

# LE CAS CLINIQUE DU MOIS

## Embolie pulmonaire compliquée d'un œdème laryngé angioneurotique

R. LOPEZ (1), B. CUPPENS (1), S. ROBINET (2), A. ANCIEN (2), V. D'ORIO (3), A. GHUYSEN (4), P. LANCELLOTTI (5)

**RÉSUMÉ :** L'œdème angioneurotique (OAN) est une entité rare, dont les conséquences peuvent pourtant être parfois désastreuses. Nous présentons le cas d'un patient atteint d'une embolie pulmonaire grave ayant présenté un œdème angioneurotique oro-pharyngé dans le décours du traitement fibrinolytique et de son relais par héparinothérapie.

A la lumière de cette présentation originale, nous proposons de discuter les éléments actuels concernant la physiopathologie de cette maladie et les facteurs favorisant le développement de cette maladie.

**MOTS-CLÉS :** *Oedème angioneurotique médicamenteux - Embolie pulmonaire - Angio-œdème*

PULMONARY EMBOLISM COMPLICATED BY ANGIONEUROTIC EDEMA

**SUMMARY :** Although angioneurotic oedema (AE) is a rare entity, it sometimes leads to devastating consequences. We report the case of an oro-pharyngeal angioneurotic attack following the initiation of a fibrinolysis therapy by alteplase and relay by heparin in a patient with severe acute pulmonary embolism. In view of this original case, we propose to highlight the most recent elements concerning the physiopathology of this disease.

**KEYWORDS :** *Drug-induced angioneurotic oedema - Pulmonary embolism - Angioedema*

### CAS CLINIQUE

### INTRODUCTION

Contrairement à la réaction anaphylactique, où l'œdème résulte de l'activation des mastocytes et la libération secondaire d'histamine, l'œdème angioneurotique (OAN) fait intervenir un mécanisme physiopathologique sensiblement différent. Dans des conditions de stress vasculaire, le facteur XII est activé, ce qui permet la conversion de la pré-kallikréine en kallikréine, molécule provoquant à son tour la transformation du kininogène en bradykinine (Figure 1). La bradykinine ainsi produite provoque alors une vasodilatation et une majoration de la perméabilité tissulaire menant à l'œdème. Pareille cascade biochimique explique pourquoi ce type d'œdème s'avère peu sensible à la corticothérapie et aux anti-histaminiques le plus souvent prescrits pour le traitement des angio-œdèmes d'origine allergique, avec lesquels il convient de ne pas le confondre. Cette confusion, rendue possible par certaines similitudes, impose une meilleure connaissance de cette entité pathologique, en particulier pour les praticiens confrontés à la prise en charge de ces patients aux urgences. Nous saisissons l'opportunité de la présentation d'un cas d'OAN pour en revoir les éléments-clés.

Nous rapportons le cas d'un patient de 78 ans sans antécédent particulier hormis une hypertension artérielle traitée par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) (ramipril) et inhibiteur calcique (lécarbidipine). Suite à la survenue d'une syncope à domicile, le centre 112 était contacté et, d'emblée, un soutien médicalisé était dépêché au domicile du malade. A l'arrivée sur Service Mobile d'Urgence et de Réanimation, le patient était conscient mais polypnéique. Le relevé de ses constantes vitales indiquait une hypotension artérielle mesurée à 70/50 mmHg, accompagnée d'une tachycardie sinusale à 135/minutes et une saturation artérielle pulsée à 85 %. L'examen clinique était sans particularité, hormis un hématome frontal provoqué par la chute et le malade ne rapportait pas de plainte douloureuse.

Dès l'admission aux urgences, une échographie transthoracique limitée était réalisée au chevet du malade afin d'évaluer l'étiologie exacte de l'état de choc observé, selon le protocole RUSH (1). Cet examen objectivait ainsi un état de choc obstructif avec présence d'une dilatation ventriculaire droite associée à une hypertension artérielle pulmonaire, une mobilisation paradoxale du septum et une dilatation de la veine cave inférieure, qui était incompressible. L'ensemble de ces éléments caractérise un tableau de cœur pulmonaire droit aigu. Selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie, la présence de ces signes échographiques chez un malade sans antécédents notables permettait alors d'affirmer que la cause de cet état de choc était une maladie thromboembolique veineuse. En conséquence, devant l'instabilité hémodynamique signifi-

(1) Assistante, (3) Professeur Ordinaire, Université de Liège, Chef de service, (4) Professeur, Université de Liège, Chef de service associé, Service des Urgences, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(2) Chef de Clinique, Service de Soins intensifs Cardiologiques, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(5) Professeur d'Imagerie fonctionnelle en Echocardiographie. GIGA Cardiovascular Sciences, Heart Valve Clinic. Université de Liège. Responsable du Service des Soins intensifs cardiologiques, Service de Cardiologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

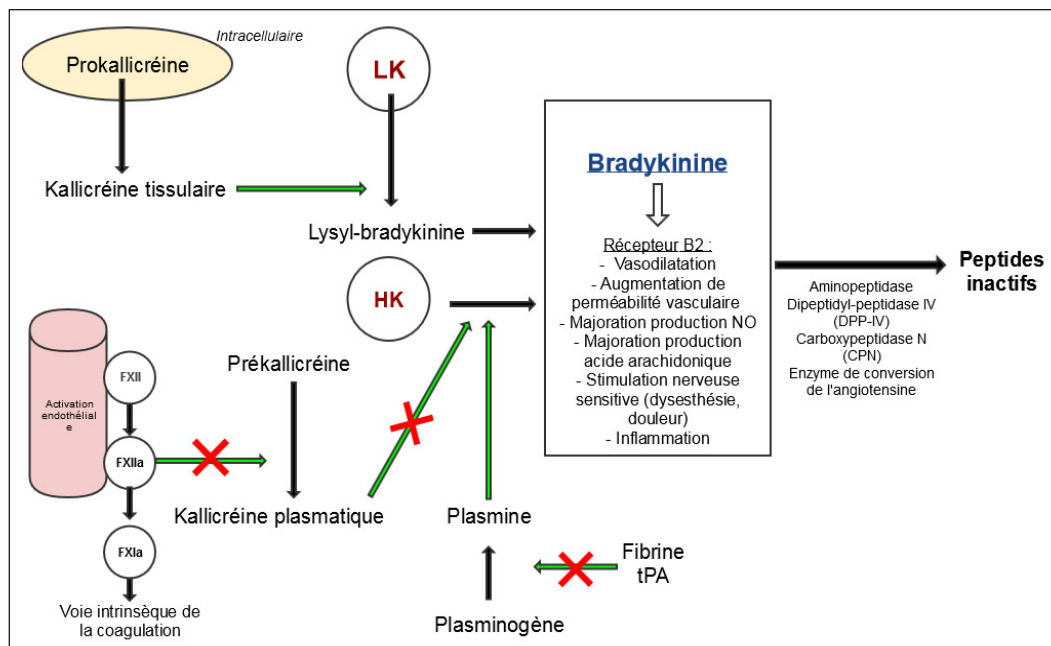
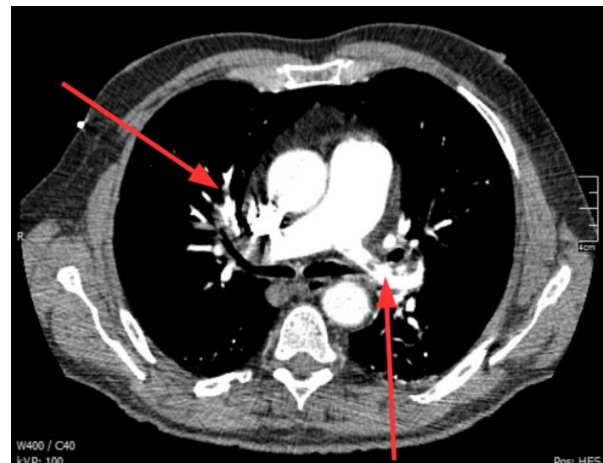
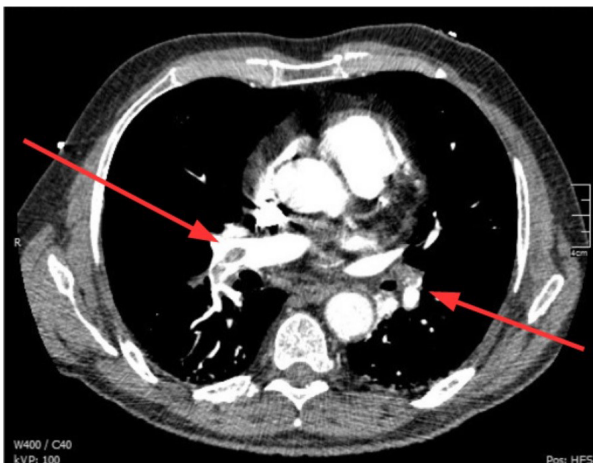


Figure 1. Voies de formation de la bradykinine.

LK = Low molecular weight Kininogen. HK = High molecular weight Kininogen. tPA = tissue Plasminogen Activator



Figures 2a et b. Angioscanner thoracique confirmant la présence d'une embolie pulmonaire aiguë massive touchant l'artère pulmonaire droite et les héli-champs vasculaires pulmonaires

tive observée, un traitement fibrinolytique était initié immédiatement, permettant une stabilisation des paramètres hémodynamiques assez rapidement. L'angioscanner thoracique, réalisé secondairement, permettait de confirmer la présence d'une embolie pulmonaire aiguë massive entreprenant l'artère pulmonaire droite proximale droite, mais également, plus distalement, l'ensemble des héli-champs vasculaires pulmonaires (Figures 2a et 2b).

Lors du transfert aux soins intensifs pour surveillance, une anti-coagulation directe par héparine non fractionnée (HNF) était débutée sans complication initiale. Quelques heures plus tard, toutefois, le patient décrivait l'appa-

rition d'une gêne pharyngée avec dysphagie. Malgré l'administration de corticoïdes inhalés, une dyspnée inspiratoire brutale apparaissait, avec allongement du temps inspiratoire, tirage et cornage, caractéristique d'une obstruction haute. On notait, par contre, l'absence de déstabilisation hémodynamique. Malgré l'instauration d'une thérapie à base d'adrénaline à la dose de 0,1 mg et de méthylprednisolone (1 mg/kg) en bolus intraveineux, une intubation oro-trachéale s'avérait rapidement nécessaire devant l'inefficacité des traitements pharmacologiques. Ce geste était rendu difficile par la présence d'un important œdème oro-pharyngé visualisé lors de la laryngoscopie directe.

Compte tenu d'une suspicion d'anaphylaxie, le traitement par héparine était suspendu et l'anti-coagulation était assurée par administration de fondaparinux en sous-cutané. Le lendemain de l'épisode, l'héparine non fractionnée était toutefois réinstaurée, le diagnostic d'anaphylaxie ayant fait place à celui, plus probable à ce stade, d'œdème angio-neurotique médicamenteux favorisé par l'IEC, la fibrinolyse et le traumatisme. Au plan biologique, le dosage du taux d'inhibiteur de C1 estérase s'élevait à 101 % (normes 70 – 130 %), le facteur XII était également dans des valeurs normales à 71 % (normes 50–150 %) tandis que le C4 était légèrement majoré à 0,488 g/l (normes 0,100 – 0,400 g/l).

Le patient, toujours traité par l'héparine non fractionnée, évoluait alors tout à fait favorablement sur le plan respiratoire et était extubé après 48 heures de ventilation mécanique. Malheureusement, une récurrence de dyspnée haute sur un nouvel œdème laryngé était constatée 30 heures après l'extubation, justifiant une nouvelle intubation oro-pharyngée, beaucoup plus compliquée vu les difficultés anatomiques rencontrées et la tuméfaction laryngée significativement majorée. Ce geste devait d'ailleurs se compliquer du développement d'un volumineux hématome cervical, drainé chirurgicalement. L'évolution ultérieure du patient était tout à fait favorable cette fois.

## DISCUSSION

Entre les premières descriptions par Hippocrate de zones enflées regroupées sous le terme générique d'œdème (oidein) et la première évocation de l'angio-œdème en tant qu'entité médicale spécifique, il faudra attendre quelques siècles et les travaux de Quincke en 1882. Dès 1888, Sir W. Osler fournissait le rapport très précis d'une forme héréditaire de cette maladie. Par contre, 75 années devaient s'écouler encore avant qu'un groupe de chercheurs ne décrive la découverte, au début des années 60, d'un inhibiteur naturel du premier facteur du complément (C1), appelé alors inhibiteur C1 estérase (C1-INH). Ceci ouvrait la voie à l'exploration du rôle central joué par cet inhibiteur dans la physiopathologie des angio-œdèmes et à la parution, 50 années plus tard, des premières études évoquant l'efficacité et la fiabilité de nouvelles thérapies, il y a de cela une dizaine d'années seulement (2).

La connaissance des angio-œdèmes doit beaucoup aux travaux de N. Landerman, décrivant, au début des années 60, les signes, les symptômes et les diagnostics différentiels à évoquer sur la base d'une cohorte de patients du Walter Reed Army Hospital de Washington (3). Il proposait ainsi de différencier les angio-œdèmes allergiques des formes non allergiques et les angio-œdèmes héréditaires des formes acquises. Il opposait ainsi les éléments caractéristiques de 358 cas d'angio-œdèmes héréditaires aux formes allergiques publiés à ce moment dans la littérature. En effet, ces dernières survenaient, le plus souvent sans prodromes, suite à une exposition aux allergènes, répondaient au traitement, notamment par antihistaminiques, et régressaient la plupart du temps rapidement. Par contre 92 (25,7 %) patients de sa cohorte décédaient d'œdème laryngé.

En étudiant le profil plasmatique d'un groupe de patients atteints d'OAN héréditaire en 1965, Rosen et ses collaborateurs observèrent que, chez certains d'entre eux, le taux de C1-INH était normal, voire augmenté, mais fonctionnellement inactif, définissant une nouvelle sous-entité des OAN héréditaires, appelée de type II, due à des mutations structurelles (4). A ce stade, si la plupart des auteurs s'accordaient à réfuter l'histamine comme médiateur de ces états, c'est à A. Kaplan que l'on doit la démonstration du rôle des kinines plasmatiques dans l'accroissement de perméabilité vasculaire liée aux OAN (5).

Le premier rapport d'une forme acquise de la maladie date de 1972 avec la description d'épisodes paroxystiques d'angio-œdème chez un patient atteint d'une maladie lymphoproliférative (6). Ensuite, divers rapports identifiaient d'autres formes d'OAN acquises : auto-immune, par la présence d'auto-anticorps anti-C1 inhibiteur et résultant dans une forme clivée, non fonctionnelle du C1-INH (OAN acquis type 2) ou médicamenteux, secondairement au traitement par inhibiteurs de l'IEC empêchant l'activateur de l'angiotensine I par l'angiotensine convertase et blocage de la dégradation des kinines.

Au début des années 2000 enfin, une nouvelle formation OAN héréditaire (type III) était décrite chez des patients (essentiellement des femmes) dont le profil biologique était caractérisé par un taux et une fonctionnalité normaux de C1-INH et de C4 et chez lesquels une surproduction de bradykinine était postulée. D'autres

travaux ont identifié l'existence de mutation du gène du facteur XII ou encore l'implication potentielle des œstrogènes.

Bien que le mécanisme biochimique intime impliqué dans cette dernière entité demeure discuté, une observation récente (7) rapporte des taux anormaux d'activateur tissulaire du plasminogène chez ces patientes, ces auteurs faisant un lien entre fibrinolyse excessive et production excessive de bradykinines oestrogéno-dépendante dans ces cas.

On reconnaît ainsi, actuellement, trois classes principales d'OAN, héréditaire, acquise et médicamenteuse, elles-mêmes composées de plusieurs sous-classes (Tableau I).

En pratique, au plan épidémiologique, l'angio-oedème héréditaire reste une maladie rare dont la prévalence varie de 1/50.000 à 1/100.000 dans le monde. Il en est de même de la plupart des formes acquises qui résultent de la formation d'auto-anticorps dirigés contre l'inhibiteur du C1 estérase et surviennent, le plus souvent, dans des contextes de syndromes lymphoprolifératifs ou d'hémopathies malignes.

Les formes associées à des médicaments sont, ainsi, les plus fréquentes. Elles sont ainsi rapportées pour 0,2 à 0,7 % des patients traités par IEC (8). L'OAN peut également être associé aux gliptines (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou DPP-4 utilisés comme antidiabétiques oraux) (9) ainsi qu'à certains immunosuppresseurs inhibiteurs de m-TOR (sirolimus et évérolimus) (10). Les agents fibrinolytiques sont également des causes favorisantes.

Le développement d'un oedème angio-neurotique, après thrombolyse par le «tissu Plasminogen Activator» (tPA), est un effet secondaire connu de ce type de traitement. Sa fréquence de survenue peut aller jusqu'à 5 % des cas, selon les séries, chez les patients traités par IEC (11,12). En effet, le plasminogène, une protéase sérique activée par la plasmine, permet la dégradation de la fibrine et la dissolution de caillots formés. En outre, l'action de la

kallikréine est favorisée par la plasmine, expliquant l'activation de cette voie après injection de facteur recombinant du plasminogène telle l'altéplase utilisée ici. De plus, les IEC, en diminuant la dégradation des kinines, favorisent l'activation de cette cascade. Ainsi, dans le cas que nous rapportons, l'étiologie retenue est celle d'un OAN médicamenteux secondaire à l'utilisation de cet agent fibrinolytique chez un patient traité par IEC. Enfin, l'héparine utilisée pourrait être incriminée à titre secondaire ; en effet, une récente étude a démontré le rôle d'activation du facteur XII de l'héparine, menant ainsi à la synthèse de bradykinine (13).

Pareille complication reste rare, bien sûr. Ainsi, l'incidence de l'OAN dans les suites d'une fibrinolyse varie de 0,89 % à 5,1 % selon les séries (14). Elle augmente chez les patients sous IEC avec un risque multiplié par 13 environ et diminue chez les Asiatiques (15). L'incidence de cette complication pour la fibrinolyse du syndrome coronarien aigu n'atteint, quant à elle, que 0,02 %.

Il n'en reste pas moins que les conséquences de cette complication peuvent parfois être désastreuses. Ainsi, plusieurs cas d'OAN oropharyngés ont été décrits dans la littérature ces dix dernières années, essentiellement suite à l'application d'une fibrinolyse dans le cadre du traitement immédiat de l'accident vasculaire cérébral ischémique. Dans ces cas, il apparaît que certaines lésions ischémiques centrales pourraient mener à une dysautonomie favorisant la formation de bradykinine. De manière anecdotique, un cas a également été rapporté après fibrinolyse pour embolie pulmonaire (16).

Sur le plan clinique, le diagnostic d'OAN est essentiellement clinique et confronté par les éléments anamnestiques (17). Des prodromes sont décrits chez 26 à 42 % des patients selon les séries (18, 19) consistant en un exanthème érythémateux réticulé non prurigineux, survenant souvent la veille sans que l'on ne dispose de la moindre explication quant à la physiopa-

TABLEAU I. CLASSIFICATION DES OEDÈMES ANGIO-NEUROTIQUES

Héréditaire			Acquis		Médicamenteux
I	II	III	I	II	
Défaut de synthèse de C1 INH	Anomalie fonctionnelle de C1 INH	C1 INH normal	Consommation du C1 INH par facteurs immuns (Syndromes lymphoprolifératifs B, maladie auto-immunes)	Anticorps anti-C1 INH par lymphocytes B (Gammopathies monoclonales ou hémopathies lymphoïdes).	- IEC - Sartans - Gliptines - Inhibiteurs de m-TOR (sirolimus et évérolimus) - Fibrinolytiques - Héparine ?



thologie présidant à leur apparition. Les symptômes associés aux OAN sur IEC consistent, généralement, en un œdème unilatéral, atteignant la sphère ORL, non prurigineux. Dans les cas suivant une fibrinolyse, l'œdème intéresserait aussi essentiellement le pharynx et la langue. Par définition, en raison de la physiopathologie précédemment décrite, l'œdème est insensible à l'administration de corticoïdes, d'anti-histaminiques ou d'adrénaline. Les atteintes abdominales sont également possibles lors de l'OAN médicamenteux, mais elles sont régulièrement sous-diagnostiquées. Au plan biologique, il n'existe guère de dosage biologique à réaliser en urgences. Seuls les dosages de C4 et de C1-INH doivent être réalisés pour exclure l'OAN héréditaire. En effet, le C4 est un substrat de la C1-INH dans la cascade du complément.

En l'absence d'option thérapeutique valide, la communauté scientifique resta longtemps perplexe, Sir W. Osler recommandant essentiellement le recours à la morphine afin de soulager les douleurs abdominales dans son rapport princeps de 1888 (20). Au début des années 70, l'utilisation d'androgènes par voie orale (essentiellement le danazole et le stanozole) commença à apparaître dans le cadre du traitement des OAN héréditaires. De façon plus intéressante, il a été fait appel aux anti-fibrinolytiques analogues de la lysine tels l'acide tranexamique et l'acide  $\epsilon$ -aminocaproïque, possédant un large registre d'activité inhibitrice des sérines protéases. Ces dernières médications, initialement proposées dans la prise en charge des syndromes hémorragiques, tiendraient leur efficacité dans l'OAN de leur aptitude à supprimer l'activation de la plasmine. Malgré une efficacité démontrée, en particulier dans la prévention pré-opératoire des crises d'OAN, ces médications, peu coûteuses et largement disponibles, se sont avérées être dotées d'une pharmacocinétique peu adaptée au traitement aigu et être largement moins efficaces que les C1-INH synthétiques et les nouvelles drogues ciblant la bradykinine.

Les thérapies de remplacement du C1-INH ont d'abord été basées sur l'emploi de plasma frais congelé, thérapie principale des crises aiguës à partir des années 60, puis sur l'utilisation de C1-INH dérivé de plasma humain (Cetor<sup>®</sup>, Cinryze<sup>®</sup>, Berinert<sup>®</sup>) et enfin de C1-INH produit par génie génétique (Rhucin<sup>®</sup>, Ruconest<sup>®</sup>). Actuellement, les concentrés de C1-INH constituent le traitement de choix pour

les crises d'ONA héréditaire, et sont parfois utilisés dans certains pays pour la prophylaxie à court et long termes. Il faut néanmoins signaler que ces médications s'avèrent extrêmement onéreuses et que les pays plus pauvres utilisent encore abondamment le plasma frais congelé comme seule alternative disponible. Enfin, la compréhension de la cascade de contact ouvre de nouvelles perspectives dans le développement de drogues ciblant les produits d'aval d'activation de la kallikréine, ou encore, les récepteurs de la bradykinine (Icatibant<sup>®</sup>).

En pratique, il existe peu de recommandation formelle ou d'algorithme validé concernant le traitement de l'OAN médicamenteux. Outre la protection de l'airway et les mesures d'éviction médicamenteuses, le plus souvent la surveillance des fonctions vitales demeure prioritaire. Plus particulièrement, l'atteinte de la sphère ORL ou la présence d'une crise abdominale définissent un seuil de gravité et les patients concernés doivent bénéficier d'une surveillance rapprochée, au minimum 6 heures après le début de la crise (17). Le choix d'un traitement médicamenteux spécifique par bloqueurs des récepteurs bradykiniques et de concentré de C1-INH reste à l'étude et ne rentre pas dans les critères de remboursement actuels, ce qui limite considérablement leur usage dans pareille indication. De même, l'acide tranexamique serait potentiellement efficace, mais son usage dans le traitement des formes médicamenteuses de l'OAN n'a jamais fait l'objet d'étude concluante. Le danazol est un androgène de synthèse pouvant être utilisé car il stimule la production hépatique de C1 estérase. Il est essentiellement utilisé dans les formes héréditaires de manière prophylactique avant une intervention chirurgicale. Il n'est actuellement plus disponible en Belgique.

## CONCLUSION

L'OAN médicamenteux est une complication rare du traitement fibrinolytique qui résulte de l'implication de ce traitement dans la cascade biochimique pouvant amener à une activation du système kinines-kallikréine. La résurgence d'indications de traitement fibrinolytique, en particulier en neurologie, et l'observation d'un cas combinant l'implication de la fibrinolyse et d'un IEC, nous offrent l'opportunité de fournir une revue des éléments-clés de cette entité.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Perera P, Mailhot T, Riley D, et al.— The RUSH exam: rapid ultrasound in SHock in the evaluation of the critically ill. *Emerg Med Clin North Am*, 2010, **28**, 29-56.
2. Reshef A, Kidon M, Leibovich I.— The story of angioedema: from Quincke to bradykinin. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, **51**, 121-39.
3. Landerman NS.— Hereditary angioneurotic edema. I. Case reports and review of the literature. *J Allergy*, 1962, **33**, 316-29.
4. Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, Charache P.— Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. *Science*, 1965, **148**, 957-958.
5. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M.— Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, **109**, 195-209.
6. Caldwell JR, Ruddy S, Schur PH, Austen KF.— Acquired C1-inhibitor deficiency in lymphosarcoma. *Clin Immunol Immunopathol*, 1972, **1**, 39-52.
7. Joseph K, Tholanikunnel BG, Wolf B, et al.— Deficiency of plasminogen activator inhibitor 2 in plasma of patients with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor levels. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, **137**, 1822-1829.
8. Javaud N, Achamlal J, Reuter P-G, et al.— Angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors attack severity, treatment, and hospital admission in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)*, 2015, **94**, e1939.
9. Grouzmann E, Livio F, Buclin T.— Angiotensin-converting enzyme and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: an increased risk of angioedema. *Hypertension*, 2009, **54**, 468-470.
10. Charmillon A, Deibener J, Kaminsky P, et al.— Angioedema induced by angiotensin converting enzyme inhibitors, potentiated by m-TOR inhibitors : successful treatment with icatibant. *Intensive Care Med*, 2014, **40**, 893-894.
11. Fain O, Molinaro G, Gervais N, Adam A.— Biochemical basis of angioedema associated with recombinant tissue plasminogen activator treatment: an in vitro experimental approach. *Stroke*, 2002, **33**, 1712-1716.
12. Hill MD, Lye T, Moss H, et al.— Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology*, 2003, **60**, 1525-1527.
13. Oschatz C.— Mast cells increase vascular permeability by heparin-induced bradykinine formation in vivo. *Immunity*, 2011, **34**, 258-268.
14. Lekoubou A, Philippeau F, Derex L, et al.— Audit report and systematic review of orolingual angioedema in post-acute stroke thrombolysis. *Neurol Res*, 2014, **36**, 687-694.
15. Lin SY, Tang SC, Tsai LK, et al.— Orolingual angioedema after alteplase therapy of acute ischaemic stroke: incidence and risk of prior angiotensin-converting enzyme inhibitor use. *Eur J Neurol*, 2014, **21**, 1285-1291.
16. Ekmekçi P, Bengisun ZK, Kazbek BK, et al.— Oropharyngeal angioneurotic edema due to recombinant tissue plasminogen activator following massive pulmonary thromboembolism. *Int Immunopharmacol*, 2011, **11**, 1384-1385.
17. Nosbaum A, Bouillet L, Floccard B, et al.— Management of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema : recommendations from the French national centre for angioedema. *Rev Med Int*, 2013, **34**, 209-213.
18. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP.— Hereditary angioedema : the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med*, 1976, **84**, 580-593.
19. Farkas H, Harmat G, Fay A, et al.— Erythema marginatum preceding an oedematous attack of hereditary angioneurotic oedema. *Acta Derm Venereol*, 2001, **81**, 376-377.
20. Osler W.— Hereditary angio-neurotic oedema. *Am J Med Sci*, 1888, **95**, 362

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Raphaëlle Lopez, Service des Urgences, CHU de Liège, site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.  
Email : R.lopez@chu.ulg.ac.be