

# Le point sur l'ostéoarthropathie hypertrophique et l'hippocratisme digital

## *Review on hypertrophic osteoarthropathy and clubbing*

**X. Vandemergel et G. Decaux**

Service de Médecine Interne Générale, Hôpital Erasme, U.L.B.

### RESUME

*Décrit pour la première fois par Hippocrate il y a plus de 2.500 ans, l'hippocratisme digital peut se manifester seul ou dans le cadre de l'ostéoarthropathie hypertrophique (OAH), caractérisée par des appositions périostées parfois accompagnées d'arthrites et plus rarement par un épaissement du tissu cutané des extrémités. L'OAH peut apparaître chez des patients présentant des pathologies pulmonaires telles que néoplasies, abcès, empyèmes, bronchiectasies ou encore lors de la mucoviscidose. Les néoplasies du tractus digestif, les cardiopathies congénitales cyanogènes sont également des associations reconnues. Bien que de nombreuses théories ont tenté d'expliquer l'apparition de ce signe, peu ont résisté aux épreuves du temps. Dans cet article, nous revoyons les caractéristiques cliniques, les pathologies associées ainsi que les bases physiopathologiques de l'OAH et plus particulièrement de l'hippocratisme digital.*

*Rev Med Brux 2003 ; 2 : 88-94*

### ABSTRACT

*Clubbing was first described by Hippocrates more than 2.500 years ago. It may be seen alone or as part of an entity called hypertrophic osteoarthropathy which include periostitis, arthritis and sometimes thickening and edema of the skin around the affected joints. Pulmonary diseases such as cancer, abscess, empyema, bronchiectasis and cystic fibrosis are the major diseases known to be associate with hypertrophic osteoarthropathy. Digestive tract cancer, cyanogenic congenital heart disease are well known association. Many theories have attempted to explain the appearance of this sign but few have persisted. In this article, we review characteristics, relation with etiology and the basis of the pathophysiology of hypertrophic osteoarthropathy and particularly of clubbing.*

*Rev Med Brux 2003 ; 2 : 88-94*

*Key words : clubbing, hypertrophic osteoarthropathy*

### INTRODUCTION

La première description d'anomalie de la courbure de l'ongle remonte au 5<sup>ème</sup> siècle avant JC, description rapportée par Hippocrate chez un patient présentant un empyème<sup>1</sup>. Hormis quelques rares cas par la suite, on n'en reparlera plus avant Pigeaux en 1832<sup>2</sup> qui en dresse une description détaillée chez un patient tuberculeux. En 1889, von Bamberger en rapporte plusieurs cas et en 1891, il en présentera la description classique<sup>3,4</sup>. En 1890, Marie insiste sur la différence entre l'acromégalie et l'ostéoarthropathie hypertrophique (OAH), souvent confondues au préalable<sup>5</sup>. Le premier cas d'OAH rapporté avait été étiqueté d'acromégalie. L'hippocratisme digital (HD) et l'OAH étaient à la base considérés comme deux entités distinctes jusqu'en 1915 où Locke<sup>6</sup>, sur une série de 144 cas, constate que l'OAH est invariablement associée à

l'HD. Cette assertion tiendra la route plus de 40 ans, ensuite ces deux entités seront réanalysées d'une manière distincte. Martinez-Lavin les réunifie en démontrant la fréquence plus élevée que précédemment décrite d'OAH lors de cardiopathies congénitales cyanogènes, pathologies lors desquelles la présence de l'hippocratisme digital semblait fréquemment isolée et en réinsistant sur les hypothèses physiopathologiques communes<sup>7</sup>. Les synonymes sont nombreux et il serait difficile d'être exhaustif<sup>8</sup>. Parmi les dénominations caractérisant l'HD, les plus usitées sont anglo-saxonnes telles que " watch-glass nails " (ongles en verre de montre), " parrot-beak nails " (ongles en forme de bec de perroquet), " drum-stick fingers " (doigts en baguette de tambour), " serpent's head " (en forme de tête de serpent), " hippocratic fingers " ou encore " clubbed fingers " ou tout simplement " clubbing ". D'une manière similaire, l'OAH fut déclinée sur plusieurs tons,

les successeurs de Marie et de von Bamberger utilisaient le terme de maladie de Marie, de maladie de Bamberger-Marie ou encore de syndrome de Marie-Bamberger.

La dénomination originale utilisée par Marie pour les manifestations osseuses de l'HD était l'OAH pneumique, le terme pneumique disparaissant au fur et à mesure de la description de cas non associés à une pathologie respiratoire.

## DEFINITIONS ET PRESENTATIONS

L'HD (Figure 1) peut être défini comme l'élargissement, le plus souvent indolore, confiné au segment distal du ou des doigt(s) entre la matrice de l'ongle et l'extrémité distale, résultant de la prolifération du tissu conjonctif<sup>6</sup>. Il implique les orteils tout comme les doigts et le plus souvent les deux côtés symétriquement<sup>9</sup>. Rarement un seul membre, voire un seul doigt, peut être atteint. L'OAH est caractérisée par une apposition périostée le long des os longs, pouvant s'accompagner de douleurs ou de brûlures sévères des extrémités distales<sup>8</sup>. Le tibia et le péroné sont le plus souvent impliqués suivis du fémur, ainsi que des autres os longs. Une synovite, des arthralgies voire de véritables arthrites peuvent



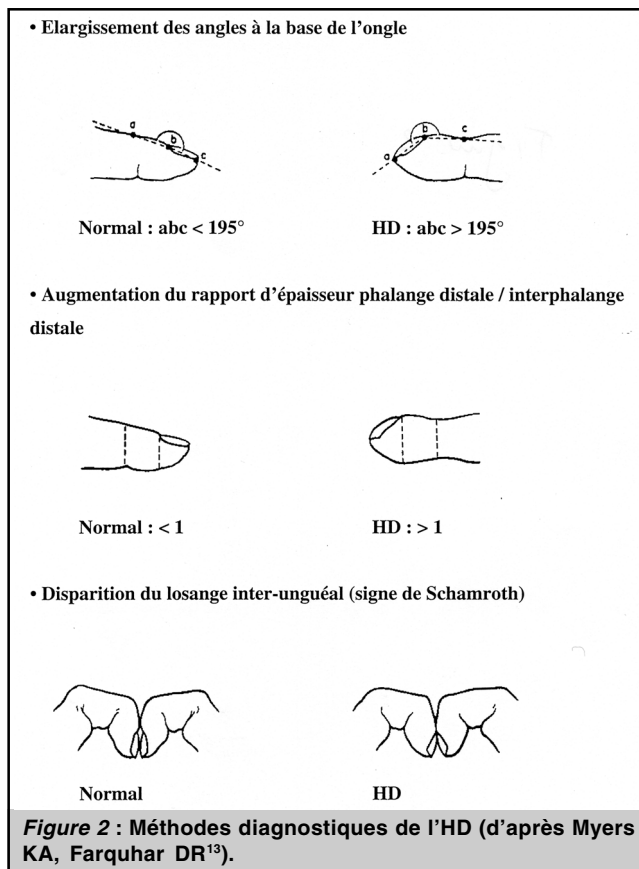
**Figure 1** : Patient de 44 ans se présentant avec des douleurs au niveau de la jambe droite, de la fièvre et un syndrome inflammatoire. Parmi ses antécédents, on note la mise en place d'une prothèse aortique pour un anévrisme de l'aorte abdominale. Le bilan mettra en évidence une infection de la prothèse avec OAH secondaire. Ici, HD des orteils.

être présentes touchant avec prédilection les poignets, les chevilles, les genoux. Dans sa forme complète, l'OAH est caractérisée par l'HD, les appositions périostées, des oligoartrites. Une augmentation de l'épaisseur du tissu sous-cutané du tiers distal des bras, des jambes, plus rarement de la face parfois accompagnée d'hyperpigmentation se rencontre préférentiellement mais non uniquement dans les formes primaires<sup>8</sup>.

Enfin des anomalies neuro-vasculaires peuvent exister (flush, blanchissement paroxystique, etc.)<sup>9,10</sup>. Le plus souvent, les patients ne remarquent pas les modifications des doigts. Sur une série de 116 patients, Onadeko *et al* démontrent que seulement 32 patients ont remarqué une modification des extrémités distales et que seuls deux d'entre eux présentaient une symptomatologie douloureuse<sup>11</sup>. Classiquement, la périostite est un diagnostic radiologique ; toutefois, la scintigraphie osseuse, plus sensible, permet une détection plus précoce<sup>12</sup>.

## CRITERES DIAGNOSTIQUES

La reconnaissance de l'HD est largement dépendante de l'impression subjective du clinicien obtenue lors de l'inspection des mains. Plusieurs techniques peuvent aider au diagnostic. Elles sont d'autant plus utiles qu'il s'agit d'une forme débutante. Il s'agit de la mesure du rapport épaisseur de la phalange distale à la base de l'ongle / épaisseur interphalangienne distale (EPD/EID), la mesure des angles à la base de l'ongle et le signe de Swannroth (Figure 2)<sup>13</sup>. L'utilisation du rapport EPD/EID pour



définir l'existence de l'HD est appuyée par de nombreux auteurs<sup>13,14</sup>, cependant pour être évalué correctement, l'instrument de mesure (type pied à coulisse) doit être en contact avec le doigt sans comprimer celui-ci.

Le rapport des épaisseurs est inférieur à 1 chez les individus exempts d'HD, de même, la mesure des angles à la base de l'ongle n'excède pas 192° (195° en pratique). La palpation du doigt est également importante, laissant une impression de souplesse exacerbée.

### FORMES PRIMAIRES (HEREDITAIRES)

La pachydermopériostose de fréquence exceptionnelle est la forme primaire idiopathique, héréditaire de l'OAH, de transmission autosomique dominante à pénétrance variable ; elle a une prédisposition pour les hommes. Les premières manifestations apparaissent à l'adolescence ; l'implication de la peau, sous forme d'un épaissement du derme est souvent importante.

### FORMES SECONDAIRES

Les principales pathologies associées à l'OAH sont reprises dans le Tableau 1.

**Tableau 1 : Principales pathologies associées à l'OAH.**

#### Pathologies respiratoires

- Néoplasie bronchique
- Abscès pulmonaire
- Bronchiectasies
- Mucoviscidose

#### Pathologies cardiovasculaires

- Décompensation cardiaque
- Endocardite
- Cardiopathies cyanogènes

#### Pathologies du tube digestif

- Maladies inflammatoires (Crohn et recto-colite)

#### Pathologies hépatiques

- Cirrhose éthylique
- Cirrhose biliaire primitive
- Hépatite chronique

#### Endocrinopathies

- Maladie de Graves-Basedow
- Hyperparathyroïdie

#### Infection profonde

- Infection de prothèse vasculaire

### Hippocratisme digital et maladies pulmonaires

L'association entre cancer pulmonaire et OAH est reconnue depuis longtemps<sup>6</sup>.

Le cancer pulmonaire à petites cellules s'accompagne moins fréquemment d'OAH que les autres types histologiques, peut-être en raison de sa rapide évolutivité<sup>16,17</sup>. Sur une série personnelle de 39 OAH associées à des néoplasies, une seule était un "small cells lung cancer" (SCLC), confirmant ainsi

les études antérieures<sup>18</sup>. De nombreux types de néoplasies de localisation intrathoracique ont été décrites en association avec l'HD et l'OAH : carcinome du thymus, tératome du médiastin, neurinome, hémangiome pulmonaire, maladie de Hodgkin du médiastin ou encore métastases pulmonaires de néoplasies extrathoraciques<sup>8</sup>. Des cas d'HD associés à des déformations de la cage thoracique secondaires au mal de Pott<sup>19</sup>, à l'ostéomalacie<sup>8</sup>, à l'existence d'une paralysie du diaphragme ont été décrits<sup>8</sup>. D'autres associations rapportées sont la syphilis pulmonaire acquise et congénitale, les actinomycoses, le kyste hydatique du poumon<sup>8</sup>. Galko *et al*<sup>20</sup> rapportent 4 cas de pathologie pulmonaire interstitielle accompagnée d'OAH.

L'association entre l'HD et fibrose interstitielle était bien connue, par contre l'apparition d'appositions périostées semblait moins fréquente. Citons encore les bronchiectasies, la mucoviscidose, les empyèmes ou les abcès pulmonaires pouvant s'accompagner d'OAH. L'HD est beaucoup plus rare lors de pathologies plus aiguës telles que les pneumonies bactériennes.

### Hippocratisme digital et malformations cardiaques congénitales cyanogènes et autres cardiopathies

Les associations les plus connues sont celles accompagnant les cardiopathies congénitales cyanogènes. Classiquement, l'HD était préférentiellement associé aux cardiopathies cyanogènes tandis que la périostite semblait moins fréquente. Néanmoins, Martinez-Lavin et coll. ont montré l'existence d'appositions périostées jusque dans 31 % des cas de cardiopathies congénitales cyanogènes<sup>7</sup>.

Les cardiopathies dilatées sont également susceptibles d'induire une OAH<sup>8</sup>.

### Hippocratisme digital et maladies du tube digestif

Des cas d'HD associés à une polypose colique ont été décrits<sup>21,22</sup> mais les associations classiques sont les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif<sup>23,24</sup>.

### Hippocratisme digital et maladie de Graves-Basedow

L'acropathie thyroïdienne<sup>25</sup> accompagne 1 % des patients atteints de maladie de Graves-Basedow, associée le plus souvent à une exophtalmie et à un myxœdème localisé des mains et des pieds. La distribution est différente puisque la périostite affecte les os des mains et des pieds. L'apparition de l'HD après thyroïdectomie pour maladie de Graves-Basedow peut se produire.

## Hippocratismes digital et pathologies hépatiques

La première description d'association d'OAH et de cirrhose biliaire secondaire remonte à Fournier et Gilbert en 1895<sup>26</sup>. L'HD et la périostite sont retrouvés avec une fréquence variable dans les pathologies hépatiques (Tableau 2).

**Tableau 2 : Fréquence de l'HD et des appositions périostées lors de pathologies hépatiques<sup>27</sup>.**

	<b>Cirrhose biliaire primitive</b>	<b>Hépatite chronique active</b>	<b>Autres hépatopathies</b>
HD	24 %	29 %	23 %
Périostite radiologique	35 %	29 %	40 %
OAH complète	20 %	4 %	7 %

Dans la série de Epstein et coll.<sup>27</sup>, la présence d'un HD est statistiquement associée à une périostite dans le groupe cirrhose biliaire primitive mais pas dans les autres hépatopathies. Ces auteurs ne retrouvent pas d'association entre l'étendue de la périostite et la durée ainsi que la sévérité de la maladie hépatique. Dans une autre étude, ces mêmes auteurs<sup>28</sup> (étude rétrospective et prospective) retrouvent 19 cas d'HD sur une série de 20 patients présentant une pathologie hépatique prouvée histologiquement (cirrhose biliaire primitive, carcinome des voies biliaires, stricture bénigne des voies biliaires, cirrhose post-hépatitique, cirrhose alcoolique, hépatite chronique active), le critère d'inclusion étant la périostite radiologique. De la même manière que dans l'étude précédente, ces auteurs ne retrouvent pas de corrélations entre la gravité de l'hépatopathie et l'importance de l'OAH. Des résolutions d'OAH après transplantation hépatique chez des patients porteurs d'hépatopathies terminales ont été décrites<sup>29</sup>.

## Hippocratismes digital et autres désordres endocriniens

L'hyperparathyroïdie a été impliquée dans l'apparition de l'OAH<sup>30,31</sup>. Sur une série personnelle de 115 cas de périostite, nous avons colligé 2 patients présentant une hyperparathyroïdie.

L'hormone de croissance (GH) a souvent été impliquée vu la similitude clinique entre l'acromégalie et l'OAH, cependant, l'association entre HD et élévation de GH est rapportée dans des cas de néoplasies bronchiques avec possibilité d'implication d'autres médiateurs. De plus, un recouvrement parfois très important des valeurs est retrouvé entre les patients présentant un HD et le groupe contrôle<sup>32-34</sup>.

Les œstrogènes ont été impliqués mais de manière anecdotique<sup>35,36</sup>.

## Autres associations

L'association avec des maladies infectieuses constitue également une entité importante. Si des bronchiectasies, des empyèmes (cas princeps d'Hippocrate), des endocardites ou encore des abcès pulmonaires sont connus depuis longtemps pour être associés à l'OAH, il n'en va pas de même d'autres infections. Vingt-trois cas d'associations entre prothèse vasculaire infectée et OAH sont rapportés dans la littérature. L'analyse de ces cas révèle une fréquence élevée de complications postopératoires (telles qu'infections de plaie) et une prépondérance d'infections à anaérobies, probablement liées à la grande fréquence de fistules aorto-entériques. Lors d'une infection de prothèse, l'OAH peut n'intéresser qu'un seul membre, dans ce cas une seule branche de la prothèse se révèle être infectée<sup>37</sup>. Cet élément incite à penser que le flux circulatoire au travers du segment infecté de la prothèse joue un rôle majeur. Il est important de constater que dans ce cas, l'OAH peut être le premier élément clinique révélateur de l'infection. Ainsi, nous avons rencontré un cas où des douleurs osseuses dans les tibias étaient les premiers symptômes de l'infection de prothèse<sup>18</sup>. Enfin signalons encore quelques associations relativement rares telles que néoplasie du pancréas<sup>38</sup>, protéinose alvéolaire<sup>39</sup>, leucémie myéloïde aiguë<sup>40</sup>, sida<sup>41</sup>.

## PHYSIOPATHOLOGIE

Bien que nombreuses, les hypothèses étiopathogéniques s'avèrent souvent peu étayées. Une hypothèse physiopathologique unique est difficile à défendre, vu la multiplicité des pathologies rencontrées en association avec l'OAH.

En 1987, Martinez-Lavin<sup>42</sup> revient sur la nosologie et insiste sur la complémentarité entre l'HD et l'OAH et a tendance à en faire deux manifestations du même processus. Pour Martinez-Lavin, l'HD est une manifestation précoce, suivie de l'apparition de l'OAH au fur et à mesure que la pathologie inductrice progresse. Cette hypothèse nécessite cependant confirmation puisque le diagnostic de périostite se faisait essentiellement sur base radiographique et non scintigraphique, examen réputé pour permettre une détection plus précoce.

## Hypothèse neurogénique

Une hypothèse neurogénique à la base de l'apparition de l'OAH est émise depuis longtemps<sup>43,44</sup>. Cette théorie soutient que l'OAH est causée par un réflexe médié par le nerf vague. Flavell<sup>43</sup>, sur base de cinq observations d'OAH associées à des néoplasies bronchiques, obtient une amélioration de la symptomatologie douloureuse après vagotomie. De même, Huckstep<sup>44</sup> retrouve des résultats similaires chez deux patients. Ces vagotomies, améliorant les douleurs, sont tombées en désuétude par la suite. Il

faut signaler que des améliorations tout à fait similaires ont été décrites après laparotomie blanche<sup>45</sup>.

### **Hypothèses mettant en cause un facteur inducteur circulant**

L'hypothèse suggérant l'existence d'un facteur normalement présent dans la circulation veineuse et épuré au travers du filtre pulmonaire est une possibilité. Si l'on peut comprendre cette théorie lors de shunt droit-gauche, il reste à la démontrer lors des autres états. Une production exagérée déterminée génétiquement d'une substance remodelant l'os pourrait être responsable d'OAH dite idiopathique et héréditaire. Lors de pathologies inflammatoires du tube digestif et d'hépatopathies, il pourrait s'agir d'une augmentation de production par ces organes avec dépassement de l'épuration pulmonaire. Lors de néoplasies, la tumeur elle-même pourrait produire cette substance. Mais quel serait ce médiateur ?

### **Les protaglandines<sup>46</sup>**

Martinez-Lavin *et al* ont étudié les différences de concentration en prostaglandine E2 dans le sang artériel et veineux de patients présentant une OAH et un groupe contrôle. Il n'y avait pas de différence notable.

### **La ferritine<sup>47,48</sup>**

Hall a démontré qu'un taux diminué de ferritine est observé uniquement dans le sang artériel chez les patients présentant un hippocratisme digital. Son hypothèse était qu'un taux réduit de ferritine dans le sang artériel induirait une vasodilatation responsable de l'HD. Cette hypothèse fut invalidée par Shneerson lors d'une étude portant sur 90 patients.

### **L'hormone de croissance**

Elle a également été proposée comme facteur inducteur mais sans succès<sup>34</sup>.

### **Le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF)**

En 1987, Dickinson<sup>49</sup> propose une nouvelle théorie originale, impliquant les plaquettes et les mégacaryocytes dans la genèse de l'HD. Les plaquettes sont en partie formées par fragmentation des mégacaryocytes dans les capillaires pulmonaires<sup>50</sup>. Le PDGF ("platelet-derived growth factor"), isolé dans les granules alpha<sup>51</sup>, est un inducteur de la croissance cellulaire, augmente la perméabilité vasculaire, a un effet chémo-attractif envers les monocytes, les neutrophiles, les cellules musculaires lisses et les fibroblastes. L'impaction de mégacaryocytes ou d'amas plaquettaires dans les extrémités pourrait libérer localement d'importante quantité de PDGF induisant des effets compatibles avec ce que l'on observe histologiquement dans l'HD.

Cette théorie peut notamment expliquer l'apparition de l'HD lors de shunt droit-gauche. Lors d'hépatopathies, des shunts droit-gauche intra-pulmonaires peuvent se créer. Lors d'infections pulmonaires (tuberculose, abcès, empyème, bronchiectasies, etc.), une vasodilatation locale peut être responsable d'un excès de passage de mégacaryocytes dans la circulation systémique. Enfin, lors de néoplasies, de tels shunts peuvent exister dans la tumeur elle-même. Néanmoins, cette théorie n'explique pas les cas où malgré une thrombopénie profonde, apparaît un HD<sup>18,52,53</sup>. De même, cette théorie ne peut expliquer l'apparition de l'HD lors de maladies inflammatoires chroniques du tube digestif ou encore lors de pathologies thyroïdiennes.

### **Le "transforming growth factor beta" (TGF beta)**

Hirakata et coll. ont démontré l'existence d'une production significativement plus importante de "transforming growth factor" beta-1 (TGF  $\beta$ -1) chez des patients cancéreux porteurs d'un hippocratisme digital comparé à un autre groupe de patients cancéreux ne présentant pas d'hippocratisme digital<sup>54</sup>. Ce facteur, pouvant être sécrété par les plaquettes, induit l'accumulation de protéines de la matrice extra-cellulaire, notamment du collagène de type 1.

### **Rôle de la désaturation artérielle en oxygène**

Cette hypothèse reste controversée. Certains auteurs retrouvent une différence significative au niveau de l'oxygénation artérielle entre les sujets porteurs d'un HD et un groupe contrôle<sup>54</sup>; d'autres résultats vont à l'encontre de ces études<sup>49,55</sup>. Si lors de cardiopathies congénitales cyanogènes ou lors de pathologies pulmonaires hypoxémiantes, l'oxygénation artérielle en oxygène est abaissée, il n'en va pas de même lors de maladies inflammatoires du tube digestif ou encore lors d'infections de prothèse vasculaire. De plus, tous les patients hypoxémiques ne développent pas un HD.

Ainsi, sur une série pédiatrique de pathologies respiratoires avec désaturation artérielle en oxygène, un HD n'est retrouvé que dans 46 % des cas<sup>56</sup>.

Il semble donc que plusieurs facteurs doivent entrer en ligne de compte pour induire une forme complète d'OAH. L'exemple serait un (des) facteur(s) inducteur(s) survenant sur un terrain prédisposant.

## **CONCLUSION**

En conclusion, l'HD, associé ou pas à l'OAH reste un signe comportant plusieurs paradoxes. Bien que connu du clinicien, ses bases physiopathologiques restent extrêmement floues. Pouvant être associé à des pathologies dont le pronostic dépend d'une détection précoce, il convient de rester vigilant quant à son apparition. Des études portant sur

sa physiopathologie et notamment sur le rôle de certaines cytokines et facteurs de croissance sont nécessaires pour comprendre la pathogénie de ce signe clinique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Hippocrates : Prognosis N° 17. Loeb Classical Library, 1923 ; Vol 2 : 25
2. Pigeaux DM : Recherches nouvelles sur l'étiologie, la symptomatologie et le mécanisme du développement fusiforme de l'extrémité des doigts. Arch Gén Méd 1832 ; 29 : 174
3. von Bamberger E : Case report. Wien Klin Wochenschr 1889 ; 2 : 226
4. von Bamberger E : Ueber Knochenveränderungen bei chronischen lungen und herzkrankheiten. Ztschr F Klin Med 1891 ; 18 : 193
5. Marie P : De l'ostéarthropathie hypertrophique pneumique. Rev Med 1890 ; 10 : 1
6. Locke E : Secondary hypertrophic osteoarthropathy and its relation to simple club-fingers. Arch Intern Med 1915 ; 15 : 659-77
7. Martinez-Lavin M, Bobadilla M, Casanova J, Attie F, Martinez M : Hypertrophic osteoarthropathy in cyanogenic congenital heart disease. Arthr Rheum 1982 ; 25 : 1186-93
8. Mendlowitz M : Clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. Medecine 1942 ; 21 : 269-306
9. Hansen-Flaschen J, Nordberg J : Clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. Clinics Chest Med 1987 ; 8 : 287-98
10. Howell DS : Hypertrophic osteoarthropathy. In : Mc Carty DJ, ed. Arthritis and allied disorders. Philadelphia, Lea and Febiger, 1979 : 977-82
11. Onadoko BO, Kolawolw TM : The clinical and aetiological pattern of finger clubbing and hypertrophic osteoarthropathy in Nigerians. Trop Geogr Med 1979 ; 31 : 191-9
12. Rosenthal L, Kirsh JK : Observations on radionuclide imaging in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. Radiology 1976 ; 120 : 359-62
13. Myers KA, Farquhar DR : Does this patient have clubbing. JAMA 2001 ; 286 : 341-7
14. Sly M, Ghanzanshahi S, Buranakul B et al : Objective assessment for digital clubbing in Caucasian, Negro and Oriental subjects. Chest 1973 ; 64 : 687-9
15. Rimoin DL : Pachydermoperiostosis (idiopathic clubbing and periostosis). N Engl J Med 1965 ; 272 : 923-30
16. Semple T, Mc Cluskie RA : Generalized hypertrophic osteoarthropathy in association with bronchial carcinoma. A review based on 24 cases. Br Med J 1955 ; 754-9
17. Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD : Digital clubbing and lung cancer. Chest 1998 ; 114 : 1535-7
18. Vandemergel X, Blocklet D, Decaux G : Association between periostitis and deep infection. Report of three cases. Acta Clin Belg 2002 ; 57 : 91
19. Van Bogaert L : Ostéarthropathie hypertrophique pneumique chez deux frères. Spondylite déformante chez les deux sœurs de la même famille. J Neurol Psychiatry 1928 ; 28 : 502
20. Galko B, Grossman RF, Day A, Tenenbaum J, Kirsh J, Rebeck AS : Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in four patients with interstitial pulmonary disease. Chest 1985 ; 88 : 94-7
21. Bensaude R, Hillemand P, Augier P : Hippocratisme digital et polypose intestinale. Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris 1932 ; 93 : 48
22. Brulé M, Lièvre JA : Polypose colique avec hippocratisme des doigts. Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris 1932 ; 99 : 48
23. Kitis G, Thompson H, Allan RN : Finger clubbing in inflammatory bowel disease : its prevalence and pathogenesis. BMJ 1979 ; 2 : 825-8
24. Pierrugues R, Pansard E : Periostosis and Crohn disease : value of methotrexate. Gastroenterol Clin Biol 1995 ; 19 : 954-5
25. Kinsella RA, Back DK : Thyroid acropathy. Med Clin N Am 1968 ; 52 : 393-8
26. Gilbert A, Fournier L : La cirrhose hypertrophique avec ictère chez l'enfant. Revue des maladies de l'enfance 1895 ; 13 : 309
27. Epstein O, Dick R, Sherlocks S : Prospective study of periostitis and finger clubbing in primary biliary cirrhosis and other forms of chronic liver disease. Gut 1981 ; 22 : 203-6
28. Epstein O, Ajdukiewicz AB, Dick R, Sherlock S : Hypertrophic hepatic osteoarthropathy. Am J Med 1979 ; 67 : 88-97
29. Pitt P, Mawat A, Wilhams R, Hamilton E : Hepatic hypertrophic osteoarthropathy and liver transplantation. Ann Rheum Dis 1994 ; 53 : 338-40
30. Heath DA, Martin DJ : Periosteal new bone formation in hyperparathyroidism associated with renal failure. Br J Radiol 1970 ; 43 : 517
31. Engbring NH : Hyperparathyroidism vs arteriovenous fistula as cause of clubbing. JAMA 1978 ; 240 : 2152
32. Cameron DP, Burcer HB, De Kretser DM et al : On the presence of immunoreactive growth hormone in a bronchogenic carcinoma. Aus Ann Med 1969 ; 18 : 143
33. Du Pont B, Hoyer I, Borgeskov S et al : Plasma growth hormone and hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in carcinoma of the bronchus. Acta Med Scand 1970 ; 25 : 188
34. Gosney MA, Gosney JR, Lye M : Plasma growth hormone and digital clubbing in carcinoma of the bronchus. Thorax 1990 ; 45 : 545-7
35. Hammersten JF, O'Leary J : The features and significance of hypertrophic osteoarthropathy. Arch Intern Med 1957 ; 99 : 431-44
36. Ginsburg J, Brown JB : Increased oestrogen excretion in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. Lancet 1961 ; 2 : 1274
37. Voiriot P, Dupersal R, Teijeira J, Lévesque R, Lambert R : Localized hypertrophic osteoarthropathy due to arterial graft sepsis from an enteroprosthetic fistula. Rev Infec Dis 1987 ; 9 : 376-81
38. Elmahou S, Porteau-Cassard L, Zabraniecki L, Peyron JM, Fournie B : Ostéarthropathie hypertrophique secondaire à une tumeur du pancréas. Presse Med 2001 ; 30 : 901
39. Hazouard E, Jacquemain C, Rivoire B, Besnier JM, de Muret A, Diot P : Hippocratisme digital associé à une protéinose alvéolaire primitive : implication possible des facteurs de croissance. Presse Med 2000 ; 29 : 999
40. Bhandari S, Wodzinski MA, Reilly JT : Reversible digital clubbing in acute myeloid leukaemia. Post Grad Med J 1994 ; 70 : 457-8
41. Harris PJ : Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and human immunodeficiency virus. Ann Med Int 1988 ; 109 : 250
42. Martinez-Lavin M : Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy : A unifying hypothesis. J Rheum 1987 ; 14 : 6-7
43. Flavell G : Reversal of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy by vagotomy. Lancet 1956 ; 260-1
44. Huckstep RL, Bodkin PE : Vagotomy in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with bronchial carcinoma. Lancet 1958 ; 343-5
45. Greco FA, Kushner I : Loss of symptoms of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy after laparotomy. Ann Intern Med 1974 ; 81 : 555-6
46. Martinez-Lavin M, Castillejos G : Ferritin and prostaglandins in hypertrophic osteoarthropathy. J Rheum 1996 ; 13 : 834-5
47. Shneerson JM, Jones BM : Ferritin, finger clubbing and lung disease. Thorax 1981 ; 36 : 688-92
48. Hall GH : The cause of digital clubbing. Testing a new hypothesis. Lancet 1959 ; 1 : 750-3

49. Dickinson CJ, Martin JF : Megakaryocytes and platelet clumps as the cause of finger clubbing. Lancet 1987 ; 8573 : 1434-5
50. Trowbridge EA, Martin JF, Slater DN : Evidence for a theory of physical fragmentation of megakaryocytes, implying that all platelets are produced in the pulmonary circulation. Thromb Res 1982 ; 28 : 461-75
51. Kaplov KL, Brockman MJ, Cherkoff A et al : Platelet-alpha granule proteins : studies on release and subcellular localisation. Blood 1979 ; 53 : 604-18
52. Natusch A, Laitko S, Gromnica-Ihle E : Hypertrophic osteoarthropathy and thrombocytopenia in bronchial carcinoma. Med Klin 2000 ; 95 : 587-91
53. Wilmshurst PT, Mills KR, Drabu YJ : Renal carcinoma with thrombocytopenia, clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. Br Med J 1979 ; 1 : 381
54. Hirakata Y, Kitamura S : Elevated serum transforming growth factor B1 level in primary lung cancer patients with finger clubbing. Eur J Clin Invest 1996 ; 26 : 820-3
55. Paton JY, Bautista DB, Stabile MW et al : Digital clubbing and pulmonary function abnormalities in children with lung disease. Ped Pulmon 1991 ; 10 : 25-9
56. Paton JY, Bautista DB, Stabile MW et al : Digital clubbing and pulmonary function abnormalities in children with lung disease. Ped Pulmon 1991 ; 10 : 25-9

**Correspondance et tirés à part :**

X. VANDEMERGEL  
Hôpital Erasme  
Service de Médecine Interne  
route de Lennik 808  
1070 Bruxelles

Travail reçu le 15 avril 2002 ; accepté dans sa version définitive le 6 septembre 2002.