

## Les cas cliniques de Michaël

Plus de cas sur <http://www.mimiryudo.com/cascliniques.php>

### Cas n°9 — Quand le soleil fait uriner

*Niveau de difficulté : 3/4*

*Storyline : Aucune*

Vous voyez en consultation Monsieur A.S. pour un syndrome polyuro-polydypsique évoluant depuis 1 semaine.

Ce patient de 35 ans est né au Maroc. Il est arrivé en France il y a 15 ans, où il a trouvé un travail dans la fabrication de néons. Il vous signale avoir séjourné chez sa famille au Maghreb cet été pendant 3 semaines, et être revenu il y a une dizaine de jours.

Il n'a aucun antécédent personnel ou familial notable, ne prend aucun traitement n'a pas eu de traumatisme cérébral récent. Il ne fume pas.

A l'interrogatoire, il vous signale une polyurie à environ 5 litres par jour, avec une polydypsie en conséquence. Les urines sont claires, diluées.

Lors de votre examen, il vous rapporte sur le plan digestif une constipation, quelques nausées et des épigastralgies soulagées notamment par la consommation de lait (dans des proportions raisonnées). Le patient décrit également une asthénie, des arthromyalgies et une toux sèche depuis trois semaines.

A l'examen physique, vous notez une tension inhabituellement élevée à 150/100, une tachycardie à 100 bpm, et des adénopathies cervicales bilatérales centimétriques, fermes et indolores. L'auscultation cardiopulmonaire est normale.

**1/ A partir de quel seuil de diurèse peut-on parler de polyurie ? Devant un syndrome polyuro-polydypsique, quels sont les cinq éléments paracliniques de votre premier bilan étiologique ?**

Votre bilan met en évidence une hypercalcémie à 2,7 mmol/l.

**2/ Quels sont les deux moyens de confirmer cette hypercalcémie ? Quels sont les éléments cliniques et biologiques d'une hypercalcémie majeure ?**

Le patient ne présente aucun signe de gravité et refuse toute hospitalisation actuellement. Vous confirmez l'hypercalcémie, associée à une hypercalciurie.

Votre bilan étiologique initial est le suivant :

- Phosphorémie 1,4 mmol/l (N 0,8 -1,3 mmol/l)
- PTH 5 ng/l (N 10-80 ng/l)
- 25-hydroxy-vitamine D 80 ng/ml (N 30-100 ng/ml)
- 1-25-dihydroxy-vitamine D (calcitriol) élevée
- Ionogramme sanguin normal
- Créatininémie 71 mmol/l (8 mg/l)
- NFS : lymphopénie à 800/mm<sup>3</sup>
- CRP à 3 mg/l
- Electrophorèse des protéines sériques : augmentation polyclonale des gammaglobulines à 18 g/l.

## Les cas cliniques de Michaël

Plus de cas sur <http://www.mimiryudo.com/cascliniques.php>

Devant la toux sèche, une radiographie de thorax a été réalisée et retrouve une infiltration micronodulaire diffuse prédominant dans les lobes supérieurs, associée à des adénopathies intrathoraciques hilaires, bilatérales symétriques, homogènes, volumineuses et non compressives.

**3/ a. Pourquoi le calcitriol est-il augmenté ? Quels sont alors les deux mécanismes de l'hypercalcémie ?**

**b. Le profil électrophorétique pourrait-il être compatible avec un myélome ?**

**c. Si on réalisait un immunophénotypage lymphocytaire, qu'en attendrions-nous ?**

**4/ Quel diagnostic évoquez-vous en première intention ?**

**Est-ce une maladie rare ? Donnez-en la définition. Sur quel site internet pouvez-vous trouver une documentation fiable sur les maladies rares ?**

**5/ Complétez votre bilan paraclinique initial (hors épreuves fonctionnelles respiratoires et examens à visée anatomopathologique).**

**6/ Dans ce contexte d'infiltrat micronodulaires diffus, quels sont les résultats attendus des épreuves fonctionnelles respiratoires ?**

**7/ a. Quels sont les trois sites que vous allez prélever en première intention, afin d'étayer votre diagnostic sur le plan anatomo-pathologique ? Qu'en attendez-vous ?**

**b. Dans quel syndrome particulier peut-on se passer d'une biopsie pour affirmer le diagnostic ?**

La biopsie est en faveur de votre diagnostic, et élimine formellement toute arrière-pensée de lymphome ou de métastase de carcinome (notamment testiculaire).

Malgré la correction de l'hypercalcémie, le syndrome polyuro-polydipsique persiste. Un test à l'ADH exogène (MINIRIN) est réalisé, et permet la correction de la polyurie.

**8/ Quelle hypothèse pouvez-vous évoquer dans ce contexte ?**

Vous décidez d'introduire un traitement par corticothérapie à 0,5 mg/kg/j et hydroxychloroquine 300 mg/j.

**9/ Quelles sont les trois principales complications ophtalmologiques iatrogènes à craindre ?**

**Les cas cliniques de Michaël**  
Plus de cas sur <http://www.mimiryudo.com/cascliniques.php>

**CORRECTION**

Ce cas a initialement été utilisé pour les conférences « tour de printemps » à Hippofac (Lille)  
en février 2013 et février 2014

Items :

- 5 – Indications et stratégies d'utilisation des principaux examens d'imagerie
- 12 – Les maladies orphelines.
- 124 – Sarcoidose
- 126 – Immunoglobuline monoclonale
- 174 – Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens
- 319 – Hypercalcémie

<b>GRILLE DE CORRECTION DOSSIER n°9</b>	
<b>Question n° 1</b>	<b>15 points</b>
Polyurie : 3 litres par jour (ou 2 millilitres par minutes)	3
Osmolalité urinaire	2
Osmolalité sanguine / accepter natrémie (permet le calcul)	2
Glycémie (hyperglycémie)	4
Kaliémie (hypokaliémie)	2
Calcémie (hypercalcémie)	2
<b>Question n° 2</b>	<b>15 points</b>
Calcémie ionisée	3
Calcul de la calcémie corrigée (avec une formule correcte)	3
Déshydratation extracellulaire	NC
Fièvre / obnubilation	2
Douleurs abdominales	2
Anomalies ECG / troubles de conduction / troubles du rythme	3 <b>PMZ</b>
Hypercalcémie > 3,5 mmol/l	2
<b>Question n° 3</b>	<b>15 points</b>
Surexpression de 1- $\alpha$ -hydroxylase de la vitamine D3	3
Exposition solaire récente (stock de 25-OH-vitamine D)	3
Augmentation de l'absorption intestinale de calcium	3
Résorption osseuse de calcium	2
Non	2
Lymphopénie T CD4+ / ratio sérique CD4+/CD8+ abaissé	2
Pas d'anomalie du nombre de lymphocytes B et NK	0
<b>Question n° 4</b>	<b>10 points</b>
Sarcoidose systémique	2

## Les cas cliniques de Michaël

Plus de cas sur <http://www.mimiryudo.com/cascliniques.php>

Stade II	2
Oui (prévalence de 1 - 5 / 10 000)	2
Prévalence inférieure à 1 / 2000	2
Orphanet	2
<b>Question n° 5</b>	<b>10 points</b>
Bilan hépatique	2
Enzyme de conversion de l'angiotensine	2
Examen cyto bactériologique des crachats à la recherche de mycobactéries / ECBC et BK-crachats	2
Examen ophtalmologique / Angiographie rétinienne	2
Lavage broncho-alvéolaire	2
Sérologie VIH avec accord du patient	0
IRM cérébrale, fibroscopie gastrique (atteintes de la sarcoïdose)	0
<b>Question n° 6</b>	<b>10 points</b>
EFR normales	3
OU	
Diminution du DLCO / altération de la diffusion alvéolo-capillaire	2
Syndrome restrictif / CPT < 80%	3
Désaturation à l'effort (test de marche de 6 minutes, EFR d'effort)	2
<b>Question n° 7</b>	<b>15 points</b>
Biopsie de glandes salivaires accessoires	2
Biopsies étagées bronchiques (avec LBA associé)	2
Biopsie de l'adénopathie cervicale	2
Granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse	3
Infiltrat inflammatoire	0
Élimination du lymphome et tuberculose	3
Syndrome de Löfgren typique	3
<b>Question n° 8</b>	<b>5 points</b>
Atteinte hypothalamique de la granulomatose	5
Responsable d'un diabète insipide neurogénique	5
<b>Question n° 9</b>	<b>5 points</b>
Glaucome chronique cortisonique	2
Cataracte cortisonique	1
Maculopathie aux antipaludéens de synthèse	2
<b>TOTAL</b>	<b>100</b>

## Les cas cliniques de Michaël

Plus de cas sur <http://www.mimiryudo.com/cascliniques.php>

**1/ A partir de quel seuil de diurèse peut-on parler de polyurie ? Devant un syndrome polyuro-polydypsique, quels sont les cinq éléments paracliniques de votre premier bilan étiologique ? (15 points)**

On parle de polyurie au-delà de **3 litres d'eau par jour (2 millilitres par minute)**.

Le bilan d'une polyurie nécessite le **rapport de l'osmolalité urinaire sur l'osmolalité plasmatique**. Trois causes ioniques ou métaboliques (**hypercalcémie, hypokaliémie, hyperglycémie**) doivent également être recherchées rapidement.

Pour rappel, une osmole est une mole de particule en solution (1 mol/l de NaCl = 2 osmol/l en solution). L'osmolarité plasmatique, en osmol/l, est estimée par  $2(\text{Na} + \text{K}) + \text{Glycémie}$ .

### **A propos des polyuries...** <sup>(1)</sup>

Le diagnostic étiologique d'un syndrome polyuro-polydypsique (hors cause évidente) comporte en premier lieu la détermination du **caractère osmotique ou aqueux** de la diurèse. Ceci-ci est établie par mesure du débit osmotique urinaire ( $>$  ou  $<$  50 mosmol/h) ou, de façon plus pratique, par le **rapport de l'osmolalité urinaire  $U_{\text{osm}}$  / osmolalité plasmatique  $P_{\text{osm}}$  ( $>$  ou  $<$  1)**.

Les **polyuries osmotiques** se présentent sous forme d'urines foncées, concentrées (élimination excessive d'osmoles au niveau du tubule collecteur). Les causes sont :

- apport exogène d'osmoles trop important (mannitol, produits de contraste...),
- apport endogène d'osmoles trop important (glucose dans le coma hyperosmolaire, protéines dans les hypercatabolismes...)
- réabsorption tubulaire insuffisante (tubulopathie, néphropathie ; diurétiques, sels de lithium)

Les **polyuries aqueuses** se présentent sous forme d'urines claires, diluées (élimination excessive d'eau au niveau du tubule collecteur). Elles peuvent être différenciées par **test de restriction hydrique** (correction des polyuries secondaires) :

- polyurie secondaire (polydypsie entraînant une inhibition de l'ADH par hypotonie plasmatique) :
  - Diabète insipide dipsogène (sensation de soif) : lithium, traumatisme cérébral, affection cérébrale (*méningite, granulome, AI*), génétique
  - Diabète insipide psychogène (pas de sensation de soif) : potomanie, maladie psychiatrique
- polyurie primitive, différencié par **test au MINIRIN (ADH exogène)** :
  - diabète insipide neurogénique ou central (déficit en ADH : génétique, morsure de serpent, chirurgie cérébrale, AVC, granulomatose (*dont la sarcoïdose*), méningite...) – *le test à l'ADH corrige la polyurie.*
  - diabète insipide gestationnel (catabolisme de l'ADH par aminopeptidase placentaire, dégradant l'ocytocine)

## Les cas cliniques de Michaël

Plus de cas sur <http://www.mimiryudo.com/cascliniques.php>

- diabète insipide néphrogénique (insensibilité tubulaire à l'ADH : congénital, médicamenteux (lithium), diminution du gradient corticomédullaire rénal (cercle vicieux des polyuries chroniques, dénutrition...), hypercalcémie (*inhibition de Na<sub>2</sub>Cl, de l'aquaporine et fermeture des tight jonction : pas de réabsorption d'eau*))

### 2/ Quels sont les deux moyens de confirmer cette hypercalcémie ? Quels sont les éléments cliniques et biologiques d'une hypercalcémie majeure ? (15 points)

La calcémie standard correspond à la somme du **calcium ionisé (50%)**, du calcium complexé (bicarbonates, phosphore, sulfates) et du calcium lié (**albumine**).

La proportion de calcium ionisé est donc diminuée par l'alcalose, l'hyperphosphatémie, l'hypermagnésémie, et surtout par l'**hyperprotidémie**.

Les deux moyens de confirmer une hypercalcémie sont le **dosage de la calcémie ionisée** et le **calcul de la calcémie corrigée** :

**Calcémie corrigée = Calcémie + (40 – Albuminémie) / 40 en mmol/l**

**Calcémie corrigée = Calcémie + (40 – Albuminémie) en mg/l (car M = 40...)**

(ou équivalents « 1/40 = 0,025 » ou « + (40 – Alb) » = « - (Alb – 40) »)

**Calcémie corrigée = Calcémie / (0,55 + protidémie/160) en mmol/l**

Une hypercalcémie majeure est une hypercalcémie présentant des **signes de gravité engageant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation** :

- **Déshydratation** extracellulaire (avec risque d'insuffisance rénale)
- **Fièvre**, obnubilation
- **Douleurs abdominales** pseudo-chirurgicales et vomissements
- **Anomalies ECG** / troubles de conduction (BAV) et troubles du rythme (TSV, ESV, FV, TV) : « TA RAQUETTE PLATE PERD SON RYTHME » : tachycardie, raccourcissement QT (ST), aplatissement onde T (élargie, diphasique), allongement du PR, troubles du rythme et de conduction.
- **Hypercalcémie > 3,5 mmol/l**

La régulation phosphocalcique est médiée par **trois hormones sur trois sites** :

- la vitamine D ou calcitriol (hypercalcémiant hyperphosphorémiant) au niveau osseux et intestinal ;
- la parathormone (hypercalcémiant hypophosphorémiant) et la calcitonine (hypocalcémiant hypophosphorémiant) au niveau osseux et rénal. <sup>(2)</sup>

L'excrétion urinaire, l'absorption intestinale et la libération osseuse permettent la régulation calcique. **Les étiologies de l'hypercalcémie sont : HIPERCALCIUMS**

Hyperthyroïdie

Intoxication (vitamine D, vitamine A)

Paget

Electrolytes (perfusion inadaptée)

Rhabdomyolyse

**Cancer (métastase, myélome, VIPome)**

## Les cas cliniques de Michaël

Plus de cas sur <http://www.mimiryudo.com/cascliniques.php>

### Adénome parathyroïdien

Lait (syndrome des buveurs de lait)

Coucher (alitement)

Iatrogénie (Théophylline, vitamine A, vitamine D, Foscarnet, Lithium, Thiazidiques, Calcium : Théo A Des Fausses Lithiases Calciques)

Urémie

### Myélome

Sarcoïdose et autres granulomatoses

Enfin, le traitement de l'hypercalcémie modérée ici fera appel à une diète calcique, une bonne hydratation et une éviction solaire.

**3/ a. Pourquoi le calcitriol est-il augmenté ? Quels sont alors les deux mécanismes de l'hypercalcémie ?**

**b. Le profil électrophorétique pourrait-il être compatible avec un myélome ?**

**c. Si on réalisait un immunophénotypage lymphocytaire, qu'en attendrions-nous ? (15 points)**

Le calcitriol ou 1-25-hydroxy-vitamine D3 a une origine endogène (majoration du stock des précurseurs 25-OH-vitamine D par **exposition solaire au Maroc**) et exogène (surconsommation de lait – *peut-être pour soulager les douleurs ulcéreuses d'une possible atteinte gastrique de la sarcoïdose, dans quel cas une FOGD avec biopsie gastrique sera à réaliser... c'est toutefois trop compliqué et clairement pas au centre du dossier donc ne vous risquez pas sur ce genre de terrain hasardeux, même si vous êtes fier de votre hypothèse*).

Les précurseurs sont hydroxylés par la **1- $\alpha$ -hydroxylase rénale ou surexprimée par les macrophages dans une granulomatose**.

Le profil électrophorétique **n'est pas** compatible avec un myélome. On peut évoquer cette hémopathie maligne devant :

- Une hypergammaglobulinémie monoclonale
- Une hypogammaglobulinémie (myélome à chaînes légères, myélome non sécrétant)

L'hypergammaglobulinémie polyclonale témoigne d'une **activation des lymphocytes B (et non pas d'un seul type de lymphocyte B, sous forme de clone plasmocytaire)**. Elle peut toutefois masquer un pic monoclonal, d'où l'intérêt d'une immunofixation des protéines sériques en cas de doute diagnostique avec un myélome.

Dans la sarcoïdose, la lymphopénie prédomine sur les **lymphocytes T CD4+, recrutés au niveau des granulomes. Le ratio CD4+/CD8+ est abaissé au niveau sérique et élevé dans le lavage broncho-alvéolaire**.

Le reste de l'immunophénotypage lymphocytaire est normal en nombre absolu (lymphocytes B et NK).

**4/ Quel diagnostic évoquez-vous en première intention ?**

**Est-ce une maladie rare ? Donnez-en la définition. Sur quel site internet pouvez-vous trouver une documentation fiable sur les maladies rares ? (10 points)**



## Les cas cliniques de Michaël

Plus de cas sur <http://www.mimiryudo.com/cascliniques.php>

On évoque une sarcoïdose systémique de stade II, selon les stades radiographiques – et non pas scanographiques (*moyen mnémotechnique* : « A un fil sans fibre ») :

- Adénopathies hilaires bilatérales (I)
- Infiltrat associé (II)
- Infiltrat **sans** adénopathie (III)
- **Fibrose** pulmonaire (IV)

Avec des adénopathies médiastinales **compressives**, on aurait évoqué une autre granulomatose (**tuberculose**) ou un **lymphome**.

Les maladies orphelines comprennent les maladies négligées (fréquentes mais populations précaires) et les maladies rares<sup>(3)</sup>, **définies par une prévalence inférieure à 1 / 2 000 en Europe**. La prévalence de la sarcoïdose est de 1 à 5 pour 10 000.

Le site de référence pour les maladies rares est Orphanet.

### **5/ Complétez votre bilan paraclinique initial (hors épreuves fonctionnelles respiratoires et examens à visée anatomopathologique). (10 points)**

Le bilan minimal est variable selon les sources - se référer ici au collège des enseignants de pneumologie<sup>(4)</sup> :

- Bilan hépatique : une cholestase anictérique est classique dans la sarcoïdose
- Enzyme de conversion de l'angiotensine (synthétisée par les granulomes)
- **ECBC avec BK-crachats : examen cyto-bactériologique des crachats 3 jours de suite à la recherche de mycobactéries** (*les avis divergent sur l'utilisation de « BK-crachats » qui est souvent/toujours employé en pratique courante ; il est probablement mieux de détailler les deux appellations, tel que je le fais ici*)
- **Examen ophtalmologique systématique** : l'angiographie rétinienne permet de rechercher une **uvéite postérieure** qui peut être asymptomatique, latente, mais menacer le pronostic visuel en absence de corticothérapie.
- **Lavage broncho-alvéolaire** :
  - **Alvéolite lymphocytaire modérée**
  - **Immunophénotypage lymphocytaire (CD4+/CD8+ élevé > 3,5 inconstant et non spécifique**, contrairement à l'immunophénotypage dans le sang montrant une **lymphopénie CD4+** pour rappel...)
  - **Recherche de mycobactéries**
  - **Test de prolifération lymphocytaire à la béryllose** dans ce cas précis (fabrication de néons néon ; y penser surtout si prothésiste dentaire, en cas de rédacteur fou...)
- Sérologie VIH avec l'accord du patient

En pratique, dans le bilan de granulomatose, on demandera également :

- $\beta$ 2microglobuline, LDH
- Anticorps anti-nucléaire
- Protéinurie, leucocyturie

Dans le contexte de syndrome polyuro-polydypsique dont on ne sait pas vraiment s'il a été corrigé (ainsi que la calcémie), une **IRM cérébrale** pourrait être demandée pour rechercher

## Les cas cliniques de Michaël

Plus de cas sur <http://www.mimiryudo.com/cascliniques.php>

une atteinte hypothalamique de la sarcoïdose. Sa réalisation devrait être rapide, afin d'éviter de « négativer » l'IRM par la mise en route de corticoïdes (meilleur traitement pour normaliser l'hypercalcémie d'une sarcoïdose...)

**6/ Dans ce contexte d'infiltrat micronodulaires diffus, quels sont les résultats attendus des épreuves fonctionnelles respiratoires ? (10 points)**

**Les EFR ne se limitent pas à la spirométrie ! C'est le message de cette question.**

La spirométrie (débit, volumes, échanges gazeux via le DLCO) peut être :

- **Normale**
- Montrer une altération de la diffusion alvéolo-capillaire (**diminution du DLCO**)
- Montrer un **syndrome restrictif** pur ou mixte (**capacité pulmonaire totale VT + VRI + VRE + VR < 80% de la théorique**)

Les gaz du sang (échanges gazeux statiques) seront normaux.

Le test de marche de 6 minutes (échanges gazeux dynamiques) peut être **normal** ou montrer une **désaturation à l'effort** (qui pourra être évaluée également par des EFR d'effort).

**7/ a. Quels sont les trois sites que vous allez prélever en première intention, afin d'étayer votre diagnostic sur le plan anatomo-pathologique ? Qu'en attendez-vous ?**

**b. Dans quel syndrome particulier peut-on se passer d'une biopsie pour affirmer le diagnostic ? (15 points)**

La biopsie transbronchique n'est pas systématique si d'autres sites plus facilement accessibles permettent le diagnostic (*Collège des Enseignants de Pneumologie*). De même, le scanner n'est pas indispensable, et encore moins la scintigraphie au gallium (qui peut fixer au niveau des glandes salivaires : aspect en panda typique). Ils peuvent être utiles pour étayer un diagnostic incertain.

Dans l'ordre d'accessibilité, on réalisera d'abord la **biopsie des glandes salivaires accessoires**, puis des **biopsies étagées bronchiques** (la fibroscopie bronchique permet de réaliser un lavage broncho-alvéolaire dans le même temps), et enfin **une biopsie de l'adénopathie cervicale** après repérage échographique.

On attend à l'anatomopathologie **un infiltrant inflammatoire, avec granulome(s) épithélioïde(s) et géantocellulaire(s) sans nécrose caséuse**, et une élimination des deux diagnostics différentiels principaux : **tuberculose et lymphome**.

Il n'y a pas besoin de preuve histologique dans le **syndrome de Löfgren** (clinico-radiologique) pour peu qu'il soit **typique** (les signes décrits ci-après sans autre atteinte) :

- Adénopathies hilaires bilatérales basses symétriques non compressives
- Arthralgies (biarthrite de cheville typique)
- Anergie tuberculinique
- Erythème noueux

## Les cas cliniques de Michaël

Plus de cas sur <http://www.mimiryudo.com/cascliniques.php>

- Fièvre

L'autre syndrome à connaître est le **syndrome d'Heerfordt (parotidite, PFP, uvéite)**

### **8/ Quelle hypothèse pouvez-vous évoquer dans ce contexte ? (5 points)**

Une atteinte hypothalamique de la granulomatose, responsable d'un diabète insipide neurogénique (polyurie aqueuse primitive par déficit en ADH).

### **9/ Quelles sont les trois principales complications ophtalmologiques iatrogènes à craindre ? (5 points)**

Les complications ophtalmologiques des corticoïdes sont :

- **Glaucome** chronique cortisonique / Hypertonie oculaire cortisonique
- **Cataracte** cortisonique
- Aggravation d'infections oculaires
- Exophtalmie, ptosis
- Neuropathie optique oedémateuse

Les complications ophtalmologiques des antipaludéens de synthèse sont :

- **Maculopathie** (dyschromatopsie puis scotome)
- Troubles d'accommodation,
- Thésaurismose cornéenne (dépôts)

---

Sources : Revue du Praticien (items cités, monographie sarcoïdose mai 2008)

1. Petitclerc T. Syndrome polyuropolydipsique. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/nep/18-38512/> [Internet]. [cited 2012 Dec 13]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/25498/resultatrecherche/1>
2. Régulation du métabolisme phospho-calcique [Internet]. [cited 2012 Dec 17]. Available from: [http://www.memobio.fr/html/bioc/bi\\_pc\\_re.html](http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_pc_re.html)
3. Orphanet: Sarcoïdose [Internet]. [cited 2012 Dec 17]. Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=797](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=797)
4. CEP - Référentiel National de Pneumologie [Internet]. [cited 2012 Dec 17]. Available from: <http://www.splf.org/s/spip.php?article1445>