradication de l'inhibiteur avec du rituximab seul ou en association avec le traitement standard (11). Cependant, approximativement 20% des patients rechuteront dans un laps de temps qui peut varier de 1 semaine à 14 mois après arrêt du traitement (12). Le suivi au long terme des patients avec AHA est donc indispensable.

CONCLUSION

L'AHA devrait être suspectée devant chaque patient sans antécédents hémorragiques personnels ni familiaux qui se présente pour hémorragie avec un allongement isolé du TCA, en particulier s'il souffre d'une pathologie auto-immune. Le traitement de première intention sera la méthylprednisolone par voie orale. D'autres traitements immunosuppresseurs devront être considérés ensuite, en particulier les injections hebdomadaires de rituximab. Les deux objectifs principaux seront : (1) le traitement et la prévention de complications hémorragiques ; (2) l'éradication de l'inhibiteur (13). Le suivi au long terme est essentiel, même après éradication complète de l'inhibiteur.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES :

1. Garder une approche systématique devant une majoration isolée du TCA.
2. En l'absence d'antécédents personnels et familiaux hémorragiques, évoquer l'hémophilie acquise si saignement, surtout si contexte auto-immun sous-jacent.
3. Les corticostéroïdes sont souvent insuffisants pour éradiquer l'inhibiteur. Le rituximab est l'agent de choix en seconde ligne.
4. Le suivi au long terme est indispensable vu le risque important de rechutes.

RÉFÉRENCES

1. Binet Q, Lambert C, Sacré L, Eeckhoudt S, Hermans C. Successful management of acquired hemophilia A associated with bullous pemphigoid: a case report and review of the literature. *Case Reports in Hematology* 2017; 2017:2057019.
2. Collins P, Macartney N, Davies R, Lees S, Giddings J, Majer R. A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol* 2004; 124:86-90.
3. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L *et al.* Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012; 10:622-31.
4. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003; 121:21-35.
5. Pasić A, Ljubojević S, Lipozencić J, Marinović B, Lončarić D. Coexistence of psoriasis vulgaris, bullous pemphigoid and vitiligo: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16:426-7.
6. Deguchi M, Tsunoda T, Tagami H. Resolution of bullous pemphigoid and improvement of vitiligo after successful treatment of squamous cell carcinoma of the skin. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24:14-5.
7. Caudron A, Chatelain D, Christophe O, Lok C, Roussel B, Viseux V. Favourable progression of acquired hemophilia-associated bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol* 2009; 19:383-4.
8. Tengborn L, Astermark J, Ingerslev J, Mäkipernaa A, Tjønnfjord GE, Ölundarson PT. Acquired Hemophilia-Guidelines. 2009. <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-selskap-for-hematologi/Handlingsprogrammer/Nordic-Guidelines-for-diagnosis-and-treatment-of-acquired-haemophilia/>.
9. Patel RS, Harman KE, Nichols C, Burd RM, Pavord S. Acquired haemophilia heralded by bleeding into the oral mucosa in a patient with bullous pemphigoid, rheumatoid arthritis, and vitiligo. *Postgrad Med J* 2006; 82:e3.
10. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:2068-79.
11. Franchini M, Mannucci PM. Inhibitor eradication with rituximab in haemophilia: where do we stand? *Br J Haematol* 2014; 165:600-8.
12. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M *et al.* Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007; 109:1870-7.
13. Webert KE. Acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38:735-41.

AFFILIATIONS

1. Unité d'Hémostase et Thrombose, Service d'Hématologie
2. Service de Dermatologie
3. Laboratoire d'Hémostase, Service de Biologie clinique
Cliniques universitaires Saint-Luc, 1200 Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

Pr. CÉDRIC HERMANS

Cliniques universitaires Saint-Luc

Unité d'Hémostase et Thrombose

Service d'Hématologie

avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles, Belgique

E-mail : cedric.hermans@uclouvain.be

VIEILLIR AVEC LE VIH, NOUVELLE RÉALITÉ, NOUVEAUX ENJEUX

Jean-Cyr Yombi¹, Jean-Christophe Marot²

Aging with HIV, new reality, new challenges

HIV/AIDS has been transformed into a manageable, chronic condition and the life expectancy of patients living with human immunodeficiency virus (HIV) is now comparable to those without the disease. This is mainly due to the emergence of combination antiretroviral (cARV) therapy. This situation poses many new problems and challenges: persistent inflammation leading to immune activation, multi-morbidities, accumulation of toxicity of antiretroviral treatments, ageing and, finally, overloading of health systems especially in low resource countries. In this article we discuss many of these challenges.

KEY WORDS

HIV, ageing, heart, kidney, bone, neurocognitive impairment

What does this article bring up for us?

It provides a clear synthesis of the challenges ahead in the management of HIV ageing patients.

L'efficacité des nouvelles thérapeutiques antirétrovirales fait qu'aujourd'hui les patients porteurs du VIH ont une espérance de vie quasi semblable à celle de la population générale. Le VIH est donc pour ces patients devenu une maladie chronique nécessitant un traitement au long cours. Cette situation pose de nouveaux problèmes et défis : inflammation persistante entraînant une activation immunitaire, multi-morbidités, accumulation de la toxicité des traitements antirétroviraux, vieillissement précoce et enfin surcharge des systèmes de santé pas souvent assez organisés ou n'ayant pas les ressources nécessaires pour faire face à l'afflux de ces patients chroniques.

Cet article fait le point sur les défis actuels de leur prise en charge.

Que nous apporte cet article ?

Il fait une synthèse claire des défis à venir de la prise en charge des patients porteurs du VIH.

INTRODUCTION

Dans les années 1980-90, la plupart des patients, porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), mourraient suite à des infections opportunistes car il n'y avait pas de médicament pour freiner l'évolution vers le SIDA. Dans le milieu des années 1990, avec l'apparition des inhibiteurs de protéase, l'espoir de guérir le VIH a fait jour. L'efficacité des nouvelles thérapeutiques antirétrovirales (ARV) fait qu'aujourd'hui les patients porteurs du VIH vivent très longtemps et leur espérance de vie devient quasi proche de celle de la population générale (1). Le VIH est donc devenu une maladie chronique nécessitant un traitement au long cours. Cette situation pose de nombreux nouveaux problèmes et défis : celui de l'inflammation persistante entraînant une activation immunitaire, des multi-morbidités, de l'accumulation de la toxicité des traitements antirétroviraux, du vieillissement et enfin celui de la surcharge des systèmes de santé pas ou peu organisés ou n'ayant pas les ressources nécessaires pour faire face à l'afflux de ces patients chroniques (2,3). Les déterminants du vieillissement en bonne santé ou du vieillissement actif sont excessivement complexes et intriqués. Entre autres, le vieillissement va tenir compte de la culture, du sexe, de la génétique, de facteurs socio-économiques, du système de santé dans lequel on vit, de l'environnement physique, du style de vie personnelle (4). Chez les patients porteurs du VIH, non seulement cette complexité s'observe mais il faut y rajouter l'infection chronique elle-même et

l'utilisation des thérapies antirétrovirales au long cours et leurs potentielles toxicités.

VIH, VIEILLISSEMENT, ÉPIDÉMIOLOGIE

Quand on examine les différentes cohortes de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) à travers le monde, leur nombre ne fait qu'augmenter. Dans la cohorte anglaise, on est passé en 2004 de près de 40 000 patients porteurs du VIH suivis à ± 75 000 patients suivis et on remarque dans cette proportion une augmentation importante du nombre de patients âgés de plus de 50 ans (5). Les projections montrent que d'ici 2020, plus de 50% des patients de nos cohortes auront dépassé l'âge de 50 ans (5). Dans la cohorte de l'UCL-St-Luc, en 2015, 39-40% des patients avaient plus de 50 ans dont 26% d'hommes et 13% de femmes respectivement. Le mode de contamination principale chez les hommes était la contamination homosexuelle alors que chez les femmes, elle était hétérosexuelle. Ceci est aussi le cas aux Etats-Unis, où chez les hommes, 60% du mode de contamination est homosexuel et chez les femmes, 82% est hétérosexuel (6). L'utilisation des drogues intraveineuses est responsable aux USA de 14 à 18% des cas (7).

La question qu'on peut se poser est de savoir pourquoi le nombre PVVIH augmente si drastiquement. Très clairement, l'efficacité des traitements antirétroviraux augmente la survie de ces patients. On peut remarquer d'ailleurs que dans notre cohorte UCL-St-Luc, plus de 37% des patients ont un suivi de plus de 15-20 ans. Ce qui est surtout important de constater dans cette augmentation, c'est que le nombre de nouveaux diagnostics au-delà de l'âge de 50 ans reste important. Aux Etats-Unis, en 2014, les patients âgés de plus de 50 ans représentaient 17% de nouveaux diagnostics (7). Ce chiffre est 16% en Belgique (8).

POURQUOI UNE AUGMENTATION DE NOUVEAUX DIAGNOSTICS AU-DELÀ DE L'ÂGE DE 50 ANS ?

Plusieurs explications sont avancées : la 1^{ère} étant que ces patients utilisent moins de protection lors des rapports sexuels (9), la 2^{ème} étant qu'au fil des années, il y a des modifications au niveau du système de reproduction et au niveau du système immunitaire qui semblent augmenter la susceptibilité au VIH (10), la 3^{ème} est le fait que la plupart des médecins n'ont pas tendance à recommander la réalisation d'un test VIH chez les patients âgés (11). Une autre raison est que les patients âgés, porteurs du VIH et asymptomatiques, auront moins tendance à recourir à des tests ou à se présenter dans des lieux ou structures de dépistage (12). Enfin, lorsque les patients âgés présentent des symptômes qui font penser à une infection chronique comme le VIH, les soignants ont tendance à rechercher d'autres causes, d'autres affections beaucoup plus fréquentes dans la population âgée tels que les cancers. Cette situation va donc conduire à des diagnostics souvent tardifs (13). En 2014 aux Etats-Unis, 40% des

patients âgés de plus de 55 ans avaient été diagnostiqués au stade du SIDA (7). Un diagnostic tardif a de nombreuses conséquences, notamment en termes de retard de mise en route du traitement et de mauvaise reconstitution immunitaire sous traitement antirétroviral. Il y a aussi une plus grande morbi-mortalité, une perte de l'opportunité de prévenir la transmission et enfin, le fait que ces patients arrivent au stade SIDA avec des maladies opportunistes entraînant ainsi un surcoût pour les systèmes de santé. Lorsqu'on analyse d'ailleurs les cohortes de PVVIH, on remarque qu'un des facteurs importants dans la présentation tardive est l'âge supérieur à 50 ans (13).

DIFFÉRENCES PATHOLOGIQUES ENTRE LES PATIENTS VIH POSITIFS ÂGÉS (> 50ANS) ET CEUX QUI SONT BEAUCOUP PLUS JEUNES

Quatre principales différences :

- la réponse immunitaire au traitement antirétroviral est moins bonne chez les patients plus âgés ;
- le nombre de comorbidités est beaucoup plus important ;
- la toxicité des agents antirétroviraux plus grande ;
- les interactions médicamenteuses plus nombreuses du fait de la polymédication.

RÉPONSE IMMUNITAIRE AUX TRAITEMENTS ANTI-RÉTROVIRAUX

Gras *et al.* (14) ont montré que quel que soit le niveau de CD4 auquel on commençait le traitement, les patients âgés de plus de 50 ans avaient, au fil des années de traitement, un moins bon gain en nombre absolu de CD4 (14). Or, on sait très clairement que plus le nombre de CD4 augmente et dépasse le chiffre de 500/μL pendant plusieurs années, plus l'espérance de vie des PVVIH sera augmentée, se rapprochant de celle de la population générale (15).

LE PROBLÈME DE LA MULTICOMORBIDITÉ

Lorsqu'on observe la plupart des cohortes des PVVIH, en les comparant à la population VIH négative, on se rend compte que les patients âgés porteurs du VIH ont beaucoup plus de comorbidités que ceux qui sont VIH négatifs. Par exemple, au-delà de l'âge de 55 ans, plus de 50% PVVIH ont deux ou plus de deux comorbidités. Au-delà de 65 ans, c'est pratiquement 70 à 80% des PVVIH qui ont entre deux et trois comorbidités alors que dans la même tranche d'âge chez les patients VIH négatifs, ce chiffre est d'à peine 50%. Si on regarde plus en détail ces comorbidités, elles semblent survenir 10 ans plus tôt chez les PVVIH par rapport à la population VIH négative (16). Les comorbidités significativement plus importantes sont l'hypertension artérielle (HTA), l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, les pathologies hépatiques, rénales et les cancers (16). La durée d'exposition au VIH a également un impact au niveau du nombre de

comorbidités. On voit très clairement qu'une durée d'exposition au VIH de 20 ans double le nombre de comorbidités au-delà de l'âge de 75 ans (17). Obel *et al.* ont montré que lorsqu'un patient était porteur du VIH et répondait bien à ses traitements, il avait une survie quasi égale à celle de la population normale (18). Par contre, lorsque celui-ci présentait des comorbidités, il avait une survie nettement inférieure. Les PVVIH alcooliques et utilisateurs de drogues intraveineuses payaient un tribut nettement plus important encore en terme de survie.

La multimorbidité a très clairement un impact sur la survie des patients. L'abus d'alcool, l'utilisation de drogues intraveineuses, le tabagisme, les co-infections hépatites B et C ont également un impact majeur sur l'espérance de vie des PVVIH comme l'ont démontré très récemment les résultats de la cohorte californienne (Kaiser Permanente) présentés par Marcus *et al.* en 2016 à la Conférence des rétrovirus et infections opportunistes (CROI) à Boston (1).

QUEL EST LE MÉCANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE POUVANT EXPLIQUER CETTE MULTIMORBIDITÉ ?

Le principal mécanisme actuellement accepté est celui basé autour de l'inflammation chronique qui entraîne une activation immunitaire et qui augmenterait le risque de comorbidités chez les PVVIH. Un patient non traité pour le VIH aura une réplication virale, une perte des cellules immunorégulatrices également et une perte de l'intégrité de la muqueuse du tube digestif qui va entraîner une translocation microbienne. L'ensemble de ces différents éléments, réplication virale, perte de l'intégrité des cellules immunorégulatrices, perte de l'intégrité de la muqueuse digestive et translocation microbienne, va conduire à une inflammation chronique persistante qui va entraîner une activation immunitaire, une élévation des marqueurs de coagulation et une augmentation du risque de co-infection. Ces différents mécanismes associés à des facteurs traditionnels de risque tels que la dyslipidémie, le tabac, la lipodystrophie, l'hypertension artérielle, l'obésité, l'abus de drogues, qui sont plus fréquents chez les PVVIH vont entraîner une augmentation de l'incidence des comorbidités (19). Le traitement antirétroviral même précoce va ralentir la réplication virale entraînant une diminution de l'inflammation mais pas un arrêt de cette inflammation chronique.

Ce mécanisme de l'inflammation chronique a été démontré dans plusieurs cohortes. Dans l'étude SMART on constate qu'un taux élevé des marqueurs inflammatoires (IL6, CRP ultrasensible, D-Dimères) était associé à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires (20). Cependant, quand on regarde le travail réalisé par Koopstra *et al.* sur les marqueurs immunologiques d'activation immunitaire et de sénescence, les marqueurs d'activation immunitaire, sont plus importants chez les PVVIH que chez les personnes VIH négatives mais par contre les marqueurs de sénescence étaient augmentés aussi bien chez les PVVIH que chez les personnes VIH

négatives. La différence se marquait uniquement lorsqu'on comparait entre la population VIH positif et une population plus jeune de donneurs de sang (21). Cette dernière étude montre la nécessité d'utiliser de bons modèles comparatifs pour pouvoir tirer des conclusions définitives.

QUELLES SONT CES COMORBIDITÉS ?

Il s'agit, au niveau neurologique, d'une dégradation des fonctions neurocognitives voire de la démence. Au niveau des pathologies cardiovasculaires, notons l'infarctus du myocarde, l'angine de poitrine, l'hypertension artérielle, la fibrillation auriculaire. Il y a des pathologies métaboliques avec intolérance glucidique, diabète, troubles lipidiques, lipodystrophie, l'obésité. Au niveau ostéoarticulaire, on note l'ostéopénie et l'ostéoporose avec les risques fracturaires, la déficience en vitamine D, les ostéonécroses. Les pathologies au niveau du foie avec le vieillissement au niveau du foie, les co-infections hépatite B et hépatite C ; au niveau rénal on note augmentation de la fréquence des insuffisances rénales chroniques, dégradation progressive de la fonction rénale, des atteintes tubulaires. Enfin des pathologies néoplasiques liées ou non à l'immunodépression (poumons, etc...)

VIH ET SYSTÈME CARDIOVASCULAIRES

Plusieurs travaux ont montré le lien entre le VIH et les affections cardiovasculaires (22-24). On remarque un nombre accru d'infarctus du myocarde chez les PVVIH et, par comparaison à la population VIH négative, à partir de l'âge de 45-54 ans, il y a un nombre plus important de ces infarctus du myocarde (22). Le VIH augmente le risque de faire un AVC ischémique (23) et, chez les PVVIH masculin, il y a une prévalence accrue de plaques au niveau des artères coronariennes (24). Frieberg *et al.* qui étudient la cohorte des vétérans américains ont très clairement montré que les infarctus du myocarde et même l'ensemble des pathologies cardiovasculaires sont beaucoup plus importantes dans les populations des patients VIH positifs comparés aux populations VIH négatifs et cet impact est plus marqué à partir de l'âge de 40 ans (25).

Rotger *et al.* ont étudié l'interaction des différents facteurs traditionnels de risque cardiovasculaire et le VIH lui-même, sur la survenue des événements cardiovasculaires (26). Très clairement, dans leur analyse multivariée, ils montrent que les facteurs de risque traditionnels comme l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le tabagisme, le diabète, les antécédents familiaux de maladie coronarienne, l'âge, ont un impact sur la survenue des affections cardiovasculaires. Ils ont également montré que l'utilisation récente des antirétroviraux, particulièrement l'abacavir (ABC), est associée à un risque d'augmentation d'événements cardiovasculaires. Ce dernier point reste très controversé (26). Il est donc très clair que les facteurs de risque traditionnels sont un grand contributeur de la survenue des maladies coronariennes chez les PVVIH et il est aussi intéressant de voir que le VIH en lui-même joue un rôle et l'utilisation de certains antirétroviraux augmenteraient ce

risque. Or, dans la population générale, on a montré que l'accumulation de ces facteurs cardiovasculaires avait un effet synergique dans l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Il est donc très important de lutter contre l'ensemble de ces facteurs de risque traditionnels si nous voulons réduire le nombre d'accident cardiovasculaire chez les PVVIH comme dans la population générale. Petoumenos *et al.* (27) ont montré que lorsqu'on luttait efficacement contre ces facteurs de risque traditionnels, on diminuait de façon drastique le risque de survenue d'événement cardiovasculaire.

Les études récentes faites dans la cohorte NA-ACCORD montrent que l'élimination du tabac pourrait éviter 38% des infarctus de type 1 et 22% des infarctus de type 2. Le contrôle de l'hypertension pourrait éviter 41% d'infarctus de type 1 et 26% d'infarctus de type 2. L'élimination totale du cholestérol pourrait prévenir 43% d'infarctus de type 1 et l'élimination du diabète pourrait réduire de 8% les infarctus de type 2 et le fait d'éviter la progression vers l'insuffisance rénale chronique de grade 4 pourrait avoir le même impact sur les infarctus myocardiques de type 2 (28).

Au fil des années, on va voir évoluer le spectre des affections cardiovasculaires. Dans les années 1980-1990, avant l'avènement des traitements antirétroviraux, on voyait surtout des effusions péricardiques avec des cardiomyopathies dilatées. Avec l'avènement des antirétroviraux après l'année 1996, on a vu apparaître des cardiopathies ischémiques, des artériopathies périphériques et on voit tout doucement apparaître plus d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). On prédit qu'avec la poursuite de ces traitements antirétroviraux et la survie augmentée des patients qui en découle, dans les années 2020, on verra surtout apparaître des dysfonctions diastoliques, des morts subites et beaucoup de fibrillation auriculaire (29).

VIH ET REINS

Quand on regarde les différentes cohortes européennes, comme la cohorte ICONA qui est une cohorte italienne (30), on remarque qu'entre 2004 et 2014, il y a une augmentation d'environ 25% des patients ayant une filtration glomérulaire (eGFR) inférieure à 60 ml/min (IRC). En 2004, il y avait environ 4.9% de ces patients qui avaient une eGFR inférieure à 60 ml/min. En 2014, il y avait à peu près 30.2%. Cette même cohorte nous signale que le nombre des événements cardiovasculaires a augmenté de 14%, le nombre de diabétiques de 4.4%, le nombre de patients avec hypertension artérielle de 16.3%, le nombre de dyslipidémie de 16.6%, le nombre de co-infection hépatite C et hépatite B a augmenté mais dans une très faible proportion. Il y a une augmentation de l'obésité de 3.1% et l'alcool a augmenté de 2.3% mais, la très bonne nouvelle, est qu'il y a une diminution d'environ 8.4% du tabagisme. Cette augmentation de certains facteurs cardiovasculaires tels que l'hypertension et le diabète, entraîne *de facto* un risque accru d'insuffisance rénale (30). Ceci a été confirmé dans la cohorte française Aquitaine où

on voit qu'entre 2004 et 2014, le nombre de facteurs de risque de l'insuffisance rénale a quasiment doublé (31-32).

L'insuffisance rénale chronique chez les PVVIH était classiquement divisée en celle qui était associée à l'infection VIH comme l'HIVAN, HIVIC et la microangiopathie thrombotique (33). Ces pathologies ont fortement régressé avec la mise en route des traitements antirétroviraux. Ce que l'on voit de façon plus fréquente, ce sont celles non associées au VIH comme l'insuffisance rénale chronique associée à l'hypertension, au diabète, aux maladies cardiovasculaires et aux uropathologies (33). On voit également augmenter un nombre d'insuffisance rénale liée à l'exposition à des traitements non antirétroviraux comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Quand on regarde les facteurs de risque d'insuffisance rénale chez les PVVIH, très clairement, l'augmentation de l'âge, l'hypertension artérielle, le diabète constituent des gros pourvoyeurs d'insuffisance rénale chronique (34). L'utilisation de certaines médications, notamment le tenofovir, l'indinavir, l'atazanavir, semble être un facteur de risque associé à l'insuffisance rénale chronique dans la cohorte européenne publiée par Mocroft *et al.* en 2010 (34).

Il est intéressant de diagnostiquer ou dépister tôt ces patients VIH avec des insuffisances rénales chroniques ou à risque d'IRC car cela nous permet d'identifier ceux qui sont à risque cardiovasculaire, ceux qui vont progresser vers l'insuffisance rénale terminale et le décès. Il est également intéressant de les dépister, de les identifier car il y a une certaine importance dans le choix d'utiliser l'abacavir plutôt que le tenofovir, tout en sachant que l'insuffisance rénale chronique de grade 3-4 confère à elle seule un haut risque cardiovasculaire. D'où l'idée actuelle d'aller vers des schémas évitant des associations contenant soit de l'abacavir ou du tenofovir ou alors aller vers l'utilisation du nouveau tenofovir alafenamide (TAF). Chez ces patients, nous allons également éviter d'autres médications toxiques tels que l'atazanavir, les AINS et autres médications néphrotoxiques. Enfin ces patients avec une insuffisance rénale chronique auront un effet plus marqué en terme de réduction artificielle de la filtration glomérulaire avec le cobicistat sans pour autant que cela affecte la filtration glomérulaire réelle (35).

Si on regarde la progression vers l'insuffisance rénale terminale et le décès, on voit que dans une cohorte de PVVIH suivi pendant 66 mois, les patients qui avaient une insuffisance rénale de grade 2, 80% étaient encore en vie à 66 mois avec une progression vers l'insuffisance rénale terminale de 1.1% ; ceux qui avaient une IRC de grade 3, 74% étaient encore en vie avec une progression vers l'insuffisance rénale terminale de 1.3% et ceux qui avaient une insuffisance rénale de grade 4, 34% étaient en vie après 66 mois avec une progression vers l'insuffisance rénale terminale de 20% (36). Il est donc intéressant non seulement de lutter contre les facteurs de risque classiques qui vont entraîner le développement des maladies cardiovasculaires mais également de contrôler l'hypertension, le diabète car plus les PVVIH vont vieillir, plus ils seront à risque de développer une insuffisance

rénale chronique et une progression vers l'insuffisance rénale terminale et le décès.

L'atteinte tubulaire est plus rare et est de l'ordre de 6% (37). Des médicaments comme le ténofovir, indinavir ou l'atazanavir ont été incriminés. Le syndrome de Fanconi qui est l'expression terminale de cette atteinte tubulaire est rarissime (0,3-1%) et n'a été décrit que chez les patients qui avaient déjà au départ une filtration glomérulaire réduite, qui étaient traités par du ténofovir en présence d'un inhibiteur de protéase boosté au ritonavir et un indice de masse corporelle (IMC) faible (38).

VIH ET OS

Quand on regarde la POPPY cohorte, on remarque que les PVVIH âgés de plus de 50 ans avaient plus d'ostéopénie et plus d'ostéoporose que les patients porteurs du VIH qui avaient moins de 50 ans ou ceux qui étaient VIH négatifs qui avaient plus de 50 ans (39). Par exemple, au niveau de la hanche et la tête du fémur, on remarque que chez les PVVIH âgés de plus de 50 ans, 68% avaient un DEXA-scan normal alors que chez les PVVIH âgés de moins de 50 ans, 80% avaient un DEXA-scan normal, cette proportion était identique chez les patients VIH négatifs âgés de plus de 50 ans. Si on regarde la colonne vertébrale, chez les PVVIH de plus de 50 ans, 52% avaient un DEXA-scan normal alors que chez les PVVIH de moins de 50 ans, 70% avaient un DEXA-scan normal. Chez les patients VIH négatifs, âgés de plus de 50 ans, 76% avaient un DEXA-scan normal (39). L'ostéopénie et l'ostéoporose sont donc beaucoup plus fréquentes dans la population VIH positive surtout dans la tranche d'âge de plus de 50 ans. Il sera donc important de prévenir et de lutter contre l'ostéopénie et l'ostéoporose. Il y a des facteurs modifiables : apport de calcium et de vitamine D, pratique de l'exercice physique, arrêt du tabac, l'alcool et l'abus des drogues récréatives (40).

VIH ET FRAGILITÉ (FRAILTY)

On sait qu'au-delà de 65 ans, 10% des patients vont présenter une fragilité (*frailty*), qui augmentera pour atteindre 50% au-delà de 85 ans (41). Or, on sait que plusieurs facteurs contribuent à la fragilité au fil des années. Comparé à la population générale, les PVVIH âgés vont perdre la possibilité de réaliser les activités de la vie courante, le risque est 2-3 fois plus important que dans la population générale et ce risque de réduction des activités de la vie courante est lié surtout à la dysfonction neurocognitive, au statut socio-économique et au style de vie plus qu'à des facteurs liés au VIH lui-même. On sait également que les PVVIH vont faire plus des chutes que les patients VIH négatifs et ceci à un âge beaucoup plus jeune. Or, les chutes sont un facteur de risque significatif de morbi-mortalité dans la population générale. Dans l'étude (ACTG A5322), qui évaluait la fragilité et le risque des chutes chez les PVVIH, on remarque qu'au-delà de 50 ans, il y avait 20,7% de chutes et ce chiffre atteignait les 26% après l'âge de 60 ans (42). On voit que les patients plus fragiles présentaient des chutes dans 49% de cas

contre 12% chez les patients moins fragiles. Les chutes conduisaient à 5% de fracture au total. Chez les patients âgés, lorsqu'ils tombent, le risque est la fracture du col du fémur qui grosso modo à un risque de mortalité de 25-30% dans l'année. On sait que ce risque de mortalité est triplé voire quadruplé chez les patients ayant plus de trois comorbidités. Il faut se souvenir que les PVVIH, ont une prévalence élevée de 2 à 3 comorbidités et ceci à un âge beaucoup plus jeune que dans la population générale d'où l'intérêt de lutter contre la fragilité mais également lutter contre le risque de chute qui peut avoir des conséquences importantes sur la morbi-mortalité des PVVIH.

VIH ET ATTEINTE NEUROCOGNITIVE

Il est très difficile de définir les atteintes neurocognitives tant elles peuvent varier en fonction du score qu'on utilise (43). Dans un travail publié récemment, on voit que les PVVIH avaient plus d'atteintes de la fonction neurocognitive que les personnes VIH négatives et on voit que la différence se faisait au niveau de certains domaines notamment de l'apprentissage verbal et visuel, au niveau de l'attention visuelle et de la rapidité d'apprentissage (44). Ce qui fait qu'on peut avoir des différences en fonction de l'instrument d'évaluation qui a été utilisé. En résumé, le nombre d'atteintes neurocognitives chez les PVVIH âgés semble être nettement plus important que chez les personnes VIH négatives et une des différences est surtout marquée dans le fait que les PVVIH âgés avaient une atteinte beaucoup plus précoce que les populations âgées VIH négatives avec une différence de 10 ans. Une bonne nouvelle cependant, est que globalement ces atteintes neurocognitives chez les PVVIH régressent comme on peut l'observer dans la population générale (45). On voit que la réduction se marque au fil des années non seulement chez les patients de moins de 50 ans mais également chez les patients de plus de 50 ans. On voit même qu'en fonction du degré d'études, il y a une nette régression surtout chez les patients ayant plus de 13 ans d'études par rapport à ceux qui ne l'ont pas. Il est très difficile d'expliquer pourquoi il y a une réduction de ces différentes atteintes neurocognitives tant les mécanismes sont complexes. Une explication qu'on pourrait fournir est que les PVVIH sont traités et donc il y a une diminution de la répllication virale, ils sont traités tôt et donc il n'y a moins d'impact de l'immunosuppression prolongée, il y a également une réduction de la consommation de tabac et des efforts sont en cours pour réduire aux maximum les autres facteurs de risques vasculaires.

LA TOXICITÉ DES MÉDICATIONS ANTIRÉTROVIRALES

La proportion des patients porteurs du VIH et âgés de plus de 50 ans est en nette augmentation. Ceci va donc s'accompagner des modifications physiologiques liées au vieillissement. Nous avons également vu qu'il y aura un nombre plus important d'atteinte hépatique et un nombre croissant de patients porteurs d'une insuffisance rénale chronique. Ceci va entraîner une gestion différente

des médications antirétrovirales pour éviter des toxicités. Compte tenu de la spécificité de certains antirétroviraux, notamment les inhibiteurs boostés aux protéases, on va voir apparaître un certain nombre important d'interactions médicamenteuses. Une méta-analyse récente montre que les schémas de traitement antirétroviral de 1^{ère} ligne sont très efficaces quelles que soient les combinaisons utilisées mais la tolérance et les effets secondaires sont moindres avec les nouvelles classes de médicaments comme les inhibiteurs des intégrases (46). Dans ces inhibiteurs de l'intégrase, le raltegravir ainsi que l'elvitegravir boosté au cobicistat mais surtout le dolutegravir ont une très grande efficacité mais elle diffère un peu de par leur profil de tolérance où le dolutegravir et le raltegravir semblent être les mieux tolérés et causer le moins d'interactions médicamenteuses alors que l'elvitegravir du fait qu'il est boosté au cobicistat présente un peu plus d'interaction médicamenteuse. Le choix dans les traitements antirétroviraux devra tenir compte de ces différentes spécificités ainsi que de l'âge croissant de nos patients. Au niveau pharmacologique, par exemple si on regarde le darunavir boosté au ritonavir, on voit que l'élimination semble diminuer avec l'âge et que l'aire sous la courbe (AUC) du ritonavir est aussi augmentée (47). L'âge du patient joue significativement dans la clearance du dolutegravir ce qui pourrait entraîner des effets secondaires chez les patients un peu plus âgés. On sait aussi clairement que si l'AUC du ritonavir augmente, celui-ci pourrait entraîner l'augmentation par exemple du tenofovir dont la pharmacologie est également modifiée chez les patients avec une IRC avec une AUC plus importante et une élimination un peu plus lente (48). Si la concentration du tenofovir augmente, celle-ci pourrait avoir une toxicité plus importante au niveau du rein et des os d'où d'ailleurs l'idée de mettre sur le marché le tenofovir alafenamide fumarate (TAF) qui présente un profil pharmacologique différent entraînant moins d'effets secondaires, rénaux et osseux, ce qui pourrait être bénéfique chez les patients âgés de plus de 50 ans (49).

POLYPHARMACIE ET PATIENTS VIH

Beaucoup d'études réalisées sur la polypharmacie et le VIH montrent que, comparé à la population générale que

ce soit chez les hommes ou les femmes, si on considère la définition de polypharmacie comme l'utilisation concomitante de plus de 5 médicaments, les PVVIH sont beaucoup plus polymédiqués que les patients âgés du même âge dans la population générale. La différence se fait surtout dans les classes des analgésiques, des anti-infectieux, des médicaments à visée gastro-intestinale, des médicaments à visée système nerveux central et respiratoire. Chez ces patients, un des problèmes sera la gestion des interactions médicamenteuses et le problème de l'adhérence au traitement antirétroviral (50).

CONCLUSION

Nous assistons dans toutes les cohortes à une augmentation de l'âge des PVVIH. D'ici 2020, plus de 50% de la population des PVVIH aura plus de 50 ans. Du fait que le VIH est devenu une maladie chronique et du fait de l'utilisation à long terme des médications antirétrovirales, il y a de nouveaux problèmes qui apparaissent dans la gestion de ces PVVIH notamment la gestion des nombreuses comorbidités, la gestion de la toxicité des médications antirétrovirales auquel s'associe la polypharmacie qui pose le souci des interactions médicamenteuses et celui de l'adhérence au traitement. On assiste à un phénomène nouveau avec des enjeux nouveaux qui est celui de l'effet du vieillissement sur la gestion d'une pathologie devenue chronique et d'un autre côté nous allons assister à l'effet d'une infection chronique entraînant de l'inflammation chronique et une activation immunitaire et son impact sur un processus de vieillissement de cette population. Il est intéressant de voir que les nouvelles recommandations internationales, notamment celles de EACS (51) nous incitent à dépister chez tous nos patients le risque cardiovasculaire, le diabète, la dyslipidémie, l'atteinte neurocognitive, la dépression, le cancer, l'ostéopénie et l'ostéoporose, les pathologies rénales et hépatiques ainsi que la dysfonction sexuelle. On nous incite aussi à adapter nos traitements antirétroviraux en fonction du risque de chaque patient et en tenant compte de l'âge. Pour y parvenir, il sera nécessaire d'instaurer une prise en charge multidisciplinaire appropriée pour éviter d'aggraver les comorbidités ou du moins les prévenir.

RÉFÉRENCES

1. Marcus JL, Chao C, Leyden W *et al.* *Narrowing the gap in life expectancy for HIV+ compared with HIV- individuals.* Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, abstract 54, 2016.
2. Wing EJ. HIV and aging. *Int J Infect Dis* 2016 Oct 15. pii: S1201-9712(16)31187-0. doi: 10.1016/j.ijid.2016.10.004
3. Greene M, Justice AC, Lampiris HW, Valcour V. Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age. *JAMA* 2013 Apr 3;309(13):1397-405.
4. World Health Organization. *Active Ageing: a Policy Framework.* Geneva: World Health Organization; 2002
5. Power L, Bell M, Freemantle I. A national study of Ageing and HIV(50 plus). <https://www.jrf.org.uk/sites/default/files/jrf/migrated/files/living-with-HIV-full.pdf>.
6. CDC. Diagnoses of HIV infection in the United States and dependent areas, 2014. HIV Surveillance Report 2015;26. Accessed July 1, 2016.
7. CDC. Diagnoses of HIV infection among adults aged 50 years and older in the United States and dependent areas, 2010-2014. HIV Surveillance Supplemental Report 2016;21(2). Accessed July 1, 2016.
8. Epidémiologie du SIDA et de l'infection à VIH en Belgique .Situation au 31 décembre 2014. <https://epidemiowivisp.be/ID/reports/Epidémiologie%20>

- du%20Sida%20et%20de%20l'infection%20à%20VIH%20en%20Belgique%20(2014).pdf
9. High KP, Brennan-Ing M, Clifford DB, et al; OAR Working Group on HIV and Aging. HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research. A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 Jul 1;60 Suppl 1:S1-18.
10. Conde DM, Silva ET, Amaral WN, et al. HIV, reproductive aging, and health implications in women: a literature review. *Menopause* 2009 Jan-Feb;16(1):199-213.
11. Harawa NT, Leng M, Kim J, Cunningham WE. Racial/ethnic and gender differences among older adults in nonmonogamous partnerships, time spent single, and human immunodeficiency virus testing. *Sex Transm Dis* 2011 Dec;38(12):1110-7.
12. Siegel K, Schrimshaw EW, Dean L. Symptom interpretation: implications for delay in HIV testing and care among HIV-infected late middle-aged and older adults. *AIDS Care* 1999 Oct;11(5):525-35.
13. Yombi JC, Jonckheere S, Vincent A, et al. Late presentation for human immunodeficiency virus HIV diagnosis results of a Belgian single centre. *Acta Clin Belg* 2014 Jan-Feb;69(1):33-9.
14. Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, et al; ATHENA, Netherlands National Observational Cohort Study. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Jun 1;45(2):183-92.
15. Lewden C, Chene G, Morlat P, et al; Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS) CO8 APROCO-COPILOTE Study Group; Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS) CO3 AQUITAINE Study Group. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Sep 1;46(1):72-7.
16. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, et al; AGEHIV Cohort Study Group. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2014 Dec 15;59(12):1787-97.
17. Guaraldi G, Malagoli A, Calcagno A, et al. HIV duration of 20 Years in 75 year olds Doubles Multimorbidities and Polypharmacy Rates & This Causes Using HAART with Less Drugs in the Regimen - Silver champions from the GEPPCO cohort (Geriatric Patients living with HIV/AIDS): a case control study of people above 75 years of age addressing Multimorbidity Polypharmacy and Antiretrovirals' Prescription in old HIV patients. 18th International Workshop on Comorbidities and Adverse Drug Reactions in HIV, September 12-13, 2016, New York
18. Obel N, Omland LH, Kronborg G, et al. Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. *PLoS One* 2011;6(7):e22698. doi: 10.1371/journal.pone.0022698.
19. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med* 2011;62:141-55.
20. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group1, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006 Nov 30;355(22):2283-96.
21. Koostra N. Immunological Ageing in HIV-1 Positive Individuals on Combination Antiretroviral Therapy (cART) Compared to Appropriately Selected Controls and Blood Bank Donors. EACS Online Library. Oct 22, 2015; 114943
22. Triant VA1, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Jul;92(7):2506-12. Epub 2007 Apr 24.
23. Chow FC, Regan S, Feske S, et al. Comparison of ischemic stroke incidence in HIV-infected and non-HIV-infected patients in a US health care system. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 Aug 1;60(4):351-8.
24. Post WS, Budoff M, Kingsley L, et al. Associations between HIV infection and subclinical coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 2014 Apr 1;160(7):458-67.
25. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2013 Apr 22;173(8):614-22.
26. Rotger M, Glass TR, Junier T, Lundgren J, et al. Contribution of genetic background, traditional risk factors, and HIV-related factors to coronary artery disease events in HIV-positive persons. *Clin Infect Dis* 2013 Jul;57(1):112-21.
27. Petoumenos K, Reiss P, Ryom L, et al; D:A:D study group. Increased risk of cardiovascular disease (CVD) with age in HIV-positive men: a comparison of the D:A:D CVD risk equation and general population CVD risk equations. *HIV Med* 2014 Nov;15(10):595-603.
28. Palella FJ, Althoff KN, Moore RD, et al. Abacavir use and risk for myocardial infarction in the NA-ACCORD. Program and abstracts of the 2015 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 23-26, 2015; Seattle, Washington. Abstract 749LB.
29. Shah MR. The Broad Spectrum of HIV-Related Cardiovascular Disease. *JACC Heart Fail* 2015 Aug;3(8):600-2.
30. d'Arminio Monforte A, Aragão F, De Luca A, Maggioni F, Cingolani A, Mazzotta F, et al. Evolution of comorbidities in HIV patients in Italian ICONA cohort: cross-sectional analysis in 2004 and 2014. abstract TUPEC129, AIDS conference 2016, Durban 18-22
31. Bonnet F, Le Marec F, Leleux O, Cazanave C, Lazaro E, Duffau P, et al. Evolution of risk factors for chronic kidney disease in the French ANRS CO3 Aquitaine cohort, 2004-2014. abstract TUPEC128, AIDS conference 2016, Durban 18-22 July, Durban.
32. Bonnet F, Le Marec F, Leleux O, et al. HIV patients today and 10 years ago: do they have the same needs? Results from cross-sectional analysis of ANRS CO3 Aquitaine cohort. *HIV Drug Therapy* 2016. Glasgow, October 23-26, 2016. Abstract 0212, 2016.
33. Post FA. Managing chronic kidney disease in the older adults living with HIV. *Curr Opin Infect Dis*. 2016 Nov 8.

RÉFÉRENCES

34. Mocroft A, Kirk O, Reiss P *et al.* Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010 Jul 17;24(11):1667-78.
35. Nathan B, Bayley J, Waters L, Post FA. Cobicistat: a Novel Pharmacoenhancer for Co-Formulation with HIV Protease and Integrase Inhibitors. *Infect Dis Ther* 2013 Dec;2(2):111-22.
36. Keith DS1, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004 Mar 22;164(6):659-63.
37. Ando M, Yanagisawa N, Ajisawa A, Tsuchiya K, Nitta K. Kidney tubular damage in the absence of glomerular defects in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Oct;26(10):3224-9.
38. Gupta SK, Anderson AM, Ebrahimi R, *et al.* Fanconi syndrome accompanied by renal function decline with tenofovir disoproxil fumarate: a prospective, case-control study of predictors and resolution in HIV-infected patients. *PLoS One* 2014 Mar 20;9(3):e92717.doi:10.1371/journal.pone.0092717. eCollection 2014.
39. A Prospective, Observational Study to Examine the Effects of Ageing on the 'Pharmacokinetic and Clinical Observations in People Over Fifty' (POPPY). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01737047>
40. Alvarez E, Belloso WH, Boyd MA, *et al.* Which HIV patients should be screened for osteoporosis: an international perspective. *Curr Opin HIV AIDS* 2016 May;11(3):268-76.
41. Piggott DA, Erlandson KM, Yarasheski KE. Frailty in HIV: Epidemiology, Biology, Measurement, Interventions, and Research Needs. *Curr HIV/AIDS Rep* 2016 Dec;13(6):340-348.
42. Tassiopoulos K, Abdo M, Susan L *et al.* *Frailty and the Risk of Falls in HIV-Infected Older Adults in the ACTG A5322 Study*. 7th International Workshop on HIV and Aging, September 26-27, 2016, Washington, DC
43. De Francesco D, Underwood J, *et al.* POPPY study group. Defining cognitive impairment in people living-with-HIV: the POPPY study. *BMC Infect Dis* 2016 Oct 28;16(1):617.
44. Rumbaugh JA, Tyor W. HIV-associated neurocognitive disorders: Five new things. *Neurol Clin Pract* 2015 Jun;5(3):224-231.
45. Underwood J, Winston A. Guidelines for Evaluation and Management of Cognitive Disorders in HIV-Positive Individuals. *Curr HIV/AIDS Rep* 2016 Oct;13(5):235-40.
46. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, *et al.* Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* 2016 Nov;3(11):e510-e520.
47. Garvey L, Latch N, Erlwein OW, *et al.* The effects of a nucleoside-sparing antiretroviral regimen on the pharmacokinetics of ritonavir-boosted darunavir in HIV type-1-infected patients. *Antivir Ther* 2010;15(2):213-8.
48. Vera JH, Jackson A, Dickinson L, *et al.* The pharmacokinetic profile of raltegravir-containing antiretroviral therapy in HIV-infected individuals over 60 years of age. *HIV Clin Trials* 2015 Jan-Feb;16(1):39-42.
49. Wang H, Lu X, Yang X, Xu N. The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: Meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2016 Oct;95(41):e5146.
50. Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gómez FJ. Polypharmacy in older adults with human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Interv Aging* 2016 Aug 26;11:1149-57.
51. European AIDS Clinical Society. Clinical management and treatment of HIV-infected patients in Europe. Version 7.1. November 2014. Available at: <http://www.eacsociety.org/files/guidelines-7.1-english.pdf>. Accessed October 14, 2015.

AFFILIATIONS

- ¹ Service de Médecine Interne, Pathologies Infectieuses et Tropicales, Centre de Référence SIDA, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
- ² Service de Médecine Interne, Cliniques Saint-Pierre, Avenue Reine Fabiola, 9, B-1340 Ottignies

CORRESPONDANCE

Pr. JEAN CYR YOMBI

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Médecine Interne
Pathologies Infectieuses et Tropicales
Centre de Référence SIDA
Jean.yombi@uclouvain.be

Infection par le Zika virus : conséquences fœtales et néonatales

Elise Osterheld¹, Emmanuel Scalais²

Zika virus, fetal and neonatal consequences

Zika virus (ZIKV) is a *flavivirus* transmitted by mosquitoes of the *Aedes* genus, and whose transplacental transmission is responsible for severe neurologic damage in the fetus and newborn. The current Brazilian epidemic already concerns 1.3 billion persons and has already spread to more than 50 countries, making it essential to better understand this virus, in order to establish preventive measures, to guide the care of pregnant women exposed to the ZIKV and to ensure an adequate follow-up of their infected children.

KEY WORDS

Zika virus, congenital damage, microcephaly

Le Zika virus (ZIKV) est un *flavivirus* se transmettant par les moustiques du genre *Aedes*, et dont le passage transplacentaire est responsable de tableaux neurologiques sévères chez le fœtus et le nouveau-né. L'épidémie brésilienne actuelle touchant déjà 1.3 million de personnes et s'étant répandue à plus de 50 pays, il est essentiel de mieux comprendre ce virus afin d'instaurer des mesures préventives, de pouvoir guider la prise en charge des femmes enceintes exposées au ZIKV et d'assurer le suivi adéquat des enfants infectés par le ZIKV.

Que savons-nous à ce propos ?

L'épidémie actuelle de ZIKV se propage rapidement, avec déjà 8700 cas d'atteinte congénitale suspectée au Brésil entre octobre 2015 et juillet 2016 (1). Le mécanisme physiopathologique et le spectre de l'atteinte congénitale restent cependant insuffisamment connus.

Que nous apporte cet article ?

Nous reprenons dans cet article les connaissances actuelles ainsi que les perspectives futures des conséquences fœtales et néonatales du ZIKV.

What is already known about the topic?

The current epidemic is progressing rapidly and is suspected to have already caused 8700 cases of congenital disorders in Brazil between October 2015 and July 2016¹. The physiopathology and spectrum of the congenital disease is still insufficiently understood.

What does this article bring up for us?

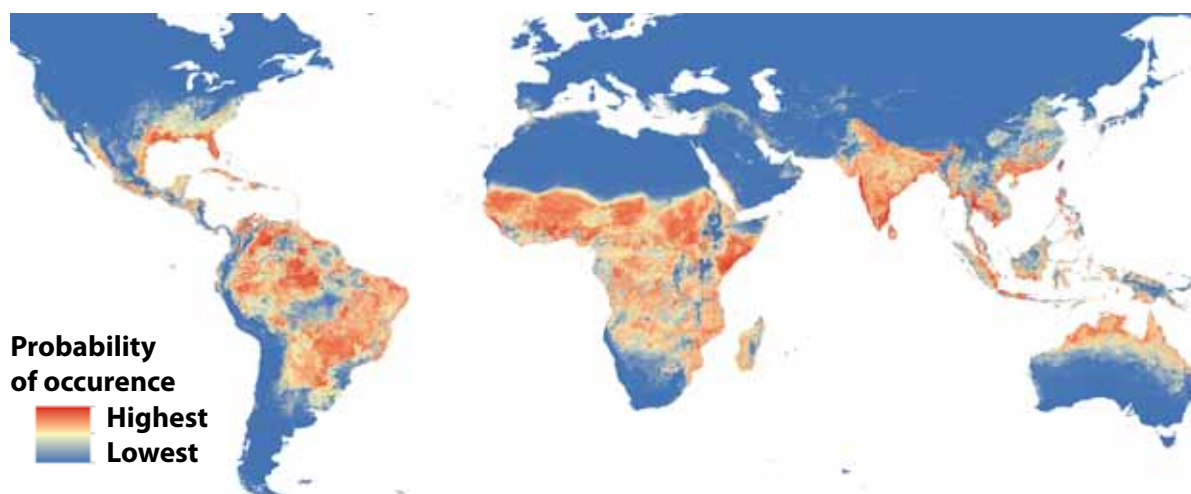
We discuss in this article the actual knowledge as well as future perspectives concerning fetal and neonatal consequences of ZIKV infection.

Le Zika virus (ZIKV) est un virus à ARN (de la famille des *Flaviviridae*, qui comprend également la dengue et le chikungunya). Il se transmet par les moustiques du genre *Aedes*, essentiellement *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*, dont la répartition géographique est décrite dans l'annexe 1. Une transmission sexuelle ou par produits sanguins a également été rapportée, ainsi que la transmission materno-fœtale, aux conséquences possiblement désastreuses.

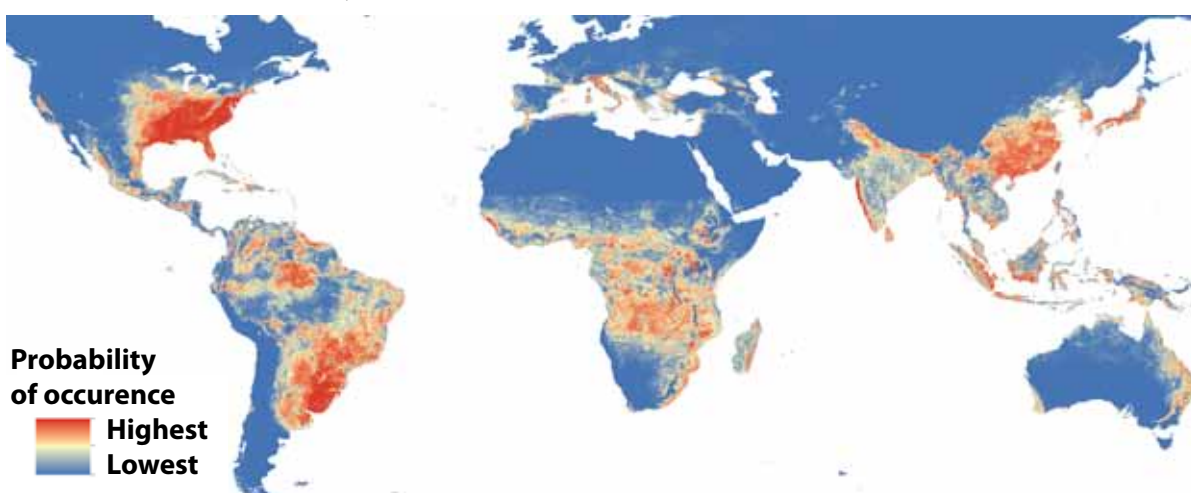
Historiquement, ce virus a été décrit pour la première fois en 1947, chez un singe rhésus de la forêt Zika en Ouganda, lors d'un projet de recherche sur la fièvre jaune (2). Cela illustre le réservoir également animal du ZIKV. Les premiers cas humains ont été rapportés en 1952 en Ouganda et en Tanzanie. La première épidémie survient en Micronésie en 2007, suivie d'une épidémie en Polynésie française en 2013, avec des cas également décrits à l'île de pâques, aux îles Cook et en Nouvelle Calédonie (1). L'épidémie actuelle au Brésil concernait déjà 1.3 million de personnes en mai 2016. Les études phylogénétiques ont montré que le ZIKV actuel sévissant au Brésil est identique à celui ayant sévit en Polynésie française. L'introduction au Brésil pourrait être attribuée à deux événements internationaux ayant eu lieu au Brésil en 2014, la Coupe du monde de football et le Championnat de canoë-kayak, avec la participation d'équipes venant de Polynésie, de l'île de Pâques, des îles

Aedes aegypti and *Aedes albopictus* can spread the Zika virus if infected with it

AEDES AEGYPTI MOSQUITO



AEDES ALBOPICTUS MOSQUITO



Predicted global distribution of each species based on statistical distribution models

Kraemer MU *et al.* The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *Elife* 2015; **4**: e08347.

Cook et de Nouvelle Calédonie (3). Depuis, le ZIKV s'est propagé à une cinquantaine de pays, le deuxième pays le plus touché étant la Colombie, avec 8650 cas confirmés en juin 2016. Plus de 600 cas importés sont déjà recensés en Europe, avec une première naissance d'un enfant porteur de microcéphalie secondaire à une infection par ZIKV en Espagne en juillet 2016 (4). Une transmission autochtone en Europe n'est pas encore décrite mais est possible vu la présence de moustiques *Aedes albopictus* dans le bassin méditerranéen (5) (Annexe 1). Une étude récente de Jupille *et al.* (6) se montre cependant rassurante quant à la

propagation potentielle du ZIKV par les moustiques *Aedes albopictus* sur le continent européen.

Le ZIKV est asymptomatique dans 80% des cas, et si les symptômes sont présents, ils sont peu sévères à modérés. La fièvre peu élevée (autour de 38.5°) et l'éruption cutanée, décrite comme maculopapuleuse, descendante et souvent prurigineuse, sont les symptômes le plus souvent présents. Les arthralgies, généralement au niveau des petites articulations des extrémités, ainsi qu'une conjonctivite non-purulente sont fréquemment retrouvées. D'autres symptômes aspécifiques, tels que

céphalées, myalgies ou fatigue peuvent être présents. On considère un patient suspect d'être atteint de ZIKV lorsqu'il existe une notion d'exposition épidémiologique avec au moins deux des critères suivants : fièvre, rash cutané, arthralgies et/ou conjonctivite. L'incubation est de 2 à 14 jours et les symptômes se résolvent spontanément en 2 à 7 jours.

Les complications, quant à elles, peuvent être sévères. Le ZIKV peut donner des tableaux de méningo-encéphalite, de Guillain-Barré et de myélite transverse. L'infection congénitale se manifeste par des anomalies neurologiques et oculaires : microcéphalie mais aussi ventriculomégalie, hypoglycémie, hydranencéphalie, chorioretinite, hypoplasie du nerf optique, mort *in utero* et retard de croissance intra-utérin. De mars 2015 à avril 2016, 5000 cas de microcéphalie ont été rapportés au Brésil (avec une distribution correspondant à la distribution du ZIKV), soit une multiplication par 20 de l'incidence antérieure. À noter qu'un biais est possible par la prise de périmètre crânien non systématique à la naissance au Brésil avant l'épidémie de ZIKV, et que d'autres causes de microcéphalie sont incluses (7).

Un cas assez évocateur a été rapporté par Mlakar *et al.* (8) : une femme enceinte résidant au Brésil développe des symptômes compatibles avec une infection à ZIKV à 13 semaines de gestation. Les premières anomalies échographiques apparaissent vers 29 semaines ; les mouvements fœtaux diminuent. À 32 semaines, l'échographie montre un retard de croissance intra-utérin, des calcifications placentaires, une microcéphalie, une ventriculomégalie, ainsi que des calcifications cérébrales. La grossesse est interrompue. L'examen anatomopathologique confirme la présence de calcifications placentaires, d'une microcéphalie, d'une absence de gyri, d'une dilatation des ventricules, de calcifications corticales, d'une hypoplasie du tronc cérébral et de la moelle épinière. Le ZIKV est détecté par PCR au niveau cérébral uniquement.

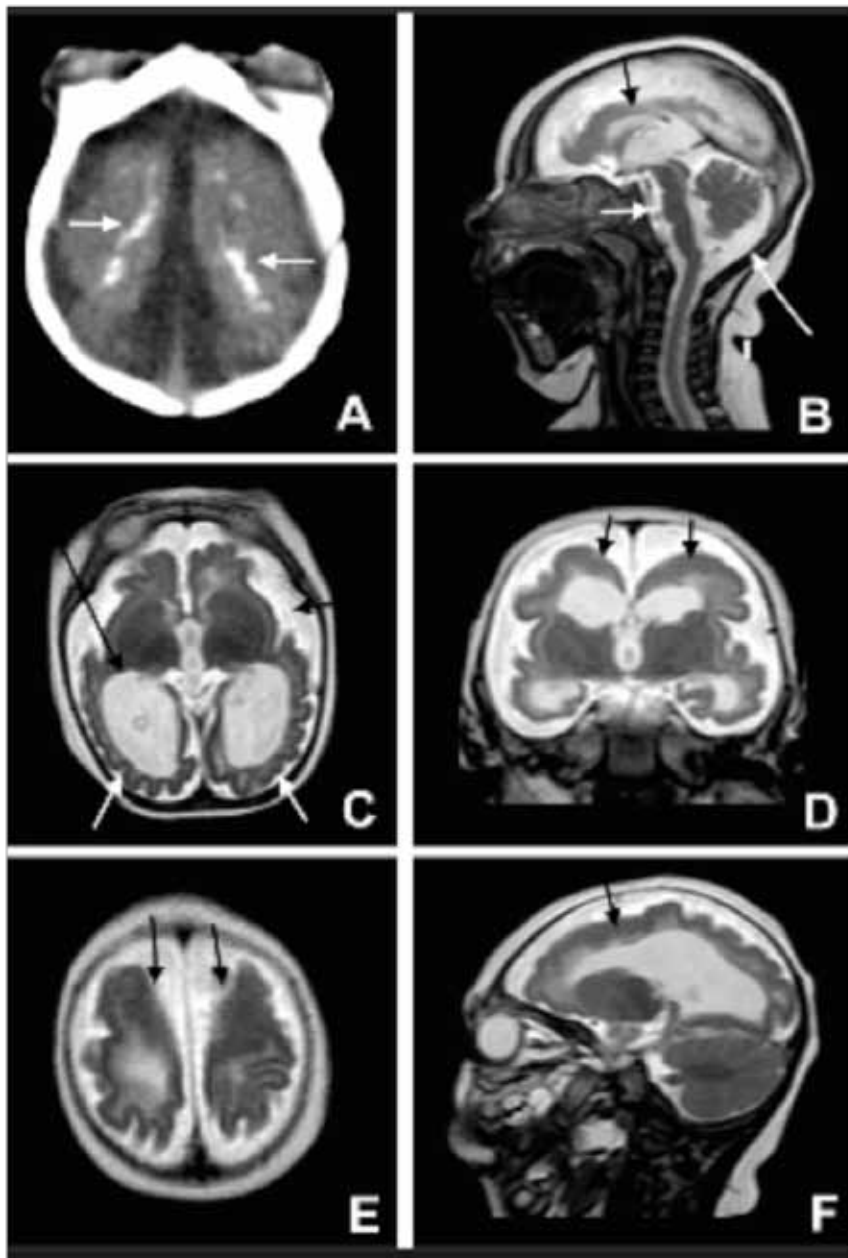
La littérature rapporte de nombreux cas de ZIKV congénital. La confirmation de la transmission *in utero* a été obtenue par la mise en évidence par PCR du ZIKV dans le liquide amniotique de deux femmes enceintes qui présentaient des symptômes de ZIKV et dont les fœtus présentaient un retard de croissance intra-utérin et une microcéphalie (9). Le ZIKV a également été isolé au niveau du placenta de fœtus morts *in utero*, dont les mères avaient présenté des symptômes compatibles avec le ZIKV, ainsi qu'au niveau cérébral chez deux nouveau-nés décédés à la naissance et dont les mères étaient également symptomatiques (10).

Brasil *et al.* (11) ont étudié 88 femmes enceintes ayant présenté un rash durant la grossesse, dont 72 ont eu un diagnostic confirmé de ZIKV par PCR. Parmi ces dernières, 42 ont bénéficié d'une échographie anténatale entre 20 et 40 semaines de gestation. Des anomalies fœtales ont été découvertes dans 29% des cas : microcéphalie, calcifications cérébrales, ventriculomégalie, retard de croissance intra-utérin, agénésie cérébelleuse et/ou du vermis, poly- ou oligohydramnios, anomalies de flux de l'artère cérébrale moyenne, ou encore mort *in utero*.

En ce qui concerne les anomalies oculaires, une étude de De Paula Freitas *et al.* (12) portant sur 29 enfants âgés de 1 à 6 mois en décembre 2015 et présentant une microcéphalie, avec des symptômes de ZIKV maternel dans 23 cas, montre que 10 enfants (34.5%) ont une anomalie oculaire unilatérale ou bilatérale. Parmi ces anomalies, on retrouve une rétinite pigmentaire avec atrophie chorioretinienne dans 64.7% des cas, des anomalies du nerf optique dans 47.1% des cas, un colobome de l'iris dans 11.8% des cas, et une subluxation du cristallin dans 5.9% des cas. Il n'y a pas de conjonctivite décrite en cas d'infection néonatale.

Une étude de De Fatima Vasco Aragao *et al.* (13) a étudié l'aspect en imagerie sur 23 enfants atteints de microcéphalie sur ZIKV. 15 enfants ont bénéficié uniquement d'un scanner cérébral, un enfant d'une IRM cérébrale, et 7 enfants ont bénéficié des deux. Parmi les 22 enfants ayant eu un scanner cérébral, tous présentaient des calcifications à la jonction du cortex avec la substance blanche, et 21 enfants (95%) présentaient des malformations de développement cortical. Les autres anomalies retrouvées étaient les suivantes : diminution de volume du cerveau dans 20 cas (91%) ; ventriculomégalie dans 19 cas (86%) ; et hypoplasie du tronc cérébral ou du cervelet dans 11 cas (50%). Parmi les 8 enfants ayant eu une IRM cérébrale, tous présentaient des calcifications à la jonction du cortex avec la substance blanche, des malformations de développement cortical (essentiellement au niveau du lobe frontal) et une ventriculomégalie. Les autres anomalies reportées étaient les suivantes : une grande citerne élargie dans 7 cas (88%) ; un défaut de myélinisation dans 7 cas (88%) ; et une diminution de volume du cerveau dans 6 cas (75%). Dans 75% des cas, les malformations étaient symétriques. Dans 87% des cas, la fontanelle antérieure était fermée. Dans 78% des cas, une disproportion crânio-faciale était présente, les deux anomalies les plus fréquemment retrouvées étant une peau occipitale excédentaire (52%) et une grosse protubérance occipitale (30%). Les images sont reprises dans l'annexe 2. Les caractéristiques du ZIKV en neuro-imagerie sont donc bien distinctes des autres infections congénitales ; elles sont détaillées dans l'annexe 3.

Le tropisme neurologique du ZIKV a été démontré également *in vitro*. Une étude de Garcez *et al.* (14) se basant sur des modèles du développement embryonnaire *in vitro* que sont les neurosphères (qui représentent la neurogenèse précoce) et les organoïdes cérébraux (qui récapitulent l'orchestration cellulaire durant la gestation), a permis de mettre en évidence premièrement que le ZIKV entraîne l'apoptose, et deuxièmement que le ZIKV est responsable de microcéphalie *in vitro*. Une autre étude de Tetro *et al.* (15) faite sur des souris souligne que le ZIKV détourne la capacité d'autophagie des cellules, et que certaines protéines de régulation de l'autophagie régulent également les centrosomes (par exemple les protéines UVRAG et Beclin-1). Or l'augmentation du nombre de centrosomes peut mener à la microcéphalie par plusieurs mécanismes : majoration du délai entre les mitoses, augmentation du taux d'apoptose, mauvaise orientation



- A. Calcifications de la substance blanche et épaisseur parenchymateuse réduite
 B. Hypogénésie du corps calleux, élargissement de la grande citerne et hypoplasie du pont
 C. Hypogyrie, ventriculomegalie et élargissement de l'espace sous-arachnoïdien
 D. Pachygyrie des lobes frontaux
 E et F. Cortex épais

de Fatima Vasco Aragao M *et al.* Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ* 2016; 353: i1901.

AGENT INFECTIEUX	ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT CORTICAL	LOCALISATION DES CALCIFICATIONS	AUTRES ANOMALIES
CMV	Lissencéphalie, cortex fin	Périvericulaire, subcortical	Ventriculomégalie, hypoplasie cérébelleuse, retard de myélinisation, kystes, anomalies de la substance blanche
Toxoplasmose	Micro- ou macrocéphalie	Ganglions basaux, périvericulaire, subcortical	Hydrocéphalie, ventriculomégalie, porencéphalie
Rubéole	Microcéphalie	Périvericulaire, ganglions basaux, tronc cérébral	Ventriculomégalie, retard de myélinisation, kystes
Herpès simplex	Microcéphalie, cortex fin	Gyri	Ventriculomégalie, anomalies des substances blanche et grise, kystes, hémorragies, encéphalomalacie
Zika	Microcéphalie, hypogyrie, lissencéphalie	Substance blanche à la jonction corticale – sous-corticale, ganglions basaux, périvericulaire	Ventriculomégalie, élargissement de la grande citerne, anomalies du corps calleux, retard de myélinisation, hypoplasie cérébelleuse et du tronc cérébral

de Fatima Vasco Aragao, M et al. «Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study.» *BMJ* 2016; 353: i1901.

des cellules souches neurales, différenciation neuronale prématurée, et diminution des cellules progénitrices.

La confirmation diagnostique du ZIKV se fait idéalement par PCR sur le sang jusqu'à 5 à 7 jours après l'infection. Dans le cas où l'infection date de plus de 4 jours, une sérologie est faite, avec un contrôle à 2-3 semaines. L'analyse PCR sur les urines peut augmenter la fenêtre de détection, dans la mesure où celle-ci peut se faire jusqu'à 15 jours après les symptômes. À noter que des réactions croisées sont possibles notamment avec la dengue et le chikungunya, dont la recherche conjointe doit être systématique. On considère une sérologie positive lorsque le taux d'IgM pour le ZIKV est 4 fois supérieur aux taux d'anticorps contre les autres arbovirus, le cas échéant. Les anomalies biologiques sont rares, et aspécifiques lorsque présentes.

Le traitement est symptomatique ; à noter que les anti-inflammatoires non-stéroïdiens sont contre-indiqués tant que la dengue n'est pas exclue (risque hémorragique). L'absence de traitement curatif renforce l'intérêt de la prévention, qui repose sur les mesures d'éviction des moustiques (répulsifs, moustiquaires, manches longues,

éviter les sources d'eau stagnante, éviter les voyages en zones endémiques), et ce notamment pour les femmes enceintes.

Les perspectives futures comprennent la possibilité d'une vaccination (actuellement en phase 2) (16). La firme Oxitec étudie des moustiques *Aedes* génétiquement modifiés, produisant une protéine qui prévient l'expression de gènes indispensables à la survie de la descendance, et donc conduisant à une diminution de la population de moustiques *Aedes* (17). D'autres études portent sur la bactérie *Wolbachia*, qui en infectant les moustiques les rends moins susceptibles à la transmission du ZIKV (18).

À noter que l'épidémie actuelle pourrait s'éteindre spontanément d'ici deux à trois ans, par immunité généralisée de la population.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Les mesures de prévention sont essentielles dans la mesure où il n'existe pas de traitement curatif à l'heure actuelle. Les piqûres de moustiques seront évitées en

portant des manches longues, en utilisant des répulsifs et des moustiquaires, ainsi qu'en évitant les sources d'eau stagnante. Une grossesse sera évitée par les femmes résidant en zones endémiques, et il est conseillé aux femmes enceintes de différer dans la mesure du possible les déplacements dans les zones où le ZIKV circule. Il

est conseillé à toute femme enceinte présentant des symptômes compatibles avec le ZIKV de se soumettre à un suivi échographique rapproché. En cas d'atteinte néonatale, un suivi neurologique, ophtalmologique et auditif est indiqué.

RÉFÉRENCES

1. World Health Organization, site internet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/en/>
2. Dick GW, et al. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952; 46(5): 509-520.
3. Zanluca C et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015; 110(4): 569-572.
4. European Center for Disease Control, site internet. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/Pages/index.aspx
5. Kraemer MU et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *Elife* 2015; 4: e08347.
6. Jupille H, et al. Zika Virus, a New Threat for Europe? *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(8): e0004901.
7. Schuler-Faccini L et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(3): 59-62.
8. Mlakar J et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 2016; 374(10): 951-958.
9. Oliveira Melo AS et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(1): 6-7.
10. Martines RB et al. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses--Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(6): 159-160.
11. Brasil P et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2016; 375:2321-2334
12. de Paula Freitas B et al. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol* 2016; doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.0267.
13. de Fatima Vasco Aragao, M et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ* 2016; 353: i1901.
14. Garcez PP et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science* 2016; 352 (6287): 816-818.
15. Tetro JA. Zika and microcephaly: causation, correlation, or coincidence? *Microbes Infect* 2016; 18(3): 167-168.
16. National Institutes of Health, site internet (2017). <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/phase-2-zika-vaccine-trial-begins-us-central-south-america>
17. Phuc HK et al. Late-acting dominant lethal genetic systems and mosquito control. *BMC Biol* 2007; 5: 11.
18. Rainey SM et al. Understanding the Wolbachia-mediated inhibition of arboviruses in mosquitoes: progress and challenges. *J Gen Virol* 2014; 95(Pt 3): 517-530.

AFFILIATIONS

- ¹ Centre Hospitalier du Luxembourg, Service de Pédiatrie,
- ² Centre Hospitalier du Luxembourg, Service de Neuropédiatrie

CORRESPONDANCE

Dr. ELISE OSTERHELD

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

Magnesium Quatro 900

Formule unique triple action, sans additif



Magnesium Quatro 900 favorise la **détente**, aide à réduire le **stress**, la **nervosité** ou la **mélancolie**. Cette formule exclusive contient 3 sels de magnésium en forte concentration pour une assimilation optimale et un subtil rééquilibrage du **système nerveux**.



Composition/gélule	
Mg bisglycinate	500 mg
Mg glycérophosphate	260 mg
N- Mg Acétyltaurinate	140 mg
Vit. B6 (pyridoxal-5-phosphate)	0,56 mg



LABEL DE QUALITÉ

Synergie de 3 **transporteurs physiologiques**

- **Magnésium bisglycinate**
- **Magnésium glycérophosphate**
- **Magnésium acétyltaurinate**

Gélule acido-résistante pour une **absorption optimale**

Vit B6 sous forme **pyridoxal-5-phosphate**, sa forme la plus active

Sans oxyde de Magnésium, ne perturbe pas le transit

Laboratory Manufacturer

www.be-life.eu

FREE

GLUTEN / LACTOSE
SACCHAROSE
LEVURE
AMIDON
SEL

Dermatoses topographiques

Caroline Peeters ⁽¹⁾, Alison Coster ⁽¹⁾, Marie Baeck ⁽¹⁾, Dominique Tennstedt ⁽¹⁾, Anne Herman ⁽¹⁾

Topographic dermatosis

We report the contents of the « PEAU'se dermatologique » meeting of the Cliniques Universitaires Saint-Luc of the 21th of November 2016 concerning the topographic dermatosis. Professor D. Tennstedt, consultant at the department of Dermatology at the Cliniques Universitaires Saint-Luc, presented cases of cheilitis and detailed the contact dermatitis of the lips. Doctors Caroline Peeters and Alison Coster, intern residents of the same department, displayed a set of specific pathologies concerning the ears and the nose, respectively.

KEY WORDS

contact dermatitis of the lips ; auricular dermatosis ; nasal dermatosis

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique des Cliniques universitaires Saint-Luc du 21 novembre 2016 consacrée aux dermatoses topographiques. Le Professeur D. Tennstedt, consultant dans le service de Dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc, a présenté des cas de chéilites et détaillé les dermatites de contact des lèvres. Les Docteurs C. Peeters et A. Coster, assistantes au sein du même service, ont montré différentes pathologies spécifiques des oreilles et du nez, respectivement.

Que savons-nous à ce propos ?

- Les chéilites peuvent être de causes multiples. L'ensemble des dermatites de contact des lèvres regroupe les dermites d'irritation, les dermites de contact allergique et les urticaires de contact.
- De nombreuses dermatoses peuvent toucher les oreilles et le nez, certaines étant plus spécifiques de ces localisations, il faudra dès lors y penser en cas d'atteintes de ces zones.

Que nous apporte cet article ?

- Le Professeur Tennstedt nous enseigne les caractéristiques cliniques permettant de faire la distinction entre les différentes catégories de dermatites des lèvres et nous éclaire sur les allergènes pouvant être en cause dans une dermatite de contact allergique des lèvres, des plus anciens au plus récents.
- Nous rappelons, sous forme illustrative, les différentes pathologies dermatologiques spécifiques des oreilles et du nez, enseignement pouvant bénéficier à nos confrères ORL.

AFFILIATIONS

- ¹ Dermatology department, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels

PATHOLOGIE DES LÈVRES : EST-CE TOUJOURS AUSSI SIMPLE ?

Dominique Tennstedt

Les chéilites sont des inflammations des lèvres pouvant être de causes multiples. Comme le rappelle le Professeur Tennstedt, il faut, tout d'abord, exclure les étiologies évidentes : impétigo, herpès, perlèche candidosique, lichen plan, eczéma atopique, lupus érythémateux chronique, syndrome de Stevens-Johnson, syphilis secondaire, ... Au cours de son exposé, il a principalement enseigné les caractéristiques cliniques permettant de faire la distinction entre les différentes catégories de dermatites de contact des lèvres, à savoir la dermatite d'irritation, les dermatites de contact allergique et les urticaires de contact. Il nous a éclairé sur les différents allergènes pouvant être en cause dans une dermatite de contact des lèvres, des plus anciens au plus récents. Enfin, Il a terminé sa présentation en détaillant les différents types de macrochéilites et leur traitement.

exerçant des effets délétères d'intensité variée sur la peau en fonction de nombreux paramètres : pouvoir irritant propre à la substance, durée et fréquence des applications, occlusion ou non-occlusion, ...

Cliniquement, la dermatite d'irritation se manifeste par des placards érythémateux ou érythématosquameux aux limites nettes localisés aux régions en contact direct avec le produit irritant, sans extension à distance (*Image 1*).

Différents facteurs favorisants peuvent jouer un rôle et aggraver les chéilites irritatives : hypersialorrhée, atonie, succion du pouce ou de la tétine, dentier, objets divers mis en bouche, langue (tic de léchage), dents (mordillement des lèvres ou chéilophagie) et topiques appliqués. Certains médicaments systémiques peuvent également être irritants par leur effet asséchant, essentiellement les rétinoïdes (isotrétinoïne et acitrétine) mais aussi l'indinavir, le sorafénib (inhibiteur de la tyrosine kinase), les diurétiques thiazidiques, l'amiodarone, la metformine et enfin la simvastatine.

LES DERMATITES DE CONTACT DES LÈVRES

LA DERMATITE D'IRRITATION

La dermatite d'irritation des lèvres est la dermatite de contact des lèvres la plus fréquente. Elle fait suite à l'application d'une ou de plusieurs substances irritantes, substances

LES DERMATITES DE CONTACT ALLERGIQUE OU ECZÉMAS DE CONTACT

À la différence de la dermatite d'irritation, les lésions d'eczéma de contact sont mal circonscrites, plus diffuses, avec extension au-delà du territoire strict d'application de l'allergène. Le prurit est généralement plus marqué.

Image 1 : Chéilites d'irritation



Le diagnostic étiologique de certitude se pose grâce à la réalisation de tests épicutanés puisqu'elle permet, dans la majorité des cas, la détection d'une réaction d'hypersensibilité retardée.

De nombreux allergènes peuvent être en cause mais certains sont plus fréquents au niveau des lèvres.

- Parmi les topiques cosmétiques, il faut retenir :

- > Dans les rouges à lèvres : les parfums, les conservateurs et les colorants.
 - > Dans les crèmes et sticks labiaux :
 - les parfums, les conservateurs et les colorants.
 - les excipients utilisés pour leur caractère cicatrisant : le baume du Pérou, la lanoline, la propolis, la colophane et le propylène glycol. Rappelons le caractère orangé très caractéristique de l'eczéma de contact au baume du Pérou (*Image 2*).
- Il ne faut pas perdre de vue la possibilité d'allergies croisées entre le baume du Pérou, les parfums, la colophane et la propolis.
- l'oxybenzone, écran solaire, utilisé dans les sticks photo-protecteurs.
- > Dans les dentifrices : le triclosan (agent conservateur) et les parfums.

- Parmi les topiques médicamenteux, il faut noter :

- > L'aciclovir, anti-herpétique, allergisant par lui-même ou par l'un de ses excipients, le propylène glycol notamment.
- > La néomycine, antibiotique topique, actuellement moins utilisé.
- > Les corticoïdes topiques, auxquels il faudra penser en cas de mauvaise réponse suite à leur application. Leur effet anti-inflammatoire étant plutôt censé être bénéfique.

- Parmi les objets intra-buccaux ou portés à la bouche, il faut retenir :

- > Les instruments de musique :
 - l'arundo donax, graminée, présente dans l'anche de roseau des clarinettes, peut provoquer des chéilites allergiques, caractérisées par un placard de forme arrondie de la lèvre inférieure (*Image 3*) ;
 - le nickel contenu dans l'embout des trompettes est quant à lui plutôt responsable de chéilites allergiques de la lèvre supérieure (*Image 4*).
- > Les anciennes tutes en caoutchouc, riches en thiurames (accélérateur de vulcanisation des caoutchoucs).
- > Les prothèses et les amalgames dentaires, à base de nickel, palladium ou encore de mercure. Ce dernier, plus rarement utilisé, était anciennement responsable de coloration brunâtre-noirâtre des gencives.
- > Les ongles recouverts de vernis pouvant contenir de la résine toluène sulfonamide.

Devant une perlèche unilatérale, il faut évoquer, en fonction du contexte, une syphilis secondaire, une dermite d'irritation due à la tute prise lors de l'endormissement ou encore un eczéma de contact au dentifrice utilisé lors du brossage nocturne, chez le sujet se reposant sur un côté préférentiel.

LES URTICAIRES DE CONTACT

Ils se manifestent par un érythème et un œdème, parfois important, survenant dans les minutes ou heures suivant le contact avec la substance responsable (*Image 5*). La réaction peut être impressionnante avec œdème de la glotte et risque de choc anaphylactique. Les allergènes en causes les plus fréquents sont les fruits (plus rarement les légumes) et les protéines du latex. Il faut rappeler la

Image 2 : Chéilite de contact allergique au baume du Pérou et tests épicutanés



Image 3 : Chéilite de contact allergique à l'arundo donax chez un clarinettiste et tests épicutanés

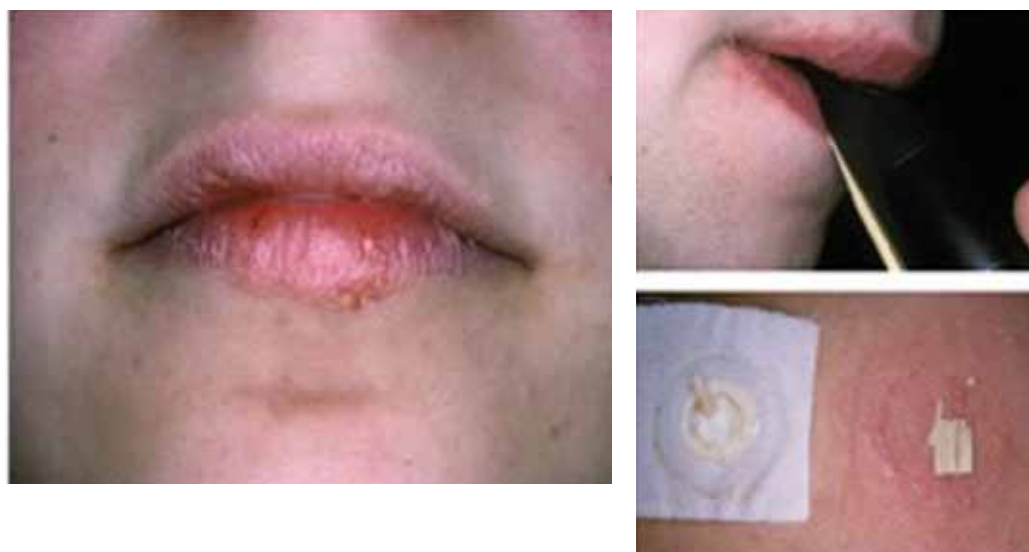


Image 4 : Chéilite de contact allergique au nickel chez un trompettiste et tests épicutanés

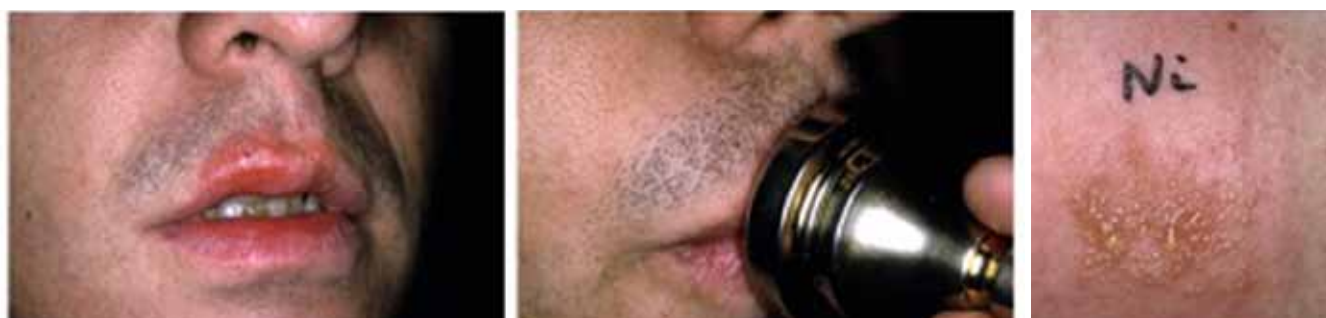


Image 5 : Urticaire de contact



possibilité d'allergies croisées entre le latex et certains fruits, à savoir la banane, l'avocat, le kiwi et la châtaigne. Etant donné qu'il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité immédiate, le diagnostic se pose grâce à la réalisation de prick-tests ou de prick-to-prick tests.

LES MACROCHÉILITES

Les macrochéilites se caractérisent par une infiltration irréversible et permanente des lèvres. Il en existe deux formes :

- la *macrochéilite glandulaire* résulte de l'hypertrophie des glandes salivaires accessoires labiales (*Image 6*). Elle se traite uniquement par chirurgie en excisant le tissu glandulaire excédentaire (chéiloplastie) ;

- la *macrochéilite granulomateuse de Miescher* est due à une inflammation chronique hypertrophique des lèvres avec formation d'infiltrats granulomateux (cellules géantes et cellules épithélioïdes) à tropisme vasculaire (*Image 7*). En phase inflammatoire, le traitement consiste en l'administration de tétracyclines et nécessite parfois l'injection intra-lésionnelle de corticoïdes. Lorsque les lésions sont fixées et non évolutives, une chéiloplastie de réduction peut être proposée.

Devant une macrochéilite, la biopsie doit être systématique afin d'en identifier le type. Dans la forme granulomateuse, il convient d'exclure certaines associations : surtout une maladie de Crohn, une sarcoïdose, une lèpre mais aussi une syphilis tertiaire. Il faut également penser au Syndrome de Melkersson-Rosenthal en présence d'une langue plicaturée scrotale et d'une paralysie faciale périphérique associées à la macrochéilite de Miescher (*Image 8*).

Image 6 : Macrochéilite glandulaire

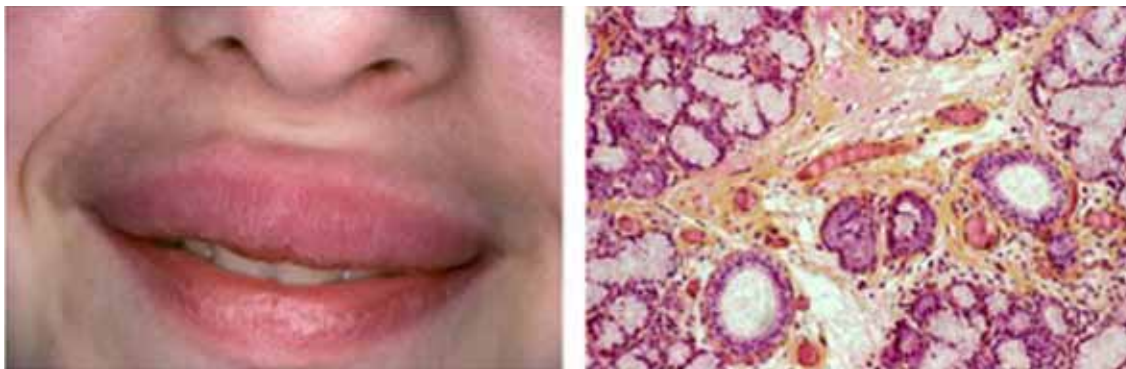


Image 7 : Macrochéilite granulomateuse de Miescher





DERMATOSES AURICULAIRES

Caroline Peeters

De nombreuses dermatoses, infectieuses, inflammatoires, tumorales, systémiques et iatrogènes, peuvent toucher les oreilles. Cependant, certaines sont spécifiques de la localisation auriculaire et ont été détaillées au cours de cet exposé par le Docteur Caroline Peeters.

Parmi les dermatoses infectieuses, il faut retenir le **zona du conduit auditif externe et de la conque de l'oreille**, ou syndrome de Ramsay Hunt, qui se caractérise par une éruption herpétique vésiculeuse classique en bouquet selon le territoire correspondant au nerf de Wrisberg, branche sensitive du nerf facial (*Image 9*). L'éruption peut être associée à une adénopathie prétragienne, des otalgies, une anesthésie des 2/3 antérieurs de l'hémilangue et, parfois, à une paralysie faciale périphérique et des troubles cochléo-vestibulaires.

Au sein des dermatoses inflammatoires, les **eczémas de contact auriculaires** sont fréquents. Les principaux allergènes à exclure dans cette localisation sont :

- le *nickel*, à rechercher dans les boucles d'oreilles de fantaisie, éventuellement à l'aide du test au diméthylglyoxime permettant la détection du nickel lorsque son taux de relargage est supérieur à 10 ppm. Rappelons que la prévalence de l'allergie au nickel dans la population féminine est 10 % ;

- la *paraphénylènediamine*, colorant que l'on peut retrouver dans les teintures capillaires ;
- la *méthylisothiazolinone*, agent conservateur, utilisé notamment dans les shampoings ;
- Le *peroxyde de benzoyle*, les *phtalates* et les *isocyanates*, à rechercher dans les constituants des appareils auditifs ;
- Et enfin, les *topiques médicamenteux*.

Dans la **polychondrite chronique atrophiante**, la chondrite de l'oreille externe est la localisation initiale la plus fréquente. Elle se manifeste par une tuméfaction rouge chaude douloureuse de l'oreille respectant le lobule non cartilagineux. Elle est spontanément régressive mais les récurrences sont fréquentes avec évolution vers une dégénérescence et une déformation des cartilages, donnant un aspect fripé et flasque du pavillon.

La **photodermatose printanière juvénile** touche surtout les garçons aux cheveux courts. Elle se manifeste au printemps, après la première exposition prolongée au soleil, quand il a fait froid le matin, sous forme de lésions prurigineuses papuleuses, vésiculeuses puis croûteuses (*Image 10*). La guérison est spontanée en quelques jours, une rechute étant cependant possible chaque année au printemps pendant 3-4 ans. La poussée peut être calmée par des corticoïdes topiques puissants.

Image 9 : Zona de Ramsay-Hunt



Image 10 : Photodermatose printanière juvénile



Image 11 : Acanthome fissuré rétro-auriculaire



Différentes lésions d'aspect tumoral sont spécifiques de la région auriculaire.

L'acanthome fissuré rétro-auriculaire se caractérise par un papulo-nodule rétro-auriculaire séparé en 2 parties par un sillon ou une fissure (*Image 11*). Il est d'origine traumatique et apparaît dans les semaines ou mois suivants un changement de monture de lunettes mal adaptée. Le traitement comprend une adaptation des lunettes et une excision au stade de fissure.

Le nodule douloureux de l'oreille, ou nodule de Winkler, est une lésion inflammatoire dégénérative douloureuse. Cliniquement, il se manifeste par un nodule

dur, adhérent au cartilage, avec une squame-croûte recouvrant une dépression centrale (*Image 12*). Il s'agit d'une dégénérescence dermique, et non cartilagineuse, d'origine actinique, traumatique, thermique et sénile. Le traitement de premier choix est une excision cunéiforme incluant le cartilage sous-jacent. Des injections intra-lésionnelles de corticoïdes ou une cryothérapie peuvent également être proposées comme alternatives. En prévention, pour éviter les récives post-chirurgie, le port d'une petite orthèse peut être proposé afin d'éviter des compressions ultérieures du pavillon par l'oreiller (le sujet aurait tendance à toujours dormir du même côté).

Image 12 : Nodules douloureux de l'oreille



Image 13 : Othématome



L'othématome est une hémorragie entre le périchondre et le cartilage causée par un traumatisme au niveau de l'oreille. Il se manifeste par une tuméfaction hématique molle mal limitée comblant les reliefs de l'anthélix (*Image 13*). Le traitement consiste en un drainage précoce de la collection suivi d'un pansement compressif. En l'absence de drainage, une lente organisation fibreuse s'opère avec déformation tardive de l'oreille en un aspect de « chou-fleur ».

Le pseudokyste mucoïde du pavillon est dû à une dégénérescence hyaline du cartilage. Il est d'apparition spontanée, presque exclusivement chez l'homme. Il se caractérise par une masse fluctuante non douloureuse et non inflammatoire de la partie supérieure de l'anthélix (*Image 14*). Pour le traiter, certains recommandent sa ponction suivie d'un pansement compressif. D'autres réalisent une simple incision et un drainage, suivi d'une imprégnation de la cavité par de la povidone iodée ou du tétradécyl sulfate de sodium (Trombovar®) et d'un pansement compressif. Cependant, les récives sont fréquentes. Une solution plus radicale consiste, après simple incision de la peau rétro-auriculaire, à exciser une rondelle de cartilage de la paroi postérieure du kyste et re-suturer l'incision sous pansement compressif.

Certaines pseudo-tumeurs cutanées peuvent toucher les oreilles sans être spécifiques de cette localisation.

Notamment, **le lymphocytome cutané borrélien**, un des signes cutanés de la maladie de Lyme ou borréliose,

a deux sites de prédilection : le lobule de l'oreille et l'aréole mammaire. Il s'agit d'une hyperplasie lymphoïde réactionnelle bénigne, se manifestant cliniquement par un nodule ferme indolore rouge ou violacé qui survient quelques semaines ou mois après une piqûre de tique (*Image 15*). La sérologie borrelia est généralement positive à ce stade et le principal diagnostic différentiel à exclure est un lymphome B cutané.

Les chéloïdes sont fréquentes au niveau des oreilles. Elles se localisent principalement aux lobules, complications classiques des percements d'oreille et aux sillons rétro-auriculaires, en post-intervention d'otoplasties (*Image 16*). Les traitements proposés comprennent des corticoïdes locaux ou intra-lésionnels ou une résection chirurgicale éventuellement accompagnée d'une curiethérapie per-opératoire.

Le tophus goutteux est dû à des dépôts de cristaux d'urate monosodique dans le derme et prédomine chez les hommes. Il se caractérise par un petit nodule blanc ou jaunâtre, le plus souvent localisé au sommet de l'hélix (*Image 17*). Devant ce type de lésion, il faut exclure une hyperuricémie, une insuffisance rénale, une hypertension artérielle, une cardiopathie hypertensive ou ischémique et un diabète. Une excision est proposée en cas de gêne, ulcération ou inflammation.

Image 14 : Pseudokyste mucoïde du pavillon



Image 15 : Lymphocytome cutané borrélien



Image 16 : Chéloïdes (à G : sur percement d'oreille ; à D : sur otoplastie)



Image 17 : Tophus goutteux



Alison Coster

Le nez peut lui aussi être la cible de nombreuses dermatoses, infectieuses, inflammatoires, tumorales, systémiques et iatrogènes. Le Docteur Alison Coster a mis l'accent sur certaines de ces pathologies lorsque leur localisation nasale est particulière ou préférentielle.

Parmi les dermatoses infectieuses, deux pathologies méritent d'être retenues.

L'érysipèle centro-facial se caractérise par un érythème chaud et douloureux aux limites périphériques nettes dites en marche d'escalier (*Image 18*), chez un patient fébrile avec altération de l'état général. Les croûtes nasales en sont les principales portes d'entrée. Dans cette localisation, une hospitalisation est recommandée. Le traitement comprend une antibiothérapie intraveineuse à base d'amoxicilline à la dose d'1g 3x/jour. La principale complication à exclure est la thrombose du sinus caverneux. Cliniquement, celle-ci se manifeste par des céphalées, un œdème péri-orbitaire et une paralysie dans la latéralité du regard. En cas de suspicion, il est recommandé de réaliser en urgence un scanner injecté de la face.

La leishmaniose cutanée se localise volontiers sur les zones découvertes et le nez en constitue une localisation préférentielle. Elle se présente sous forme d'une ou plusieurs lésions papulonodulaires, infiltrées, recouvertes d'une croûte adhérente (*Image 19*). Il convient d'y penser en cas de plaie chronique avec notion de voyage en zones endémiques (Afghanistan, Algérie, Brésil, Pakistan,

Pérou, Arabie Saoudite, Syrie et Tunisie). L'inoculation des leishmanies se fait par des piqûres de phlébotomes (mouches de sable). En zone d'endémie, le traitement des leishmanioses cutanées localisées, d'évolution bénigne et à caractère immunisant, n'est pas systématique. Cependant, en cas d'atteinte de voyageurs, le traitement de premier choix est le Méglumine antimoniate (Glucantime®) en injections intra-lésionnelles associé à une cryothérapie, à répéter à 1 semaine d'intervalle pendant 2 à 5 semaines. En cas d'échec du traitement topique ou en cas de lésions trop nombreuses, un traitement par Amphotéricine B liposomale est discuté. Une nouveauté thérapeutique est d'actualité concernant le traitement des leishmanioses cutanées, il s'agit de la paromomycine à 15 % en crème, à appliquer sous pansement 1x/jour pendant 20 jours. Cependant, nous n'avons pas encore pu l'expérimenter en pratique.

Au sein des dermatoses inflammatoires, il faut retenir **la rosacée**, qui est un motif majeur de consultation car elle comporte un préjudice esthétique, psychologique et relationnel majeur, notamment de par son association péjorative à l'alcoolisme faite dans le grand public. Il s'agit d'une affection primitivement vasculaire et secondairement inflammatoire, l'inflammation étant entretenue par le Demodex lui-même ou par les bactéries qu'il héberge. Elle associe érythème télangiectasique, œdème, papules et pustules des régions centrofaciales (*Image 20*). Elle est favorisée par l'exposition au froid, au vent et au soleil. Les formes couperosiques et papulopustuleuses prédominent chez

Image 18 : Erysipèle centro-facial



Image 19 : Leishmaniose



Image 20 : Rosacée



Image 21 : Angiofibromes multiples dans le cadre d'une sclérose tubéreuse de Bourneville



la femme ménopausée. La forme hypertrophique à type de rhinophyma est presque exclusive du sexe masculin. Elle évolue par poussée avec tendance à l'aggravation progressive. Les traitements locaux comprennent des topiques à base de métronidazole ou d'ivermectine. Des lasers peuvent être utilisés pour traiter les télangiectasies (laser KTP) et le rhinophyma (laser CO2). Les corticoïdes topiques, prescrits à tort, entraînent un effet vasoconstricteur et anti-inflammatoire, favorisant leur usage répété et l'installation d'un cercle vicieux de la corticodépendance locale très difficilement réversible. Ils sont donc à proscrire formellement. Parmi les traitements généraux, les tétracyclines sont les plus utilisées. Dans les formes sévères, le recours à l'isotrétinoïne s'avère parfois nécessaire.

Le granulome facial de Lever est une lésion bénigne chronique se manifestant par une ou plusieurs plaques rouge bistre, bien délimitées, légèrement surélevées, avec une surface en peau d'orange localisées sur le nez, les joues ou le front. Les traitements locaux comprennent les dermocorticoïdes, la cryothérapie, les lasers KTP ou CO2, le tacrolimus topique ou son excision chirurgicale. Parmi les traitements per os, les antipaludéens de synthèse, la dapsone et la colchicine peuvent être proposés.

De très nombreuses tumeurs peuvent toucher le nez. Cependant, certaines d'entre elles sont plus fréquentes sur cet organe et doivent éveiller notre attention vers certains syndromes si elles sont multiples et associées à d'autres pathologies.

Image 22 : Fibrofolliculomes multiples dans le cadre d'un syndrome de Birt, Hogg et Dubé



Image 23 : Trichoépithéliomes multiples dans une forme familiale autosomique dominante



Les angiofibromes sont des petites papules, de consistance ferme, de couleur rose à rouge, avec des fines télangiectasies. Ils peuvent être multiples, de distribution symétrique, sur le nez, les joues et la région péri-buccale, dans deux principales affections :

- les *néoplasies endocriniennes multiples de type 1* ou *syndrome de Wermer*, au sein desquelles différentes manifestations cutanées peuvent s'associer aux angiofibromes multiples, à savoir des collagénomes, des macules hypopigmentées en confettis, des lipomes et des papules gingivales ;
- la *sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)* qui associe, sur le plan cutané, macules achromiques, plaque peau de chagrin et fibromes unguéaux (tumeurs de Koenen) aux angiofibromes multiples (*Image 21*).

Dans la STB, ils y sont rares avant l'âge de 5 ans, apparaissent et se multiplient surtout lors de la puberté pour se stabiliser ensuite en nombre et en taille. Différents traitements peuvent être proposés : la dermabrasion, le laser de resurfacing et enfin la rapamycine topique concentré à 0,1 % dans de la vaseline. Celle-ci permet un palissement de l'érythème ainsi qu'une diminution de la taille et de l'extension des angiofibromes. Elle est surtout efficace en cas d'angiofibromes peu nombreux et de petite taille. Un suivi biologique (hémogramme, lipidogramme et dosage sérique du sirolimus) est conseillé à 1 mois, 2 mois et 1 an puis 1x/an.

Les fibrofolliculomes sont des petites tumeurs rondes et lisses, de couleur chair, parfois centrées par un poil (*Image 22*). En cas de lésions multiples, ils doivent faire évoquer un Syndrome de Birt- Hogg et Dubé qui associe de multiples fibrofolliculomes, des molluscum pendulum, des pneumothorax à répétition, des polypes digestifs et des cancers, plus particulièrement le cancer du rein.

Il existe une forme familiale autosomique dominante responsable de **trichoépithéliomes** multiples. Ils se caractérisent par des papules translucides, aplaties ou globuleuses, roses ou blanches, parfois surmontées de fines télangiectasies, localisées aux nez, joues, front et menton (*Image 23*).

Enfin, **l'ulcération neurotrophique** se caractérise par une perte de substance torpide et définitive, pouvant simuler un carcinome basocellulaire de type *ulcus rodens* (*Image 24*). Elle se localise le plus souvent aux ailes nasales ou en régions paranasales. Elle est le plus souvent secondaire à une alcoolisation ou une neurotomie rétro-gassérienne pour une névralgie du nerf trijumeau. Plus rarement, elle fait suite à un syndrome neurologique vasculaire (syndrome de Wallenberg) ou tumoral de l'angle pontocérébelleux entraînant une anesthésie trigémineuse. Son traitement reste très difficile.

Image 24 : Ulcération neurotrophique



LES MEILLEURS MÉMOIRES DE RECHERCHE CLINIQUE DE L'ANNÉE 2016-2017 À L'HONNEUR

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

Le Louvain Médical publie dans cette édition de juin les résumés des huit meilleurs travaux de recherche sélectionnés. Ces travaux concernent des horizons divers. Ils ont été retenus pour leur qualité, pertinence et rigueur.

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

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

Professeur Cédric HERMANS,
Rédacteur en chef de Louvain Médical

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

Membres de la commission MRC 2016-2017 : la commission des MRC est composée des Drs

M. Baeck	Ph. Hantson	M.C. Nassogne
Ch. Beauloye	C. Hermans	H. Nielens
I. Borbath	C. Hubinont	Ch. Pilette
A. Boschi	Y. Humblet	S. Pierard (USI cardio)
E. Constant	A. Ivanoiu	C. Pirard
P. Cornette	F. Jamar	A. Poncelet
O. Cornu	A. Jeanjean	F. Roelants (Anesth)
I. De Brauwere	A. Kartheuser	Ph. Rombaux
Ph. De Timary	B. Lauwerys	E. Schröder
M.M. Dolmans	D. Maiter (président)	F. Smets
D. Gruson	R. Menten	Y. Sznajder
		Ch. Vermeylen



Votre agenda professionnel dans le cloud

Un coup de boost pour votre carrière !

Doctena est l'agenda en ligne n°1 qui facilite déjà le quotidien de 7000 médecins en Europe. Bien plus performant qu'un agenda papier, il a pour principaux avantages de limiter la charge de travail administratif de l'équipe médicale, constituer ou renouveler la patientèle et, in fine, optimiser la rentabilité du cabinet.



Plus précisément, une série de fonctionnalités sont prévues pour simplifier l'attribution et l'organisation des rendez-vous (système de triage, semaines types, ...) et accroître la bonne visibilité sur l'ensemble du ou des agenda(s) du cabinet (vue multi-médecins et multi-cabinets).

En outre, son système de rappels de rendez-vous par SMS et email constitue une réelle garantie contre les rendez-vous loupsés.

D'autre part, l'agenda Doctena offre à ses utilisateurs la possibilité de publier leurs disponibilités sur la plateforme doctena.be de sorte que le patient puisse envoyer sa demande de rendez-vous en quelques clics à peine, 24h/24 et 7j/7, via le site internet ou l'application mobile.

Retrouvez plus d'info sur agenda.doctena.com.

Activez dès maintenant votre code *Jeune Médecin* et profitez d'une réduction pour votre première année. Pour cela, contactez-nous via contact@doctena.com.

■

Vous n'exercez pas dans votre propre cabinet ? Pas de soucis ! L'agenda Doctena offre la possibilité de combiner les agendas des différents praticiens du cabinet. Parlez-en à votre chef de service.

Suivi à long terme et évaluation des dimensions de la crosse aortique après cure de dilatation de l'aorte ascendante

Quentin Binet^{1,2}, Christophe de Meester^{1,2}, Geoffrey Colin³, David Vancraeynest^{1,2}, Laurent de Kerchove⁴, Anne-Catherine Pouleur^{1,2}, Agnès Pasquet^{1,2}, Bernhard L. Gerber^{1,2}, Gébrine El Khoury⁴ and Jean-Louis Vanoverschelde^{1,2}.

Promoteur: Pr. Jean-Louis Vanoverschelde



AVANT-PROPOS

Il existe deux types de cure chirurgicale d'une dilatation de l'aorte ascendante. Le premier consiste à remplacer uniquement l'aorte ascendante, alors que le second comporte également un remplacement de l'hémi-arche aortique afin de prévenir une dilatation et/ou dissection future à ce niveau. Cependant, cette seconde chirurgie est beaucoup plus lourde pour le patient et implique des techniques plus complexes.

Jusqu'à présent, aucune étude n'a pu montrer une dilatation significative de la crosse aortique dans le décours d'un remplacement de l'aorte ascendante. Dans notre centre, la cure chirurgicale se fait donc principalement par le seul remplacement de la partie dilatée.

OBJECTIFS

Par le suivi des dimensions de l'aorte thoracique après chirurgie de l'aorte ascendante, nous souhaitons déterminer s'il est approprié ou non de pratiquer systématiquement un remplacement de l'hémi-arche aortique comme il est coutumier dans d'autres centres, notamment en cas de bicuspidie aortique.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude monocentrique avec un registre prospectif. Un *follow-up* téléphonique est organisé pour 397 patients ayant bénéficié d'un remplacement de l'aorte ascendante aux Cliniques Universitaires Saint-Luc entre 1995 et 2012. Après vérification des critères d'exclusion, les patients sont invités à réaliser un CT-scanner ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) avec injection de produit de contraste afin d'évaluer les dimensions de leur aorte thoracique. A la fin du recrutement, 123 patients (dont 61 avec bicuspidie aortique) avaient bénéficié d'une imagerie de leur aorte thoracique à une durée médiane de 5.3 (0.0 - 17.9) années après chirurgie. Lorsqu'elles étaient disponibles, les images pré-opératoires de la même modalité ont été comparées.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Une analyse de survie sur les 397 patients ayant bénéficié d'une cure d'anévrisme de l'aorte ascendante montre une mortalité opératoire de 3.0%. La survie globale à 12 ans est de $75 \pm 4\%$, contre 88% pour la population générale matchée pour l'âge et le sexe.

Les diamètres aortiques au niveau des sinus de Valsalva, de la jonction sino-tubulaire et de l'aorte ascendante sont inférieurs à ceux présentés en pré-opératoire ($p < 0.0001$). A l'inverse, la crosse aortique ($p = 0.018$) et l'aorte descendante ($p = 0.023$) présentent une majoration minimale (moins de 1mm en moyenne) mais significative de diamètre en post-opératoire. Ces résultats sont à interpréter en regard de l'évolution naturelle des diamètres de l'aorte thoracique avec l'âge (environ 1mm par décade).

Le *follow-up* des 397 patients opérés ne révèle qu'une réopération tardive pour dilatation de la crosse aortique, mais le patient ne présentait ni une valve aortique bicuspidie ni une maladie de la matrice extracellulaire. 5 patients ont développé une dissection de la crosse aortique, desquels 4 ont bénéficié d'un traitement conservateur.

CONCLUSION

Au vu des résultats de cette étude, il n'est pas raisonnable de réaliser systématiquement un remplacement de l'hémi-arche aortique en cas de dilatation de l'aorte ascendante. En effet, le suivi à long terme ne montre en moyenne qu'une majoration négligeable cliniquement du diamètre de la crosse aortique et la survenue d'accidents aortiques aigus au niveau de la crosse n'est pas supérieure dans les cas de bicuspidie aortique.

Long-term follow-up and evaluation of aortic arch dimensions in patients after ascending aorta replacement

BACKGROUND

There are two types of surgical cure for an ascending aorta dilatation. The first one consists in replacing only the dilated ascending aorta. The second one is completed by a hemiarch replacement in order to prevent future arch dilatation and/or dissection but this means more complex surgical techniques and a heavier operative risk. Our primary aim is to assess if the aortic arch presents a significant dilatation following the replacement of the ascending aorta and hereby identify if it is necessary to systematically perform a hemiarch replacement, as is customary in some centers, for example if there is a bicuspid aortic valve.

METHODS

This is a monocentric study with a prospective register. 397 patients who underwent an ascending aorta downsizing between 1995 and 2012 were studied. Post-operative thoracic aorta computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) was performed in 123 patients (of which 61 have a bicuspid aortic valve) at a median follow-up of 5.3 years (0.0 - 17.9 years). When available, pre-operative imaging of the same modality was compared to subsequent imaging.

RESULTS

Survival analysis of the 397 operated patients shows an operative mortality of 3.0% and an overall survival of $75\% \pm 4\%$ at 12 years, compared to 88% for age and sex-matched Belgian population.

Aortic diameters measured at Valsalva's sinuses, sino-tubular junction and ascending aorta were lower than in pre-operative settings ($p < 0.001$). Conversely, the aortic arch ($p = 0.018$) and the descending aorta ($p = 0.023$) indicated a clinically minor (less than 1mm on average) but statistically significant diameter increase. These results should be interpreted in the light of the natural evolution of thoracic aortic diameters with age (approximately 1mm per decade). The follow-up of 397 operated patients highlights 1 late reoperation for arch dilatation, but the patient had nor a bicuspid aortic valve nor a conjonctive tissue disease. 5 patients presented an aortic arch dissection of which 4 were treated conservatively.

CONCLUSION

This study supports that it is not reasonable to systematically replace the aortic hemiarch when confronted with a surgical ascending aorta dilatation. Indeed, patients who underwent surgical cure for ascending aorta dilatation will on average develop a clinically negligible dilatation of aortic arch diameters. Moreover, acute aortic arch syndromes do not occur more frequently in patients with bicuspid aortic valves.

AFFILIATIONS

- ¹ Pôle de Recherche Cardiovasculaire, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique
- ² Service de Cardiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
- ³ Service de Radiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
- ⁴ Service de Chirurgie Cardio-vasculaire, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

Évaluation de la compliance au protocole de réhabilitation rapide en chirurgie colorectale ou Fast-Track et ses répercussions postopératoires

Cédric Trefois¹, Daniel Léonard², Audrey Hartman², Christophe Remue², Radu Bachmann², Nora Abbes Orabi²,
Fernande Lois³, Patrice Forget⁴, Alex Kartheuser²

Promoteurs : Pr. Alex Kartheuser et Pr. Daniel Léonard

FR

INTRODUCTION

Le Fast-Track (FT) est une approche périopératoire multimodale qui a pour but de réduire la réponse physiologique du stress chirurgical et par conséquent d'améliorer les suites postopératoires. Notre but est d'évaluer l'effet de la compliance aux mesures périopératoires sur les suites postopératoires et d'identifier d'éventuels items susceptibles d'influencer les suites postopératoires.

MÉTHODES ET PATIENTS

Il s'agit d'une étude rétrospective de patients consécutifs ayant bénéficié d'une chirurgie colique dans le cadre du protocole de réhabilitation rapide ou Fast-Track (FT) entre 2007 et 2013. Les données sur les caractéristiques démographiques, sur l'adhérence au protocole, sur les complications postopératoires et sur la durée d'hospitalisation ont été récoltées. Une analyse univariée et multivariée a été réalisée afin de déterminer la valeur prédictive sur les suites postopératoires et la durée d'hospitalisation de la compliance au FT ainsi qu'aux différents items du protocole.

RÉSULTATS

Notre étude comporte 157 hommes et 127 femmes, avec un âge moyen de 59 ans. La compliance médiane au protocole est de 18 items sur 19. La durée médiane d'hospitalisation est de 3 jours (2-49). Le taux global de complications est de 34,9% et 7,4% des patients présentent un score Dindo-Clavien >2. Les facteurs de risque de développer une complication postopératoire sont le sexe masculin ($p=0,038$), le nombre de comorbidité ($p=0,00877$), la présence d'une néoplasie ($p=0,0069$) et la laparotomie ($p=0,015$). Une plus grande compliance au protocole FT réduit le risque de complications ($p=0,00004$), leur sévérité ($p=0,002$) et la durée d'hospitalisation ($p<0,00001$). Nous n'avons pas pu identifier d'item du protocole à risque d'influencer les suites postopératoires.

CONCLUSION

Une plus grande adhérence au protocole FT diminue les complications postopératoires et la durée d'hospitalisation. Nos résultats suggèrent que l'application du protocole dans son ensemble améliore davantage les suites postopératoires.

Evaluation of the compliance of enhanced recovery after colorectal surgery or Fast-Track and its postoperative repercussions

BACKGROUND

Fast Track (FT) is a multimodal perioperative approach which aims to optimize physiologic response to the surgical stress and consequently improve postoperative outcome. Our goal was to analyse the effect of compliance to the FT protocol on postoperative outcome and to identify specific FT measures able to influence outcome.

PATIENTS

This retrospective study involves a cohort of consecutive patients who underwent colorectal surgery within a FT protocol between 2007 and 2013. Besides basic demographics, adherence to protocol, postoperative complications and postoperative hospital stay (POHS) were recorded. Both univariate and multivariate analysis were performed to determine the effect of the FT protocol compliance and of specific FT items on surgical outcome and POHS.

RESULTS

There were 157 men and 127 women with a mean age of 59 years. Compliance to the FT protocol reached a median of 18 out of 19 items. The median hospital stay was 3 days (2 – 49). Overall complications rate was 34.9% and 7.4% when Dindo-Clavien classification > 2 was considered. Risk factors of postoperative complications were male sex ($p=0.038$), laparotomy ($p=0.015$), neoplasia ($p=0.007$) and number of comorbidities ($p=0.009$). Higher compliance to the FT protocol is associated with a reduction of the complication rate ($p<0.001$), the severity of complication ($p=0.002$) and the POHS ($p<0.001$). We have not been able to identify a higher risk of postoperative influence of any specific FT measure.

CONCLUSION

Greater adherence to FT protocol is associated with a decreased risk of postoperative complications and POHS. Our results suggest an application of the protocol as a whole improves postoperative outcome.

AFFILIATIONS

- ¹ Etudiant, Université catholique de Louvain, Belgique
- ² Unité de Chirurgie Colorectale, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
- ³ Service d'Anesthésiologie et Réanimation, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
- ⁴ Service d'Anesthésiologie et Réanimation, Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), Vrije Universiteit Brussel (VUB), Bruxelles, Belgique

Gradation des tumeurs neuroendocrines du pancréas par ponction à l'aiguille fine sous guidage écho-endoscopique : implications pronostiques

Laure Boutsen*, Ivan Borbath**, Anne Jouret-Mourin*, Aline Van Maanen*** et Birgit Weynand****

Promoteur : Pr. Birgit Weynand

Co-promoteur : Pr. Ivan Borbath



INTRODUCTION

Les tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNETs) sont gradées histologiquement selon les recommandations 2010 de l'OMS par évaluation du Ki67-labelling index (Ki67-LI) sur pièce de résection chirurgicale (G1 : Ki67-LI < 2% ; G2 : 3-20%, G3 : > 20%). La technique de ponction à l'aiguille fine s'est développée ces dernières années pour permettre la récolte sous écho-endoscopie de matériel cytologique (Endoscopic Ultrasound guided Fine Needle Aspiration ou EUS-FNA). Si beaucoup d'études se sont penchées sur la validité diagnostique de l'EUS-FNA, peu en ont étudié l'utilité pronostique. Ce travail s'inscrit dans la poursuite d'une publication antérieure de notre groupe [1] ayant étudié la valeur pronostique du Ki67-LI sur EUS-FNA de 46 pNETs (dont 33 réséquées). L'objectif primaire est d'étudier la comparaison entre le Ki67-LI cytologique et histologique (à la fois en termes de grade mais aussi de valeurs brutes). Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact de la taille tumorale et du nombre de cellules comptées sur le résultat de Ki67-LI sur FNA et d'estimer la survie globale et sans progression de tous les patients de la cohorte.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Entre 1996 et 2013, 102 tumeurs neuroendocrines du pancréas (101 patients dont 57 opérés) ont été récoltées rétrospectivement de façon multicentrique. Le bilan diagnostique devait comprendre une EUS-FNA. Le Ki67-LI cytologique a été évalué sur les 102 ponctions par comptage manuel au microscope d'environ 200 cellules et dans un sous-groupe de 29 tumeurs (14 opérées) sur > 2000 cellules. Chez les patients opérés, le Ki67-LI a été évalué sur les pièces chirurgicales (au moins 2000 cellules comptées) et comparé avec le Ki67-LI de la FNA. L'évolution clinique a pu être suivie pour tous les patients jusqu'en juin 2016.

RÉSULTATS

Le grade cytologique obtenu par EUS-FNA est confirmé à l'histologie sur pièce de résection chirurgicale dans 39/57 cas, reflétant un taux de concordance de 68.4% avec le seuil de 3% entre G1 et G2 (72% avec le seuil de 5%). L'accord entre

les grades cytologiques et histologiques est significatif, à la fois pour les seuils de 3% ($k=0.434$, $p<0.001$) et 5% ($k=0.354$, $p<0.001$). La corrélation entre les valeurs brutes de Ki67-LI est également significative ($r=0.443$, $p=0.001$) et se renforce avec l'augmentation du nombre de cellules comptées ($r=0.574$, $p<0.001$ après exclusion des FNA contenant < 200 cellules ; $r=0.824$, $p<0.001$ pour les comptages > 2000 cellules). La taille tumorale est significativement plus petite en cas de gradations cytologiques et histologiques concordantes (26 vs. 35mm, $p=0.023$, seuil 5%). Trente-huit des 101 patients sont décédés avec un suivi médian de 70.5 mois. La survie globale (OS) médiane de la cohorte est de 235.30 mois. L'analyse de Log Rank ($p<0.001$) a pu identifier une OS significativement différente entre les différents grades tumoraux évalués sur la cytoponction, à la fois en utilisant le seuil de 3% (G1 235.30 mois, G2 68.68 mois et G3 10.95 mois) et de 5% (G1 235.30 mois, G2 36.35 mois et G3 10.95 mois ; HR 3.78 et 12.55). La survie sans progression (PFS) médiane est significativement meilleure (Log Rank $p<0.001$) pour les patients G1 sur FNA que G2 (39.80 mois) et G3 (10.07 mois) (HR vs. G1 : 2.61 et 14.70).

CONCLUSION

Il apparaît que la gradation cytologique des pNETs est mieux corrélée à l'analyse histologique lorsque la taille tumorale est plus petite et le nombre de cellules comptées plus important. Les erreurs de gradations qui persistent sont majoritairement des tumeurs G2 sur pièce opératoire, classées G1 à la FNA en raison de l'hétérogénéité des lésions. Néanmoins, la cytoponction est un outil efficace pour distinguer un groupe de patients de bon pronostic (G1) et un groupe de patient de plus mauvais pronostic (G3), à la fois en termes de survie globale et de survie sans progression. Les patients avec une tumeur neuroendocrine de grade 2 et 3 ont 3.78x et 12.55x plus de risque de décès que les patients G1 et sont 2.6x et 14.7x plus à risque de progression. Nos résultats apportent au clinicien un élément pronostique complémentaire lui permettant d'adapter son choix thérapeutique.

[1] Weynand B., Borbath I., Bernard V., et al. Pancreatic neuroendocrine tumour grading on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: high reproducibility and inter-observer agreement of the Ki-67 labelling index. *Cytopathology* 2014, 25:389-95.

Prognostic relevance of pancreatic neuroendocrine tumors grading on EUS-FNA

BACKGROUND AND OBJECTIVES

Background and objectives : In the WHO 2010 classification, resection specimens of pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) are graded using the Ki67-labeling index (Ki67-LI) (G1 : Ki67-LI < 2% ; G2 : 3-20%, G3 : > 20%). These past few years, endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) has become an important diagnostic tool of pNETs by collecting cytological samples. Although many studies have considered the diagnostic accuracy of EUS-FNA, only few have dealt with grading of pNETs in EUS-FNA. This study is an extension of a previously published paper from our team [1] that assessed prognostic value of Ki67-LI on EUS-FNA in 46 pNETs (of which 33 were surgically resected). The aim of this study is to compare (grades and raw values of) Ki67-LI on cytological analysis (FNA) with the ones obtained on surgical specimens. Analysis regarding influence of tumor size and number of counted cells in FNA grading will secondly be addressed, along with overall survival (OS) and progression free survival (PFS) estimates of all patients based on cytological grade.

METHODS

Between 1996 and 2013, 102 pNETs from 101 patients (57 required surgery) were retrospectively included in this multicentered study. All of them underwent EUS-FNA (22 or 25-gauge needle) at the time of diagnosis. Cytological Ki67-LI was evaluated on FNA material of the 102 tumors (200 cell count). In a subgroup of 29 FNA specimens, more than 2000 cells were counted (14 patients underwent surgery). For patients who underwent surgery, Ki67-LI of resected tumor was assessed (more than 2000 counted cells) and compared with Ki67-LI of the corresponding FNA specimen. All patients were followed-up until June 2016.

RESULTS

Cytological grade was consistent with histological grade in 39/57 cases hence a concordance rate of 68.4% when using a 3% cut-off between G1 and G2 tumors (72% if the cut-off is 5%). Agreement between FNA grade and surgical specimen was significant using a 3% ($k=0.434$, $p<0.001$) or a 5% cut-off ($k=0.354$, $p<0.001$). Concerning Ki67-LI absolute values, correlation remained significant ($r=0.443$, $p=0.001$) and raised when more tumor cells were counted ($r=0.574$, $p<0.001$ when FNA samples with less than 200 cells were excluded; $r=0.824$, $p<0.001$ when including only cases with more than 2000 counted cells). Mean tumor size was significantly smaller when cytological and histological grading was consistent (26 vs. 35mm, $p=0.023$, 5% cut-off). Thirty-eight of 101 patients died during a median follow-up of 70.5 months. The median overall survival (OS) of the entire population is 235.30 months. OS is significantly different between tumor grades based on cytological Ki67-LI (log rank test, $p<0.001$) with a 3% cut-off (G1 235.30 months, G2 68.68 months and G3 10.95 months) and a 5% cut-off (G1 235.30 months, G2 36.35 months and G3 10.95 months; HR vs. G1 : 3.78 and 12.55). The median progression free survival (PFS) is significantly greater (log rank test, $p<0.001$) for patients with a G1 tumor than for those with a G2 (39.80 months) or a G3 (10.07 months) tumor (HR vs. G1 : 2.61 and 14.70).

CONCLUSIONS

The current results indicate that pNETs cytological grading is accurate when tumor size is < 2 cm and more tumor cells are counted on FNA. Discrepancies are seen among G2 tumors that are often considered G1 on FNA material due to tumor heterogeneity. Nevertheless EUS-FNA is a valuable tool to distinguish patients with a good (G1 tumors) or a poor (G3 tumors) prognosis, in terms of both OS and PFS. Patients with G2 and G3 pNET have respectively 3.78 and 12.55 times higher risk of death than G1 patients and are 2.6 and 14.7 times more at risk of disease progression. Our results show that EUS-FNA is helpful to clinicians by providing important prognostic information leading to adequate therapeutic decisions.

- [1] Weynand B., Borbath I., Bernard V., et al. Pancreatic neuroendocrine tumour grading on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: high reproducibility and inter-observer agreement of the Ki-67 labelling index. *Cytopathology* 2014, 25:389-95.

AFFILIATIONS

Services d'Anatomie Pathologique* et de Gastroentérologie**, Statistical Support Unit, Institut Roi Albert II***, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels.

Pathologische Ontleedkunde****, UZ Leuven, Leuven, Belgium

Style de vie des étudiants en Médecine à l'Université catholique de Louvain (UCL)

Maëlle Serrano¹

Promoteurs: Guy Beuken MD, Louis Van Maele MD²

FR

INTRODUCTION

De nombreux travaux ont montré que les études de médecine sont réalisées dans des conditions peu optimales, qui pourraient même être néfastes à la santé des étudiants. Le but de cette étude est donc d'évaluer le style de vie global des étudiants en médecine à l'Université catholique de Louvain (UCL), et de voir si le style de vie des cohortes en début et en fin d'études est différent.

MÉTHODES

Une étude transversale a été effectuée via le questionnaire d'évaluation du style de vie « FANTASTIC ». Ce questionnaire a été proposé aux étudiants de médecine à l'UCL entre la 2^e et la 6^e année sous la forme d'un questionnaire en ligne auto-administré, disponible pendant 15 jours en octobre 2015. Les réponses ont été collectées automatiquement puis étudiées via les programmes Excel et SPSS.

RÉSULTATS

Le score FANTASTIC moyen global obtenu est de 68,78 (sur 100 points), ce qui est considéré comme étant un « bon » style de vie (taux de participation de 57,9% (N=1231)). Il n'y a pas de différence significative entre les hommes et les femmes en fonction du score total, mais une grande divergence a été révélée dans les sous-domaines du style de vie. Il y a une

différence significative de style de vie entre les années de médecine, allant de $67,06 \pm 8,83$ pour la 2^e année à $69,74 \pm 8,63$ pour la 6^e année ($p=0,004$, Effect size = 0,013). Parmi les données démographiques, l'indice de masse corporelle (IMC), le pays d'origine, et la présence d'une pathologie chronique nécessitant une prise quotidienne de médicaments paraissent tous significativement liés au score. L'estimation personnelle de son propre style de vie semble être un bon reflet du style de vie objectivé par le FANTASTIC.

CONCLUSION

D'après cette étude, il apparaît que théoriquement le style de vie des étudiants en médecine est significativement meilleur dans les dernières années d'études que dans les premières, tout en ayant un retentissement faible en réalité. Beaucoup de différences entre les domaines ont aussi été démontrées, confirmant entre autres le lien mis en évidence dans la littérature entre le niveau de stress ressenti par les étudiants de médecine et leur style de vie. La question reste donc de comprendre la raison de la diminution du stress ressenti chez les étudiants à l'UCL, contrairement à l'augmentation généralement constatée. Une ébauche d'explication de ce paradoxe pourrait être la transition entre un programme des études médicales en 7 ans, à un programme en 6 ans dans les cohortes considérées. D'autres explications pourraient être avancées, et de nouvelles recherches devraient être effectuées pour expliquer ce résultat inattendu.

Lifestyle of Medical Students at the catholic University of Louvain (UCL)

BACKGROUND

Many studies have shown that medicine is generally taught in sub-optimal conditions that may have an effect on the health of the students themselves. The aim of this study is therefore to evaluate the global lifestyle of medical students at the Université catholique de Louvain (UCL), and to see whether or not the lifestyles of student cohorts at the beginning and end of their studies are different.

METHODS

A cross-sectional study was carried out using the FANTASTIC Lifestyle Assessment Inventory, or "FANTASTIC". It was given out to UCL medical students between the 2nd and 6th years as an online self-administered questionnaire. It was available during 15 days in October 2015. Responses were automatically compiled and studied via Excel and SPSS programs.

RESULTS

The mean FANTASTIC score obtained was 68.78 (out of 100 points), which is considered as a « good » lifestyle (57.9% participation rate (N=1231)). There was no significant difference between men and women according to the global lifestyle score, yet many differences were encountered when examining individual lifestyle domains. The lifestyle score improves for student cohorts between the beginning and end of their studies,

starting at $67.06 \pm 8.83/100$ for 2nd year students and rising to $69.74 \pm 8.63/100$ for 6th year students ($p=0.004$, Effect size = 0,013). Demographic factors have an impact on the scores observed: a student's body mass index (BMI), their country of origin and the absence of chronic illness needing daily medication were three factors which significantly affected the results. One's personal estimation of one's lifestyle corresponds well with the objective evaluation obtained by the FANTASTIC.

CONCLUSION

According to this study, it appears that theoretically, the lifestyle of medical students is significantly better at the end of their studies than it is at the beginning. However, in reality the observed difference is very small, and may have only limited meaning. That being said, many differences between lifestyle domains were encountered, and the observed link in literature between stress and student's lifestyle was indeed found. The resulting question stays: why the reduced stress levels in UCL students, when other studies show an increase in stress as the years of study go by? A possible explanation to this question could be the transition between a 7 year program to a 6 year one, between the studied medical cohorts. Many other reasons could account for this paradox, and further studies should be carried out to explain these unexpected findings.

AFFILIATIONS

¹ Université catholique de Louvain , B-1200 Bruxelles

² Université catholique de Louvain, Centre académique de médecine générale, B-1200 Bruxelles

Impact de la fluoroscopie robotisée tridimensionnelle intra-opératoire dans l'implantation d'électrodes de stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson

Jean Ruwet¹, Dorota Tassigny¹, Maxime Delavallée¹, Anne Jeanjean², Christian Raftopoulos¹

Promoteur : Pr. Christian Raftopoulos

Co-promoteur : Dr. Maxime Delavallée

FR

INTRODUCTION

L'implantation d'électrodes de stimulation cérébrale profonde au niveau du noyau sous-thalamique est une technique valablement reconnue dans le traitement de la maladie de Parkinson réfractaire aux traitements médicamenteux. Différentes techniques existent et se distinguent notamment par le type d'anesthésie, l'utilisation du *microelectrode recording*, l'acquisition des images post-opératoires, ... Le but de ce travail est d'évaluer une procédure d'implantation d'électrodes DBS sous anesthésie générale avec ciblage du noyau sous-thalamique réalisé par fusion des images RMN pré-opératoires et CT pré-implantatoires et vérification du placement des électrodes par fusion des images Zeego post-implantatoires avec la RMN pré-opératoire.

MÉTHODES ET PATIENTS

À ce jour, 17 patients ont bénéficié de l'opération avec un follow-up d'au moins 6 mois. Cette cohorte comprend 4 femmes et 13 hommes atteints d'une maladie de Parkinson depuis en moyenne 10,5 années (6-15). La moyenne d'âge est de 58,6 ans (41-69). Tous les patients ont bénéficié d'une implantation d'électrodes dans les deux noyaux sous-thalamiques. Chaque patient a subi une évaluation clinique pré-opératoire et à 6 mois post-opératoires.

RÉSULTATS

Le score UPDRS moyen à 6 mois post-opératoires est de 11,8, 8,5 et 5,6 pour les UPDRS II, III et IV respectivement, ce qui représente une réduction de 50,1% pour l'UPDRS II, 79,5% pour l'UPDRS III et 48,9% pour l'UPDRS IV. La dose moyenne de L-dopa post-opératoire est de 635,3mg (180-1800), soit une diminution de 40,4% par rapport aux doses pré-opératoires. La durée de la chirurgie est en moyenne de 240,6 min (185-325). L'irradiation moyenne d'un patient est de 21,5 mGy (5-40,3) lors de l'acquisition des images post-implantatoires via l'Artis Zeego, soit en moyenne 22,5% moins irradiant que si l'acquisition des images avait été faite par un CT. Dans les complications, on note un épisode de confusion post-opératoire transitoire,

une infection de boîtier au staphylocoque doré nécessitant le remplacement de celui-ci et une embolie pulmonaire bilatérale d'évolution favorable. Une électrode a dû être remplacée chez un patient suite à une position suboptimale après le contrôle par imagerie Zeego.

DISCUSSION

En termes d'amélioration de l'état clinique, nos résultats (50,1% pour l'UPDRS II, 79,5% pour l'UPDRS III et 48,9% pour l'UPDRS IV) sont en accord avec ceux retrouvés dans la littérature (12-66% pour l'UPDRS II, 25-69% pour l'UPDRS III et 19-71% pour l'UPDRS IV). De même, la réduction de 40,4% de la dose de L-dopa observée dans notre cohorte est comparable aux chiffres publiés dans la littérature (19-71%). Le gain d'irradiation de 22,5% pourrait encore être plus prononcé si toutes les acquisitions d'images Zeego étaient réalisées en mode *Head Care fusion* permettant une moindre irradiation (réduction de 75%) pour une qualité d'image suffisante. Le temps opératoire est significativement réduit par rapport à notre ancienne procédure (sous anesthésie locale avec évaluation clinique per-opératoire et RMN de contrôle hors de la salle d'opération) durant en moyenne 7h contre 240,6 minutes avec la technique actuelle. L'originalité de la technique réside dans l'absence d'utilisation du MER, le recours à l'anesthésie générale, le ciblage et la vérification de la position des électrodes par fusion d'images à une RMN pré-opératoire et l'acquisition des images post-implantatoires par fluoroscopie directement en salle d'opération.

CONCLUSION

Cette technique présente de nombreux avantages par rapport aux autres méthodes existantes tout en offrant des résultats cliniques similaires, à savoir : une diminution du temps opératoire et donc du risque de complications, une réduction du risque d'hémorragie, une irradiation moindre du patient et un plus grand confort pour le patient et le chirurgien.

Impact of intraoperative robotized 3D fluoroscopy in implantation of deep brain stimulation electrodes for Parkinson's disease

INTRODUCTION

Implantation of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus is a recognized treatment for medically intractable Parkinson's disease. There are several procedures which mainly differ by type of anesthesia, use of microelectrode recording, postoperative images acquisition, etc. This work presents a procedure of DBS lead implantation under general anesthesia with targeting of the subthalamic nucleus based on preoperative MRI fused with stereotactic preoperative CT and verification of lead position based on fused preoperative MRI with postoperative 3D Zeego images.

METHODS AND PATIENTS

So far, 17 patients have received this procedure with a follow-up of at least 6 months. This cohort consists of 4 women and 13 men with an average age of 58.6 years (41-69). The mean duration of the Parkinson's disease was 10.5 years (6-15). Each patient was implanted bilaterally. Each patient went through a preoperative and a 6-months postoperative clinical evaluation.

RESULTS

The mean 6-months postoperative UPDRS score is 11.8, 8.5 and 5.6, respectively for UPDRS II, III and IV. This represents a reduction of 50.1% for UPDRS II, 79.5% for UPDRS III and 48.9% for UPDRS IV. The mean postoperative L-dopa dose is 635.3 mg (180-1800). Compared to preoperative doses, this represents a decrease of 40.4%. The mean surgery time is 240.6 min (185-325). During postoperative Zeego images acquisition, the mean irradiation of each patient is 21,5 mGy (5-40.3). This is 22.5% less irradiating than a CT. Regarding operative complications, we observe one transient episode of confusion, one implanted pulse generator staphylococcus aureus infection that we had to remove and one

bilateral pulmonary embolism. We had to adjust the position of one electrode after a suboptimal position detected on our postoperative Zeego images.

DISCUSSION

Regarding the improvement of clinical status, our results (50.1% for UPDRS II, 79.5% for UPDRS III and 48.9% for UPDRS IV) are comparable with the literature (12-66% for UPDRS II, 25-69% for UPDRS III and 19-71% for UPDRS IV). In our cohort, L-Dopa dose reduction reaches 40.4% and is comparable to figures published in the literature (19-71%). The mean radiation reduction is 22,5% and could have been more important if we had selected the mode *Head Care fusion* for each postoperative Zeego images acquisition. This mode allows a sufficient image quality for a smaller level of irradiation (reduction of 75%). The mean operative time (240.6 min) is significantly reduced compared to the operative time of our previous procedure under local anesthesia with preoperative clinical evaluation of the patient and postoperative MRI outside operative room (about 7 hours). The originality of our procedure stems from the absence of use of MER, implantation under general anesthesia, targeting and verification of lead position by fused images with preoperative MRI and postoperative fluoroscopy images acquisition without leaving operating theater.

CONCLUSION

In comparison with other techniques, our procedure shows the same clinical results and offers: a reduced operative time, a lower risk of hemorrhage, less irradiation and a procedure that is more comfortable for patients than local anesthesia.

AFFILIATIONS

- ¹ Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Département de Neurochirurgie, B-1200 Bruxelles
- ² Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Département de Neurologie, B-1200 Bruxelles

Les travaux d'Arthur Van Gehuchten concernant la neurosyphilis, plus qu'un trésor historique, une œuvre toujours d'actualité ?

Claire Ledouble, Anne Jeanjean, MD, PhD.

Promoteur : Pr. Anne Jeanjean



OBJECTIF

Ce mémoire historique permet au lecteur de redécouvrir la sémiologie de la neurosyphilis du XIX^e et du XX^e siècle et de voir son évolution jusqu'à nos jours. Ce travail aborde également les grandes avancées scientifiques dans le monde de la neurologie durant ces deux siècles. Il met en évidence ces avancées en regardant l'évolution des théories scientifiques concernant la neurosyphilis. Arthur Van Gehuchten (1861-1914), neurologue belge et Professeur de neurologie à l'Université Catholique de Louvain, est une figure marquante de la neurologie au XIX^e siècle. Il nous a laissé de nombreux textes scientifiques et une multitude d'illustrations concernant les pathologies neurologiques, qui sont la base de notre analyse. Son travail concernant la neurosyphilis est riche d'enseignements encore pertinents de nos jours.

CONTEXTE

La syphilis, dont les premières traces écrites trouvées en Europe datent de la fin du XV^e siècle, est une maladie vénérienne très répandue au XIX^e siècle. Aucun traitement efficace n'est connu à l'époque et ses atteintes neurologiques sont donc fréquemment rencontrées. Il faut attendre 1905 pour que Schaudinn et Hoffman identifient enfin l'agent causal de la syphilis : *Le Treponema pallidum pallidum*. Un an plus tard, August Wassermann, Albert Neisser et Carl Bruck développent un test diagnostique : la réaction de Wassermann. Malgré ces avancées majeures et étant donné l'absence de traitement, la neurosyphilis reste un problème significatif pour les neurologues du début du XX^e siècle. Les tableaux cliniques rencontrés sont impressionnants et les descriptions sémiologiques de l'époque sont particulièrement riches. De nos jours, malgré l'introduction de la pénicilline, des cas de neurosyphilis continuent d'apparaître. Cette pathologie et sa clinique étaient bien connues au XIX^e siècle mais semblent être tombées dans l'oubli de nos jours. Actuellement, il existe donc un véritable risque de manquer le diagnostic. Un rappel des signes cliniques de la neurosyphilis ainsi qu'une idée du diagnostic différentiel reste donc utile pour le clinicien.

MÉTHODE

Pour avoir une idée précise des connaissances de l'époque concernant la neurosyphilis, ce mémoire se base sur l'analyse des travaux d'Arthur Van Gehuchten (1861-1914). Ses deux ouvrages de référence '*L'Anatomie du système nerveux de l'homme*' et '*Les Maladies Nerveuses*' ainsi que les cinq articles scientifiques concernant la neurosyphilis qu'il a rédigés sont notre base de travail. Nous avons donc recherché ces documents dans les archives et nous les avons ensuite analysés. De plus, une des richesses des travaux d'Arthur Van Gehuchten est leur illustration. Outre les schémas, Arthur Van Gehuchten n'hésite pas à prendre des photographies de ses patients, de ses dissections ou de ses expériences animales pour faciliter la compréhension du lecteur. Dans un souci didactique, il va jusqu'à filmer ses patients pour permettre à ses étudiants d'avoir une meilleure compréhension des signes sémiologiques. Ces 548 vidéos et plus de 630 photographies, retrouvées sans dossier médical associé, ont été rassemblées à l'Université Catholique de Louvain et constituent un héritage historique inestimable. En se basant sur les descriptions sémiologiques d'Arthur Van Gehuchten, nous avons retrouvé dans ces documents iconographiques 43 séquences cinématographiques et 41 photographies de patients présentant une symptomatologie compatible avec la neurosyphilis. Dans notre mémoire, nous analysons et comparons les descriptions sémiologiques et illustrations d'Arthur Van Gehuchten avec les présentations de la neurosyphilis que l'on rencontre dans la littérature scientifique actuelle. Ceci nous permet de voir jusqu'à quel point le travail de Van Gehuchten reste d'actualité.

CONCLUSION

Les travaux d'Arthur Van Gehuchten nous montrent qu'en plus d'être un scientifique mondialement reconnu, ce scientifique belge est un innovateur. Il nous offre une base de travail riche et précise pour analyser la neurosyphilis et son expression avant l'ère de la pénicilline. Même s'il faut rester critique vis-à-vis des critères diagnostiques de l'époque et garder en tête une série de diagnostics différentiels, les travaux d'Arthur Van Gehuchten nous offrent une description sémiologique 'typique' de la neurosyphilis (et surtout du tabès) qui mérite d'être gardée en tête par tout clinicien.

Arthur Van Gehuchten's work about neurosyphilis, more than an historical treasure, a work still relevant?

OBJECTIVE

The purpose of this historical master thesis is to rediscover the medical semiology of the neurosyphilis during the XIXth and XXth centuries and to see its evolution up to the present day. This work also approaches the great scientific breakthroughs, particularly in neurosciences, made during those two centuries. We can see those advances through the evolution of the scientific theories concerning neurosyphilis. Arthur Van Gehuchten (1861-1914), a Belgian neurologist and a Professor of neurology at the Université Catholique de Louvain (UCL), is an emblematic figure of the Neurology during the XIXth century. He left many documents and illustrations concerning neurological diseases which are the basis of our analysis. His work about the neurosyphilis is rich in useful lessons, still relevant for the present caregivers.

CONTEXT

The syphilis was a widespread venereal disease during the XIXth century. There was no efficient cure and the syphilis often evolved until the neurological stage of the disease. In 1905, Schaudinn and Hoffman identified the causal organism of syphilis : *Treponema Pallidum Pallidum*. One year later, August Wassermann, Albert Neisser and Carl Bruck developed a diagnostic test : the Wassermann reaction. Despite those major steps, no treatment was yet developed and the neurosyphilis was still a significant problem for the neurologists at the beginning of the XXth century. The clinical presentations were impressive and the descriptions of the symptoms were detailed and comprehensive at that time. Nowadays, despite the introduction of the penicillin treatment, new cases of neurosyphilis are still diagnosed. This disease and its clinical presentation were well known during the XIXth century but they seem to have been forgotten nowadays. The right diagnosis could thus be missed! Remembering the clinical signs of the neurosyphilis as well as its differential diagnosis is still useful for the clinician.

METHOD

The main source of this master thesis is the work of Arthur Van Gehuchten. Their analysis offers a precise idea of the knowledge of the time concerning the neurosyphilis. His two masterpieces '*L'anatomie du système nerveux de l'homme*' and '*Les Maladies Nerveuses*' as well as his five scientific articles concerning neurosyphilitic patients represent the basis of our work. These documents were found in the archives and then deeply analyzed. Moreover, one of the riches of Arthur Van Gehuchten's work resides in its illustration. Arthur Van Gehuchten drew diagrams and took photographs of his patients, his dissections and his animal experimentation. He wanted to facilitate the understanding of his work. In order to be more didactic, he filmed his patients to show the clinical examination to his students. Among those films, 548 cinematographic sequences and more than 630 photographs were found without any related medical file. They have been gathered at the UCL. This collection is an inestimable historical heritage. Thanks to the clinical descriptions of Arthur Van Gehuchten, we have found 41 photographs and 43 cinematographic sequences of patients with symptoms corresponding to those of the neurosyphilis among those iconographic documents. In this master thesis, we have analyzed and compared the semiotic descriptions and the illustrations of Arthur Van Gehuchten with neurosyphilitic presentations met in the current scientific literature. So we can see how far Arthur Van Gehuchten's work remains valid till today.

CONCLUSION

Arthur Van Gehuchten was a world-famous scientist. His work is a proof of his pioneer's spirit. He offers us a precise and brilliant base of work to analyze the neurosyphilis and its expression at that time. Even if we have to be critical about the diagnostic criteria from this period and to keep in mind the differential diagnosis, Arthur Van Gehuchten's work offers us a semiotic description of 'typical' neurosyphilis (and mostly tabes) that should be known by every clinician.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, département de Neurologie, B-1200 Bruxelles

Syndrome de Guillain-Barré : étude rétrospective des patients admis aux Cliniques universitaires Saint-Luc entre 1978 and 2013

Nikola Tomagová., MD; Peter Van den Bergh, MD, PhD

Promoteur : Pr. Peter Van den Bergh

FR

Le syndrome de Guillain-Barré (GBS) et ses variantes cliniques (GBS paraparétique, syndrome de Miller Fisher, parésie bifaciale avec paresthésies) représentent aujourd'hui des affections neurologiques bien connues par les professionnels de la santé. La prise en charge de ces maladies s'est considérablement améliorée au cours des dernières années. Les échelles pronostiques ont été élaborées afin de prédire l'évolution clinique, respiratoire en particulier. Dans cette étude rétrospective nous décrivons les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, nosologiques et pronostiques du GBS et de ses sous-types cliniques dans une cohorte de 162 patients admis aux Cliniques universitaires Saint-Luc entre 1978 et 2013.

L'âge médian du GBS (typique et paraparétique confondus) dans notre étude est de 51 ans. La distribution d'âge montre deux tranches d'âge avec une incidence élevée de GBS typique: le premier pic d'incidence a été détecté entre 30 et 35 ans, le deuxième entre 55 et 75 ans. Le rapport homme:femme était de 1,3:1. La plupart des cas de GBS et de ses variantes cliniques s'est manifestée en hiver, mais la variation saisonnière n'a pas été statistiquement démontrée. Plus de la moitié des patients (53,7%) rapportent avoir souffert d'une infection endéans les 30 jours avant le début de la maladie. Les infections respiratoires ont été les antécédents infectieux les plus fréquents, suivies, en deuxième place, par les infections gastro-intestinales. Des paresthésies avant même le début de la faiblesse ont été

décrites par 56,3% des patients souffrant du GBS typique. La notion de douleur avant le début de la faiblesse a été rapportée par 37% des patients et était associée principalement au GBS typique. Le dysfonctionnement des nerfs crâniens peut survenir dans le cadre de GBS. Dans notre étude 43% des patients en ont souffert, le nerf facial étant le plus fréquemment affecté.

La totalité des patients inclus dans notre étude ont atteint le nadir endéans les 4 semaines après le début de la faiblesse. Seize cas de dysautonomie ont été détectés et un lien a été démontré entre le dysfonctionnement du système autonome et une admission aux soins intensifs. Le GBS a été associé à la présence d'anticorps anti-GM1, tandis que le sérum des patients souffrant du syndrome de Miller Fisher contenait principalement les anticorps anti-GQ1b. Les facteurs suivants ont été associés à un besoin de ventilation mécanique : MRC sum score bas et GBS-Disability Score élevé au moment de l'admission à l'hôpital, progression rapide de la maladie, déficience des nerfs crâniens, aréflexie et dysautonomie. Des fluctuations cliniques liées au traitement ("treatment-related fluctuations", TRF) ont été détectées chez 4% des patients traités par immunoglobulines intraveineuses et ont été considérées comme faisant partie de l'évolution monophasique.

Notre étude propose un résumé des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques du syndrome de Guillain-Barré et de ses sous-types.

Guillain-Barré syndrome : a retrospective study of patients admitted to the University hospitals St-Luc between 1978 and 2013

Guillain-Barré syndrome (GBS) and its clinical variants (paraparetic variant, Miller Fisher syndrome, bifacial weakness with paresthesias) are rather well-known medical afflictions nowadays. Disease management has become more efficient in recent years, and creation of several clinical scales helps to predict patients' clinical and especially respiratory outcomes. In the present retrospective study we describe the basic epidemiological, clinical, nosological and some of the prognostic features of GBS and its clinical subtypes in a study cohort of 162 patients admitted to University hospital Saint-Luc between 1978 and 2013. The majority of analyses were performed both in the overall cohort and in separate clinical subgroups.

The median age of GBS patients (typical and pararetic confounded) was 51 years. A bimodal age distribution has been observed in our study: a peak incidence was observed between ages 30-35 and another one was detected between ages 55-75. Male:female ratio in our cohort was 1,3:1. Most of the cases of GBS and its variants occurred during the winter, but no statistically significant seasonal variation was detected. More than a half (53,7%) of the patients reported having suffered from an infection within 30 days before onset of disease. The most frequent preceding infectious event in this study was respiratory infection, followed by gastrointestinal infection in

the second place. Paresthesias before onset of weakness were rather frequent with 56,3% of typical GBS patients describing this symptom. Pain before onset of weakness was reported by 37% of patients and was associated mainly with typical GBS. Cranial nerve dysfunction might be one of the symptoms of GBS. In our study, 43% of patients developed such a dysfunction, the facial nerve being most commonly affected. All patients included in this study reached their nadir within 4 weeks after onset of weakness. The median time interval between onset and nadir was 7 days. Sixteen cases of dysautonomia were detected in our study and autonomic dysfunction was associated with intensive care unit admission. GBS was strongly associated with anti-GM1 antibodies, whereas serum of Miller Fisher syndrome patients contained mainly anti-GQ1b antibodies. Low MRC sum scores and high GBS disability scores at hospital admission, rapid disease progression, cranial nerve deficiency, areflexia and dysautonomia were all associated with the need for mechanical ventilation. Treatment-related fluctuations (TRF) concerned 4% of patients treated by intravenous immunoglobulins (IVIg) and were considered as a monophasic course of disease.

This retrospective study reviews a large variety of epidemiological, clinical and prognostic features of GBS and its clinical variants.

AFFILIATIONS

Centre de Référence Neuromusculaire, Service de Neurologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles

Le décodage facial dans la schizophrénie dépend des déficiences du traitement visuel de base

Jan-Baptist Belge^a, Pierre Maurage^b, Camille Manginckx^b, Dominique Leleux^c, Benoit Delatte^d, Eric Constant^a

Promoteur: Pr. Eric Constant

Co-promoteur: Pr. Pierre Maurage

FR

Que la schizophrénie soit caractérisée par un déficit important dans le décodage des expressions faciales émotionnelles (EFE) est bien connu. Néanmoins, il n'est pas encore clair si ce déficit est spécifique pour la reconnaissance des émotions ou causé par une déficience plus générale dans le traitement visuel ou faciale. Cette étude a été conçue pour clarifier cette question.

Trente-deux sujets souffrant de schizophrénie comparés à 32 sujets contrôlés sains, ont exécuté plusieurs tâches, évaluant la reconnaissance des deux aspects faciaux : les aspects variables à l'aide de tâches d'orientation et de tâches de reconnaissance émotionnelle ; et les aspects invariables des caractéristiques faciales à l'aide de tâches de reconnaissance d'âge et du genre. La vitesse de traitement et les performances ont été enregistrées.

Les patients souffrant de schizophrénie ont présenté un déficit de performance et de vitesse de traitement dans la perception des aspects faciaux variables et invariables, sans aucun déficit spécifique pour le décodage émotionnel.

Nos résultats démontrent un déficit généralisé de la reconnaissance faciale dans la schizophrénie. Il semble que le déficit de décodage des expressions faciales émotionnelles (EFE) n'est pas un déficit spécifique, mais est par contre, au moins en partie, lié à un déficit perceptuel généralisé dans le traitement perceptuel à un niveau inférieur, qui se passe avant l'étape de traitement de décodage émotionnel et qui sous-tend des dysfonctions cognitives plus complexes. Cela peut avoir des implications pour des recherches futures et des situations cliniques.

MOTS CLÉS

Schizophrénie, émotion, cognition, reconnaissance faciale

Publié dans la revue *Psychiatry Research* 255 (2017) 167–172

Facial decoding in schizophrenia is underpinned by basic visual processing impairments

Schizophrenia is associated with a strong deficit in the decoding of emotional facial expression (EFE). Nevertheless, it is still unclear whether this deficit is specific for emotions or due to a more general impairment in visual or facial processing. This study was designed to clarify this issue.

Thirty-two patients suffering from schizophrenia and 32 matched healthy control subjects performed several tasks evaluating the recognition of both changeable (i.e. eyes orientation and emotions) and stable (i.e. gender, age) facial characteristics. Accuracy and reaction times were recorded.

Schizophrenic patients presented a deficit of performance and reaction times in the perception of both invariant and changeable aspects of faces, without any specific deficit for emotional decoding.

Our results demonstrate a generalized face recognition deficit in schizophrenic patients, probably caused by a perceptual deficit in basic visual processing. It seems that the deficit in the decoding of emotional facial expression (EFE) is not a specific deficit of emotion processing, but is conversely at least partly related to a generalized perceptual deficit in lower-level perceptual processing, which occurs before the stage of emotion processing, and underlie more complex cognitive dysfunctions. This may have implications for further research and clinical situations.

KEY WORDS

Schizophrenia, faces, emotion, cognition, face recognition

Published in Psychiatry Research 255 (2017) 167–172

AFFILIATIONS

- ^a Département de Psychiatrie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Institute of Neuroscience (IoNS), Université catholique de Louvain, Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles, Belgique
- ^b Laboratoire de Psychopathologie Expérimentale, Institut de recherches en sciences psychologiques, Université catholique de Louvain, Place C. Mercier 10, B-1348, Louvain-la-Neuve, Belgique.
- ^c Cliniques Sanatia, Rue du Moulin 27, B-1210 Bruxelles, Belgique
- ^d Hôpital Psychiatrique du Beau Vallon, Rue de Bricgnot 205, B-5002 Namur, Belgique



Xarelto[®]

rivaroxaban

31^{ème} REMISE DES BOURSES DE LA FONDATION SAINT-LUC : LES ESPOIRS DE DEMAIN

Depuis sa création il y a 31 ans, la Fondation Saint-Luc a permis à près de 350 boursiers de se former en Belgique et à l'étranger, dans les meilleures institutions de soins. De retour aux Cliniques universitaires Saint-Luc, ils transmettent leur savoir-faire aux membres de leur service pour des soins toujours plus à la pointe. Les retombées de ces expériences en termes de pratique clinique, d'enseignement et de recherche sont bien réelles. Des expertises et des transferts de connaissance rendus possibles grâce à la seule générosité des mécènes de la Fondation Saint-Luc.

Le mardi 23 mai dernier, 27 lauréats de la Fondation Saint-Luc, membres du personnel de Saint-Luc, ont été mis à l'honneur à l'occasion de la 31^{ème} Cérémonie de remise des bourses de la Fondation Saint-Luc.

MANDATS DE RECHERCHE

Les mandats de recherche sont octroyés à des cliniciens afin qu'ils se consacrent à de nouveaux projets. Ces projets de recherche représentent un investissement à plus long terme et permettront de maintenir l'excellence et l'innovation aux Cliniques universitaires Saint-Luc. Ces mandats donnent aussi l'opportunité aux plus jeunes de se lancer dans la recherche et de progresser suffisamment afin d'être ensuite repérés par de grands fonds scientifiques comme le FNRS.

Dr. Pamela Baldin du Service d'anatomie pathologique

« *Étude de l'hétérogénéité des tumeurs du foie, des voies biliaires et du pancréas* »

Dr. Tom Darius du Service de chirurgie et transplantation abdominale

« *Quelle évolution pour la préservation d'un rein en vue d'une transplantation ?* »

Dr. Laura Houard du Service de pathologies cardiovasculaires

« *Le rôle du ventricule droit chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ou une cardiopathie congénitale* »

Dr. Pauline Montigny et Service de rhumatologie

« *Mieux comprendre la néphrite lupique* »

Dr. Laura Orioli du Service d'endocrinologie et de nutrition

« *Vers une meilleure compréhension des mécanismes responsables de la rémission du diabète sucré de type 2 induite par la chirurgie bariatrique* »

Dr. Clément Triaille du Département de pédiatrie

« *Pour une meilleure compréhension d'une forme particulièrement difficile à traiter d'arthrite chez l'enfant* »

Dr. Maxime Valet du Service de médecine physique et réadaptation

« *Des exercices physiques à distance pour les patients atteints de sclérose en plaques* »

Dr. Cédric van Marcke de Lummen du Service d'oncologie médicale

« *Vers une meilleure compréhension des origines du cancer du sein héréditaire* »



Lauréats 2017-2018 soutenu

Aude Vaandering, Technologue en imagerie médicale - Service de radiothérapie oncologique
 « L'amélioration continue en radiothérapie, par la quête d'indicateurs de qualité communs à tous les services belges »

Dr. Christophe Vô du Service de cardiologie pédiatrique
 « Pour une meilleure analyse des données de l'IRM en cardiologie pédiatrique »

BOURSES DE PERFECTIONNEMENT

Les bourses permettent notamment aux médecins spécialistes des Cliniques universitaires Saint-Luc de se spécialiser dans les meilleurs centres mondiaux et ceci dans toutes les spécialités médicales. Cette expérience à l'étranger leur sera bénéfique tout au long de leur carrière clinique grâce, notamment, au réseau qu'ils auront pu se créer et qu'ils pourront solliciter aussi souvent que nécessaire.

Dr. Frank Aboubakar Nana du Service de pneumologie
 « Un espoir thérapeutique dans le cancer bronchique à petites cellules »

Dr. Julien De Greef du Service de médecine interne
 « Mieux combattre les infections opportunistes en hématologie »

Dr. Frédéric Maes du Service de cardiologie
 « La cardiologie interventionnelle ou quand le métier me tient à coeur... »

Dr. Aurore Pire de l'Unité de chirurgie et transplantation pédiatriques
 « Une chirurgienne pédiatrique au service des enfants atteints de cancer ou insuffisants intestinaux »

Dr. Arnaud Potié du Service d'anesthésiologie
 « Spécificités de la prise en charge anesthésique des patients opérés de la tête et du cou »



s par la Fondation Saint-Luc

BOURSES « HUMANISATION »

Claire Detienne, Infirmière - Service de radiothérapie oncologique
« Création d'une consultation infirmière dans le Service de radiothérapie »

Aude Gilquin, Infirmière - Coordinatrice de soins en oncologie
« Mise en place d'une consultation de sexologie pour les patients atteints d'un cancer du sein et création d'un feuillet informatif »

Nathalie Lacroix, Infirmière ressource pour la problématique alcoolique
« Pour une meilleure prise en charge des personnes confrontées à des troubles liés à l'alcool »

Eva Turconi, Neuropsychologue - Service de neurologie
« Création d'un programme d'aide et de soutien aux aidants de patients présentant une pathologie neurodégénérative »

BOURSE « PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ »

Stéphanie Paul, Kinésithérapeute - Service d'orthopédie et de médecine physique
« Soigner les scolioses : agir vite et bien pour préserver l'avenir des patients »

Créés en mémoire d'un proche disparu ou pour soutenir le développement d'un domaine déterminé, ces soutiens sont primordiaux pour les Cliniques universitaires Saint-Luc. Ils permettent de financer de nombreux projets.

SOUTIENS NOMINATIFS

PRIX DE LA BANQUE TRANSATLANTIQUE BELGIUM

Dr. Jérôme Duisit du Service de chirurgie plastique et réparatrice

« *Immersion clinique aux deux visages : transplantation faciale et ingénierie tissulaire* »

BOURSE « ORDRE DE MALTE-OEUVRE DU CALVAIRE »

Justine Migeotte, Infirmière - Service de pathologies cardiovasculaires intensives

« *Formation d'une équipe de soins intensifs cardiovasculaires (CVI2) à l'accompagnement des personnes en fin de vie* »

BOURSE « PROFESSEUR ADRIENNE GOMMERS »

Marie Foucart & Claire Dosin, Kinésithérapeute & Ergothérapeute - Service de médecine physique et réadaptation

« *Pour un programme de rééducation intensive du membre supérieur après un AVC* »

FONDS « PR. JEAN-JACQUES HAXHE »

Christine Legay, Infirmière - Cadre Infirmier Prévention des Infections Associées aux Soins

« *Capsules visuelles de bonnes pratiques en matière de prévention des infections associées aux soins* »

FONDS « MICHELINE STERCK », GÉRÉ PAR LA FONDATION ROI BAUDOUIN

Pr. Sandra Schmitz du Service d'oto-rhino-laryngologie

« *Comment optimiser la prise en charge des cancers de la tête et du cou ?* »

BOURSE « ISN/PARNASSE-ISEI »*

Natacha Van Gossum, Sage-femme - Bloc d'accouchement

« *Création de supports éducatifs en vue d'optimiser le retour précoce à domicile après l'accouchement* »

* En cofinancement avec la Fondation Saint-Luc



Depuis 1986, la Fondation Saint-Luc est le premier mécène privé des Cliniques universitaires Saint-Luc.



SOUTENEZ LA FONDATION SAINT-LUC

Chaque euro compte pour aider les Cliniques universitaires Saint-Luc à offrir le meilleur des soins ! Grâce à votre soutien, les équipes de Saint-Luc pourront offrir des soins toujours plus performants, novateurs et hautement qualitatifs, dans un environnement qui place l'humain au cœur des soins.

3 RAISONS DE SOUTENIR LA FONDATION SAINT-LUC

- ✓ Vous soutenez la **recherche médicale** aux Cliniques universitaires Saint-Luc.
- ✓ Vous participez au développement de **nouveaux moyens diagnostiques** et de **nouvelles stratégies thérapeutiques**.
- ✓ Vous contribuez à la **formation des équipes soignantes et paramédicales**.



3 FAÇONS DE SOUTENIR LA FONDATION SAINT-LUC

- ✓ Je fais un **don** via mon organisme financier, je peux prévoir un ordre permanent.
- ✓ Je donne pour une **occasion particulière** (mariage, anniversaire, décès, etc.).
- ✓ J'effectue un **don par testament** au profit de la Fondation Saint-Luc.



VOTRE GESTE FERA LA DIFFÉRENCE !

Faites un don au profit de la Fondation Saint-Luc et offrez aux patients des soins innovants et toujours plus humains !

Compte bancaire : BE41 1910 3677 7110

BIC : CREGBEBB

Communication : Remise des bourses

www.fondationsaintluc.be



FONDATION SAINT-LUC
Cliniques universitaires SAINT-LUC | UCL Bruxelles

Les dons de 40 euros et plus sont déductibles fiscalement.

DIRECTIVES AUX AUTEURS

Français

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans

Rédacteur en chef
de la revue Louvain Médical

Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles.

Tél. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Ils seront transmis par e-mail à
isabelle.istasse@uclouvain.be

Les titres français et anglais seront accompagnés de **mots-clefs et « key words »** et sera suivi du **prénom et du nom du ou des auteurs**. On mentionnera le service ou le laboratoire auquel il(s) est (sont) attaché(s) ainsi que la date de réception et d'acceptation de l'article.

Le texte sera dactylographié sans mise en page particulière, en interligne **1.5**, paginé et soumis par e-mail.

- Il sera accompagné d'un **résumé circonstancié de 100 mots maximum** et d'un abstract **anglais** scientifique et 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.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre **de manière courte et télégraphique** (petit encadré) à deux questions :
 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?
- Il contiendra (en fin de texte) un encart de « **Recommandations pratiques** » (3,4 lignes).

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*, et envoyées par e-mail.

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

Les **références bibliographiques (maximum 15 pour un case report; 20 pour un article original)** seront numérotées **par ordre d'apparition** dans le texte.

Les articles seront cités selon les règles de l'*Index Medicus*. On ne citera 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.

Les éventuels **conflits d'intérêt** doivent être signalés en fin de texte.

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.

25^{ÈME} JOURNÉE DE CARDIOLOGIE POUR LE MÉDECIN GÉNÉRALISTE UCL, BRUXELLES

SAMEDI 7 OCTOBRE 2017

Lieu : Cliniques Universitaires Saint-Luc
Auditoire Lacroix

THÈME :

25^{ème} journée de cardiologie pour le médecin généraliste :

25.000^{ème} angioplastie coronaire aux Cliniques Universitaires Saint-Luc

UNE DEMANDE D'ACCRÉDITATION A ÉTÉ INTRODUITE POUR CES SESSIONS

Renseignements : 02/529.43.74
ou angela.dasilva@servier.com

en collaboration avec

