

Journal de l'Information Médicale de Sfax

Sommaire

Mises au point	1 – 23
Articles originaux.....	24 –60
Cas cliniques.....	61 – 75
Recommandations aux auteurs.....	76 – 79

N° 28

Février 2018

e-mail :

jimsfaxfms@gmail.com

Site Web :

<http://www.medecinesfax.org/>



Le Journal de l'Information Médicale de Sfax

J. I. M. Sfax

Organe de l'ADSM (Association de Développement des Sciences Médicales)

VISA : 1048 du 12 Août 2008

Directeur de publication

Jalel Gargouri

Rédacteur en chef

Jalel Gargouri

Rédacteurs en chef adjoints

Najmeddine Affes, Karim Rekik, Mohamed Zribi

Comité de Rédaction et de Lecture

Dorra Abid, Leila Abid, Jihene Aloulou, Ali Amouri, Nabil Aoufen (Alger), Hazem Ben Ameer, Ikram Ben Amor, Halima Benbouza (Alger), Farid Boudjenah (bejaia), Zihad Bousmala (Alger), Hammouda Boussem, Nadir Boussouf (Constantine), Kais Chaabene, Fatma Cheikhrouhou, Jamel Chelly (France), Mohamed Dogui, Ali Gargouri, Imed Gargouri, Lamia Gargouri, Sameh Ghroubi, Emna Gouider, Abderezak Guidouche (Bejaia), Sondos Haddar, Mourad Haj Slimen, Ahmed Hakim, Fatma Hamza, Bouthaina Hammami, Mohamed Hsairi, Samy Kammoun, Mahmoud Kharrat, Zouhair Khemakhem, Jean-Pierre Michel (Suisse), Hela Mnif-Trigui, Chakib Marrekchi, Moncef Nasri, Ahmed Rebai, Tarek Saib (Setif), Djamila Si ahmed (bejaia), Moez Trigui, Nabil Toumi, Zied Triki et Sourour Yaich.

Attachée de rédaction

Amira Feki

Vérification linguistique

Arabe : Jalel Gargouri, Habib Chebbi, Zouhair Khemakhem

Français : Jalel Gargouri, Habib Chebbi, Karim Rekik

Anglais : Salma Gargouri

Le JIM Sfax n'est pas responsable des textes, illustrations, photos et dessins publiés qui engagent la seule responsabilité de leurs auteurs. Les documents reçus ne sont pas rendus et leur envoi implique l'accord du ou des auteurs pour leur libre publication.

SOMMAIRE

MISES AU POINT

Grille d'évaluation des formateurs en simulation en santé 1

I. BEN AMOR, Y. HENTATI, J. GARGOURI

Exercice et organisation de la médecine en Tunisie 10

Z. KHEMAKHEM

Travail en horaires atypiques : impact sur la santé et recommandations 19

N. HALOUANI, R. MASMOUDI, S. ELLOUZE, M. TURKI, J. ALOULOU, O. AMAMI

ARTICLES ORIGINAUX

Effet protecteur de l'algue rouge *alsidium corallinum* contre la neurotoxicité induite par le bromate de potassium chez des souris adultes 24

H. BEN SAAD, A. FEKI, I. JABALLI, KH. M. ZEGHAL, T. BOUDAWARA, I. BEN AMARA, A. HAKIM

La toxicité du système cochléo-vestibulaire par les gaz d'anesthésie 31

S. KALLEL, M. MNEJJA, A. KESSENTINI, B. HAMMAMI, A. KAROUI, I. CHARFEDDINE, A. GHORBEL

Potentiel antioxydant et de fertilité d'un polysaccharide sulfate marin

R. BEN ABDALLAH KOLSI, F. BEN ABDALLAH, M. ELLEUCH, B. KOLSI, A. ELFEKI, K. BELGHITH

Fermeture percutanée des communications inter-auriculaires ostium-secundum: Résultats immédiats et à long terme 45

L. ABID, D. ABID, R. HAMMAMI, S. CHARFEDDINE, F. TRIKI, S. KAMMOUN

Évaluation de l'incapacité totale temporaire et étude des conséquences médico-légales: activité du service de médecine légale de Sfax 55

M. ZRIBI, W. BEN AMAR, N. FEKI, Z. KHEMEKHEM, Z. HAMMAMI, S. BARDAA, S. MAATOUG

CAS CLINIQUES

Lipome du corps calleux révélé par une épilepsie 61

B. KAMMOUN, F. KOLSI, Y. GDOURA, O. KAMMOUN, F. JARRAYA, H. BEN ALI, M. Z. BOUDAWARA

Schizophrénie et maladie de Wegener: A propos d'un cas 64

I. FEKI, W. ABBES, R. SELLAMI, M. SNOUSSI, I. BAATI, Z. BAHLOUL, J. MASMOUDI

Métastase choroïdienne révélant un cancer du sein 67

S. GARGOURI, I. KAIBI, I. ABID, D. SALLAMI, J. FEKI

Association entre une sarcoïdose et une maladie de Crohn : lien fortuit ou étiopathogénique 72

N. MAËMOURI, S. GUELLOUZ, H. KCHIR, D. AISSAOUI, L. ROKBANI, N. BEN MAMI

SUMMARY

REVIEW ARTICLES

Assessment grid of healthcare simulation trainers 1

I. BEN AMOR, Y. HENTATI, J. GARGOURI

The practice and organisation of medicine in Tunisia 10

Z. KHEMAKHEM

Shift work: impact on health and recommendations 19

N. HALOUANI, R. MASMOUDI, S. ELLOUZE, M. TURKI, J. ALOULOU, O. AMAMI

ORIGINAL ARTICLES

***Alsidium corallinum* attenuates neurotoxicity induced by potassium bromate in adult mice** 24

H. BEN SAAD, A. FEKI, I. JABALLI, KH. M. ZEGHAL, T. BOUDAWARA, I. BEN AMARA, A. HAKIM

Cochleo-vestibular toxicity by anesthetic gases 31

S. KALLEL, M. MNEJJA, A. KESSENTINI, B. HAMMAMI, A. KAROUI, I. CHARFEDDINE, A. GHORBEL

Antioxidant and fertility potentials of a marine sulfated polysaccharide 36

R. BEN ABDALLAH KOLSI, F. BEN ABDALLAH, M. ELLEUCH, B. KOLSI, A. ELFEKI, K. BELGHITH

Percutaneous closure of ostium secundum atrial septal defect: immediate and long term results 45

L. ABID, D. ABID, R. HAMMAMI, S. CHARFEDDINE, F. TRIKI, S. KAMMOUN

Evaluation of temporary total incapacity and forensic impact 55

M. ZRIBI, W. BEN AMAR, N. FEKI, Z. KHEMEKHEM, Z. HAMMAMI, S. BARDAA, S. MAATOUG

CASES REPORTS

Corpus callosum lipoma revealed by epilepsy 61

B. KAMMOUN, F. KOLSI, Y. GDOURA, O. KAMMOUN, F. JARRAYA, H. BEN ALI, M. Z. BOUDAWARA

Schizophrenia and Wegener's disease: case report 64

I. FEKI, W. ABBES, R. SELLAMI, M. SNOUSSI, I. BAATI, Z. BAHLOUL, J. MASMOUDI

Choroidal metastases revealing breast cancer 67

S. GARGOURI, I. KAIBI, I. ABID, D. SALLAMI, J. FEKI

Association between sarcoidosis and Crohn's colitis: a chance or a real link? 72

N. MAËMOURI, S. GUELLOUZ, H. KCHIR, D. AISSAOUI, L. ROKBANI, N. BEN MAMI

GRILLE D'EVALUATION DES FORMATEURS EN SIMULATION EN SANTE

ASSESSMENT GRID OF HEALTHCARE SIMULATION TRAINERS

I. BEN AMOR^{1, 3,*}, Y. HENTATI^{2, 3}, J. GARGOURI^{1, 3}

1 : Centre régional de transfusion sanguine de Sfax

2 : Service de Radiologie, CHU Hédi Chaker

3 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

*E-mail de l'auteur correspondant : ikbeam@yahoo.fr

Résumé

La simulation est une méthode pédagogique en plein essor dans la formation des professionnels de la santé. Les formateurs en simulation, par leur rôle de facilitateur, constituent un pilier majeur de toute activité de simulation. En plus d'une formation initiale, ils doivent bénéficier d'une évaluation périodique suivie d'un feed-back constructif afin de s'améliorer. Nous proposons dans cet article une grille d'évaluation des comportements et attitudes du formateur lors d'une séance de simulation. Les items choisis couvrent les trois étapes de la séance, à savoir le briefing, le déroulement du scénario et le débriefing. Cette grille sera proposée pour être appliquée dans l'évaluation des formateurs de la Faculté de médecine de Sfax. Ce qui permettra d'en apporter les améliorations nécessaires, de l'adapter aux différents types de simulation et de s'assurer de son exhaustivité.

Mots clés: Simulation; Formateur; Grille; Briefing; Débriefing

Abstract

Simulation is a growing pedagogical method in training health professionals. Simulation trainers, through their role as facilitators, constitute a major pillar of any simulation activity. In addition to initial training, they should benefit from periodic evaluation followed by constructive feedback to improve themselves. In this article, we propose an evaluation grid of behaviors and attitudes of the trainer during a simulation session. The chosen items cover the three stages of the session, namely the briefing, the scenario and the debriefing. This grid will be proposed to be applied in the evaluation of the trainers of the Medicine Faculty of Sfax, in order to make the necessary improvements, to adapt it to the various types of simulation and to ensure its completeness.

Key words: Simulation; Trainer; Assessment; Briefing; Debriefing

ملخص

المحاكاة هي طريقة تربوية متزايدة في تدريب المهنيين الصحيين. ويشكل مدربي المحاكاة، من خلال دورهم كميسرين، ركيزة أساسية لأي نشاط محاكاة. وبالإضافة إلى التدريب الأولي، ينبغي أن تستفيد من التقييم الدوري الذي يليه ردود فعل بناءة لتحسين نفسه. نقترح في هذا المقال شبكة تقييم للسلوكيات والمواقف من المدرب خلال جلسة محاكاة. وتغطي البنود المختارة المراحل الثلاث للدورة، وهي الإحاطة الإعلامية والسيناريو واستخلاص المعلومات. وسيتم اقتراح هذه الشبكة لتطبيقها في تقييم المدربين من كلية الطب في صفاقس. و ستمكن هذه الطريقة من إجراء التحسينات اللازمة، وتكييفها مع أنواع مختلفة من المحاكاة في الميدان الصحي وضمان اكتمالها.

الكلمات المفتاحية: المحاكاة ; المدرب ; الشبكة ; إحاطة ; استخلاص المعلومات

I-INTRODUCTION

La simulation est une méthode pédagogique en plein essor dans la formation initiale et continue des professionnels de la santé [1]. Elle s'appuie sur l'analyse de situations réelles transposées à des fins didactiques vers des situations de formation permettant l'entraînement des professionnels à la gestion de situations complexes ou critiques. Cette méthode a bien prouvé son efficacité par rapport aux modes habituels d'enseignement dans la mesure où elle améliore les performances en situations réelles.

La simulation nécessite un investissement matériel important pour l'acquisition des simulateurs. Toutefois, quelle que soit l'importance du financement, la valeur pédagogique réside toujours dans la construction d'un programme de formation efficace avec des formateurs compétents. En effet, les formateurs constituent un pilier majeur de toute activité de simulation. Pour mener à bien leurs tâches, ils doivent avoir des compétences particulières relevant à la fois de la science (technicité presque toujours acquise par les enseignants), de la pédagogie et des relations humaines qui demandent une préparation et un professionnalisme à acquérir pour réussir le défi d'une formation efficace.

Dans cette optique, l'acquisition de ces compétences, nécessaires au déroulement des séances de simulation et à l'atteinte du résultat escompté qui est le transfert des connaissances et l'amélioration de la prise en charge des patients, nécessite une formation adéquate des formateurs. A l'instar de toutes les activités, cette formation comporte plusieurs volets. Il s'agit tout d'abord d'une formation initiale permettant d'avoir un niveau de connaissances théoriques et procédurales adapté. Ensuite, le formateur doit faire l'objet d'une évaluation périodique dans un but formatif. Cette évaluation, pour être rentable et efficace, doit générer un feedback qui, donné aux formateurs, permettra d'améliorer de façon soutenue leur pratique.

C'est de cette quête continue de l'amélioration de la qualité, qui s'enracine de plus en plus dans notre culture, que s'est dégagé le but de cet article, à savoir l'élaboration d'une grille d'évaluation des formateurs en simulation. Pour ce faire, nous détaillerons dans un premier temps le rôle attendu du formateur lors d'une séance de simulation. Ensuite, nous rapporterons quelques méthodes d'évaluation des formateurs décrites dans la Littérature avant de proposer notre grille

d'évaluation.

II- LE RÔLE DU FORMATEUR EN SIMULATION

Lors de la conception de cette grille d'évaluation, la première question qui nous est venue à l'esprit était : qu'est ce qu'on veut évaluer chez le formateur en simulation ?

En fait, l'évaluation porte sur les comportements observables et les attitudes du formateur durant la séance de simulation. Cette dernière est structurée en 3 temps : le briefing, le déroulement de la séance ou la pratique simulée et le débriefing. Il est à noter que nous avons volontairement choisi de ne pas inclure les étapes de la rédaction des scénarios de simulation et l'organisation des séances de simulation qui constituent autant d'étapes à maîtriser et à évaluer pour garantir les meilleures conditions d'apprentissage à l'apprenant.

Les comportements à évaluer doivent répondre à des recommandations de bonne pratique émanant d'organismes reconnus dans ce domaine. Ces recommandations précisent, sur la base d'études préalables, les rôles du formateur en simulation qui doit agir en tant que facilitateur de l'apprentissage. Ces rôles sont loin d'être simples et faciles car ils intègrent, outre l'aspect scientifique qui doit être parfaitement maîtrisé et actualisé, plusieurs autres aspects relatifs aux domaines de la pédagogie, de l'éthique, de l'informatique, de la communication, etc. La diversité de ces rôles et leurs importances ont été bien explorées par Dieckmann et al [2].

II-1- BRIEFING

L'étape du briefing est capitale pour clarifier le processus de la séance de simulation et créer des conditions favorables au bon déroulement de la séance [3]. En effet, l'entraînement par simulation peut déclencher des émotions et générer du stress. Un briefing est donc indispensable afin d'expliquer le déroulement de la séance et créer un climat d'apprentissage favorable.

Durant cette étape, le formateur doit passer en revue les objectifs d'apprentissage, préciser les étapes de la séance de simulation, décrire le contexte et l'environnement (mannequin, appareils...) dans lequel les apprenants vont progresser, définir les rôles respectifs de chacun (formateur, apprenants, autres intervenants), les comportements attendus, la communication, rappeler les règles de confidentialité et expliquer les limites de la simulation [4]. Il donne également l'opportunité aux apprenants de poser les questions nécessaires permettant de lever leurs doutes [6].

Plus précisément, le formateur va, durant cette étape, travailler la motivation ainsi que la mise en confiance de l'apprenant [5] en créant un cadre où les apprenants se sentent suffisamment en sécurité pour expérimenter de nouvelles pratiques sans craindre de se sentir humiliés ou rabaissés [5, 7].

II-2-DEROULEMENT DU SCENARIO

Le scénario correspond au passage sur simulateur. Le rôle du formateur est d'adapter en continu l'évolution du scénario afin de maintenir les candidats en situation permanente de résolution de problèmes et d'éviter qu'ils soient confrontés à une situation d'échec qui s'avère contreproductive. Le formateur peut être accompagné d'un facilitateur, tierce personne venant en aide aux candidats en situation de blocage, afin que ces derniers puissent accomplir et rencontrer les objectifs pédagogiques fixés.

II-3- DÉBRIEFING

Toute simulation doit être suivie d'une séance de débriefing. C'est le moment clé de l'apprentissage qui permettra d'engendrer de la réflexivité. Il n'existe pas de méthode de débriefing « idéale et passe-partout ». Chaque débriefing est unique. Ainsi, un des rôles fondamentaux du formateur est d'adapter le contenu et le style du débriefing aux besoins des participants, aux objectifs de la formation et au type de simulation.

Toutefois, il y a des règles générales ou des recommandations de bonnes pratiques pour mener un débriefing. Le guide de la haute autorité de santé (HAS) rapporte 12 recommandations de bonnes pratiques relatives à la conduite de débriefing [8]. Le point 4 dudit guide précise que « les formateurs doivent être formés à l'art et à la science du débriefing ».

On distingue classiquement 3 phases successives durant le débriefing :

- phase descriptive ou phase de réaction
- phase d'analyse
- phase de synthèse et de résumé

Lors du débriefing, le formateur joue le rôle de facilitateur de l'apprentissage. Le niveau de facilitation se réfère au degré de participation au débriefing des apprenants, qui est inversement proportionnel à celui du formateur. Lorsque l'implication des apprenants est importante, ils se « débriefent » eux même et le formateur joue le rôle de catalyseur de la discussion. A l'opposé, si les apprenants sont peu participatifs, le formateur adopte un style plus traditionnel d'enseignement.

Le risque est que le formateur tombe dans l'excès inverse et que le débriefing se transforme en cours magistral, perdant ainsi une grande partie de son intérêt pédagogique [11].

Durant la phase d'analyse, le formateur veillera à maintenir le climat d'apprentissage favorable. Ceci peut paraître difficile au premier abord puisque son rôle, au fond, est d'évaluer de manière critique la performance des apprenants afin de les aider à progresser [12]. Plus important encore est la manière dont le formateur s'y prend pour susciter le processus réflexif des apprenants. Pour lancer ce processus, le formateur peut procéder à une comparaison de la performance observée avec une performance attendue [13]. Il est également utile de formuler des questions ouvertes sur un objectif d'apprentissage précis ou sur un comportement observé chez l'apprenant. Ces questions visent à explorer les connaissances, la conscience d'une situation ou des rôles des participants et encore le processus cognitif de l'apprenant ayant mené ce dernier à effectuer telle action ou à prendre telle décision. Le formateur se crée en quelque sorte un accès au schéma mental de l'apprenant et peut ainsi mieux comprendre les raisons des comportements observés [13].

Exemples de questions ouvertes:

- « Qu'avez-vous fait pour reconnaître l'arrêt cardiaque ? »
- « Auriez-vous pu faire autrement ? »

In fine, ceci permet à l'apprenant d'identifier ses lacunes, que ce soit dans les connaissances, leur organisation ou leur mise en application [14].

Quant à la chronologie du débriefing, il est classique de faire le débriefing immédiatement après le déroulement du scénario. Toutefois, le formateur peut être utilement amené à interrompre le scénario pour initier une réflexion sur un point d'apprentissage particulier. Bien que, ces interruptions interfèrent avec le réalisme, la réalisation du débriefing pendant la pratique simulée, qualifiée par les anglo-saxons par « *in-scenario debriefing* ou *pause and discuss* », n'est pas fautive. Au contraire, elle peut être intéressante pour des novices en phase initiale d'apprentissage de procédures complexes.

Dans la simulation en santé, la durée du débriefing post-simulation est variable dans la littérature mais la majorité des auteurs s'accordent sur le fait que le temps consacré au débriefing doit largement dépasser celui de l'expérience simulée elle-même (de 2 à 3 fois). C'est une condition nécessaire pour aboutir aux résultats escomptés à savoir l'acquisition et le transfert de compétences.

Plusieurs erreurs ou difficultés de pratiques peuvent s'observer lors du débriefing. On peut en citer :

- Le manque d'explications adéquates lors du débriefing
- L'absence de phase de réaction (expression des émotions, stress).
- Débriefing désordonné et non structuré.
- Débriefing sans lien avec les objectifs d'apprentissage.
- Le formateur « instruit » au lieu de stimuler la réflexion chez les apprenants.
- Focalisation sur les comportements observés sans chercher à les comprendre.
- Utilisation abusive des questions fermées.
- Jugements, commentaires ou attitudes non constructives et irrespectueuses.
- Absence de phase de résumé et d'identification des futurs objectifs d'apprentissage.

III- EXEMPLES DE GRILLE D'ÉVALUATION DANS LA LITTÉRATURE

Si l'on se réfère à la littérature, plusieurs outils et critères d'évaluation des formateurs ont pu être utilisés :

- Fréquence des sessions de simulation délivrées chaque année par chaque formateur ;
- Enquête de satisfaction des apprenants pris en charge par le formateur (accueil, moyens et méthodes pédagogiques, atteinte des objectifs pédagogiques, etc.) ;
- Évaluation par les pairs (formateurs indépendants) s'appuyant sur une grille d'évaluation spécifique, par observation directe des pratiques ou à partir des vidéos des séances de simulation et débriefing enregistrées ;
- auto-évaluation : filmer ses propres débriefings pour pouvoir les analyser ensuite.

Recevoir un feed-back d'un pair ou des apprenants sur sa performance lors d'un débriefing est extrêmement constructif et formateur. Ceci doit, bien entendu, passer par les mêmes principes de pratique réflexive et de feed-back qu'ils prônent auprès des apprenants.

Une équipe de chercheurs américains [9] du Centre de simulation médicale de Boston, a créé le Dash© (Debriefing Assessment for Simulation in Healthcare). C'est un outil d'évaluation des stratégies et techniques utilisées pour conduire le débriefing à partir de l'observation des comportements et attitudes des formateurs. Il est fondé sur des données probantes et sur des

recommandations de bonnes pratiques de débriefing émanant d'un groupe d'experts. C'est un outil d'utilisation facile et rapide. Une étude américaine [10] a démontré sa cohérence interne et sa fiabilité. Bien plus, le Dash© s'inscrit dans une perspective de certification des centres de simulation et des formateurs parce qu'il est au service de la qualité pédagogique.

Il existe trois versions du Dash© :

- L'une est conçue pour les formateurs eux-mêmes afin qu'ils s'auto-évaluent,
- une autre est destinée aux apprenants pour qu'ils évaluent leurs formateurs,
- la dernière s'adresse aux évaluateurs des formateurs.

Le Dash© définit et explore six compétences-clés (ou éléments) dans la conduite d'un débriefing. Il s'agit notamment de savoir si et comment le formateur :

- établit un climat favorable à l'apprentissage ;
- maintient un climat favorable à l'apprentissage ;
- conduit le débriefing de manière structurée ;
- suscite l'engagement dans l'échange ;
- identifie et explore les écarts de performance ;
- aide les apprenants à atteindre ou à maintenir une bonne performance future.

Le Dash© est une échelle d'évaluation comportementale comprenant des indicateurs qualitatifs, identifiant les comportements adaptés pour favoriser un débriefing efficace et ceux caractérisant des débriefings pauvres. Chaque "élément" est composé de plusieurs dimensions. Ces dernières précisent les composantes de la compétence. Chacune des dimensions est à son tour déclinée en exemples concrets de comportements qui sont cités à titre d'illustration.

Ainsi, pour chaque élément, il conviendra de noter la prestation du formateur sur la base d'une échelle de sept niveaux d'efficacité : de la note 1, reflétant une prestation "extrêmement inefficace / préjudiciable" à la note 7, correspondant à une prestation jugée "extrêmement efficace / exceptionnelle".

IV- PROPOSITION D'UNE GRILLE D'ÉVALUATION DES FORMATEURS

Nous avons élaboré une grille d'évaluation (grille 1 ci dessous) des formateurs destinée à être utilisée soit par les pairs soit par les apprenants. Cette grille d'évaluation comporte plusieurs items évaluant les trois temps de la séance de simulation : le briefing, la mise en situation pratique et le débriefing.

Pour des raisons de commodité, nous avons préféré l'utilisation d'une cotation binaire : fait / non fait

au lieu de l'échelle de notation de 1 à 7 proposée dans le Dash qui, à notre sens, peut exposer l'évaluateur à une difficulté de discernement des différentes côtes proposées. L'évaluateur est appelé à signaler ses commentaires ou ses remarques dans la colonne réservée à cet effet. Ces commentaires seront d'un grand apport lors du feed-back donné au formateur.

V- CONCLUSION

Les formateurs en simulation doivent acquérir les compétences requises pour pouvoir gérer les séances de simulation et, plus particulièrement, le débriefing qui peut poser certaines difficultés parce qu'il nécessite une certaine maîtrise des habilités relationnelles. Ceci passe bien entendu par une formation initiale spécifique, mais aussi par une évaluation régulière des pratiques. Cette évaluation a un effet bénéfique sur leurs pratiques pédagogiques dans le sens de l'amélioration. Grâce à un feed-back constructif, le formateur sera en mesure de connaître ses limites, d'être réflexif sur sa pratique et de s'interroger sur ce qui a guidé ses choix [15].

Nous avons élaboré une grille d'évaluation des formateurs en simulation qui porte sur les 3 phases de la séance de simulation. Cette grille sera proposée pour l'évaluation des formateurs de la faculté de médecine de Sfax lors des séances de simulation. C'est une étape indispensable pour apporter des modifications et des améliorations à cette grille et aussi pour l'adapter aux différents types de simulation : jeu de rôle, simulation procédurale, simulation haute fidélité, etc.

REFERENCES

[1] Granry JC, Moll MC. Rapport de mission. État de l'art (national et international) en matière de pratiques de simulation dans le domaine de la santé. Haute autorité de la santé. 2012.

[2] Dieckmann P, MolinFris S, Lippert A, Ostergaard D. The art and science of debriefing in simulation : Ideal and practice. *Med Teach*. 2009; 31(7): e287-94.

[3] Savoldelli G, Boet S. Séance de simulation : du briefing au débriefing. In: Boet S, Granry JC, Savoldelli G. *Simulation en santé, de la théorie à la pratique*. Paris: Springer-Verlag France; 2013: 313-28.

[4] Page-Cuttrara, K. Use of prebriefing in nursing simulation: a literature review. *J Nurs Educ*. 2014; 53(3): 136-41.

[5] Rudolph, J.W., Raemer D.B., Simon, R. Establishing a safe container for learning in simulation: the role of the presimulation briefing. *Simul Healthc*. 2014; 9(6): 339-49.

[6] Bruce, S.A., Scherer, Y.K., Curran, C.C., Urschel, D.M., Erdley, S. Ball, L.S. A collaborative exercise between graduate and undergraduate nursing students using a computer-assisted simulator in a mock cardiac arrest. *Nurs Educ Perspect*. 2009; 30(1): 22-27.

[7] Dieckmann, P., Gaba, D., Rall, M. Deepening the theoretical foundations of patient simulation as social practice. *Simul Healthc*. 2007 ; 2(3) : 183-93.

[8] Guide de bonnes pratiques en matière de simulation en santé. Haute autorité de la santé. Décembre 2012.

[9] Simon R, Raemer DB, Rudolph JW. *Debriefing Assessment for Simulation in Healthcare*. Boston, MA: Center for Medical Simulation; 2011 [Guide d'évaluation du débriefing pour la simulation en santé (DASH). [On-line]. Disponible sur : <https://harvardmedsim.org/dash-fr.php> et https://harvardmedsim.org/_media/DASH_Manuel_utilisation_2010_VF_12-07.pdf. C

[10] Brett-Fleegler M, Rudolph J, Eppich W, Monuteaux M, Fleegler E, Cheng A et al. Debriefing assessment for simulation in healthcare: development and psychometric properties. *Simul Healthc*. 2012; 7(5):288-94.

[11] Fanning RM, Gaba DM. the role of debriefing in simulation-based learning. *Simul Healthc*. 2007. 2(2) ;115-25.

[12] Rudolph JW, Simon R, Rivard P, eDufresne RL, Raemer DB. Debriefing with good judgement: combining rigorous feedback with genuine inquiry. *Anesthesiology Clin*. 2007; 25(2): 361-76.

[13] Rudolph JW, Simon R, Raemer DB, Eppich WJ. Debriefing as formative assessment: closing performance gaps in medical education. *Acad Emerg Med*. 2008; 15(11):1010-16.

[14] Kulper R, Heinrich C, Matthias A, Graham MJ, Bell-Kotwall L. Debriefing with the OPT model of clinical reasoning during high fidelity patient simulation. *Int J Nurs Educ Scholarsh*. 2008; 5: Article 17.

[15] Eppich W, Cheng A. Promoting Excellence and Reflective Learning in Simulation (PEARLS) Development and Rationale for a Blended Approach to Health Care Simulation Debriefing. *Simul Healthc*. 2015; 10:106-15.

GRILLE D'EVALUATION DES FORMATEURS EN SIMULATION EN SANTE

Grille d'évaluation des formateurs

	Items	Fait	Non fait	Commentaires
	Briefing : établir un climat favorable à l'apprentissage			
1	Rappeler les objectifs d'apprentissage			
2	Expliquer le déroulement de la séance de simulation (les diverses étapes, leur durée et leurs objectifs respectifs)			
3	Rappeler les règles de confidentialité			
4	Expliquer les rôles respectifs du formateur, du facilitateur et, éventuellement, des autres intervenants			
5	Présenter le contexte, l'environnement, le matériel et le simulateur			
6	expliquer aux apprenants leurs rôles et ce que l'on attend d'eux durant la séance			
7	Expliciter les limites de la simulation : réalisme imparfait			
8	Présenter l'utilisation éventuelle et le devenir des enregistrements vidéo, des grilles d'évaluation			
9	Rappeler les valeurs qui doivent être partagées par tous : Respect mutuel, Critique constructive des actions et des comportements, les erreurs sont des opportunités d'apprentissage			
	Déroulement du scénario			
10	Adapter en continu l'évolution du scénario (En cas d'une évolution imprévisible du scénario: capacité de revenir dans le scénario prévu et de contrôler la situation)			
11	Maintenir les candidats en situation permanente de résolution de problèmes			
12	Stimuler la motivation et l'adhésion des participants			

13	Contrôler la gestion du temps			
14	Ne pas négliger certaines étapes clés du scénario			
15	Gérer les situations difficiles (Intervenir directement en cas d'échec des apprenants et les aider à corriger)			
16	Intervenir et calmer les esprits en cas de conflits entre les acteurs ou d'échanges agressifs			
	Débriefing : phase descriptive			
17	Passer en revue les objectifs définis			
18	Préciser les étapes du débriefing et son déroulement			
19	Spécifier son rôle comme celui d'un facilitateur/animateur uniquement			
20	Communiquer sur ses attentes en termes d'auto-évaluation et d'évaluation de performance d'équipe			
21	Formuler des questions ouvertes			
22	Favoriser l'expression des étudiants			
23	Reconnaître les inquiétudes des apprenants au sujet du réalisme des situations simulées et les aider à apprendre, malgré les limites de la simulation			
24	Encourager les apprenants à exprimer leur ressenti et leurs émotions et à évacuer le stress provoqué par la simulation sans crainte d'être mortifiés ou humiliés			
25	Impliquer l'ensemble des apprenants			
26	Faire preuve de respect envers les apprenants			
27	Guider les échanges de façon à ce qu'ils progressent de façon logique plutôt que de passer d'un point à un autre sans cohérence			
28	Prendre compte des remarques des apprenants			

GRILLE D'EVALUATION DES FORMATEURS EN SIMULATION EN SANTE

Debriefing : phase d'analyse				
29	Fournir un feedback constructif aux apprenants à propos de leur performance individuelle ou collective en argumentant son point de vue			
30	Exposer ses propres raisonnements, sa perception de la situation			
31	Utiliser les actions observées comme base d'exploration et d'échanges			
32	Comparer la performance réalisée par les apprenants avec une performance attendue			
33	Explorer les raisons des différences entre performance réalisée et attendue			
34	Apporter les éléments théoriques nécessaires au réajustement des connaissances			
35	Poser des questions ouvertes			
36	Aider les apprenants à contextualiser leurs connaissances			
37	Utiliser des exemples concrets (pas seulement des commentaires abstraits ou généralistes) pour amener les apprenants à réfléchir sur leur performance			
38	Utiliser des propos clairs ; ne pas obliger les apprenants à imaginer ses pensées			
39	Ecouter et être attentif aux apprenants en reformulant leur propos, et en utilisant un langage non verbal adapté (par exemple, en regardant dans les yeux ou par des hochements de tête)			
40	Ne pas porter de jugement de valeur			
41	Ne pas tenir compte de propos discriminant			
42	Aider les apprenants à décontextualiser leurs connaissances pour pouvoir les généraliser, les appliquer et les transférer en pratique réelle			
43	Préciser les points forts de l'apprenant qu'il faut renforcer			
44	Préciser les points faibles à améliorer			
45	Identifier de nouveaux objectifs d'apprentissage pour les aider à combler les lacunes dans leurs connaissances			

46	Si l'un des apprenants s'est senti contrarié ou émotionnellement troublé lors du débriefing, être respectueux et constructif en l'aidant à gérer ses émotions			
47	Utiliser la vidéo ou d'autres enregistrements à bon escient comme support pour les échanges et l'apprentissage			
	Débriefing : phase de synthèse			
48	Passer en revue les points appris			
49	Aider les apprenants à faire des liens entre les différentes notions explorées			
50	Relier la séance de simulation aux façons dont les apprenants pourraient améliorer leur pratique clinique future			
51	Planifier la prochaine session ou la session de correction			
52	Donner un feedback aux apprenants sur la session dans son ensemble			
53	Remercier les apprenants pour leur participation			
54	Appréciation globale de la séance de simulation			
55	les objectifs pédagogiques sont atteints			
56	Le formateur a joué le rôle de facilitateur de l'apprentissage			
57	Le formateur a structuré le débriefing en 3 phases : réactions, analyse et synthèse			
58	Le formateur a adapté le niveau de facilitation au degré de participation des apprenants			
59	En cas de présence de 2 formateurs : coordination des tâches de chacun			

EXERCICE ET ORGANISATION DE LA MEDECINE EN TUNISIE

THE PRACTICE AND ORGANISATION OF MEDICINE IN TUNISIA

Z.KHEMAKHEM^{1, 2,*}

1 : Service de médico-légal CHU Habib Bourguiba Sfax – Tunisie

2 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

*E-mail de l'auteur correspondant : khemakhem.zouhir@gmail.com

Résumé

L'exercice de la médecine en Tunisie remonte, historiquement, à plusieurs siècles. La période des deux premiers siècles des années 1000 après J-C (correspondant au moyen âge en Europe) marquait l'apogée et le rayonnement de la médecine tunisienne, de traces arabo-musulmanes et juives.

L'exercice contemporain de la médecine en Tunisie est régi, notamment, par les textes légaux en vigueur:

-La loi n° 91-21 du 13 mars 1991, relative à l'organisation de la médecine en Tunisie

-Le décret n° 93-1155 du 17 mai 1993, portant institution du code de déontologie médicale en Tunisie.

L'exercice légal de la médecine doit respecter, outre les conditions légales d'exercice, les différentes règles édictées que ce soit par les différents textes légaux en question, que les préceptes du code de déontologie médicale et notamment en termes d'obligations du médecin.

Dans cet article, nous allons passer en revue les points essentiels des textes légaux en vigueur et quelques cas d'espèce d'exercice illégal de la médecine en Tunisie.

Mots Clés : Médecine ; Exercice ; Loi ; Législation ; Tunisie

Abstract

The practice of medicine in Tunisia dates back, historically, to several centuries. The period between the first two centuries of 1000 AD (corresponding to the Middle Ages in Europe) marked the apogee and radiance of Tunisian medicine, traced by Arab-Muslim and Jewish.

The contemporary practice of medicine in Tunisia is governed, in particular, by the legal texts in force:

- Law No. 91-21 of 13 March 1991, regarding the organization of medicine in Tunisia;

- Decree No. 93-1155 of 17 May 1993, establishing the code of medical ethics in Tunisia.

The legal practice of medicine must comply with the legal requirements for practice, the various rules laid down by the various legal texts in question, the precepts of the code of medical ethics and, in particular, the obligations of the doctor .

In this article, we will review the main points of the legal texts in force and some cases of illegal practice of medicine in Tunisia.

Key Words : Medicine; Practice; Law; Legislation; Tunisia

ملخص

تعود ممارسة الطب في تونس تاريخيا إلى عدة قرون. و تعتبر فترة القرون الأولى والثانية بعد عام 1000 من تاريخ التقويم الميلادي (المقابلة لعصر الانحطاط في أوروبا) هي فترة ازدهار علم الطب التونسي و ما لها من آثار عربية يهودية و إسلامية.

تخضع الممارسة المعاصرة للطب في تونس حاليا للنصوص القانونية التالية:

- القانون رقم 91-21 بتاريخ 13 مارس 1991 حول تنظيم قطاع الطب في تونس.

- المرسوم رقم 93-1155 بتاريخ 17 ماي 1993 المؤسسة لمجلة واجبات الطبيب في تونس.

و لممارسة مهنة الطب بصفة قانونية يجب أن تحترم مختلف الشروط القانونية لهته الممارسة، و أن تحترم القواعد المختلفة التي صدرت إما عن طريق مختلف النصوص القانونية في مسألة مبادئ قانون ممارسة و تنظيم مهنة الطب، وخاصة من حيث احترام التزامات الطبيب.

سوف نتطرق في هذا المقال إلى درس النقاط الرئيسية للنصوص القانونية المنظمة لمهنة الطب في تونس والخوض في بعض حالات الممارسة غير القانونية للطب في تونس.

الكلمات المفاتيح: الطب ; الممارسة ; القانون ; التشريع ; تونس

1- INTRODUCTION

Selon l'OMS (conseil exécutif de l'OMS en 1972), le médecin est : « une personne qui, ayant été régulièrement admise dans une école de médecine dûment reconnue dans le pays où elle se trouve, a suivi avec succès, le programme prescrit d'étude de médecine et a acquis les qualifications grâce à auxquelles elle a qualité pour être, légalement autorisée à exercer la médecine (qui comprend la prévention, le diagnostic, le traitement et la réadaptation), selon son propre jugement, à fin de promouvoir la santé de la collectivité et de l'individu »

Avant d'exposer la législation actuellement en vigueur rappelons que :

1) C'est au X^{ème} siècle qu' a été institué dans le monde arabe un diplôme d'état conférant le droit d'exercer la médecine.

Sa validité était réglementée par le premier médecin du calife.

L'exercice de la médecine était d'ailleurs soumis à la surveillance du « Mouhtasseb » sorte d'inspecteur de police qui veille à la régularité des activités médicale et pharmaceutique.

A cette époque, l'école de Kairouan, d'abord avec Ishac Ben OMRANE, Ishak Ben Soulaïman El ISRAÏLY et le grand Ahmed Ibn El JAZZAR et ensuite l'école de Tunisie avec ELCHERIF ELIDRISSI SAKYLY ont jalonné l'extension de la science médicale qui a atteint rapidement CORDOUE et MONTPELLIER où elle a trouvé des conditions propices à son épanouissement ultérieur.

2) C'est le décret Beylical du 15 JUIN 1888 qui a réglementé pour la première fois en Tunisie l'exercice de la médecine, de la chirurgie et de l'art des accouchements.

Actuellement, l'exercice et l'organisation de la médecine en Tunisie sont réglementés par la loi n° 91-21 du 13 mars 1991.

Les objectifs de cet article sont les suivants :

- Préciser les conditions de l'exercice de la profession médicale en Tunisie, les dérogations et les interdictions prévues par la loi.
- Expliquer la procédure de l'inscription au tableau de l'ordre des médecins en Tunisie.
- Distinguer les différents modes d'exercice de la médecine en Tunisie.
- Enumérer les circonstances de l'exercice illégal de la médecine sanctionnées par la loi.
- Analyser les dispositions du 1^{er} paragraphe de l'article 6 de la loi n° 91-21 du 13 Mars 1991.

2- EXERCICE DE LA MEDECINE :

2-1- Les conditions d'exercice de la profession médicale : (Loi n° 91-21 du 13 mars 91)

2-1-1-Les conditions :

L'exercice de la profession du médecin est soumis aux conditions suivantes qui sont au nombre de trois, stipulés dans l'article premier :

- 1) Etre de nationalité tunisienne.
- 2) Etre titulaire du diplôme de docteur en médecine ou d'un diplôme admis en équivalence.
- 3) Etre inscrit au tableau de l'ordre des médecins.

2-1-2-Les dérogations :

Par dérogation aux dispositions de l'article premier, des autorisations d'exercice de la médecine peuvent être accordées aux médecins de nationalité étrangère, aux stagiaires internés ou aux résidents selon les dispositions des articles 2 et 3 de la présente loi.

1- pour les médecins de nationalité étrangère :

Des autorisations d'exercice de la médecine peuvent leur être accordées à titre temporaire et révocable, par le ministère de la santé publique, après avis du conseil national de l'ordre des médecins.

2- pour les stagiaires internés et les résidents en médecine, des autorisations d'exercice de la médecine peuvent leur être accordé.

a – par le ministère de la santé publique lorsqu'ils sont appelés à exercer dans les structures hospitalières et sanitaires de l'état.

b – par le conseil régional de l'ordre des médecins lorsqu'ils sont appelés à assurer des remplacements dans les cabinets et les formations sanitaires privés.

Les conditions et les modalités d'octroi de ces autorisations et du déroulement de ces remplacements sont fixées par arrêté du ministre de la santé publique après avis du conseil de l'ordre des médecins.

2-1-3-Les interdictions :

Les interdictions prévues par les articles 4 et 5 de la présente loi sont :

- 1- Il est interdit à une même personne d'exercer simultanément :
 - La médecine et la médecine dentaire.
 - La médecine et la pharmacie.

2- Il faut interdire d'exercer la médecine sous un pseudonyme.

Il faut entendre par pseudonyme tout nom qui ne correspond pas au nom de famille tel qu'il résulte de l'acte de naissance.

3- L'exercice de la profession de médecine est incompatible avec l'exercice des fonctions de gérant, de directeur ou de président directeur général d'un établissement sanitaire privé.

2-2-L'inscription au tableau de l'ordre des médecins :

L'inscription au tableau de l'ordre est une condition nécessaire pour l'exercice de la médecine sauf dérogation.

2-2-1-Les procédures d'inscription :

Les demandes d'inscription au tableau de l'ordre sont adressées au conseil national de l'ordre des médecins (art 25)

- sur un formulaire spécial accompagné :

→ Du diplôme de docteur en médecine (condition de technicité).

→ D'une copie du casier judiciaire (condition de moralité et d'indépendance).

Le conseil national de l'ordre doit statuer sur la demande d'inscription au tableau dans un délai maximum de deux mois, renouvelable une autre fois par décision motivée si un supplément d'information paraît nécessaire ou s'il y a lieu de faire procéder à une enquête hors de la Tunisie.

2-2-2-La décision du conseil de l'ordre :

Doit parvenir à l'intéressé par lettre recommandée dans la semaine qui suit la prise de décision.

Toute inscription nouvelle est notifiée sans délai (art 26)

- Au ministère de la santé publique

- Au procureur général de la cour d'appel de Tunis.

En cas de refus d'inscription, la décision doit être motivée, le défaut de décision dans les délais de 2 mois (ou 4 mois s'il y a lieu de procéder à un supplément d'information ou à une enquête hors de la Tunisie) est considéré comme une décision de refus.

2-2-3-Le recours (art 34) :

En cas de refus explicite ou implicite d'inscription, l'appel est formé par une requête présentée par le

médecin intéressé devant la cour d'appel compétente (de Tunis) dans le délai de 30j de la date de notification ou de l'expiration du délai imparti pour la prise de décision.

L'appel ne suspend pas les décisions de refus d'inscription. Le médecin ainsi que le président du conseil national de l'ordre peuvent se pourvoir en cassation devant le tribunal administratif contre l'arrêt rendu par la cour d'appel et ce dans les conditions prévues par la législation en vigueur.

3- LES MODALITES D'EXERCICE DE LA MEDECINE (CHAPITRE IV) :

Les médecins habilités à exercer leur profession sont tenus de respecter les règles prévues par le code de déontologie médicale et ce quelque soit le mode et le lieu de l'exercice (Art 22)

L'exercice de la médecine se fait soit :

1) dans un établissement hospitalier ou sanitaire public ou privé agréé par le ministre de la santé publique, conformément aux dispositions législatives et réglementaires régissant ces établissements.

2) dans un cabinet individuel ou de groupe ou dans le cadre d'une société civile professionnelle en conformité avec les règles édictées par la législation et la réglementation en vigueur et notamment le code de déontologie.

3) dans un laboratoire de biologie médicale

4) dans une administration, une collectivité locale ou une entreprise publique ou privée.

5) dans le cadre de la médecine préventive ou de la médecine du travail et toute mission de contrôle ou d'inspection médicale.

4- EXERCICE ILLEGAL DE LA MEDECINE :

4-1 Textes fondamentaux : chap. II de la loi n° 91-21 du 13 mars 1991 : Selon l'article 6 de cette loi, exerce illégalement la médecine :

1- Toute personne qui, sans remplir toutes les conditions prévues aux articles 1,2 et 3 de la présente loi, procède habituellement ou par direction suivie même en présence d'un médecin, à l'établissement d'un diagnostic ou au traitement de maladies ou d'affections chirurgicales, congénitales ou acquises, réelles ou supposées, par acte personnel, consultation verbale ou écrite ou par tout autre procédé quels qu'ils soient sans remplir les conditions requises.

Analyse du paragraphe 1 de l'article 6 :

-Habituellement : contrairement à un viol où la preuve de l'acte unique entraîne une condamnation, le délit d'exercice illégal de la médecine n'existe que s'il y a habitude (le nombre d'actes illégaux, constituant l'habitude, étant laissé à l'application de la justice). Par définition jurisprudentielle, il y a habitude lorsque l'acte se répète 2 fois.

-Par direction suivie : ces mots concernant en particulier l'acte illégal par correspondance ou quand il y a orientation diagnostique ou thérapeutique autoritaire par un charlatan.

-Au traitement d'affections :

- Chirurgicales : le rebouteux réduisant une fracture, tombe sous le coup de la loi.
- Congénitales : le guérisseur prétendant soigner des malformations et non des maladies, tombe sous le coup de la loi.
- Supposées : le guérisseur prétendant soulager des caractériels, des anxieux, tombe aussi sous le coup de la loi ; Cet article s'applique aussi aux psychanalystes non médecins.
- Tout autre procédé : la jurisprudence est ici très extensive :

Le texte touche aussi bien la fascination que l'imposition des mains, l'hypnotisme.

2- Tout médecin ou médecin-dentiste qui, muni d'un titre régulier, sort des attributions que la loi lui confère, notamment en prêtant son concours aux personnes visées au paragraphe précédent, à l'effet de les soustraire aux prescriptions de la présente loi.

3- Tout médecin ou médecin-dentiste qui exerce la profession pendant les durées d'interdiction prévues par la présente loi.

4-2 Définition de l'exercice illégal de la médecine :

L'exercice illégal de la médecine est prévu par l'art 6 de la loi n° 91-21 du 13 mars 1991.

Il est constitué lorsqu'une personne non titulaire d'un diplôme médical, établit un diagnostic et /ou préconise ou applique un traitement et laisse croire en une guérison.

Il peut s'agir :

- De professionnels de la santé qui dépassent les limites de leurs compétences et activités : infirmiers, sages-femmes, pharmaciens ...

- De personnes qui se prétendent faussement être médecin : des usurpateurs de titres
- Les guérisseurs, les charlatans, ... dans le cadre des médecines dites parallèles.

4-3 Les illégaux : les personnages :

4-3-1- Les professionnels de la santé non médecins :

(Infirmier, pharmacien...), La plupart des professionnels de la santé peuvent être impliqués occasionnellement dans un exercice illégal de la médecine lorsqu'ils dépassent leurs compétences et pratiquent des actes réservés aux médecins.

- Infirmier et infirmière :

→ Le principe : l'infirmier qui sort de sa compétence tombe sous le coup de l'incrimination d'exercice illégal de la médecine

→ Les compétences de l'infirmier :

- Il peut appliquer les prescriptions médicales et les protocoles établis par le médecin.
- Ainsi, l'infirmier, en application d'une prescription, peut procéder à des injections, perfusions, transports sanitaires,
- Certaines spécialisations : aide-anesthésie, puériculture, orthogénie,, ont étendu le champ de compétence des infirmiers, et ce souvent sous la responsabilité et en présence d'un médecin
- De plus, en cas d'urgence, en l'absence du médecin, l'infirmier peut mettre en œuvre des protocoles de soins d'urgence préalablement écrits, datés et signés par le médecin.

- Opticien-lunetier :

Cette profession a généré beaucoup de décisions de justice en matière d'exercice illégal de la médecine (en France) : en effet, l'opticien –Lunetier peut être tenté de diagnostiquer et de délivrer des verres de contact de traitement des yeux.

→ Le diagnostic : Certaines méthodes peuvent être utilisées par les opticiens, d'autres sont réservées aux médecins.

- Ainsi, la lecture par le client de caractères de dimension variable, l'usage de l'ophtalmomètre, d'une lunette réfraction et du

bio microscope peuvent être utilisés par l'opticien.

- Par contre, seul le médecin peut utiliser un réfractomètre médical permettant de calculer objectivement l'acuité visuelle.

→ Quant au traitement :

L'élaboration du diagnostic, de la prescription, de la délivrance et de l'adaptation de verres scléro-cornéens, de lentilles de contact, de verres correcteurs de la presbytie est réservée aux médecins.

- Orthoptiste :

L'orthoptiste est une branche de l'ophtalmologie dont le but est de « mettre les yeux droit ».

L'orthoptiste est un auxiliaire médical qui procède habituellement à des actes de rééducation orthoptique hors la présence du médecin.

Il ne peut pratiquer son art que sur ordonnance médicale indiquant à la fois la nature du traitement et le nombre de séances.

- Masseurs :

→ Masseurs kinésithérapeute :

- Il n'est pas titulaire du diplôme de médecin.
- Les massages ou la gymnastique dans un but autre que thérapeutique (esthétique, hygiénique, sportif ...) est libre pour toute personne pourvue du diplôme correspondant
- Par contre, le massage ou la gymnastique thérapeutique (pour soigner) sans ordonnance médicale constitue le délit d'exercice illégal de la médecine. Les massages gynécologiques ou progestatiques sont également réservés aux médecins.

→ L'ostéopathie :

- Il s'agit d'une technique de massage en vue de rééducation portant très souvent sur la colonne vertébrale
- Il faut être en possession d'un diplôme de médecin.

→ Le chiropracteur :

- La chiropraxie consiste en des manipulations diverses, surtout pour des douleurs d'origine rachidienne.

- Cette activité est expressément réservée aux médecins.

- Orthopédiste et Bandagiste :

- Ils fabriquent et vendent des appareils et bandages pour le corps
- Ils doivent se limiter à prendre les mesures et empreintes nécessaires et à vérifier la pose de leurs appareils.

- Pédicure-Podologue :

- Il faut un diplôme d'état, mais il n'est pas nécessaire d'être en possession d'un diplôme de médecin.
- Ils peuvent traiter les affections du pied sans suffusion de sang
- Ils ont également compétence pour pratiquer les soins d'hygiène et confectionner et appliquer des secruelles pour soulager les affections
- Sur ordonnance et sous contrôle médical, ils peuvent traiter les cas pathologiques. Sans ordonnance, ni contrôle médical, ils commettent le délit d'exercice illégal de la médecine.

- Orthophoniste :

- L'activité d'orthophoniste consiste à exécuter habituellement des actes de rééducation pour traiter des anomalies de nature pathologique de la voix, de la parole et du langage oral ou écrit.
- Les orthophonistes ne peuvent pratiquer que sur ordonnance médicale indiquant la nature du traitement et le nombre de séances.

- Audioprothésiste :

- Il procède à l'appareillage des déficients de l'ouïe
- La délivrance de l'appareil est soumise à la prescription médicale préalable et obligatoire après examen otologique et audio métrique tonal et vocal par le médecin. Hors prescription médicale, l'audioprothésiste qui délivre l'appareil commet le délit d'exercice illégal de la médecine.

- Prothésiste dentaire :

- La pratique de l'art dentaire qui comporte diagnostic et traitement est réservée aux chirurgiens dentistes.

- Le prothésiste dentaire ne peut prendre les empreintes, poser et adapter des appareils, actes réservés aux médecins et chirurgiens-dentistes.

- Diététicien :

- C'est un spécialiste de l'alimentation humaine.
- Le diététicien est titulaire d'un diplôme d'état.
- Son rôle doit se limiter à composer, sur prescription médicale.
- Il ne peut pas librement établir une thérapeutique par un régime alimentaire.

- Pharmacien :

- Il est souvent sollicité par ses clients pour un diagnostic et traiter des maladies. Il doit donc être très prudent.
- Le pharmacien peut conseiller sur l'emploi du remède et renseigner succinctement sur les effets thérapeutiques de celui-ci. Si un malade demande un remède, le pharmacien ne commet pas d'exercice illégal de la médecine, même si la demande du malade est très vague (par exemple sirop contre la toux). Le pharmacien ne commet pas non plus l'infraction, s'il fournit des recommandations sur l'emploi de ce médicament et sur les conséquences de l'utilisation (exemple, effets secondaires).
- Par contre, il doit s'abstenir de formuler un diagnostic, un pronostic, de commenter des résultats d'analyses, si nécessaire, il doit inciter à consulter un médecin.

- Sage femme :

Techniciens de laboratoire d'analyse, manipulateur, aide soignant, psychologue, acupuncteur ...

Ces professionnels commettent le délit d'exercice illégal de la médecine dès lors qu'ils contribuent à l'élaboration d'un diagnostic ou au traitement d'une maladie, sans prescription ou contrôle médical.

4-3-2- Les esthéticiennes ou coiffeurs :

Ces activités ont donné lieu fréquemment, à un exercice illégal de la médecine, ainsi :

- Il faut un certificat ou un diplôme de soins par l'électricité ou l'épilation pour utiliser la méthode de l'électrocoagulation.

- Le diagnostic des maladies du cuir chevelu et leur traitement sont des actes réservés aux médecins.

- Bien entendu, tous les actes de chirurgie esthétique par un non médecin constituent le délit d'exercice illégal de la médecine.

- Egalement, l'acte de circoncision, pratiqué habituellement, dans notre société arabo-musulmane, et précisément Tunisienne, par les coiffeurs est un exercice illégal de la médecine.

4-3-3- L'usurpation de titre :

Tout individu qui prétend être faussement un docteur en médecine peut être poursuivi pour exercice illégal de la médecine.

4-3-4- Les médecines parallèles :

Il s'agit de prétendus traitements pour soigner et améliorer l'état de santé d'une personne, pratiqués en dehors de la médecine classique : les guérisseurs (magnétiseur, radiesthésie, iridiologue, chiropraxie, métapsychie,...).

- Ils n'ont pas le droit de donner un diagnostic ou un traitement (pour soigner) et s'ils contreviennent à cette interdiction, ils commettent le délit d'exercice illégal de la médecine. Le diagnostic et le traitement sont réservés aux médecins diplômés et inscrits à l'ordre des médecins.

- Le délit est constitué dès lors qu'un non médecin pratique un acte thérapeutique, et ce même si les résultats de ces agissements s'avèrent positifs et si la personne traitée guérie.

- Bien entendu, les juges sont plus sévères si la pratique de l'exercice illégal est responsable de l'aggravation de l'état de santé du malade

- Le guérisseur est un homme qui prétend guérir et qui le fait croire. Il est éredule (croit facilement ce qu'on lui dit) et fréquemment de bonne foi, il procède le plus souvent à des actes médicaux authentiques ; un diagnostic suivi de thérapeutiques non admis par la médecine officielle

- Les connaissances de ces guérisseurs sont d'origines diverses : Par un Don-divin, suite à un appel supérieur ou qu'il s'agit d'une véritable profession à laquelle l'intéressé a suivi des cours dans des instituts où l'enseignement est sanctionné par un diplôme.

Dans cette forme d'illégalité dans l'exercice de la médecine il y a plusieurs spécialités.

a – La métapsychie :

C'est le don de la clairvoyance, tant sur le présent que sur l'avenir. Certains prétendent qu'ils sont capables de voir chez un patient, l'organe malade avec sa configuration anatomique et son aspect pathologique, c'est la voyance simple à l'état de veille.

Il y a aussi la voyance indirecte par l'intermédiaire d'un médecin avec un guide céleste qui dicte au guérisseur le diagnostic ou le traitement.

b – La médecine astrologique :

L'étude du thème astral d'un sujet à partir du jour et de l'heure de sa naissance conduit à la connaissance des organes et de la nature de la maladie.

c – La médecine chiromancique :

Le diagnostic et le traitement sont basés sur l'étude des lignes de la main.

d – L'iridologie :

Le diagnostic et le traitement sont basés sur l'étude à la loupe des variations et des irrégularités de la pigmentation de l'iris, traduisant tel ou tel symptôme.

e– La radiesthésie :

Elle provient de l'art des sorciers. Elle a pour objet l'étude des phénomènes invisibles à partir des variations d'un pendule.

Le radiesthésiste tient son pendule entre le pouce et l'index droit, l'index gauche levé lui servant d'antenne, il le promène au dessous de chaque organe.

Les variations de sens de rotation et de l'amplitude signifie que l'organe examiné est sain ou pathologique (fibreux, scléreux, congestif, etc...).

La radiesthésie médicale peut se pratiquer de 2 façons :

- La propéradesthésie, pratiquée sur le sujet à examiner
- La téléradesthésie, pratiquée en l'absence du sujet à examiner, mais sur des témoins biologiques (urines, sang, salive, cheveux, etc...).

f – Le magnétisme :

Le magnétisme est basé sur l'existence d'un fluide vital nécessaire au maintien de la santé et dont l'absence provoque des maladies.

L'examen pratiqué par le magnétiseur est une prise de contact par l'intermédiaire de ses mains, il cherche à déterminer les organes malades en recherchant des sensations de chaleur et de froid ou de picotement, etc....

Le traitement consiste à recharger l'individu ou l'organe malade avec le fluide magnétiseur soit par magnétisation, par imposition des mains, par souffle sur la bouche ou la région malade, par l'intermédiaire d'objet magnétique.

g – La chiropraxie :

Pour le chiropracteur (qui peut être un masseur comme on l'a déjà vu), toutes les maladies viennent d'une déformation de la colonne vertébrale qui modifie l'influx nerveux par l'intermédiaire des nerfs rachidiens. La thérapeutique est constituée par des repositions de vertèbres à l'aide de mouvements de la main.

4-3-5- Les charlatans :

Ils s'opposent aux guérisseurs qui veulent au moins guérir ceux qui souffrent.

Ils ne pensent au contraire qu'à leur profil personnel. C'est le bateleur, qui va de ville en ville, explorant la crédulité publique, pour vendre avec profil une drogue ou un appareil non autorisé qui doit amener la guérison et la faillite de la médecine officielle, toutes les variétés d'escorte se retrouvent parmi les charlatans.

a – Le camelot :

Il ne croit pas au remède du médecin.

Il vend son médicament à lui :

- Souvent à base de plantes qu'il mélange, destinées à faire des infusions, des tisanes, ect....
- Ou thérapeutique exotique magique, ect, Ainsi le phtyrium préparé avec des plantes de Caméroun soignait la tuberculose.
- Ou résultat de « découvertes personnelles », le charlatan traite la tuberculose puis le cancer avec des solutions de sels d'or au millionième, ou par l'argile vert.

- Ou résultat d'idées retransmises : traitement des rhumatismes par la métallothérapie « bracelet de cuivre ou de zinc » constituant une électricité électrostatique.

b – Le charlatan-médecin :

C'est un individu orgueilleux, vivant en marge de ses pairs et de ses confrères et qui utilise des thérapeutiques secrètes :

- personnelles (ou empruntées à d'autres)
- jamais contrôlées

Tel est le cas du Docteur miracle de chateauroux qui utilise une solution de Fluor injectée par voie intraveineuse et faite à partir d'une solution contenue dans un seau, sans stérilisation, il en résulte plusieurs cas d'ictère avec 330 victimes d'ictère grave, dont 8 cas mortels.

C'est aussi le cas de l'institut où l'on procédait au traitement de la lithiase biliaire, il s'agissait de l'ingestion de dragées à base de sulfate de soude entraînant une cholelithiase et d'huile végétale, il en résultait, dans l'intestin une précipitation des acides gras sous formes de boules plus ou moins dures, prises par le malade pour des calculs.

c – Le médecin devenu charlatan :

Dans certains cas, le médecin devient charlatan :

1^{ère} cause : La perte du colloque singulier. L'aide psychologique au malade est remplacée par une sentence diagnostique et thérapeutique.

Le malade devient un cas, un numéro qui a perdu son individualité.

2^{ème} cause : Le malade discute la sanction du médecin.

Le malade, lorsqu'il pénètre dans le cabinet médical, sait ou croit savoir l'affection dont il est atteint et connaît la thérapeutique adéquate. Il vient seulement chercher une confirmation. En effet la presse le tient au courant de toutes les nouveautés médicales.

Aussi est-il persuadé d'en savoir autant que le médecin, sans se rendre compte qu'il ne sait pas en vérifier les sources : Il se croit de taille à discuter et à vérifier la thérapeutique du médecin et à réclamer telle ou telle thérapeutique.

3^{ème} cause : La presse informe le public de toutes les erreurs diagnostiques ou professionnelles des médecins qui ont ainsi perdu leur prestige.

Ainsi pris, certains médecins se laissent aller à des thérapeutiques sans intérêt et inconsidérées :

- Calcithérapie au long cours
- Ordonnance de 10 à 15 médicaments faisant double emploi et arrivent à dépasser les doses.
- Antibiotiques délivrés large manu, par peur de perdre un malade pensant que ses confrères céderont aux demandes du malade.
- Certificats médicaux de complaisance.

4-4- Les sanctions :

1) L'exercice illégal de la médecine est un délit.

Il est poursuivi devant les juridictions répressives compétentes (juridictions correctionnelles)

Les infractions sont recherchées par les officiers de la police judiciaire, par les agents assermentés de services d'inspection du ministère de la santé publique, qui adressent sans délai leurs procès verbaux au procureur de la république et notifient copie au ministère de la santé publique et au conseil national de l'ordre.

Le conseil national de l'ordre peut saisir les tribunaux par voie de citation directe sans préjudice de la faculté de se porter, s'il y a lieu partie civile dans toute poursuite intentée par le procureur de la république.

2) L'exercice illégal de la profession de médecin est puni :

- d'un emprisonnement de 6 à 12 mois et d'une amende de 2000 à 5000 dinars ou de l'une de ces deux peines seulement
- En cas de récidive, d'un emprisonnement de 12 à 18 mois et d'une amende de 5000 à 15000 dinars
- En plus, la confiscation du matériel ayant permis à l'exercice illégal peut, en outre, être prononcée.

5- CONCLUSION

L'exercice de la médecine en Tunisie remonte, historiquement, à plusieurs siècles, dont la période des deux premiers siècles des années 1000 après J-C (correspondant au moyen âge en Europe), marquait l'apogée et le rayonnement de la médecine tunisienne, de traces arabo-musulmanes et juives.

L'exercice contemporain de la médecine en Tunisie est régi par les textes légaux en vigueur :

- La loi n°91-21 du 13 mars 1991, relative à l'organisation de la médecine en Tunisie;

- Le décret n°1155 du 17 mai 1993, portant institution du code de déontologie médicale en Tunisie.

L'exercice légal de la médecine doit respecter, outre les conditions légales d'exercice, les différentes règles édictées que ce soit par les différents textes législatifs en question, les préceptes du code de déontologie médicale et notamment en termes d'obligations du médecin.

Tout exercice non-conforme de la médecine peut tomber sous le coup de la loi pénale.

REFERENCES

- [1] Loi n°91-21 du 13 mars 1991, relative à l'exercice et à l'organisation des professions de médecin et de médecin dentiste: JORT-15 mars 1991, n°19: 408-11.
- [2] Loi n°91-63 du 29 juillet 1991, relative à l'organisation sanitaire: JORT-6 août 1991, n°55: 1390-2.
- [3] Décret n°91-1647 du 4 novembre 1991, relatif aux conseils régionaux de l'ordre des médecins et de l'ordre des médecins dentistes: JORT-15 novembre 1991, n°77: 1835-7.
- [4] Décret n°93-1155 du 17 mai 1993, portant code de déontologie médicale: JORT-28 mai-1^{er} juin 1993, n°40: 764-70.
- [5] Décret n° 2006-2225 du 7 août 2006, portant modification du décret n° 91-1647 du 4 novembre 1991, relatif aux conseils régionaux de l'ordre des médecins et de l'ordre des médecins dentistes : JORT-18 août 2006, n°66: p2418.
- [6] Arrêté du ministre de la santé publique du 25 mars 2004, fixant les conditions et les règles de reconnaissance de la qualification des médecins pour l'exercice en qualité de spécialistes et de compétents: JORT-2 avril 2004, n°27: 896-9.

TRAVAIL EN HORAIRES ATYPIQUES : IMPACT SUR LA SANTE ET RECOMMANDATIONS

SHIFT WORK: IMPACT ON HEALTH AND RECOMMENDATIONS

N. HALOUANI^{1,2,*}, R. MASMOUDI^{1,2}, S. ELLOUZE^{1,2}, M. TURKI^{1,2}, J. ALOULOU^{1,2}, O. AMAMI^{1,2}

1: Service de psychiatrie B, CHU Hédi Chaker Sfax

2: Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

*E-mail de l'auteur correspondant : najla.halouani@yahoo.fr

Résumé

Notre travail a pour objectif de préciser les effets sanitaires engendrés par le travail en horaires atypiques et de préciser les moyens préventifs et thérapeutiques préconisés pour y remédier. Nous avons effectué une recherche dans la littérature médicale sur PubMed en utilisant les termes suivants : «shift work», «Sleep Disorders».

La désynchronisation entre les rythmes physiologiques d'un travailleur et le cycle veille-sommeil imposé par son horaire atypique entraîne une perturbation de la durée et de la qualité du sommeil et une baisse de la vigilance, ainsi que des problèmes de santé physique et mentale. Pour remédier à ces troubles, des mesures préventives et thérapeutiques sont recommandées. Le travail posté retentit sur le bien-être physique, mental et social des travailleurs. La remise à l'heure de l'horloge par des mesures préventives techniques et individuelles amende l'ensemble de ces troubles.

Mots clés : Travail posté ; Troubles du sommeil ; Santé mentale ; Recommandations

Abstract

Introduction: Shift work is associated with a variety of detrimental effects on health due to a desynchronization of the circadian system.

Objectives: Our work aims to clarify the health effects caused by shift-working and to specify the preventive and therapeutic measures recommended.

Methods: We searched the PubMed medical literature using the terms "shift work", "Sleep Disorders".

Results: Disruption of the normal circadian sleep/wake periodicity results in a reduced sleep quality and duration, sleepiness and a decrease in alertness. In addition, Shift work is associated with adverse physical and psychological health outcomes. Preventive and therapeutic measures have been recommended to protect workers' health and well-being.

Conclusion: Shift work causes a dysfunction of the biological clock that affects the physical, mental and social well-being of workers. It's necessary to follow preventive measures that allow people to keep working without significant health impairment.

Key words: Shift work; Sleep Disorders; Health; Recommendations

ملخص

الهدف : توضيح الاضطرابات عند العاملين بنظام ساعات العمل غير العادية و تحديد الإجراءات الوقائية و العلاجية الموصى بها. المنهجية: أنجزنا بحثاً في الأدب العلمي في قاعدة معلومات PubMed باستخدام المصطلحات التالية: «عمل التحول»، «اضطرابات النوم».

النتائج : يعتبر فقدان التوازن بين برامج الفرد في النوم و اليقظة و بين برنامج النوم و اليقظة المفروض عليه بسبب أوقات العمل مؤدياً إلى حصول اضطرابات في النوم و إلى النعاس أثناء النهار. بالإضافة إلى ذلك، ارتبط العمل بنظام ساعات العمل غير العادية بالعديد من التأثيرات الجسدية والنفسية. لمحاولة التكيف مع هذا النظام من العمل وضعت توصيات وقائية وعلاجية. الخاتمة : عمل بنظام ساعات العمل غير العادية يؤدي إلى خلل في التوازن البيولوجي و الذي يؤثر على الصحة البدنية والنفسية والاجتماعية للعمال. و يعتبر إتباع التوصيات الوقائية التقنية والفردية مساعداً على التكيف مع هذا النظام و يحمي من الاضطرابات المنجزة عنه.

الكلمات المفتاحية: نظام ساعات العمل غير العادية ; اضطراب النوم ; الصحة ; التوصيات

INTRODUCTION

Assurer une activité professionnelle du matin à l'après-midi, à des horaires prévus à l'avance, et se reposer le weekend : telle est la norme sociale implicite d'organisation des horaires de travail. A cette organisation s'opposent les horaires traditionnellement qualifiés d'atypiques regroupant le travail de nuit, le travail en équipe successives alternantes ou du week-end, mais aussi le travail à des horaires imprévisibles.

Travailler selon ces rythmes est le plus souvent incompatible avec les propriétés de notre horloge biologique responsable de nos rythmes circadiens qui permet d'adapter nos activités et de les synchroniser sur les variations journalières de l'environnement. La réalisation d'une activité professionnelle à des horaires en décalage, voire en opposition, avec nos rythmes chrono-biologiques humains engendre des risques dont les effets sur la santé sont loin d'être négligeables.

C'est dans ce cadre que nous nous sommes assignés comme objectifs d'appréhender les effets sanitaires engendrés par le travail en horaires atypiques et de préciser les moyens préventifs et thérapeutiques préconisés pour préserver le bien être des travailleurs soumis à ces contraintes organisationnelles.

METHODOLOGIE

Nous avons effectué une recherche dans la littérature médicale sur PubMed en utilisant les termes suivants : «shift work», «Sleep Disorders», «travail en horaire atypique», «travail posté», «conséquences», «effets», «santé», «sommeil»

RESULTATS ET DISCUSSION

Le travail atypique se définit comme un travail planifié à l'extérieur des heures conventionnelles des jours de semaine [1]. Des études européennes révèlent que 20% de la population active masculine et 15 % de la population active féminine travaillent en horaires atypiques [2].

La désynchronisation entre les rythmes physiologiques d'un travailleur et le cycle veille-sommeil imposé par son horaire atypique entraîne une perturbation des rythmes circadiens ce qui contribue à l'apparition d'un trouble lié au travail posté (TTP) [1]. Ce trouble a été défini par la présence des symptômes suivants: altération du rythme circadien du sommeil / éveil, insomnie, somnolence excessive et fatigue [3].

L'adaptation au travail posté est liée à l'équilibre entre trois facteurs : le facteur « chronobiologique », le facteur « sommeil » et le facteur « socio-économique » [4]. La tolérance au travail posté varie grandement dans la population. Plusieurs facteurs individuels peuvent contribuer au développement d'un TTP incluant l'état matrimonial, la présence d'enfants à la maison et l'âge du travailleur. Étant donné leurs obligations domestiques et familiales souvent plus nombreuses que celles des hommes, les femmes sont plus à risque de développer un TTP [5].

1) Conséquences sur le sommeil et la santé mentale :

Les premiers troubles qui apparaissent chez les travailleurs en horaires atypiques sont les troubles du sommeil. Les études rapportent que 50 % des travailleurs postés présentent des troubles du sommeil [6,7]. Les perturbations les plus documentées sont les insomnies d'endormissement, les insomnies de maintien du sommeil et les insomnies par réveil trop précoce [4]. De plus, la qualité du sommeil est perturbée [5] du fait de difficultés d'endormissement et / ou d'éveils répétés. Le travail à horaire atypique est souvent associé à une diminution du temps total du sommeil [8] d'une durée moyenne de 2 heures par jour [2]. Ce raccourcissement de la durée de sommeil est responsable de la constitution d'une dette chronique de sommeil qui est génératrice de somnolence [4,8]. Dans une étude réalisée en Suède chez 1000 conducteurs de train, 11 % des sujets signalaient s'assoupir au cours de la plupart des trajets de nuit et 59 % s'être assoupis au moins une fois, tandis qu'aucun ne rapportait s'endormir dans la plupart des trajets effectués de jour et 23 % s'être assoupis au moins une fois [2,9].

De plus, la privation chronique de sommeil est responsable de troubles de la vigilance, de la réduction des performances cognitives, de la baisse des niveaux de performance et de productivité et de la fréquence élevée d'accidents de travail et d'accidents de voiture sur le chemin de retour après un travail posté [4] ; dans ce contexte sont rapportées des catastrophes industrielles, conséquences dramatiques d'erreurs humaines toutes survenues durant le travail de nuit [10].

La fatigue, la nervosité, l'irritabilité et les symptômes anxio-dépressifs sont rapportés par les travailleurs en horaires atypiques [4,7,11]. La fatigue a été associée dans la plupart des études au travail de nuit, elle réduit les performances et la

satisfaction au travail favorisant l'absentéisme et le recours aux traitements psychotropes [3]. Dans une étude menée par Cheng et al. [11], le travail de nuit chez les femmes a été associé à un risque accru d'épuisement professionnel et de troubles mentaux mineurs. Les études suggèrent que les troubles du sommeil en rapport avec la perturbation des rythmes circadiens seraient à l'origine de ces troubles psychiatriques [11].

Le travail à horaire tournant peut causer une perturbation de la vie sociale et familiale ; rôle éducatif plus difficile pour le parent absent à certaines heures importantes de la vie familiale, difficulté à participer aux responsabilités collectives [2]. Ce décalage social peut être associé à une altération de la qualité de vie du travailleur [6,7].

2) Impact sur la santé physique :

La plupart des études publiées retrouvent une tendance à l'augmentation du risque de cardiopathie ischémique de 20 à 40 % chez les travailleurs postés [4]. Ce risque accru s'explique par une augmentation de la prévalence des facteurs de risque cardiaques dans ces populations de salariés (obésité, hypertension artérielle et perturbations du bilan lipidique) [12]. En effet, la privation de sommeil a une influence sur le stress neuro-endocrinien et sur la réponse immunitaire de l'organisme favorisant ainsi le développement de maladies cardiovasculaires [12]. D'autres études [5] associent d'autres facteurs de risque cardiovasculaires comme l'insulino-résistance, le diabète et le tabagisme au travail posté mais ces relations restent à confirmer [12].

Les troubles digestifs (dyspepsie, ballonnement abdominal, troubles du transit et douleurs abdominales) représentent une plainte fréquente des travailleurs postés. La modification du comportement alimentaire (horaire des repas, plats industriels, consommation excessive de thé et de café...) en serait responsable [5]. Les études concernant les troubles digestifs chez les travailleurs postés vont dans le sens d'une prévalence augmentée de la symptomatologie digestive et d'un risque relatif d'ulcère gastroduodéal supérieur [4,5,12].

Plusieurs études ont trouvé un excès de risque modéré de survenue de cancer du sein chez les femmes travaillant en horaires postés ; en fait la suppression du pic nocturne de mélatonine lors de l'exposition à la lumière artificielle était évoquée [4,5,12]. Des études suggèrent une relation entre le

travail en horaires atypiques et d'autres cancers tels que le cancer de la prostate, le cancer colo-rectal et le cancer de l'endomètre mais ça reste peu documenté [5,12].

3) Mesures préventives et thérapeutiques recommandées :

Des mesures préventives organisationnelles, techniques ou individuelles permettent de réduire les risques inhérents au travail en horaires atypiques. Les principales sont les suivantes :

1-Adopter un sens de rotation horaire : matin à après-midi à soir [13]

Un rythme avec rotation lente antihoraire induit une augmentation significative du niveau de somnolence, de la difficulté d'endormissement lors du coucher matinal, de la prise de somnifères chez les salariés concernés comparés aux salariés travaillant en rythme rapide avec rotation horaire [6,14].

2-Privilégier les rotations courtes (entre 2 et 3 jours) :

Ce mode de rotation permet de limiter la désynchronisation des rythmes circadiens, limitant ainsi les conséquences sur le sommeil et la santé [13,15]. Il semble également limiter l'intensité de la dette chronique de sommeil et favorise le lien social dans un cadre privé [16]. Il permet également de réduire le risque de survenu d'accidents professionnels [17].

3-Permettre et favoriser la pratique d'une courte sieste encadrée durant le poste de nuit :

Permettre aux salariés, notamment durant le poste de nuit, de réaliser une courte sieste, de durée <30 minutes (10-20min), est une mesure efficace pour améliorer les performances cognitives [18,19], réduire les troubles de la vigilance [13,18], diminuer la somnolence et réduire la dette chronique de sommeil [13]. 40% des salariés japonais pratiquent une courte sieste durant leur poste de nuit [13]. La mise en place de ce type d'organisation est largement plébiscitée par les salariés. Son efficacité est cependant largement corrélée à son acceptation et sa valorisation par les différents niveaux d'encadrement [13,19].

4-Favoriser la régularité et la prévisibilité des rythmes de travail [13].

5-Assurer une diversité des tâches :

L'alternance de tâches aux implications cognitives, biomécaniques différentes, toute les 1h30 à 2h00 est un moyen de réduire la baisse du niveau de vigilance [20].

6-Associé de manière effective les salariés de l'entreprise vis-à-vis des discussions sur les rythmes de travail (rotations, horaires de début et fin de poste...): cette étape est cruciale afin de mettre en œuvre au sein de l'entreprise un ou plusieurs rythmes de travail les moins délétères vis-à-vis de la santé des salariés et du bon fonctionnement de l'entreprise [13,19].

7-Augmenter le niveau d'éclairage artificiel de la zone principale de travail en début de poste : Cette mesure vise à la fois à améliorer le niveau de vigilance et les facultés cognitives des opérateurs durant leur poste nocturne et à améliorer la qualité de leur sommeil diurne [13,20]. A l'inverse il convient de limiter l'exposition à la lumière en fin de poste afin de faciliter le sommeil lors du coucher matinal [13]. Les deux mesures ci-dessus peuvent être couplées avec le port durant le poste de nuit et/ le trajet de retour au domicile de lunettes munies de filtres spéciaux visant à empêcher la suppression du pic nocturne d'une hormone, la mélatonine, importante vis-à-vis de la synchronisation des rythmes circadiens [21,22].
L'exposition programmée à de la lumière intense sur le lieu de travail et le maintien d'une obscurité absolue pendant le sommeil permettent d'accélérer la synchronisation de l'horloge biologique au travail nocturne, d'augmenter les performances cognitives et psychomotrices pendant le poste de travail et de permettre un meilleur sommeil de jour [1].

8-La mélatonine a été essayée avec succès dans le cadre des protocoles thérapeutiques mais la variabilité des horaires de travail, ainsi que la variabilité de la dose et du moment d'administration de la mélatonine dans les études fait qu'il est difficile de tirer des conclusions définitives [1]. En fait, il a été démontré que la mélatonine peut créer un retard de phase pour améliorer la durée du sommeil pendant le jour et la qualité de la vigilance nocturne, ainsi que l'efficacité au travail.

9-Autres mesures

-Une prise unique de caféine/théine sous forme d'un café/thé en début de poste augmente les performances cognitives et le niveau de vigilance au travail. Son impact direct vis-à-vis de la réduction du risque de survenue d'accident n'a toutefois pas été démontré [13,20]. L'ingestion de café/thé en milieu ou fin de poste de nuit est par contre susceptible de perturber grandement l'endormissement lors du coucher matinal [20].

- Les hypnotiques peuvent améliorer la qualité du sommeil diurne mais peuvent nuire à la performance et la sécurité de nuit. La prescription de ces médicaments n'est donc pas recommandée chez les travailleurs en horaires atypiques [13].

CONCLUSION

Le travail en horaires atypiques entraîne un dysfonctionnement de l'horloge biologique qui retentit sur le bien-être physique, mental et social des travailleurs. La remise à l'heure de l'horloge par des agents de resynchronisation telles que la lumière et la mélatonine, associée aux mesures préventives amende l'ensemble de ces troubles.

REFERENCES

[1] Boivin DB, Boudreau P. Troubles du rythme circadien du sommeil. In : Billiard M, Dauvilliers Y, editors. Les troubles du sommeil. Elsevier-Masson; 2011.p.229-242.
 [2] Billiard M, Dauvilliers Y. Troubles du rythme circadien veille/sommeil. EMC-Neurologie. 2004; 1:246-53.
 [3] Ferri P, Guadi M, Marcheselli L, Balduzzi S, Magnani D, Di Lorenzo R. The impact of shift work on the psychological and physical health of nurses in a general hospital: a comparison between rotating night shifts and day shifts. Risk Manag Healthc Policy. 2016 14;9:203-211.
 [4] Leger D. Horloge biologique, sommeil et conséquences médicales du travail posté. Arch. Mal. Prof. Env. 2009;70:246-252
 [5] Noël S. La morbidité du travail à horaires irréguliers. Santé. 2010 ; 51.
 [6] Adam A, Courthiat MC, Vespignani H, Emser W, & Hannarth B. Effets des horaires de travail posté et de nuit sur la qualité du sommeil, la vigilance et la qualité de vie: Etude interrégionale franco-allemande. Arch. Mal. Prof. Env. 2007 ; 68 : 482-93.
 [7] Debbabi F, Chatti S, Magroun I, Maalel O, Mahjoub H, & Mrizak N. Le travail de nuit: ses répercussions sur la santé du personnel hospitalier. Arch. Mal. Prof. Env. 2004 ; 65 : 489-92.
 [8] Ohayon MM, Smolensky MH, Roth T. Consequences of shiftworking on sleep duration, sleepiness, and sleep attacks. Chronobiol Int. 2010;27(3):575-89.
 [9] Åkerstedt T. Sleepiness as a consequence of shift work. Sleep. 1988; 11(1): 17-34.
 [10] Van Reeth O. Rythmes biologiques et environnement chez l'homme : travail posté et jet lag. Rev Med Interne 2001; 22 Suppl1 : 26-8

- [11] Cheng WJ, Cheng Y. Night shift and rotating shift in association with sleep problems, burnout and minor mental disorder in male and female employees. *Occup Environ Med.* 2017 ;74(7):483-488.
- [12] Bayon V, & Léger D. Pathologies professionnelles liées au travail posté ou de nuit. *Rev Prat.* 2014 ; 64(3) : 363-368.
- [13] Recommandations de bonnes pratiques, surveillance médico-professionnelle des travailleurs postés et/ou de nuit, Haute Autorité de Santé (HAS), 2012 disponible au http://www.churouen.fr/sfmt/autres/Reco_HAS_Travail_poste-Texte_court_30-05-2012.pdf (consulté le 18-01-2018)
- [14] Akerstedt T. Shift work and disturbed sleep/wakefulness. *Occup Med (Lond).* 2003 ;53(2):89-94.
- [15] Chronobiologie et horaires décalés, centre de conseil et de documentation, Institut de Santé au Travail Nord de la France 2009. Disponible au http://www.bipolaire-info.org/images/fbfiles/files/Chronobiologie_mars_09.pdf (consulté le 18.01.2018).
- [16] Knauth P, Hornberger S. Preventive and compensatory measures for shift workers. *Occup Med (Lond).* 2003 ;53(2):109-16
- [17] Folkard S, & Tucker P. Shift work, safety and productivity. *Occup Med.* 2003; 53(2): 95-101
- [18] Sallinen M, Härmä M, Akerstedt T, Rosa R, Lillqvist O. Promoting alertness with a short nap during a night shift. *J Sleep Res.* 1998 ;7(4):240-7.
- [19] Takeyama H, Kubo T, Itani T. The nighttime nap strategies for improving night shift work in workplace. *Ind Health.* 2005 ;43(1):24-9.
- [20] Bonnefond A, Tassi P, Roge J, Muzet A. A critical review of techniques aiming at enhancing and sustaining worker's alertness during the night shift. *Ind Health.* 2004 ;42(1):1-14.
- [21] Kayumov L, Casper RF, Hawa RJ, Perelman B, Chung SA, Sokalsky S et al. Blocking low-wavelength light prevents nocturnal melatonin suppression with no adverse effect on performance during simulated shift work. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2755-61.
- [22] Lee C, Smith MR, Eastman CI. A compromise phase position for permanent night shift workers: circadian phase after two night shifts with scheduled sleep and light/dark exposure. *Chronobiol Int.* 2006;23(4):859-75.

EFFET PROTECTEUR DE L'ALGUE ROUGE ALSIDIUM CORALLINUM CONTRE LA NEUROTOXICITE INDUITE PAR LE BROMATE DE POTASSIUM CHEZ DES SOURIS ADULTES

ALSIDIUM CORALLINUM ATTENUATES NEUROTOXICITY INDUCED BY POTASSIUM BROMATE IN ADULT MICE

H. BEN SAAD^{1,4}, A. FEKI^{1,4}, I. JBALLI^{1,4}, KH. M. ZEGHAL^{1,4}, T. BOUDAWARA^{2,4},

I. BEN AMARA^{3,4}, A. HAKIM^{1,4,*}

1 : Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de médecine de Sfax, Tunisie.

2 : Laboratoire d'anatomopathologie, hôpital Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie.

3 : Institut Supérieur de Biotechnologie de Sfax, Tunisie.

4 : Faculté de Médecine, Université de Sfax-Tunisie

*E-mail de l'auteur correspondant : ahmed.hakim@hotmail.fr

Résumé

Le présent travail consiste à étudier l'impact d'un contaminant environnemental, le bromate de potassium administré dans l'eau de boisson, sur la neurotoxicité chez des souris adultes et l'allévation possible par l'algue rouge *Alsidium corallinum*. Nos résultats ont montré des perturbations provoquées par le bromate de potassium au niveau du cerveau et objectivées par une augmentation des taux en malondialdéhyde (MDA) et en protéines carbonyles (PCO) et une perturbation de la balance oxydant-antioxydant. Le traitement par l'algue rouge *Alsidium corallinum* entraîne des corrections des effets délétères induits par le bromate de potassium. Cette correction a été démontrée par son effet bénéfique sur les marqueurs du stress à savoir le MDA, le PCO, la catalase, le glutathion (GSH) et la glutathion peroxydase (GPx). Ces effets bénéfiques de l'algue rouge étudiée sont dus à sa richesse en polyphénols et en flavonoïdes.

Mots clés : *Alsidium corallinum* ; Bromate de potassium ; Cerveau ; Souris ; Stress oxydatif

Abstract

The objective of the present study was to explore the neuroprotective effect of the red alga *Alsidium corallinum* (*A.corallinum*) by assessing markers of oxidative stress and antioxidant status in potassium bromate (KBrO₃)-induced toxicity in adult mice. Administration of *A.corallinum* to KBrO₃-treated mice showed a significant normalization of the levels of lipid peroxidation (MDA) and protein carbonyls (PCO) in KBrO₃-treated mice. Furthermore, *A.corallinum* treatment revealed a significant improvement in catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPx) activities with a significant decline in glutathione (GSH) levels in cerebrum of KBrO₃-treated mice. Histological studies confirmed that *A.corallinum* effectively protected the cerebrum against KBrO₃-mediated oxidative damage. These findings demonstrated the neuroprotective effects of *A.corallinum* by attenuating markers of oxidative stress in cerebrum of KBrO₃-treated mice.

Keywords: *Alsidium corallinum*; Cerebrum; Potassium bromated; Oxidative stress

ملخص

يحقق العمل الحالي في تأثير الملوث البيئي من نوع برومات البوتاسيوم في مياه الشرب، على حصول تسمم عصبي لدى الفئران الكبار والتخفيف من الممكن بواسطة الطحلب الأحمر ألسيديوم كورالينوم. وأظهرت نتائجنا الاضطرابات الناجمة عن برومات البوتاسيوم في الدماغ و ملحوظ بواسطة حصول زيادة في مالونديالدهيد ومستويات كربونيل البروتين واضطراب التوازن أكسدة-مضادات الأكسدة. يعتبر العلاج بواسطة الطحالب الحمراء ألسيديوم كورالينوم مؤديا لحصول تصحيحات للأثار الضارة الناجمة عن برومات البوتاسيوم. وقد ثبت هذا التصحيح من خلال تأثيره المفيد على مؤشرات الإجهاد و التشنج وهي م د ا، ب ك و، الكاتالاز، الجلوتاثيون والجلوتاثيون بيروكسيداز. تعتبر هته الأثار المفيدة للطحالب الحمراء هو ناجما عن ثراءها بمادة البوليفينول وفلافونويد.

الكلمات المفتاحية: ألسيديوم كورالينوم ; برومات البوتاسيوم ; الدماغ ; الفئر ; التشنج المؤكسد

1. INTRODUCTION

Les êtres humains sont exposés aux xénobiotiques, directement ou indirectement, par la consommation de l'eau ou de la nourriture contaminées. Divers xénobiotiques induisent un stress oxydatif, responsable de la modification de l'activité antioxydante endogène et de la génération des radicaux libres [1].

Le cerveau est particulièrement vulnérable aux dommages causés par les xénobiotiques en raison de la capacité limitée de régénération des neurones impliqués dans diverses fonctions spécialisées du tissu nerveux. Les caractéristiques des cellules endothéliales capillaires entourant les vaisseaux sanguins cérébraux confèrent une certaine protection au cerveau en empêchant l'entrée de plusieurs types de molécules circulantes. Cependant, certains xénobiotiques peuvent diffuser à travers ces cellules endothéliales et pénétrer dans les cellules neuronales. Ainsi, la toxicité de ces composés au niveau cellulaire peut avoir des conséquences graves en provoquant des perturbations de la fonction neuronale.

Parmi les xénobiotiques, nous pouvons citer le bromate de potassium (KBrO_3) qui est utilisé comme additif alimentaire. Le KBrO_3 peut induire des perturbations dans plusieurs organes : il est capable de provoquer une tumorigenèse rénale chez le rat [2] et possède des effets néfastes sur la fonction auditive chez les êtres humains et les animaux [3,4]. Le traitement avec cet halogène peut provoquer aussi des anomalies sévères au niveau des neurones [5,6].

Étant donné que l'exposition aux xénobiotiques peut provoquer des effets néfastes, de nombreux produits naturels capables d'empêcher la formation de radicaux libres ont été testés. Un certain nombre de composés naturels possèdent des propriétés protectrices contre le stress oxydatif [7]. Les macro-algues sont particulièrement connues comme des antioxydants puissants [8]. Ces dernières possèdent aussi des propriétés nutritionnelles intéressantes [9]. L'étude de leur composition chimique renseigne sur un contenu très riche en protéines. Elles représentent aussi une source intéressante de fibres alimentaires, de minéraux et de vitamines [10]. Nos études antérieures ont démontré également que cette algue est riche en polyphénols, flavonoïdes à savoir le kaempférol, l'apigénine, l'éther catechin triméthyl, le flavone, la quercétine et la lutéoline [7,11]. Plusieurs études montrent l'importance de l'algue rouge *Alsidium corallinum* (*A. corallinum*) comme

une plante médicinale ayant des effets biologiques importants à savoir l'activité antioxydante, antivirale et antibactérienne [12]. En effet, le test trolox équivalent à la capacité antioxydante (TEAC), qui a été de plus en plus utilisé pour le criblage de la capacité antioxydante des produits alimentaires et des extraits des plantes, a confirmé l'activité antioxydante d'*A. corallinum* [7].

L'objectif de notre étude consiste à étudier la toxicité induite par le KBrO_3 chez des souris adultes au niveau du cerveau et l'alleviation possible de cette toxicité par l'algue rouge *A. corallinum*.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1 Traitement des animaux

Les animaux utilisés sont des souris de souche SWISS, provenant d'un élevage de la Pharmacie Centrale de Tunis. Leurs poids sont compris entre 40 et 45 g. L'élevage a été réalisé dans une animalerie à une température de $22 \pm 3^\circ\text{C}$. Les animaux ont été nourris d'une alimentation solide et l'eau de boisson étant l'eau de robinet.

Les souris ont été réparties en fonction de leurs traitements en 4 groupes de 12 :

- Un groupe de souris témoins
- Un groupe de souris traitées au bromate de potassium KBrO_3 (0,5g/L)
- Un groupe de souris traitées par l'algue rouge (7% de la poudre d'algue administrée dans l'alimentation solide) et le KBrO_3 (0,5g/L).
- Un groupe de souris traitées seulement par l'algue rouge (7% de la poudre d'algue administrée dans l'alimentation solide).

La dose de KBrO_3 (0,5g/L), choisie selon la littérature, provoque une toxicité sans causer une mortalité chez les souris traitées [13].

2.2 Sacrifice des animaux et prélèvement du cerveau

Après 15 jours de traitement, le sacrifice des souris a été réalisé sous anesthésie, à l'aide d'une solution d'hydrate de chloral. Des échantillons de cerveaux ont été prélevés, pesés et immédiatement broyés dans le Tris HCl à une température de 4°C . Les surnageants ont été conservés à -80°C pour servir à des dosages biochimiques. D'autres échantillons de cerveaux ont été fixés dans une solution tamponnée de formol (10%) pour servir à des études histologiques.

2.3 Détermination de la concentration en protéines

Les taux de protéines au niveau des échantillons de cerveaux ont été déterminés par la méthode de Lowry et al. [14].

2.4 Dosage du malondialdéhyde (MDA)

La détection du MDA constitue une méthode très sensible pour déterminer la lipopéroxidation. Cette détection se base sur une réaction au cours de laquelle, une molécule de MDA réagit avec deux molécules d'acide thiobarbiturique (TBA) et entraînent la formation d'un chromogène rouge. Ce chromogène peut être mesuré par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 532 nm. La technique utilisée est celle de Draper and Hadley [15].

2.5 Mesure des taux de protéines carbonyles (PCO)

Le dosage du taux de PCO a été réalisé selon la méthode Reznick et Packer [16]. Les groupements carbonyles sont des produits de l'oxydation des protéines, ils réagissent avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH) pour former un composé jaune-orange appelé hydrazone qui absorbe à une longueur d'onde de 370 nm. Les résultats sont exprimés en nmoles de protéines carbonyles par mg de protéines.

2.6 Détermination de l'activité catalase

Le dosage de l'activité de la catalase a été effectué selon la technique décrite par Aebi [17]. Cette activité a été mesurée à 240 nm à l'aide d'un spectrophotomètre par les variations de la densité optique consécutives à la dismutation du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). La DO a été mesurée toutes les 15 secondes et ceci pendant 120 secondes. L'activité de la catalase est exprimée en μ moles de H_2O_2 détruites/min/mg de protéines.

2.7 Détermination de l'activité glutathion peroxydase (GPx)

La GPx est une enzyme formée de quatre sous-unités contenant chacune un atome de sélénium incorporé dans une molécule de sélélocystéine. Elle assure la transformation du composé peroxyde toxique (H_2O_2) généré par le stress oxydatif. L'activité de la GPx a été déterminée en utilisant la

technique de Flohe et Gunzler [18]. L'activité de la GPx a été calculée par la diminution du taux de GSH réduit par rapport à la réaction non enzymatique. Le mélange de la réaction a été mesuré à 420 nm. L'activité de la GPx est exprimée en μ moles de GSH consommé/ min / mg de protéines.

2.8 Dosage du glutathion (GSH)

Le GSH a été déterminé par la méthode décrite par Ellman [19] et modifiée par Jollow et al. [20]. Cette méthode est basée sur l'apparition de la couleur jaune suite à la réaction de l'acide 5,5-dithiobis-2-nitrobenzoïque (DTNB). L'absorbance a été mesurée à 412 nm après 10 min. La quantité de GSH totale est exprimée en μ g GSH/mg de protéines.

2.9 Techniques histologiques

Après anesthésie des souris, des échantillons de cerveaux ont été prélevés chez des souris témoins et des souris traitées au $KBrO_3$ associé ou non à *A.corallinum*. Ils ont été immédiatement fixés dans une solution de formaldéhyde tamponnée à 10% pendant au moins 48 heures afin d'assurer une meilleure conservation et interprétation histologique.

2.10 Présentations des résultats et analyse statistique

Les valeurs moyennes sont exprimées avec leurs écarts types, représentés sur les figures par un trait vertical (barre d'erreur). La comparaison des moyennes a été estimée en utilisant le test-t-de Student entre les groupes témoins et traités (excel, 2007). La différence est considérée significative pour $p < 0,05$.

3. RESULTATS

3.1 Taux en MDA

Le $KBrO_3$ induit des perturbations au niveau du cerveau qui résultent probablement des effets toxiques de cet halogène. En effet, le traitement par le $KBrO_3$ a provoqué une forte peroxydation lipidique, objectivée par une augmentation significative des taux de MDA au niveau du cerveau (figure 1). Une diminution des taux de MDA (Figure 1) chez les groupes traités par *A. corallinum*, a été notée. Ceci pourrait s'expliquer

par la capacité de l'algue à piéger les radicaux libres.

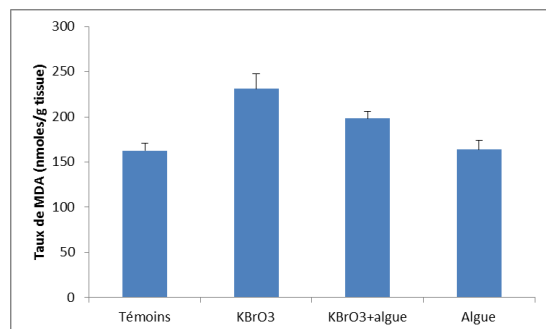


Figure 1 : Taux en MDA au niveau du cerveau chez des souris adultes, témoins et traitées pendant 15 jours au KBrO₃ (0,5g/L) associé ou non à l'*A.corallinum* (7%).

Traitées vs témoins : ** : p<0,01

3.2. Taux en PCO

Les taux en PCO ont significativement augmenté (p<0,001) suite à une exposition des souris au KBrO₃ (Figure 2) confirmant ainsi l'oxydation des protéines par les radicaux libres générés suite au traitement des souris au KBrO₃. La co-administration de l'algue corrige ce paramètre.

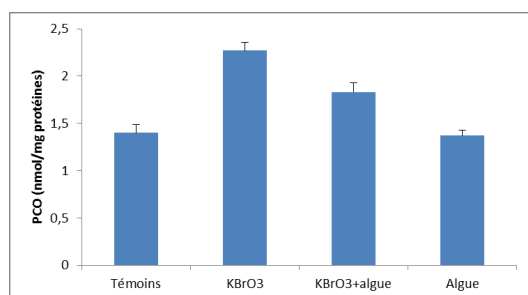


Figure 2: Taux en PCO au niveau du cerveau chez des souris adultes, témoins et traitées pendant 15 jours au KBrO₃ (0,5g/L) associé ou non à l'*A.corallinum* (7%).

Traitées vs témoins : *** : p<0,001.

3.3 Activité de la catalase

Le stress oxydatif peut résulter d'une diminution des activités de quelques antioxydants enzymatiques tels que la catalase. En effet, selon nos résultats, le KBrO₃ a engendré une diminution des taux de la catalase au niveau du cerveau. Cette diminution a été moins importante chez le groupe traité simultanément avec le KBrO₃ associé à

l'algue rouge par rapport au groupe traité uniquement par le KBrO₃ (figure 3).

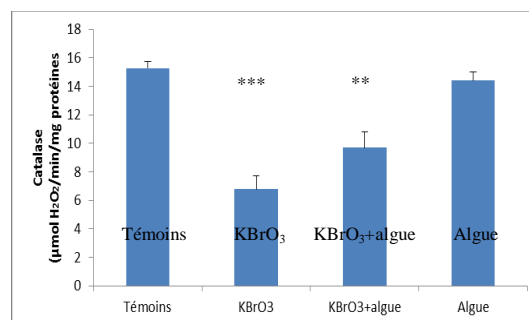


Figure 3: Activité enzymatique de la catalase au niveau du cerveau de souris témoins et traitées durant 15 jours au KBrO₃ associé ou non à l'*A.corallinum*.

Traitées vs témoins : ** : P<0,01 ; *** : p<0,001.

3.4. Activité de la GPx

L'activité enzymatique de la GPx au niveau du cerveau a diminué chez le groupe traité par le KBrO₃ comparativement aux témoins (Figure 4). La co-administration de l'algue rouge dans l'alimentation des souris traitées au KBrO₃ corrige ce paramètre (Figure 4).

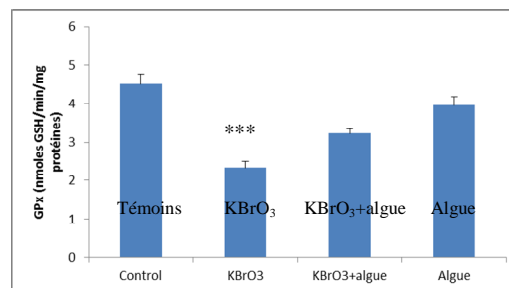


Figure 4: Activité enzymatique de la GPx au niveau du cerveau de souris témoins et traitées durant 15 jours au KBrO₃ associé ou non à l'*A.corallinum*.

Traitées vs témoins : *** : p<0,001

3.5 Taux en GSH

Le taux en GSH a augmenté pour le groupe traité par le KBrO₃ au niveau du cerveau comparativement aux témoins. La co-administration de l'*A.corallinum* dans l'alimentation des souris traitées au KBrO₃ atténue l'effet de cet halogène et entraîne une augmentation moins importante du taux de GSH (Figure 5).

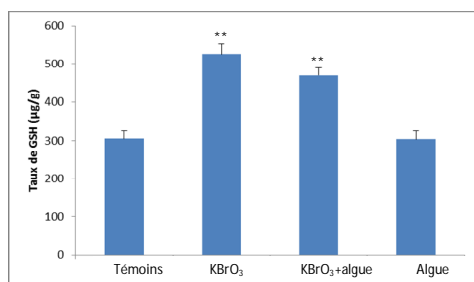


Figure 5 : Taux en GSH au niveau du cerveau de souris témoins et traitées durant 15 jours au KBrO₃ associé ou non à *L.A.corallinum*.

Traitées vs témoins : ** : $p < 0,01$

3.6 Analyse histopathologique

Du point de vue histologique, suite à un traitement au KBrO₃, des modifications dans l'histo-architecture cellulaire au niveau du cerveau ont été observées avec une forte dégénérescence neuronale (Figure 6). L'addition de l'algue rouge dans l'alimentation des souris traitées par le KBrO₃ a provoqué une réduction significative des lésions cérébrales (Figure 6).

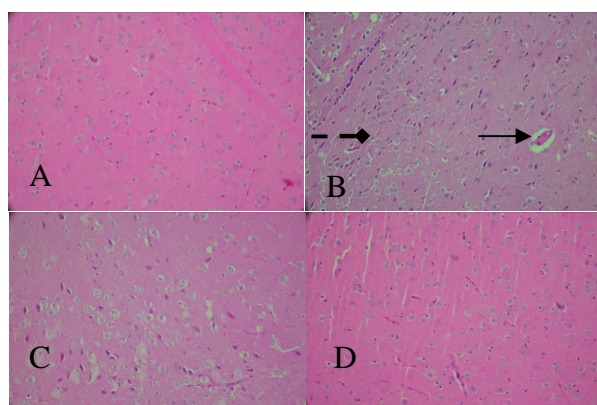


Figure 6: Structures histologiques du cerveau de souris témoins (A) et traitées, pendant une période de 15 jours, au KBrO₃ (B) associé (C) ou non à l'algue rouge *A.corallinum* (D). Coloration à l'hématoxyline-éosine.

Les flèches indiquent : → Vacuolisation,
- → Nécrose.

4. DISCUSSION

Le tissu cérébral est vulnérable aux dommages oxydatifs à cause de la faible puissance de régénération neuronale et la protection limitée des enzymes antioxydantes par rapport à d'autres tissus [21]. Cependant, l'utilisation complémentaire d'antioxydants naturels pourrait être une approche

prometteuse pour réduire les effets négatifs et pour protéger le tissu nerveux contre l'agression endogène et/ou exogène. La présente étude a été conçue pour évaluer l'effet de l'exposition au KBrO₃ sur la génération du stress oxydatif au niveau du cerveau des souris adultes et l'effet protecteur possible de l'algue rouge *A.corallinum*. Dans notre étude expérimentale, le KBrO₃ a provoqué une augmentation des taux en MDA et en PCO au niveau du cerveau, ce qui suggère sa participation à générer les radicaux libres. Ces derniers peuvent attaquer les acides gras polyinsaturés dans la biomembrane cellulaire conduisant ainsi à son dysfonctionnement et altérant, par conséquent, les activités enzymatiques locales et détruisant l'arrangement spécial.

Selon des études antérieures [22], les antioxydants enzymatiques, à savoir la catalase et la GPx, jouent un rôle essentiel dans le processus de défense contre les espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ces enzymes convertissent les molécules d'oxygène actif en composés moins toxiques. La catalase est une protéine qui subit une oxydation divalente alternative et une réduction de son site actif, en présence de peroxyde d'hydrogène [23]. En tant que substrat pour la GPx, le glutathion réduit peut protéger les constituants cellulaires contre les effets néfastes des peroxydes formés lors de métabolisme cellulaire et d'autres réactions des ERO. La GPx catalyse avec le glutathion réduit la réaction d'hydroperoxydation pour former le glutathion disulfure et le produit de réduction de l'hydroperoxyde [24]. Dans ce contexte, la diminution de l'activité de la catalase pourrait être attribuée à l'inhibition de la biosynthèse de l'hème ou à l'absorption réduite du fer [25]. Par conséquent, l'augmentation de l'activité de la catalase chez les souris traitées par le KBrO₃+*A.corallinum* peut être considérée comme un mécanisme de compensation pour éliminer les hydroperoxydes produits lors de l'exposition au KBrO₃. Ceci pourrait être attribué aux composés bioactifs présents dans cette algue, principalement les polyphénols, les flavonoïdes, les anthocyanes et les polysaccharides [7]. Au cours de ces dernières années, des polysaccharides sulfatés extraits à partir des algues marines ont été examinés pour leur activité antioxydante [26].

D'autre part, le KBrO₃ a augmenté de façon significative les teneurs de GSH, principal antioxydant endogène au niveau du cerveau. *L.A.corallinum*, lorsqu'elle est administrée aux souris traitées par le KBrO₃, peut restaurer le statut des antioxydants enzymatiques et non

enzymatiques. Ceci pourrait être expliqué par sa capacité antioxydante puissante. En effet, *L'A.corallinum* a empêché les dommages oxydatifs induits par le $KBrO_3$ par l'amélioration des défenses antioxydantes. *L'A.corallinum* pourrait être considérée comme un composé piègeur des radicaux libres contre les conditions de stress, cette capacité pourrait être due à sa richesse en antioxydants à savoir les polyphénols, les flavonoïdes et les polysaccharides, comme l'ont démontré nos études antérieures [7,27]. Les flavonoïdes ont des effets biologiques multiples, incluant les effets antioxydants, les effets anti-inflammatoire et anti-carcinogène, la capacité à piéger les radicaux libres. Des études antérieures ont montré que ces composés (flavonoïdes et polyphénols) inhibent la formation de radicaux libres et la propagation des réactions radicalaires. Les propriétés de piégeage des radicaux libres de ces composés pourraient protéger le corps contre les maladies et réduire le risque d'inflammation [28].

Du point de vue histologique, suite à un traitement au $KBrO_3$, de profondes modifications ont été observées, avec une dégénérescence neuronale et une nécrose au niveau cérébral. *L'A.corallinum* a été démontrée comme un agent neuroprotecteur dans notre étude expérimentale. Ceci pourrait être attribué à ses propriétés antioxydantes importantes pouvant protéger contre les lésions cellulaires induites par les ERO au niveau des neurones.

5. CONCLUSION

Nos résultats ont démontré la génération d'un stress oxydatif et des altérations histopathologiques cérébrales, suite à l'administration du $KBrO_3$ chez les souris adultes. L'algue rouge *A.corallinum*, par ses propriétés antioxydantes, est capable de piéger les radicaux libres et, par conséquent, protéger contre la neurotoxicité induite par le $KBrO_3$.

6. REFERENCES

- [1] Ben Amara I, Ben Saad H, Hamdaoui L, Karray A, Boudawara T, Ben Ali Y, Zeghal N. Maneb disturbs expression of superoxide dismutase and glutathione peroxidase, increases reactive oxygen species production, and induces genotoxicity in liver of adult mice, *Environ Sci Pollut R* ; 2015, 22, 12309-12322.
- [2] Cho DH, Hong JT, Chin K, Cho TS, Lee BM. Organotropic formation and disappearance of 8-hydroxydeoxyguanosine in the kidney of Sprague-Dawley rats exposed to adriamycin and $KBrO_3$, *Cancer Lett*; 1993, 74, 141-145.
- [3] Matsumoto I, Morizono T, Paparella MM. Hearing loss following potassium bromate: two case reports, *Otolaryngol Head Neck Surg*; 1980, 88, 625-629.
- [4] Muratsuka Y, Ueda H, Konishi T. Effects of sodium bromate on ionic concentrations and osmolalities of the cochlear fluids in guinea pigs, *Hearing Res*; 1989, 39, 241-250.
- [5] Ben Saad H, Kharrat N, Driss D, Gargouri M, Marrakchi R, Jammoussi K, Magné Ch, Boudawara T, Ellou S, Zeghal KM, Hakim A, Ben Amara I. Effects of vanillin on potassium bromate-induced neurotoxicity in adult mice: Impact on behavior, oxidative stress, genes expression, inflammation and fatty acid composition, *Arch Physiol Biochem*; 2017, 123 :165-174.
- [6] Hytonen M, Leino T, Sala E, Kanerva L, Tupasela O, Malmberg H. Nasal provocation test in the diagnostics of hairdressers' occupational rhinitis, *Acta Oto-Laryngol*; 1997, 117, 133-136.
- [7] Ben Saad H, Kharrat N, Krayem N, Boudawara O, Boudawara T, Zeghal N, Ben Amara I. Biological properties of *Alsidium corallinum* and its potential protective effects against damage caused by potassium bromate in the mouse liver, *Env Sci Pollut Res*; 2016, 23, 3809-3823.
- [8] Wang T, Jónsdóttir R, Ólafsdóttir G. Total phenolic compounds, radical scavenging and metal chelation of extracts from Icelandic seaweeds, *Food Chem*; 2009, 116, 240-248.
- [9] Noziah MH, Ching ChY. Nutritional composition of edible seaweed. *Gracilariachanggi*, *Food Chem*; 2000, 68, 69-76.
- [10] Darsy-Vrillon B, Nutritional aspects of the developing use of marine macroalgae for the human food industry, *Inter J Food Sci Nut*; 1998, 44, 23-35.
- [11] Ben Saad H, Gargouri M, Kallel F, Boudawara T, Magné Ch, Zeghal KM, Hakim A. A dietary flavonoid-rich extract from the red marine Alga *Alsidium corallinum* protect against potassium bromate-induced nephrotoxicity in adult mice. *Environ Toxicol*; 2016, 23, 22368.
- [12] Bouhlal R, Riadi H, Bourgougnon N. Antiviral activity of the extracts of Rhodophyceae from Morocco, *Afr J Biotech*; 2010, 9, 7968-7975.
- [13] Entezam A, Lokanga AR, Le W, Hoffman G, and Usdin. Potassium bromate, a potent DNA oxidizing agent, exacerbates germline repeat expansion in a Fragile X premutation mouse model, *Hum Mut*; 2010, 31, 611-616.
- [14] Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent, *J Biol Chem*; 1951, 193, 265-75.
- [15] Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipiperoxidation. *Methods Enzymol*; 1990, 186, 421-431.
- [16] Reznick AZ, Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl. *Methods Enzymol*, Academic Press: New York; 1994, 17, 357-359.
- [17] Aebi H. Catalase in vitro, *Methods Enzymol*; 1984, 105, 121-126.
- [18] Flohe L, Gunzler WA. Assays of glutathione peroxidase, *Methods Enzymol*; 1984, 105, 114-121.
- [19] Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups, *Arch Biochem Biophys*; 1959, 82, 70-77.
- [20] Jollow DJ, Mitchell JR, Zampaglione N, Gillette JR. Bromobenzene induced liver necrosis: protective role of glutathione and evidence for 3,4 bromobenzeneoxide as the hepatotoxic intermediate, *Pharmacology* ; 1974, 11, 151-169.
- [21] Chirino YI, Pedraza-Chaverri J. Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity, *Exp Toxicol Pathol*; 2009, 61, 223.

- [22] Veerappan RM, Senthil S, Rao MR, Ravikumar R, Pugalendi KV. Redox status and lipid peroxidation in alcoholic hypertensive patients and alcoholic hypertensive patients with diabetes. *Clin Chim Acta*; 2004, 340, 207–212.
- [23] Deisseroth A, Dounce AL. Catalase: Physical and chemical properties, mechanism of catalysis, and physiological role, *Physiol Rev*; 1970, 50, 319-375.
- [24] Eaton JW. Catalases and peroxidases and glutathione and hydrogen peroxide: mysteries of the bestiary, *J Lab Clin Med*; 1991, 118, 3–4.
- [25] Prasanthi J, Huls A, Thomasson S, Thomsson A, Schommer E, Ghribi O. Differential effects of 24-hydroxycholesterol and 27-hydroxycholesterol on β -amyloid precursor protein levels and processing in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Mol Neurodegener*; 2009, 4, 1.
- [26] Qi H, Zhang Q, Zhao T, Hu R, Zhang K, Li Z. *In vitro* antioxidant activity of acetylated and benzoylated derivatives of polysaccharide extracted from *Ulva pertusa* (Chlorophyta). *Bioorg Med Chem Lett*: 2006, 16, 2441-2445.
- [27] Ben Saad H, Nasri I, Elwej A, Krayem N, Jarraya R, Kallel C, Zeghal N, Ben Amara I. A mineral and antioxidant-rich extract from the red marine Algae *Alsidium corallinum* exhibits cytoprotective effects against potassium bromate-induced erythrocyte oxidative damages in mice, *Biol Trace Elem Res*; 2014, 14, 25-30.
- [28] Middleton E Jr, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev* ; 2000, 52, 673-751.

LA TOXICITE DU SYSTEME COCHLEO-VESTIBULAIRE PAR LES GAZ D'ANESTHESIE

COCHLEO-VESTIBULAR TOXICITY BY ANESTHETIC GASES

S. KALLEL^{1,3,*}, M. MNEJJA^{1,3}, A. KESSENTINI^{1,3}, B. HAMMAMI^{1,3}, A. KAROU^{2,3},
I. CHARFEDDINE^{1,3}, A. GHORBEL^{1,3}

1 : Service ORL, CHU Habib Bourguiba Sfax- Tunisie

2 : Service Anesthésie Réanimation, CHU Habib Bourguiba Sfax- Tunisie

3 : Faculté de Médecine, Université de Sfax-Tunisie

*E-mail de l'auteur correspondant : souha.kallel@yahoo.fr

Résumé

L'atteinte cochléo-vestibulaire liée à la pratique de l'anesthésie a été rapportée par certains auteurs sans qu'elle soit objectivée. A travers une étude clinique, nous essayons d'identifier cette atteinte. Notre étude était rétrospective portant sur 44 techniciens d'anesthésie. Nous avons mené un audiogramme, une impédancemétrie et une vidéo-nystagmographie. A l'audiogramme, une surdité neurosensorielle a été retenue dans 11,9%. La vidéonystagmographie a montré une atteinte vestibulaire périphérique dans 47,6% des cas. Des signes d'atteinte centrale ont été retrouvés dans 81% des cas. L'âge supérieur à 45 ans, le sexe féminin et une durée d'exposition inférieure à 15 ans ont donné plus d'atteinte vestibulaire. Conclusion: L'atteinte auditive liée aux gaz anesthésiques était négligeable alors que l'atteinte vestibulaire dépassait largement celle retrouvée dans la population générale. L'atteinte vestibulaire serait d'origine centrale dans 81% (atteinte des noyaux vestibulaires).

Mots clés : Surdité ; Vertige ; Gaz anesthésiques ; Exposition professionnelle

Absract

The cochleo-vestibular toxicity was reported by some authors without giving objective arguments. Our clinical and empiric study tries to identify this disorder. Forty four anesthesia technicians were included in this study. We realized tonal audiometry and videonystagmography for all patients. Tonal audiometry showed a sensorineural hearing loss only in 11, 9% of cases. The mean of threshold was 35,75dB. In videonystagmography, abnormalities of peripheral vestibular system found in 47, 6%, on the other hand abnormalities of central tests were shown in 81% of cases. In the statistic study, having an age superior to 45 years with women gave more vestibular abnormalities but without significant correlation. Exposure length less than 15 years gave more central vestibular abnormalities but without significant difference. In our study, contrary to hearing loss, vestibular disorders were more frequent compared to general population. They should be caused by central origin in 81% of cases.

Words keys : Hearing loss; Vertigo; Anesthetic gasses; Occupational exposure

ملخص

وقع الإبلاغ عن حالات تسمم القوقع الدهليزي و ارتباطه بممارسة التخدير دون أن يكون معروفا. من خلال دراسة سريرية رجعية على 44 فنيا ساميا في ميدان التخدير. أجرينا تخطيطا سمعيا و قياسا للمقاومة و قياسا للفيديو. في مخطط السمع، تم تشخيص الصمم العصبي في 11.9%. كان متوسط العتبة في مستوى 35,75 ديسيبال. وأظهر فيديو نيس تاغموغرافيا حصول إصابة الدهليز الطرفية في 47.6% من الحالات. تم العثور على علامات الضعف المركزي في 81% من الحالات. حسب الإحصائيات كان معدل الأعمار أكثر من 45 عاما و إصابة جنس الإناث أكثر وبالنسبة لمدة التعرض أقل من 15 عاما أسفرت عن حصول مزيد من إصابات الدهليز الأذني. الخلاصة: كان ضعف السمع المرتبط بالغازات التخديرية ضئيلا، في حين كانت إصابة الدهليز أكبر بكثير من تلك الموجودة في عامة السكان. تعتبر إصابة الدهليز هي من أصل مركزي في 81% من الحالات (إصابة النوى الدهليزية).

الكلمات المفاتيح: الصمم ; الدوخة ; الغازات التخديرية ; التعرض المهني

INTRODUCTION

Il existe plusieurs risques professionnels liés à la pratique de l'anesthésie. La toxicité des gaz anesthésiques, particulièrement de l'halothane et du protoxyde d'azote est bien connue depuis longtemps. Ce sont surtout des effets toxiques neurologiques, hépatiques, sur la reproduction... (1). Toutefois, l'atteinte toxique du système cochléo-vestibulaire a été peu rapportée dans la littérature et n'a pas été objectivée.

Nous avons réalisé cette étude dans le but de chercher et d'identifier les atteintes cochléo-vestibulaires chez des techniciens exposés aux gaz anesthésiques

MALADES ET METHODES

Notre étude a commencé depuis quelques années par la constatation de plainte fonctionnelle type vertige et/ou surdité chez plusieurs personnels du bloc opératoire. Nous avons supposé que probablement, il y a une exposition professionnelle quelconque et nous avons pensé particulièrement aux gaz anesthésiques. Pour démontrer ce risque toxique, nous avons convoqué tous les techniciens d'anesthésie du bloc opératoire pour réalisation de cette étude.

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a concerné 44 techniciens d'anesthésie qui travaillent au bloc central dans les mêmes conditions de travail et des lieux.

Nous avons exclu les anesthésistes ayant des séquelles d'otite moyenne chronique, de chirurgie otologique ou autres maladies otologiques chroniques.

Nous avons mené un questionnaire identique pour tous les personnels se rapportant à l'identification, aux antécédents, aux habitudes, aux données socio-professionnelles et aux doléances auditives, vestibulaires et générales. Nous avons réalisé un examen ORL, une audiométrie tonale liminaire, une impédancemétrie et une vidéo-nystagmographie (VNG) pour tous les sujets inclus. Les tests réalisés dans la VNG pour cette étude sont : recherche de nystagmus spontané, recherche de nystagmus provoqué par « shaking Head », épreuve calorique, étude du réflexe optocinétique, étude des saccades et étude de la poursuite oculaire. L'origine centrale serait suspectée devant les perturbations du réflexe optocinétique, des saccades ou de la poursuite oculaire.

Nous avons recherché une corrélation statistique (en appliquant le test χ^2 et test exact de Fisher) entre l'âge (<ou> 45ans), le sexe, la présence ou non d'antécédents cardio-vasculaires et la durée d'exposition (<ou> 15 ans) et l'atteinte cochléo-vestibulaire chez ces sujets.

RESULTATS

L'âge variait de 31 à 60 ans avec une prédominance féminine atteignant 66,7%. La majorité (81%) était âgée entre 36 et 55 ans.

Des antécédents dont certains pourraient favoriser l'atteinte cochléo-vestibulaire ont été notés tels que l'hypertension artérielle (16%), le tabagisme (9,5%), la prise de médicaments ototoxiques (14%) et l'anesthésie générale (40%).

La durée d'exposition aux gaz anesthésiques variait de 2 à 28 ans avec une moyenne de 14 ans. Le nombre moyen d'heures de travail était de six heures par jour, cinq jours par semaine. Une pause de 10 à 30 minutes pendant la séance de travail était signalée dans 93% des cas.

Les gaz anesthésiques étaient utilisés régulièrement à l'induction mais surtout pour l'entretien durant toute l'intervention. Ces gaz étaient essentiellement le protoxyde d'azote (N₂O) et l'halothane, moins fréquemment l'isoflurane et le sévoflurane.

Les circuits utilisés étaient souvent semi fermés ou ouverts. Le système d'évacuation des gaz a été installé dans les salles opératoires mais n'était pas fonctionnel ; de même la ventilation des salles se faisait de façon discontinue.

La symptomatologie fonctionnelle était faite de signes cochléaires à type d'hypoacousie et d'acouphènes notés dans 61% des cas. Une patiente a présenté une hypoacousie unilatérale d'installation brutale, de sévérité moyenne, récupérée après un traitement médical à base de corticoïdes et vasodilatateurs. L'hypoacousie était associée au vertige dans 45% des cas (Tableau 1).

Des signes vestibulaires ont été rapportés dans 68% des cas. Une instabilité a été rapportée dans 66,7% des cas. Il s'agissait d'une sensation vague d'instabilité dont les caractéristiques (moment de survenue, durée, périodicité) étaient différentes d'un sujet à un autre. Une grande crise de vertige rotatoire de quelques heures associée à des nausées et vomissements survenant au moins une fois dans la vie professionnelle a été rapportée dans 26,6% des cas. Un syndrome ménièreiforme associant un vertige rotatoire itératif de moins de 24 heures, des bourdonnements d'oreille, une hypoacousie et une

sensation d'oreilles bouchées percritiques a été décrit dans 6,7% des cas (Tableau 2).

Enfin, d'autres signes ont été signalés à type de céphalées (38%) rappelant une migraine dans 28% des cas, de fatigue physique (21,4%) et de nausées (7%).

L'otoscopie a montré des tympanaux complets normaux dans tous les cas et l'examen vestibulaire était anormal en montrant une déviation segmentaire sans nystagmus spontané, dans 24% des cas.

L'audiométrie tonale liminaire a objectivé une surdité neurosensorielle dans seulement 38% des cas. Nous avons superposé les audiogrammes de nos malades aux courbes de l'audition selon l'âge et nous avons supposé que la surdité serait d'origine toxique que dans 5 ans (11,9%) et qu'elle serait liée à l'âge dans la majorité des cas. L'audiogramme représentatif de ces sujets est présenté dans la figure 1. La moyenne des seuils auditifs était de 35,75dB.

La vidéo nystagmographie a objectivé des signes en faveur d'une atteinte vestibulaire centrale dans 81% des cas et des signes d'atteinte vestibulaire périphérique dans 47,6% des cas (Diagramme 1). Tous les malades ayant des signes en faveur d'une atteinte centrale avaient un examen neurologique qui a éliminé une atteinte cérébelleuse ou autre cause neurologique. Une IRM cérébrale réalisée pour deux malades était normale dans les deux cas. L'étude de corrélation a montré que l'atteinte vestibulaire toxique serait plus fréquente mais sans différence significative chez les personnels exposés : d'âge supérieur à 45 ans, de sexe féminin et de durée d'exposition inférieure à 15 ans. Nous n'avons pas trouvé de différence entre les sujets avec ou sans antécédents cardio-vasculaires.

Tableau I : Doléances cochléo-vestibulaires rapportées dans notre série.

Tableau clinique	Nombre	%
Hypoacousie	7	16
Vertige	10	23
Vertige + hypoacousie	20	45
Pas de plainte	7	16

Tableau II : Les différents types de troubles de l'équilibre

Nombre	Nombre	%
Instabilité	20	66,7
Grand vertige rotatoire		
Unique	4	13,3
Répétitif	4	13,3
Vertige ménièreiforme	2	6,7

Figure 1 : Audiogramme représentatif des sujets atteints de surdité : surdité de perception prédominante sur les fréquences aiguës

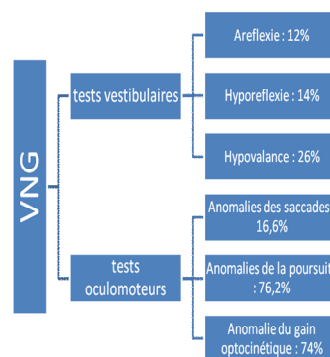
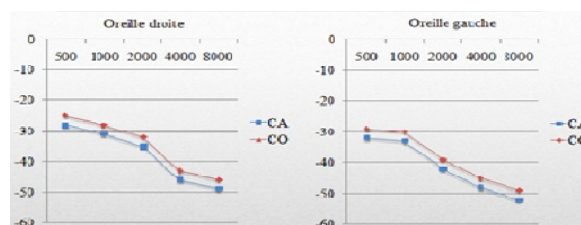


Diagramme 1 : VNG : résultats des différents tests

DISCUSSION

La toxicité cochléo-vestibulaire des gaz anesthésiques n'est pas connue et peu rapportée dans la littérature. La recherche bibliographique n'a pas montré une publication préalable à ce propos. Le mécanisme étiopathogénique est inconnu. Dans notre étude, l'atteinte vestibulaire, contrairement à l'atteinte cochléaire, était prédominante et dépasse largement la fréquence des troubles de l'équilibre dans la population générale (68% Vs 5% [2]).

Dans la littérature, les signes vestibulaires sont considérés comme étant des atteintes neurologiques d'origine centrale et sont décrits comme des distorsions sensorielles secondaires aux effets neuropsychiques et psychodysleptiques des gaz anesthésiques, particulièrement de l'halothane, sur le système nerveux central [3, 4, 5]. Ils font partie du syndrome neuropsychologique qui associe vertige, céphalées et ralentissement des réactions [6]. Les résultats de notre étude plaident en faveur de l'origine centrale de l'atteinte vestibulaire.

Les mécanismes d'action des gaz anesthésiques sur le système nerveux central sont connus. Ils agissent par diminution du débit sanguin cérébral, diminution de l'oxygénation cérébrale et augmentation de la pression intracrânienne. Par analogie à ces effets connus, nous supposons que l'atteinte vestibulaire centrale serait secondaire à l'hypoperfusion et l'hypoxie au niveau des noyaux vestibulaires. L'atteinte périphérique serait expliquée par une modification des pressions des liquides de l'oreille interne secondaire à l'hyperpression intracrânienne.

Le protoxyde d'azote (N₂O), au niveau central, aurait aussi une action inhibitrice du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) glutamatergique et de l'activité de la méthionine-synthétase perturbant le métabolisme cellulaire et les capacités de jugement du personnel [5, 7].

Pour l'atteinte cochléaire, la littérature a rapporté l'observation d'une surdité brutale bilatérale et moyenne après une anesthésie générale pour appendicectomie sous coelioscopie [8]. Dans cette observation, l'entretien de l'anesthésie a été par l'isoflurane. La restitution ad integrum n'a pu être obtenue qu'après des séances d'oxygénothérapie hyperbare. Dans notre série, une technicienne a présenté une surdité brutale gauche moyenne à sévère ayant récupérée au bout de 1 mois sous corticothérapie générale et vasodilatateurs. La récupération par oxygénothérapie dans la 1^{ère} observation et par vasodilatateurs dans la 2^{ème} plaide en faveur de l'origine hypoxique de l'atteinte cochléaire. De plus larges études pourraient révéler l'atteinte cochléaire liée aux gaz anesthésiques.

Dans notre étude, la présence d'antécédents vasculaires n'a pas augmenté le risque d'atteinte cochléo-vestibulaire chez les personnels exposés. Alors que les personnels ayant une durée d'exposition inférieure à 15 ans avaient plus d'atteinte vestibulaire. S'agit-il d'un phénomène d'adaptation ou de tolérance à l'exposition aux gaz anesthésiques ? Ou peut-on imaginer aussi que

l'atteinte se faisait dès le début de l'exposition évoquant alors la possibilité d'une prédisposition génétique à développer une atteinte vestibulaire toxique ?

Le phénomène d'adaptation a été évoqué par **Korttila** qui a trouvé de moins bons résultats aux tests psychomoteurs chez les élèves infirmières travaillant en unités de soins que chez leurs consœurs des blocs opératoires [9].

Les facteurs favorisant les plus déterminants seraient en rapport avec les conditions de travail. Ce sont les salles de faible volume, la ventilation faible, la concentration et les débits de gaz élevés, les fuites au niveau du système d'anesthésie et l'absence d'évacuation des gaz [1, 10, 11]. Certaines activités chirurgicales seraient aussi plus concernées que d'autres tels que l'anesthésie pédiatrique, les gestes endoscopiques et les examens radiologiques sous anesthésie générale et les salles de surveillance post interventionnelles [12, 13].

On en déduit l'importance de faire l'étude des conditions de travail et l'évaluation de l'exposition aux gaz anesthésiques [14]. Cette évaluation peut se faire essentiellement par la mesure des gaz dans l'atmosphère de travail par spectrophotométrie et/ou par le port individuel de badge dosimètre passif ou actif, qui seront analysés par chromatographie en phase gazeuse [14]. La concentration en gaz anesthésiques est exprimée en ppm (partie par million cm³/m³). En France, la circulaire ministérielle d'Octobre 1985 fixe les concentrations à ne pas dépasser pendant l'entretien de l'anesthésie dans l'atmosphère de travail à 25 ppm pour le N₂O et à 2 ppm pour un halogéné. Ces valeurs sont variables d'un pays à un autre [15]. En Tunisie, il n'y a pas de réglementation.

Au terme de cette étude, l'atteinte cochléaire secondaire à l'exposition professionnelle aux gaz toxiques serait rare. Par contre, l'atteinte vestibulaire serait significative par rapport à la population générale. Elle serait secondaire aux effets toxiques de ces gaz sur les noyaux vestibulaires, mais aussi à une modification des pressions dans les liquides de l'oreille interne. Sa survenue semble être imprévisible non influencée par l'âge ou le sexe ou l'ancienneté de l'exposition. Toutefois, ces résultats doivent être largement tempérés en raison de nombreuses sources de biais telles que la difficulté à mesurer la toxicité directe liée au gaz et l'existence possible de plusieurs étiologies aux signes rapportés. D'ultérieures études doivent être effectuées afin de valider la

toxicité des gaz anesthésiques sur l'appareil cochléo-vestibulaire.

REFERENCES

- [1] Mérat F, Mérat S. Risques professionnels liés à la pratique de l'anesthésie. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2008; 27 : 63-73.
- [2] Tran Ba Huy P, de Waele C. *Les vertiges et le praticien*. Paris : John Libbey Eurotext, 1996. p. 9.
- [3] Bruce DL, Bach MJ. Effects of trace anaesthetic gases on behavioural performance of volunteers. *Br J Anaesth* . 1976; 48 : 871-6.
- [4] Byhahn C, Wilke HJ, Westphal K. Occupational exposure to volatile anesthetics: Epidemiology and approaches to reducing the problem. *CNS drugs*. 2001; 15 : 197-215.
- [5] Colavolpe, JC, François, N. Exposition professionnelle au protoxyde d'azote et aux vapeurs anesthésiques. Conséquences pour la santé et l'environnement. Prévention. *EMC Anesthésie-Réanimation*. 2006, 36-402-A-10.
- [6] Saurel-Cubizolles MJ, Estryn-Behar M, Maillard MF. Neuropsychological symptoms and occupational exposure to anaesthetics. *Br J Ind Med*. 1992; 49 : 276-281.
- [7] Baysal Z, Cengiz M, Ozgonul A. Oxidative status and DNA damage in operating room personnel. *Clinical Biochemistry*. 2009; 42 : 189-193.
- [8] Belan, A, Rida A, Hamoud N, Riou B, Vercel, M. Surdité bilatérale de perception après anesthésie générale. *Annales françaises d'Anesthésie et de r animation* 1994; 13 : 400-402.
- [9] Korttila K, Pfaffli P, Linnoila M, Blomgren E, Hanninen H, Hakkinen S. Operating room nurses' psychomotor and driving skills after occupational exposure to halothane and nitrous oxide. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1978; 22 : 33-9.
- [10] Krajewski W, Kucharska M, Wesolowski Z. Occupational exposure to nitrous oxide – The role of scavenging and ventilation systems in reducing the exposure level in operating rooms. *Int. J. Hyg. Environ.-Health*. 2007; 210 : 133-138.
- [11] Summer G, Lirk K, Hoerauf U. Sevoflurane in exhaled air of operating room personnel. *Anesth Analg*. 2003; 97 : 1070-3.
- [12] Byhahn C, Wilke HJ, Strouhal U. Occupational exposure to nitrous oxide and desflurane during ear-nose-throat surgery. *Can J Anesth*. 2000; 47 : 984-8.
- [13] Jenstrup M, Fruergaard KO, Mortensen CR. Pollution with nitrous oxide using laryngeal mask or face mask. *Acta Scand Anesth*. 1999; 43 : 663-6.
- [14] Morin JPl. Comment éviter l'exposition professionnelle aux gaz anesthésiques. *Le praticien en anesthésie-r animation*. 2005; 9(1) : 74-77.
- [15] Kanmura Y, Sakai J, Yoshinaka H. Causes of nitrous oxide contamination in operating rooms. *Anesthesiology*. 1999; 103 : 693-6.

ANTIOXIDANT AND FERTILITY POTENTIALS OF A MARINE SULFATED POLYSACCHARIDE POTENTIEL ANTIOXYDANT ET DE FERTILITE D'UN POLYSACCHARIDE SULFATE MARIN

R. BEN ABDALLAH KOLSI^{1,*}, F. BEN ABDALLAH², M. ELLEUCH³, B. KOLSI³,
A. EL FEKI⁴, K. BELGHITH¹

1: Laboratory of Plant Biotechnology, Faculty of Sciences of Sfax, 3038 Sfax, Tunisia.

2: Laboratory of Molecular Human Genetics, Faculty of Medicine of Sfax, University of sfax. Tunisia.

3: Department of endocrinology, CHU Hedi Chaker, Sfax, Tunisia.

4: Laboratory of Animal Ecophysiology, Faculty of Sciences of Sfax, Tunisia.

*E-mail de l'auteur correspondant : rihab_b86@hotmail.com

Abstract

The present study is the first to investigate and evaluate the health benefits of sulfated polysaccharide isolated from *Cymodocea nodosa* (CNSP) seagrass. The results revealed that CNSP had high activity in total antioxidant assay (59.03 mg ascorbic acid equivalents/g extract), with reducing power (OD= 0.3), a DPPH radical scavenging activity (IC₅₀= 1.22 mg/ml) and an ABTS radical scavenging activity (IC₅₀=1.14 mg/ml). The CNSP was able also to protect the testicular tissue of rats against lambda-cyhalothrin (LTC) induced damage, contributing to its effectiveness involve the quenching of free radicals, increasing the antioxidants status against testicular toxicity. Overall, the results presented in this study demonstrate that CNSP has several attractive antioxidant properties with the potential benefits towards fertility and spermatoc parameters.

Key words : Antioxydant ; Fertility ; *Cymodocea nodosa*

Résumé

La présente étude est la première à étudier et à évaluer les effets bénéfiques pour la santé du polysaccharide sulfaté isolé à partir de la plante marine *Cymodocea nodosa* (CNSP). Les résultats ont révélé que le CNSP avait une activité antioxydante totale intéressante (59.03 mg d'équivalents d'acide ascorbique / extrait de g), avec un pouvoir réducteur (OD = 0,3), une activité de piégeage du radical DPPH (IC₅₀ = 1,22 mg / ml) et du radical ABTS (IC₅₀ = 1,14 Mg / ml) intéressantes. Le CNSP a également réussi à protéger le tissu testiculaire des rats contre les dommages induits par lambda-cyhalothrine (LTC) des rats, ce qui contribue à son efficacité implique la trempe des radicaux libres, augmentant le statut des antioxydants contre la toxicité testiculaire. Dans l'ensemble, les résultats présentés dans cette étude démontrent que le CNSP possède plusieurs propriétés antioxydantes attrayantes avec les avantages potentiels pour la fertilité et les paramètres du spermatoc.

Mots clés : Antioxydant ; Fertilité ; *Cymodocea nodosa*

ملخص

هذه الدراسة هي الأولى من نوعها لدراسة وتقييم الفوائد من السكريات الكبريتية من نوع الأعشاب البحرية سيمودوسا نودوسا (س ن س ب). أظهرت النتائج أن لدى هذه الأعشاب نسبة نشاط عالية في مقياس الأكسدة الكلية (59.03 ملغم مكافئ الاسكوربيك حامض / غ)، وخفض القدرة (أود = 0.3)، و د ب ب ه الجذري (IC₅₀ = 1.22 ملغم / مل) و أ ب ت س جذري الكسح (IC₅₀ = 1.14 ملغم / مل). وقد تمكنت س ن س ب من حماية الأنسجة الخصية للفئران ضد الأضرار الناجمة عن لاميدا-سيهالوثرين (ل ت س)، والمساهمة في فعاليتها تنطوي على تبريد الجذور الحرة، وزيادة حالة مضادات الأكسدة ضد تسمم الخصية. وعموما، فإن النتائج المعروضة في هذه الدراسة تبين أن س ن س ب لديها العديد من خصائص مضادات الأكسدة مساعدة على احتمال الفوائد في الخصوبة وفي مؤشرات حيوية الحيوانات المنوية.

الكلمات المفاتيح : مضادات الأكسدة ; خصوبة ; سيمودوسا نودوسا

INTRODUCTION

In recent years, there has been growing interest in the search for novel functional and bioactive compounds, particularly polysaccharides, from marine origins for application in the food and medical industries [1].

The search for novel nutritional antioxidants from marine plant sources has received increasing attention in recent research.

The protective effects of antioxidants derive from their abilities to (I) scavenge free radicals by acting as hydrogen/electron donors or by directly reacting with them; (II) chelate transition-metal ions; (III) inhibit free radical-producing enzymes, such as cyclooxygenase, lipoxygenase and NADPH oxidases or increase the expression of antioxidant enzymes, such as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX) [2, 3].

In traditional practice, marine plants are used in many countries to control a lot of diseases. Today, polysaccharide fractions or molecules isolated are largely used to treat or relieve different aspects of male infertility such as: absence of libido, sexual asthenia, erectile dysfunction, ejaculatory and relaxation dysfunctions, loss of orgasm, and sperm abnormalities [4].

Considering the promising opportunities that seagrasses species might open for the development of efficient, safe and cost-effective bioactive compounds, the present study aimed to investigate and evaluate, for the first time, the biological and nutritional properties of sulfated polysaccharide from the leaves of seagrasses species grown in the coast of Chebba, Tunisia. Although this marine species is widely distributed in the Mediterranean region, little work has been performed to explore its promising potential as a source of natural bioactive compounds for use as food additives and preservative agents in the nutraceutical and functional food industries. Accordingly, this study aimed to investigate the antioxidant properties and benefit effect against reproduction of CNSP.

MATERIALS AND METHODS

1. Plant material and extraction of sulfated polysaccharide

Cymodocea nodosa (CN) marine plant was collected from coast of Chebba. It was identified at the National Institute of Science and Technology of the Sea (INSTM), Sfax-Tunisia and the Stazione Zoologica 'A. Dohrn', Functional and Evolutionary

Ecology Laboratory, Punta S. Pietro, Ischia, Italy. The epiphytes on the leaves were removed with paper towel without damaging the organs.

The sulfated polysaccharide was isolated from dried Leaves according to our previous study described by Ben Abdallah Kolsi et al [5]. Briefly 300 g of sample was depigmented with acetone, ethanol followed by hot water extraction at 90–95°C for 3–4 h 3 times. The brown colored syrup was then filtered through a Whatman No 3 filter paper concentrated to 1/4 of the original volume, cooled and precipitated with three volumes of ethanol overnight at 4°C. The precipitate was collected by centrifugation and washed 3 times with 75% ethanol, dehydrated and lyophilized to get a dried brown crude sulfated polysaccharide (CNSP).

2. Determination of *in vitro* antioxidant activities

2.1. DPPH radical scavenging activity

The DPPH free radical-scavenging activity of CNSP was evaluated according to Hsu. [6], with minor modifications. Various extract concentrations of 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2 µg/ml were prepared in methanol. A 50 µl aliquot was mixed with 200 µl of 0.1 M DPPH dissolved in methanol and 100 µl of Tris-HCl buffer (50 mM, pH 7.4) at room temperature for 30 min. The decrease in DPPH radical was measured by recording the absorbance at 517 nm with L-ascorbic acid as positive control. Assays were performed in triplicate. The inhibition ratio was calculated from the following equation:

$$\text{Scavenging activity (\%)} = ((A_0 - A_1)/A_0) \times 100$$

Where, A₀ is the absorbance of the blank and A₁, the absorbance of the extract or of L-ascorbic acid.

2.2. ABTS radical-scavenging activity

ABTS was dissolved in water to make a concentration of 7 mM. ABTS was produced by reacting the ABTS stock solution with 2.45 mM potassium persulfate (final concentration) and allowing the mixture to stand in the dark at room temperature for 12–16 h before use. For the test of samples, the ABTS stock solution was diluted with phosphate-buffered saline 5 mM (pH 7.4) to an absorbance of 0.70 at 734 nm. After the addition of 1.0 ml of diluted ABTS to 20 µl of sample, the absorbance reading was taken 5 min after the initial mixing [7]. Data for each assay was recorded in

triplicate. Ascorbic acid was used as positive control.

This activity is given as percent ABTS scavenging that is calculated as

$$\% \text{ABTS scavenging activity} = ((A_0 - A_1)/A_0) \times 100$$

Where, A₀ is the absorbance of the blank and A₁, the absorbance of the extract or of L-ascorbic acid.

2.3. Determination of total antioxidant activity

Total antioxidant activity of the CNSP was determined according to the method of Kumaran and Karunakaran [8]. In brief, 100 µg of extract and 100 µg of ascorbic acid (as standard) were taken in 0.1 ml of alcohol, combined separately in an eppendroff tube with 1.9 ml of reagent solution (0.6 M sulphuric acid, 28 mM sodium phosphate and 4 mM ammonium molybdate). The tubes were capped and incubated in a thermal block at 95°C for 90 min. After the samples were cooled to room temperature, the absorbance of the aqueous solution of each was measured at 695 nm against a blank. A typical blank solution contained 1.9 ml of reagent solution and the appropriate volume of the same solvent used for the sample and it was incubated under the same conditions as the rest of the samples. For samples of unknown composition, water-soluble antioxidant capacities are expressed as equivalents of ascorbic acid. Ascorbic acid equivalents were calculated using standard graph of ascorbic acid. The experiment was conducted in triplicate and values are expressed as ascorbic acid equivalents in mg per ml of extract.

2.4. Measurement of reducing power

Reducing power of the extract was determined by the method of Oyaizu [9], 50 µl of various concentrations of the sample were mixed with 50 µl of phosphate buffer (0.2 M, pH 6.6) and 50 µl of 1% potassium ferricyanide was added. After cooling, the reaction was stopped by the addition of 50 µl of 10% (w/v) trichloroacetic acid (TCA) followed by centrifugation at 650 x g for 10 min. From the upper layer, 200 µl were mixed with 200 µl bidistilled water and 40 µl of 0.1% (w/v) FeCl₃ and incubated for 10 min at room temperature and absorbance measured at 700 nm. The reducing power of ascorbic acid was used as positive control. Increased absorbance indicated stronger reducing power. Assays were performed in triplicate.

2.5. *In vivo* fertility potential

2.5.1. Experimental animals

Adult male Wistar rats (weighing 160–180 g) were obtained from the Central Pharmacy, Tunis, Tunisia. They were maintained under standard laboratory conditions (temperature 21 ± 5°C; 12 h light–dark cycle). The experimental protocol was approved by the local animal care committee, and all the experimental procedures were carried out in accordance with international guidelines for care and use of laboratory animals.

2.5.2. Experimental design

After 1 week of acclimatization, male rats were divided into four groups of eight animals each:

Group I (Cont): The control group, received ad libitum, water and 1 ml of vehicle solution given by intraperitoneal (i.p.) way.

Group II (LTC): The treated group with lambda-cyhalothrin, received through drinking water 668 ppm (61.2 mg/kg b.wt) of LTC.

Group III (CNSP): The treated group with CNSP, was given daily a single i.p dose of 200mg/kg b.wt/day.

Group IV (LTC+ CNSP): The treated group with LTC and CNSP were given a single i.p. injection of extract (200 mg/kg b.wt/day), 12h after the onset of LTC administration.

All animals were treated during 28 days (including the control group). At the end of the experimental period, the animals of different groups were sacrificed by cervical dislocation to avoid stress conditions. The caudae epididymis was removed for sperm analysis (counts, motility, viability and morphology). The right testis was utilized for the biochemical analysis and the left testis was used for histopathological examination.

2.5.3. Analysis of epididymal sperm characteristics

2.5.3.1. Sperm motility and count

The cell suspension was obtained from each epididymis tail cut into a small piece and was placed in 0.05 M of Phosphate Buffer Saline medium (PBS, pH 7.4). The percentage of motile spermatozoa was determined by the progressive movements (slow and fast movements of spermatozoa) and non-progressive movements (any kind of flagellar or head movement). The sperm

concentration was determined under a Neubauer Haemocytometer.

2.5.3.2 Sperm viability test

The percentage of live spermatozoa was assessed using the Eosin/Nigrosin stain. 1 v of sperm is mixed with 1 v of eosin (1%) and 1 v of nigrosin (10%). Once the smear is performed, the spermatozoa are stained with an optical microscope using $\times 100$ objectives and oil immersion. Live spermatozoa represent intact heads.

2.5.3.3. Sperm morphology

The morphological abnormalities were evaluated as follows: the sperm suspension was stained with eosin. Smears were performed on slides observed under a microscope using the $\times 100$ objective and immersion in the oil. The abnormal sperm morphology was counted and the percentage was calculated.

2.5.4. Biochemical assays

The cut of right testes were emerged into 1 ml ice cold Tris-Buffer Saline (TBS, Tris-HCl 20 mM, NaCl 150 mM, pH 7.4), centrifuged (5000 g, 30 min, 4°C) and the supernatants were stored at -80°C until use.

2.5.4.1. Protein determination

Protein concentrations were evaluated according to Lowry et al [10] with bovine serum albumin as standard.

2.5.4.2. Lipid peroxidation

Lipid peroxidation was evaluated according to Yagi [11]. Briefly, 2 v of TBA reagent (15% v / v trichloroacetic acid and 0.25 N HCl) were mixed with 1 V of suspension and left for 15 minutes in a boiling water bath. After centrifugation at $1000 \times g$ for 10 minutes, the supernatant was removed, and the absorbance of the samples was measured at 532 nm. The concentration of MDA was expressed in nmol of MDA / mg of protein.

2.5.4.3. Catalase activity (CAT)

The activity of catalase was measured as described previously by Aebi [12]. This technique is based on the dismutation of H_2O_2 manifested by decreases in absorbance at 240 nm. A unit is defined as the amount of H_2O_2 converted to H_2O and $\frac{1}{2} \text{O}_2$ in 1

min and the specific activity is reported in units per milligram of protein.

2.5.4.4. Superoxide dismutase activity (SOD)

The total SOD activity was measured according to Marklund and Marklund [13]. One unit was defined as the amount of enzyme that inhibited oxidation of pyrogallol by 50%. The enzymatic activity was expressed in units per milligram of protein.

2.5.4.5. Glutathione peroxidase activity (GPx)

GPx was determined by the method of Mohandas et al [14]. Briefly, a mixture containing 1.59 ml of phosphate buffer (100 mM, pH 7.6), 100 μl of EDTA (10 mM), 100 μl of sodium azide, 50 μl of glutathione reductase, 100 μl of H_2O_2 and 1 ml of enzyme source was prepared. The disappearance of NADPH was followed every 10 seconds for 3 min at 340 nm, against blanks containing all the components except for the enzyme source, the enzymatic activity was expressed as oxidized NADPH nanomoles / min / mg protein.

2.5.5. Histopathological examination of the testes

Left testis biopsies were removed and fixed in 10% formalin solution for 12 h. Dehydration in series of alcohols (methyl, ethyl and absolute) was used. The fragments were incorporated in paraffin. The paraffin blocks were sectioned at 5-micron thickness by slide microtome. The tissue sections obtained were collected on the glass slides and stained by hematoxylin / eosin staining for histopathological examination under light microscopy [15].

2.6. Statistical analysis

Values were expressed as mean \pm SEM. Analysis of variance (ANOVA) and the posthoc test were used to assess biological activities data, with $P < 0.05$ accepted as statistically significant. Differences in the assay and between treatment and control were compared using an unpaired Student's t-test.

RESULTS

The therapeutic benefits of natural extracts have often been attributed to their antioxidant properties. The results from the *in vitro* antioxidant scavenging activity analysis of CNSP are shown in Figure 1. However, the DPPH, ABTS, reducing power and total antioxidant assays showed that CNSP

exhibited an important antioxidant potential was concentration dependent, with IC₅₀ values closely similar to those of ascorbic acid (IC₅₀ = 0.6mg/ml, 0.5mg/ml, 0.6mg/ml and 0.5 mg/ml), respectively.

Concerning the *In vivo* fertility study Treatment of male rats with LTC caused a significant decrease in sperm concentration, motility and viability (%), while abnormal sperm increased as compared to control. Treatment with CNSP alone or in combination with LTC caused a significant (P < 0:05) increase in semen quality, and minimized the toxic effects of LTC (Table I). The results presented herein clearly demonstrate that ingestion of LTC induced adverse effects on male fertility and reproduction.

The lipid peroxidation concentration was significantly increased in the testes of rats after administration of LTC (p < 0.05), while CNSP alone and LTC+CNSP cotreatment reversed this change to control values.

No significant change in TBARS level was found in rats treated with CNSP only in comparison with control group (Figure 2 A)

Results showed that treatment with LTC caused a significant decrease (p < 0.05) in the concentration of SOD, CAT and GPx levels in the testes.

No significant changes of testis antioxidants enzymes (SOD, CAT and GPX) concentrations in the rats treated with CNSP and LTC+CNSP in comparison to the control animals were observed (Figure 2 B, C, D).The protective effect of CNSP against testicular toxicity induced by LTC in male rats was studied, and it was confirmed by histopathological examination (Figure 3).

The lipid peroxidation concentration was significantly increased in the testes of rats after administration of LTC (p < 0.05), while CNSP alone and LTC+CNSP cotreatment reversed this change to control values. No significant change in TBARS level was found in rats treated with CNSP only in comparison with control group (Figure 2 A) Results showed that treatment with LTC caused a significant decrease (p < 0.05) in the concentration of SOD, CAT and GPx levels in the testes. No significant changes of testis antioxidants enzymes (SOD, CAT and GPX) concentrations in the rats treated with CNSP and LTC+CNSP in comparison to the control animals were observed (Figure 2 B, C, D).The protective effect of CNSP against testicular toxicity induced by LTC in male rats was studied, and it was confirmed by histopathological examination (Figure 3).

Table I: Epididymal sperm characteristics of male rats as affected by treatment with LTC, CNSP and their combinations

	Control	LTC	CNSP	LTC+CNSP
Epididymal sperm characteristics				
Spermatozoa counts (10⁶ /ml)	152.67±27.03 ^{‡@+}	69.32±10.12 ^{*@+}	97.5±9.76 ^{‡+}	115.7 ±5.7 ^{*#@}
Motility (%)	54.05±2.42 ^{‡+}	33.5±4.34 ^{*@+}	56.7±5.76 ^{‡+}	43.6±3.65 ^{*#@}
Viability (%)	62.87±3.12 ^{‡@+}	42.5±1.67 ^{*@+}	65.6±2.5 ^{*‡+}	59.76±2.65 ^{*#@}
Abnormal morphology (%)	22.12±2.12 ^{‡@}	56.23±3.43 ^{*@+}	28.3 ±1.65 ^{*‡+}	22.56±1.8 ^{‡@}

Data represent mean ± SD (n=8 for each group). Values differ significantly at P < 0.05. ^{*}P < 0.05 compared with normal control rats ; [‡]P < 0.05, compared with LTC group and [@]P < 0.05 compared with CNSP treated group, ⁺P < 0.05 compared with LTC+CNSP treated group.

ANTIOXIDANT AND FERTILITY POTENTIALS OF A MARINE SULFATED POLYSACCHARIDE

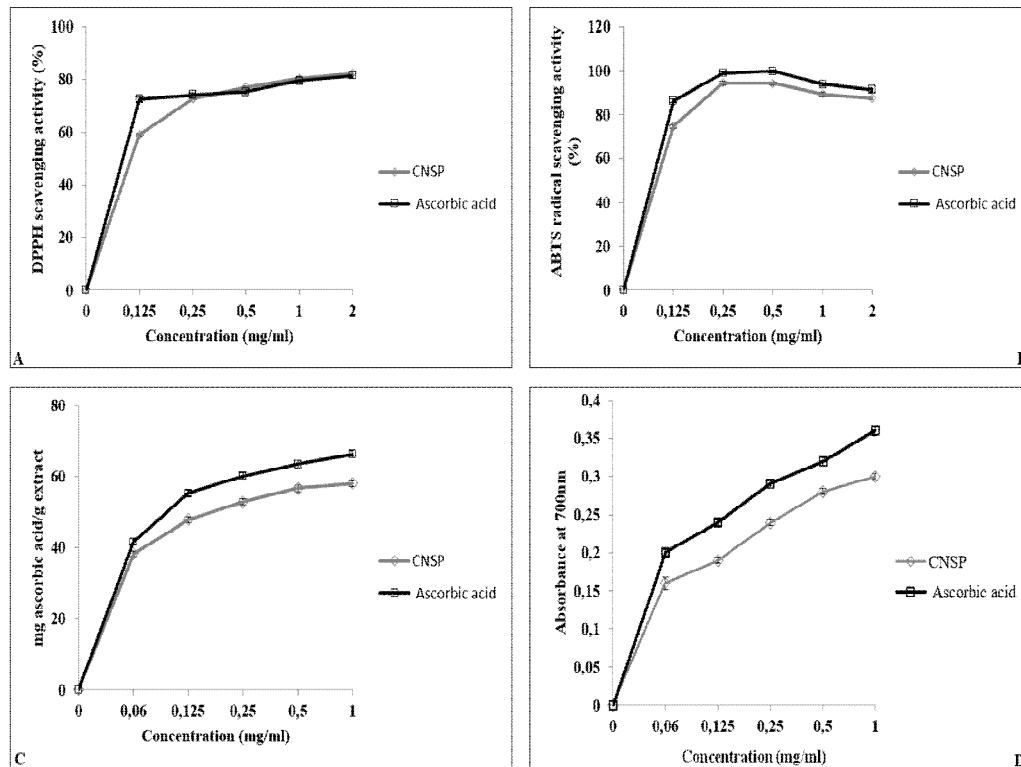


Figure 1: The *in vitro* antioxidant activities of CNSP at different concentrations. DPPH free radical-scavenging activity (A), ABTS radical-scavenging activity (B), Total antioxidant activity (C) and reducing power (D). Values are means of three replications \pm SD.

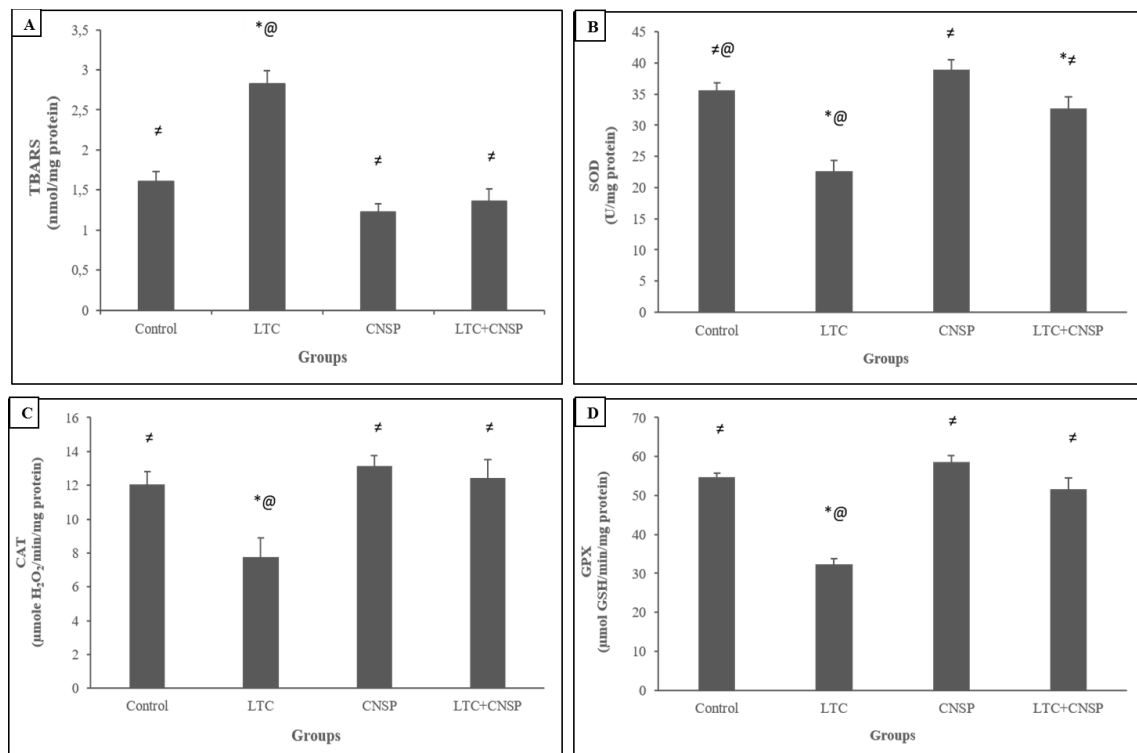


Figure 2: Activities of TBARS, SOD, CAT and GPX in testis of controls normal group, LTC treated group, CNSP treated group and LTC+ CNSP treated group. Data represent mean \pm SD (n=8 for each group). Values differ significantly at $P < 0.05$. * $P < 0.05$ compared with normal control rats ; $^{\#}P < 0.05$, compared with LTC group and $^{\textcircled{a}}P < 0.05$ compared with CNSP treated group.

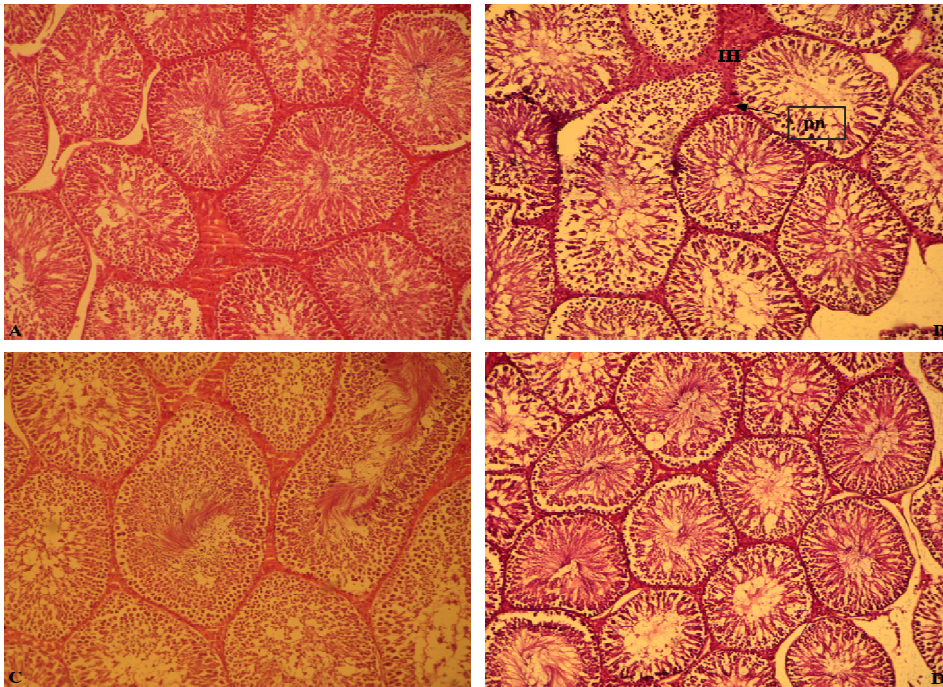


Figure 3: Photomicrographs of H&E stained sections of rat testis. (A) Control; showing normal testicular histology with evidence of spermatogenesis; (B) LTC treated group; (IH): intertubular haemorrhage; (Pn) pyknotic nucleus, (C) CNSP treated group and (D) LTC+ CNSP treated group.

DISCUSSION

Polysaccharides, especially those extracted from marine origins, have attracted special interest in recent research. They have been demonstrated to play an important role as free radical scavengers and antioxidants for the prevention of oxidative damage in living organisms [16].

The results of the present study are in agreement with the findings previously reported on other marine polysaccharides exhibiting significant antioxidant properties [17] and showing high scavenging activity through the protective action of antioxidant molecules against various free radicals including singlet oxygen [18].

The scavenging effect increased with concentrations, the results presented above are in agreement with those described for other several marine alginate derivatives, sulfated fucoidans from the brown seaweed *Laminaria japonica*, agar-sulfated galactans from the red seaweed *Nori*, and sulfated polysaccharides from *Fucus vesiculosus*, which have been reported to exhibit significant antioxidant activities [19, 8].

Reducing properties are generally associated with the presence of reductones, which have been shown to exert antioxidant effect by breaking the free radical chain through donating a hydrogen atom. Reductones have also been reported to respond to

various precursors of peroxides, thus preventing their generation [20]. The reducing capacity of a compound may serve as a significant indicator of its potential antioxidant capacity. This antioxidant activity could be explained by the chemical composition and the high content of sulfate. This result is in agreement with previous studies in the literature [21, 22] reporting that the antioxidant activities of sulfated polysaccharides is related to the amount and distribution of the sulfate and hydroxyl groups in their structures with labile hydrogen atoms able to stabilize free radicals. Moreover, the sulfated polysaccharides molecular weight may affect the antioxidant activity proved by Liu et al. [22] mentions showing that the polysaccharide extracted from *Enteromorpha prolifera* with the lowest molecular weight has the largest antioxidant activity. However, that the chemical composition and structures of polysaccharides are important factors governing the efficacy of antioxidants from natural sources, such as marine flora and fauna.

Our study showed that rats treated with LTC significantly altered sperm quality by decreasing the number, mobility and viability of spermatozoa and by increasing the abnormal morphology of cells. The reduction in sperm quality may be due to

an adverse effect of LTC on spermatogenesis. These results are in agreement with the findings by Yousef MI [23] who mentioned that semen quality was deteriorated following treatment with LTC.

Some polysaccharides isolated from natural sources show various important biological activities which are strongly affected by their chemical structures. Results indicate that the exposure of male rat to CNSP alone or LTC followed by CNSP can be reducing the deleterious effects of LTC on functional spermatozoa parameters. We suggest that the beneficial effect of CNSP is mostly due to its antioxidant properties and that it could antagonize the toxic effects of LTC and improve semen quality of male rat.

Recently, oral administration of Peach gum polysaccharides can effectively protect the spermatogenesis of KKAY mice with impaired reproduction system [24]. Furthermore, *Lycium barbarum* polysaccharides (LBPs) have obviously protective effect on the spermatogenesis of rats with impaired reproduction system induced by cyclophosphamide. Indeed, it has improved sperm density, sperm movement and the rate of normal sperm morphology [24].

During pyrethroid metabolism, reactive oxygen species (ROS) are generated and result in oxidative stress. Our results showed that exposure to LTC increase significantly the TBARS levels and decrease significantly the antioxidant defenses such as CAT, SOD and GPx levels. Previous studies have shown that LTC induced oxidative damage of testes in male rat [25]. We suggest that oxidative damage induced by LTC may be due to their lipophilicity, wherein they could penetrate the cell membrane easily.

This damage could be translated by membrane lipid peroxidation and antioxidant defense defect. Studies concerning the effect of bioactive compounds from marine origins on the reproductive organs and fertility of male rats are limited. The natural bioactive compounds such as sulfated polysaccharide from *C. nodosa* may be helpful in preventing or reducing the harmful effects of ROS on testes and semen quality. In fact, we found that after exposure of male rat to CNSP alone or LTC followed by CNSP, the TBARS, SOD, CAT and GPx levels did not show any significant differences compared with control, this could be due to antioxidant properties characteristic of this sulfated polysaccharide from marine origin. The alteration of sperm function might reflect a direct effect of LTC on spermatogenesis processes. Indeed, testes of rats administered with LTC

showed many histopathological changes compared with control testes. These changes included degeneration of spermatogenic cells in seminiferous tubules, intertubular haemorrhage, and pyknotic nucleus (Figure 3B). This may be related to decreases in spermatid functional parameters such as mobility, vitality and normal morphology of spermatozoa. Observations made by earlier workers [45, 46] also state that LTC change in the histoarchitecture of testis and damage to seminiferous tubules in male rats. The protective effect of CNSP against testicular toxicity induced by LTC in male rats was studied.

Histopathological examination of the LTC- CNSP treated testes revealed that they caused attenuation of testicular degenerative lesions. We found that normal histological structure of most seminiferous tubules (Figure 3D). The CNSP possesses antioxidant properties which may be related to its cytoprotective action in testis rats.

CONCLUSION

The present study is the first to investigate that *Cymodocea nodosa* exhibited attractive properties and promising therapeutic effects on oxidative stress and reproductive problem which make it a promising candidate for future application in various nutraceutical and functional food industries as well as in alternative medicine and natural therapies.

REFERENCES

- [1] R. Takano, S. Yoshikawa, T. Ueda, K. Hayashi, S. Hirase, S. Hara. Sulfation of polysaccharides with sulfuric acid mediated by dicyclohexylcarbodiimide, *Journal of carbohydrate chemistry* 1996; 449-457.
- [2] A. Michalak. Phenolic compounds and their antioxidant activity in plants growing under heavy metal stress *Polish Journal of Environmental Studies* 2006; 15 :523.
- [3] N. Ozsoy, A. Can, R. Yanardag, N. Akev. Antioxidant activity of *Smilax excelsa* L. leaf extracts, *Food Chemistry* 2008; 571-583.
- [4] Nantia EA, Moundipa PF, Monsees TK, Carreau S. Medicinal plants as potential male anti-infertility agents: a review. *Androl* 2009; 19:148-158.
- [5] R.B.A. Kolsi, J. Fakhfakh, F. Krichen, I. Jribi, A. Chiarore, F.P. Patti & K. Belghith. Structural characterization and functional properties of antihypertensive *Cymodocea nodosa* sulfated polysaccharide, *Carbohydrate Polymers* 2016; 511-522.
- [6] C.Y. Hsu. Antioxidant activity of extract from *Polygonum aviculare* L, *Biological research* 2006; 281-288.
- [7] C.H. Jeong, G.N. Choi, J.H. Kim, J.H. Kwak, D.O. Kim, Y.J. Kim, H.J. Heo. Antioxidant activities from the aerial parts of *Platycodon grandiflorum*, *Food chemistry* 2010; 278-282.
- [8] A. Kumaran, R.J. Karunakaran. In vitro antioxidant activities of methanol extracts of five *Phyllanthus* species from

- India, LWT-Food Science and Technology 2007; 344-352.
- [9] M. Oyaizu. Studies on products of browning reaction--antioxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine Eiyogaku zasshi, Japanese journal of nutrition 1986; 307-315.
- [10] O. H. Lowry, N. J Rosebrough , Farr AL Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J biol Chem, 1951; 193:265–75.
- [11] K.Yagi (1984) Assay for blood plasma or serum. Methods in Enzymology 105: 328–331.
- [12] H. Aebi Catalase in vitro. Methods in Enzymology 1984;105: 121–126.
- [13] S. Marklund, G. Marklund Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. European Journal of Biochemistry 1974;47: 469–474.
- [14] J. Mohandas, J.J. Marshall, G.G. Duggin, J.S. Horvath, D. Tiller Differential distribution of glutathione and glutathione related enzymes in rabbit kidneys. Possible implication in analgesic neuropathy, Cancer Res 1984; 44:5086–5091.
- [15] J. Bancroft, A. Stevens, D. Turner Theory and Practice of Histological Techniques, 4th ed. Churchil Livingstone: New York. 1996. page 766.
- [16] J. Wang, Q. Zhang, Z. Zhang, Z. Li. Antioxidant activity of sulfated polysaccharide fractions extracted from Laminaria japonica, International Journal of Biological Macromolecules 2008; 127-132.
- [17] L.S. Costa, G.P. Fidelis, S.L. Cordeiro, R.M. Oliveira, D.A. Sabry, R.B.G. Câmara, L.T.D.B. Nobre, M.S.S.P. Costa, J. Almeida-Lima, E.H.C. Farias, E.L. Leite, H.A.O. Rocha. Biological activities of sulfated polysaccharides from tropical seaweeds, Biomedicine & Pharmacotherapy 2010;21-28.
- [18] L. Bravo. Polyphenols : chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance, Nutrition reviews 1998; 317-333.
- [19] S.K. Chandini, P. Ganesan, N. Bhaskar. In vitro antioxidant activities of three selected brown seaweeds of India, Food chemistry 2008; 707-713.
- [20] O. Kesraoui, M.N. Marzouki, T. Maugard, F. Limam. In vitro evaluation of antioxidant activities of free and bound phenolic compounds from Posidonia oceanica (L.) Delile leaves, African Journal of Biotechnology 2011;3176-3185.
- [21] Q. Zhang, N. Li, X. Liu, Z. Zhao, Z. Li, Z. Xu. The structure of a sulfated galactan from Porphyra haitanensis and its in vivo antioxidant activity, Carbohydr Res 2004; 105-111.
- [22] B. Liu, Y. Zhu. Extraction of flavonoids from flavonoid-rich parts in tartary buckwheat and identification of the main flavonoids, Journal of food engineering 2007;584-587.
- [23] M. I. Yousef, F. M. El-Demerdash, K. S. Al-Salhen Protective role of isoflavones against the toxic effect of cypermethrin on semen quality and testosterone levels of rabbits. J Environ Sci Health B 2003; 38:463–478.
- [24] L. Qian, W. Wang, J. Song, & D. Chen. Peach gum polysaccharides improve the spermatogenesis of KKAY mice with impaired reproduction system. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2017;77:1-4
- [25] F. Ben Abdallah, H. Fetoui, N. Zribi, F. Fakhfakh, & L. Keskes. Quercetin attenuates lambda cyhalothrin-induced reproductive toxicity in male rats. *Environmental toxicology*, 2013; 28: 673-680.

FERMETURE PERCUTANEE DES COMMUNICATIONS INTER-AURICULAIRES OSTIUM SECUNDUM: RESULTATS IMMEDIATS ET A LONG TERME PERCUTANEOUS CLOSURE OF OSTIUM SECUNDUM ATRIAL SEPTAL DEFECT: IMMEDIAT AND LONG TERM RESULTS

L. ABID^{1,2,*}, D. ABID^{1,2}, R. HAMMAMI^{1,2}, S. CHARFEDDINE^{1,2}, F. TRIKI^{1,2}, S. KAMMOUN^{1,2}

1 : Service de cardiologie, Hôpital universitaire Hédi Chaker, Sfax

2 : Faculté de Médecine, Université de Sfax- Tunisie

*Email de l'auteur correspondant : leilaabidt@yahoo.fr

Résumé

La fermeture percutanée des communications inter-auriculaires (CIA) est devenue de plus en plus fréquente. Le but de notre travail était d'évaluer les résultats et la faisabilité de la technique de fermeture percutanée des CIA.

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, s'étalant sur une période de 10 ans qui a inclu 56 patients. L'âge moyen des patients était de 23.8 ans. Toutes les CIA étaient de type Ostium Secundum (OS) avec un diamètre moyen de 17.7 mm à l'échographie trans-thoracique; 16.4 mm à l'échographie trans-oesophagienne et 20.3 mm à l'angiographie. La taille moyenne des prothèses était de 20.9 mm [extrêmes : 10 à 34 mm]. Le succès procédural était de 94.3% (50/53).

Le suivi ultérieur a montré l'absence de complications à moyen et à long termes.

La technique de fermeture percutanée des CIA par amplatzer est efficace et à faible risque. Elle est désormais le traitement de référence des CIA ostium secundum.

Mots clés : Communication inter auriculaire; Amplatzer; Fermeture percutanée

Abstract

Objectives: This study reports our clinical experience with transcatheter closure of ostium secundum atrial septal defects (OS ASDs) using Amplatzer septal occluder.

Methods: It's a retrospective study conducted between October 2005 and December 2015.

Results: From the 56 patients, 41 (73.5%) were females. The mean age was 23.8 years. The mean ASD diameter was 17.7 mm by TTE; 16.4 mm [12-38] by TEE, and 20.3 by angiography. The average size of the implanted devices was 20.9 mm ranging from 10 to 34 mm. The final success rate of the procedure was 94.3% (50/53). Three patients (5%) had complications including two prosthesis migrations and one large residual shunting leading to the surgery. No major complication or death has occurred during follow-up and all devices were securely anchored.

Conclusion: Compared to previous data of the literature, percutaneous closure of OS ASDs using Amplatzer device appears safe and effective.

Keywords : Atrial Septal Defect; Amplatzer; Percutaneous closure

ملخص

أصبح غلق عن طريق الجلد للاتصال بين الأذنين للقلب شائعة على نحو متزايد. وكان الهدف من عملنا هو تقييم نتائج وجدوى تقنية الإغلاق عن طريق الجلد.

هذه دراسة وصفية بأثر رجعي، تمتد على فترة 10 سنوات حول 56 مريضا. وكان متوسط عمر المرضى 23.8 سنة. وكانت جميع الاتصالات بين الأذنين من نوع الأوستيوم الثاني مع قطرها المتوسط 17.7 ملم بعد العرض على الموجات فوق الصوتية عبر الصدر; 16.4 مم بعد العرض على الموجات فوق الصوتية عبر المريء و 20.3 مم على تصوير الأوعية. كان متوسط حجم الأطراف الاصطناعية 20.9 مم [المدى : 10 إلى 34 ملم]. وكان النجاح الإجرائي في حدود 94.3% (50/53).

ولم تظهر المتابعة اللاحقة أية مضاعفات في الأجلين المتوسط والطويل.

تعتبر تقنية إغلاق اتصال الأذنين عبر الجلد بواسطة طريقة "أمبلاتزر" فعالة و ذات خطورة منخفضة. و هته التقنية هي من هنا فصاعدا العلاج المرجعي للأوستيوم الثاني.

الكلمات المفاتيح: الاتصال بين الأذنين; أمبلاتزر; إغلاق عن طريق الجلد

INTRODUCTION

La communication inter-auriculaire (CIA) est la cardiopathie congénitale la plus fréquente après la bicuspidie aortique avec une incidence de 5-10% chez l'enfant et de 30-40% chez l'adulte [1]. Elle représente 6 à 10% des cardiopathies congénitales avec défaut septal [2]. La fermeture chirurgicale était longtemps considérée comme le gold standard du traitement de CIA. Elle est efficace mais n'est pas exempte de complications. La fermeture percutanée des communications interauriculaires de type ostium secundum (CIA OS) s'inscrit dans le développement spectaculaire des méthodes de traitement non chirurgical des cardiopathies congénitales. Elle est devenue la thérapeutique de premier choix en 2016. Elle est considérée une procédure efficace, comparable à la chirurgie, avec des résultats au long cours excellents avec une morbidité moindre. L'objectif de notre travail mono-centrique était d'évaluer la faisabilité et les résultats immédiats et à long terme de la technique de fermeture percutanée des communications inter-auriculaires ostium secundum (CIA OS) diagnostiquées au service de cardiologie de l'hôpital universitaire Hédi Chaker de Sfax, Tunisie.

PATIENTS ET METHODES

1. Population

Notre étude était une étude rétrospective mono-centrique réalisée entre Octobre 2005 et décembre 2015 dans le service de Cardiologie de l'hôpital Hédi Chaker de Sfax. Les Patients étaient suivis dans le service de Cardiologie et nécessitaient une fermeture par voie percutanée d'une communication inter-auriculaire (CIA).

2. Diagnostic des CIA

Le diagnostic de communication interauriculaire était évoqué sur l'existence de signes cliniques orientant vers une CIA, et confirmé par la réalisation d'une échocardiographie transthoracique sur un appareil Vivid 9 (*General Electric*) ou Philips Hp 5500...

Les variables suivantes étaient retenues: la localisation de la CIA (type CIA), le diamètre de la CIA (mm). Pour chaque CIA, les diamètres maxima en ETT 2D \pm ETO 2D ont été mesurés, la longueur du septum inter-auriculaire (mm), la

longueur du rebord postéro inférieur (mm), l'existence ou l'absence de rebord antérieur (mm) (figure 1), le diamètre ventriculaire droit (VD) (mm), le sens du shunt inter-auriculaire, les pressions artérielles pulmonaires systoliques.

3. Cathétérisme interventionnel

3.1. Indication

Les critères utilisés pour poser l'indication d'une fermeture percutanée étaient la présence d'une CIA de type *ostium secundum* avec dilatation du ventricule droit, et présence de berges suffisantes pour pouvoir insérer la prothèse [3].

3.2. Prothèse utilisée

La prothèse Amplatzer® septal occluder était utilisée pour tous les patients inclus dans l'étude. Le choix de la prothèse tenait compte du diamètre de la CIA en 2D, de sa forme, et de la consistance des berges, du diamètre du ballon lors du test de calibration à l'échographie et selon la taille de calibration.

3.3. Déroulement de la procédure

La procédure était réalisée sous anesthésie générale, avec une approche par la veine fémorale droite. Tous les patients recevaient de l'héparine non fractionnée à une dose de 100 UI/kg en intra veineux dès que l'accès fémoral était obtenu. L'implantation était réalisée sous fluoroscopie avec injection de produit de contraste, et sous contrôle échocardiographique transthoracique ou transoesophagienne. Tous les patients ayant bénéficié d'une fermeture par cathétérisme interventionnel de leur CIA étaient traités par ASPIRINE 5 mg/kg/jour pour une durée de 6 mois minimum en prévention des accidents thrombo-emboliques. Une prévention de l'endocardite infectieuse a été instaurée.

3.4. La technique de fermeture

Une calibration au ballon est réalisée sous contrôle échographique pour déterminer la taille de la prothèse nécessaire. La taille du ballon et la disparition du shunt ont été contrôlées par ETO 2D et 3D). Une gaine de 7 à 12 French est introduite par voie veineuse fémorale jusque dans l'oreillette gauche. Le dispositif est glissé dans la gaine, puis sont ouverts successivement le disque gauche, la

partie centrale et enfin le disque droit. Après vérification à l'échographie de la bonne position du dispositif, de l'absence de gêne au mouvement des valves atrioventriculaires, de l'absence de shunt résiduel; et après manoeuvre de *Minnesota-wiggle* vérifiant la stabilité de la prothèse, le dispositif est largué et se met alors dans l'axe du septum.

4. Les patients ont été suivis à la phase hospitalière et à long terme

5. Analyse statistique

Le recueil ainsi que l'analyse des données ont été effectués à l'aide d'un logiciel SPSS (version 20). Les variables quantitatives ont été représentées sous forme de moyenne avec un écart type. Les variables qualitatives ont été exprimées sous forme de valeurs absolues et de pourcentages. La comparaison des sous groupes a fait appel aux tests t de Student pour les variables quantitatives. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Tableau I : Caractéristiques cliniques des patients

Caractéristiques cliniques	Effectif	Pourcentage (%)
Sexe (F/H)	41/56	73
Age moyen (ans)	23,8	
Symptômes cardiaques	38	67
Dyspnée	22	39
Douleur thoracique	5	9
Palpitations	7	12
Autres (bronchite à répétition...)	4	7
Fibrillation auriculaire (AC/FA)	4	7
Insuffisance cardiaque droite	4	7
Cardiomégalie	26	46

Tableau II: Caractéristiques écho-cardiographiques des CIA OS

Données écho-cardiographiques	Moyenne	Extrêmes
Diamètre de la CIA (mm)		
ETT	17,7 ± 5	10-34
ETO	16,4 ± 5	10-38
Longueur du SIA (mm)	29 ± 6	22-55
Diamètres des berges (mm)		
Rétro-aortique (antéro-sup)	9±2,7	1-13
Mitral et Tricuspide (antéro-inf)	13,9± 3	8-20
VCS+VPSD (Post)	10,7±3	5-16
VCI (inférieur)	12,3±1,4	10-15
Anévrysme du SIA (N)	0	
Cardiopathie congénitale associée (N):	6	
RP	5	
PCA	1	
Anomalie d'Ebstein	1	

CIA: communication interauriculaire,
SIA: septum interauriculaire,
ETT: échocardiographie transthoracique,
ETO: échocardiographie transoesophagienne,
VCS: veine cave supérieure,
VPSD: veine pulmonaire supérieure droite,
VCI: veine cave inférieure,
PCA: persistance du canal artériel,
RP: rétrécissement pulmonaire

FERMETURE PERCUTANEE DES COMMUNICATIONS INTER-AURICULAIRES OSTIUM-SECUNDUM

Tableau III: Répartition des différents diamètres des CIA et des endo-prothèses

Diamètre (mm)	10-19	20-29	30-40
ETT 2D	36	18	2
Etiré du Ballon	27	24	4
Endo-prothèse	27	24	2

Tableau IV: Caractéristiques angio-graphiques et résultats immédiats de la procédure de fermeture

	Nombre/Pourcentage (%)	Extrêmes (mm)
Diamètre du ballon étiré (mm)	20.3 ± 3,9	10-34
Diamètre de la prothèse (mm)	20.9 ± 4	10-34
Succès procedural	50 (94,3)	
Procédure annulée	3 (5)	
Echec procedural	3 (5,7)	

Tableau V: Complications procédurales

Complication	Nombre	Pourcentage (%)
Décès	0	0
Migration de la prothèse	2	3,7
Tamponnade	0	0
Large shunt résiduel	1	1,8

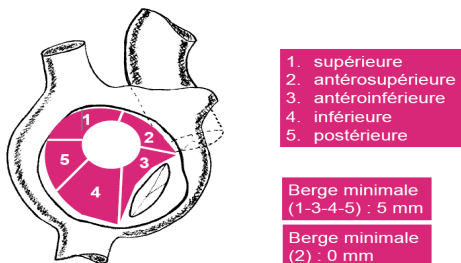


Figure 1: Berges à évaluer avant une fermeture percutanée de CIA OS

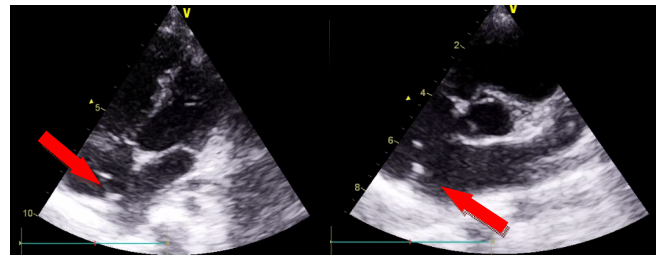


Figure 2 : Coupe apicale 4C et PSPA montrant une CIA OS () chez l'un de nos patients

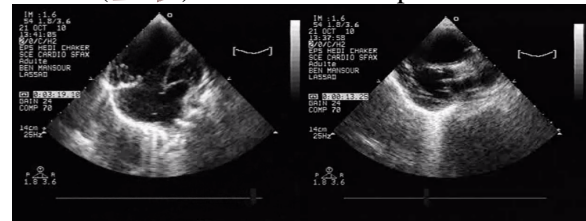


Figure 3: Coupe apicale AC et PSGA montrant une dilatation des cavités droites chez un de nos patients

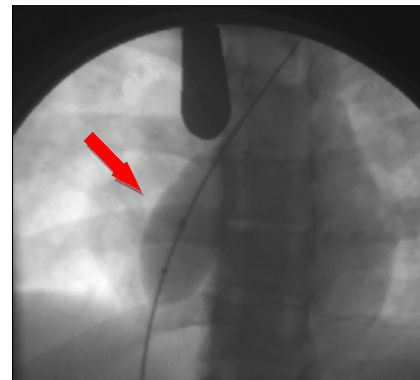


Figure 4: Mesure directe du diamètre étiré au ballon ()

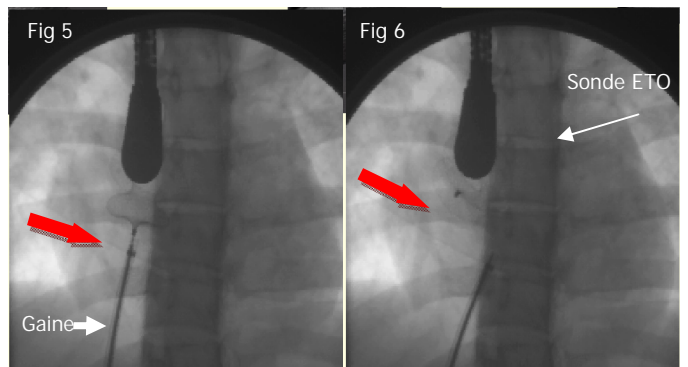


Figure 5: Ouverture successive du disque gauche, la partie centrale et enfin le disque droit de l'amplazer () qui était caché dans la gaine
Figure 6: Amplatzer () largué après vérification de la stabilité de la prothèse

RESULTATS

1. Caractéristiques générales

Cinquante six communications inter-auriculaires (CIA) étaient fermées par cathétérisme interventionnel dans le service de Cardiologie du CHU Hédi Chaker entre Octobre 2005 et Décembre 2015. La moyenne d'âge était de $23,8 \pm 15$ ans (extrêmes: 4-66 ans). Le sex ratio était de 0,36. La CIA était symptomatique dans la majorité des cas (67% des patients). La découverte fortuite à l'occasion d'un souffle systolique était moins fréquente. Le rythme était sinusal dans 93% des cas (tableau I)

2. Caractéristiques écho-cardiographiques générales avant la fermeture

2.1. Diamètre des communications inter-auriculaires et taille du septum interauriculaire Il s'agissait de CIA OS pour toute la population (figure 2).

Les CIA avaient, lors de l'échocardiographie transthoracique réalisée avant la fermeture, un diamètre moyen de $17,7 \pm 5$ mm (diamètre minimal de 10 mm pour un enfant de 4 ans et diamètre maximal de 34 mm pour un adulte de 21 ans). Ce diamètre était de $16,4 \pm 5$ mm (max 38 mm ; min 10 mm) en ETO 2D.

Tous les patients inclus avaient une longueur du septum inter-auriculaire suffisante (29 ± 6 mm avec des extrêmes de 22 à 55 mm), et des rebords qui étaient supérieurs à 5 mm (hormis le rebord antérieur), répondant aux critères échocardiographiques pour une fermeture par voie percutanée. Trois CIA (16,6%) avaient une berge rétro aortique < 5 mm. Les caractéristiques échocardiographiques des CIA sont résumées dans le tableau II.

2.2. Cavités droites et PAPS

Tous les patients avaient une dilatation des cavités droites (VDTD= 39 ± 3 mm) (figure 3). La PAPS moyenne était de 39 ± 5 mmHg. L'hypertension artérielle modérée a été retrouvée chez 25 Patients (44%).

2.3. Sens du shunt auriculaire

Pour tous les patients, le shunt auriculaire était gauche-droit.

3. Paramètres obtenus lors du cathétérisme

L'échocardiographie transthoracique a guidé le positionnement de l'amplazzer et la recherche d'un shunt dans tous les cas. Le recours à l'ETO était nécessaire dans 34 cas (61%).

3.1. Diamètre des communications inter-auriculaires

Le diamètre du ballon étiré moyen était de $20,3 \pm 3,9$ mm (diamètre minimal de 10 mm et maximal de 34 mm) (figure 4).

Il n'y avait pas de différence significative pour l'évaluation du diamètre des CIA entre les mesures effectuées lors de l'échocardiographie pré interventionnelle et les mesures effectuées lors du cathétérisme ($p > 0,05$).

3.2. Diamètre de l'Amplazzer

Le diamètre moyen des ombrelles Amplatzer® était de $20,9 \pm 4$ mm (diamètre minimal de 10 mm et maximal de 34 mm). La différence entre le diamètre de la prothèse implantée et le diamètre échocardiographique (2D) était de 2.6 mm. Deux prothèses avaient un diamètre supérieur à 30 mm (tableau III) (figure 5, figure 6).

4. Résultats de la fermeture percutanée:

4.1. Résultat Immédiat

Le succès procédural était de 94.3% (50/53) (figure 5, 6) (tableau IV).

4.2. Complications immédiates:

L'échec procédural était noté chez trois patients parmi 53 avec migration de la prothèse dans deux cas (3%) et persistance d'un large shunt résiduel dans un cas (1%) ce qui a nécessité le recours au traitement chirurgical (tableau V). Au total, Six patients (10%) ont subi une intervention chirurgicale.

4. Suivi des patients

5.1. Phase hospitalière

Nous n'avons noté aucune complication majeure (tamponnade, thrombose de l'endoprothèse endocardite ou décès). Aucun cas d'hématome ou infection du point de ponction a été retrouvé.

Un seul cas de migration secondaire de l'amplazzer dans le ventricule gauche a été noté. Il s'agissait d'un patient ayant une CIA de 22 mm fermée par une prothèse qui paraissait stable au moment de

l'implantation. L'amplazer a été retiré en urgence par voie chirurgicale. La CIA a été fermée en même temps opératoire.

Le patient âgé de 66 ans qui a bénéficié de la fermeture de son CIA n'a pas présenté de tableau d'insuffisance cardiaque gauche aigue.

L'échocardiographie doppler couleur n'a révélé aucun shunt résiduel significatif.

5.2. Suivi à moyen et à long terme :

Le suivi moyen était de $43 \pm 15,8$ mois (extrêmes 6-90). Les patients étaient asymptomatiques (Pas d'insuffisance cardiaque droite, Pas de bronchite à répétition). Aucun cas de trouble de rythme de novo ni de conduction ni de décès n'est survenu. L'Holter rythmique n'a pas été réalisé de façon systématique. Aucune complication n'a été notée. L'échocardiographie transthoracique a été réalisée chez 49 Patients. La prothèse était en place. Aucun shunt résiduel n'a été retrouvé. La taille des cavités droites a régressé et la PAPS a diminué.

DISCUSSION

1. Résultats Immédiats de la fermeture percutanée des CIA

La fermeture de ces communications par voie percutanée a été proposée très tôt. Depuis les années 1980 essentiellement, de nombreuses prothèses ont été imaginées et ont fait l'objet d'études cliniques aux États-Unis et en Europe. Jusqu'à une date récente, la plupart de ces prothèses présentaient des défauts qui n'en faisaient pas une alternative fiable à la cure chirurgicale: encombrement de la prothèse, pose techniquement difficile, absence de récupération simple, limitation de la taille de la CIA qui peut être fermée, fracture des armatures métalliques après un certain délai, perforation cardiaque, embolisation immédiate ou retardée, shunt résiduel dans une proportion non négligeable [4, 5-7]. Le développement de la prothèse d'Amplatz en 1997 a permis de reconsidérer cette technique. Le développement technologique de cette prothèse donne un bon niveau de fiabilité et de facilité d'utilisation. En effet la fermeture de la CIA OS en utilisant « l'Amplatzer Occluder » est devenue la procédure de référence compte tenu de sa simplicité, sa sécurité et son taux de réussite élevé, quel que soit son âge. Le taux de succès procédural décrit allait de 85 à 100 % [8-10].

56 patients consécutifs recrutés dans notre étude, le succès procédural final était de 94,3% (50/53). Trois patients ont été exclus de la fermeture percutanée. La procédure s'est compliquée de migration de la prothèse dans deux cas (3%) et de persistance d'un large shunt résiduel dans un cas (1%). Un total de 6 patients (11,7%) ont subi une intervention chirurgicale. Le taux de succès, les complications de la fermeture percutanée des CIA de notre étude étaient comparables aux séries de la littérature utilisant l'ETT et l'ETO pour guider la fermeture percutanée des CIA [8-10]. Les complications rapportées dans la littérature sont possibles mais rares. Elles étaient souvent immédiates et précoces dans la plupart des études et exceptionnellement tardives selon Venant et al [5, 11].

2. Prothèses disponibles et évolution de la technique d'implantation

Après plusieurs errements, une prothèse domine largement le marché: c'est la prothèse d'Amplatz, en treillis de Nitinol. Elle a le petit inconvénient d'être assez massive, le grand avantage de ne pas comporter d'armature et d'être facile à manipuler. Elle a maintenant un diamètre interne allant jusqu'à 40 mm de telle sorte que le diamètre propre de la CIA n'est plus en lui-même une limite à l'emploi de la méthode. Elle est relativement facile à recapturer en cas de déploiement échoué. Une éventuelle embolisation de la prothèse est dans la grande majorité des cas très bien supportée... et fruit de la surveillance échographique le jour même ou le lendemain de la mise en place. La technique d'implantation s'est avec l'expérience largement simplifiée. Une seule voie d'abord nécessaire, la veine fémorale. La méthode initiale comportait, sous radioscopie, anesthésie générale, intubation et échographie transœsophagienne. Après 650 implantations consécutives par cette technique à Marie-Lannelongue, décision a été prise en 2003 de simplifier la procédure : abandon de l'ETO systématique, donc suppression de l'anesthésie générale et contrôle préférentiel par simple fluoroscopie et ETT. Depuis, plus de 1000 CIA ont été fermées sous ETT seul et ceci sans aucune majoration des échecs de pose ou des éventuelles embolisations. L'ETT apparaît même supérieure dans de nombreux cas en visualisant mieux le rebord postérieur de la CIA. Cette évolution trouve bien sûr tout son intérêt chez l'enfant.

2.1. Problématique du choix de la prothèse

Lors de la procédure de fermeture percutanée des CIA, le choix de la taille de la prothèse est primordial. La méthode de référence est la calibration au ballon [12]. Cependant, cette approche au ballon ne peut pas être utilisée seule car elle ne permet pas d'analyser les structures environnantes pour évaluer la faisabilité de la fermeture percutanée et une évaluation morphologique échocardiographique est indispensable avant et après le geste. *Vijarnsorn et al.* montrent que la calibration au ballon tend à surestimer la taille de la prothèse sans augmenter le taux de succès. Ils montrent également que la procédure de calibration au ballon allonge le temps de la procédure et la dose d'irradiation par fluoroscopie [13]. *Amin et al.* suggèrent que la calibration au ballon tend à étirer la CIA, pouvant conduire à l'utilisation d'une prothèse trop grande. Ils vont plus loin dans leur analyse en mettant en évidence une augmentation du risque d'érosion, en particulier au niveau de la racine aortique [14]. Ainsi, certaines équipes cherchent à éviter la mesure du diamètre étiré au ballon. *Queck and al.* montrent qu'une procédure de fermeture de CIA peut être réalisée sans mesure du diamètre étiré au ballon, et ce, sans modification de l'efficacité et de la sûreté de la procédure [15]. Plusieurs techniques sont disponibles pour analyser les CIA lors de procédures de fermeture percutanée.

2.2. Apport des différentes techniques dans le choix de la taille de la prothèse

2.2.1. Echographie trans-thoracique

malgré la visualisation de la CIA à partir de plusieurs plans orthogonaux, les mesures en ETT 2D ne reflètent pas la véritable forme de la CIA puisqu'il est possible de la « tronquer » et de ne pas la visualiser dans son plus grand axe. Les diamètres sont ainsi sous estimés.

2.2.2. Echographie transoesophagienne 2D

L'ETO 2D est couramment utilisée lors de la procédure de fermeture pour évaluer la taille de la CIA et analyser les structures environnantes. *Wang et al.* ont proposé en 2008, pour s'affranchir du calibrage au ballon, de choisir la taille de la prothèse en majorant de 4 à 7 mm le plus grand diamètre échographique en ETO 2D [16]. Plusieurs mesures sont donc indispensables pour mesurer le

diamètre maximal de la CIA en ETO 2D. En plus, le principal problème avec l'ETO est l'anesthésie générale qui est nécessaire [17].

2.2.3. Echographie transoesophagienne 3D

En comparant les diamètres en ETO 2D et en ETO 3D, les études divergent: certains trouvent que les diamètres sont inférieurs en 2D par rapport au 3D [18]; d'autres montrent l'inverse, en expliquant que la faible résolution spatiale en 3D peut sous estimer les mesures. Les raisons de ces différences ne sont pas claires. Cette différence entre ETO 2D et 3D est affectée à la fois par la taille et la forme de la CIA: les grandes CIA ovalaires semblent moins bien évaluées en 2D.

La corrélation des diamètres en ETO 3D et des diamètres étirés au ballon est variable selon les études. Il existait une bonne corrélation entre les diamètres en ETO 3D et les diamètres étirés au ballon ($R = 0,8$). Par contre, les mesures retrouvées en ETO 3D étaient légèrement plus petites que les mesures au ballon. L'explication repose sur le fait que l'ETO 3D permet de visualiser la forme de la CIA et ses contours anatomiques tandis que le ballon permet de mesurer le degré d'étirement physiologique de la CIA, ce que ne peut pas faire l'ETO.

2.2.4. Autres techniques pouvant aider au choix de la prothèse

D'autres techniques pourraient être utilisées, comme l'échographie intracardiaque réalisée pendant la procédure, mais dont l'utilisation est limitée par son coût et par la nécessité d'une voie d'abord supplémentaire.

Une autre constatation de notre étude était que l'ETT avec les différentes incidences

Parasternale, apicale et sous-costale a offert une approche fiable des CIA du diagnostic à la sélection de la taille optimale de la prothèse, Guidage du positionnement, du déploiement à l'évaluation des shunts résiduels.

Dans notre étude 56 Patients étaient échocardiographiquement éligibles à une fermeture percutanée. Trois cas (5%) uniquement ont été exclus après exploration angio-graphique.

3. Indication de la fermeture de CIA OS : Quand ?

L'adulte ne pose pas de contre-indication hormis l'existence de rebords suffisant pour assurer la

stabilité de la prothèse. Le veillard est même une indication particulièrement flatteuse car la chirurgie de la CIA à cet âge avait une mauvaise réputation, conduisant bien souvent à l'abstention. Chez le petit enfant, les indications doivent être mûrement posées. Les diagnostics sont de plus en plus posés tôt, dès les premiers mois de vie, entraînant une inquiétude compréhensible chez les parents. Plusieurs arguments invitent à tempérer l'envie des parents d'une solution thérapeutique rapide : certaines CIA se ferment spontanément jusqu'à l'âge de 3 ans. La tolérance fonctionnelle d'une CIA est généralement excellente. Les bronchites et le retard de croissance ont rarement comme cause principale une CIA. C'est le premier argument à soulever auprès de parents volontiers impatients. Mais la 4^e année de vie se révèle trop précoce pour loger sans danger une prothèse volumineuse dans un petit cœur. Il est donc essentiel, dès la première consultation, d'expliquer les limites raisonnables aux parents. L'âge de 7-8 ans est le meilleur choix. Il est alors assez facile avec l'ETT d'apprécier la faisabilité de l'implantation. L'HTAP n'apparaît que très exceptionnellement avant l'âge de 8 ans. Fermer une CIA par voie percutanée dans les premières années conduit à implanter une prothèse de taille relative très grande dans l'oreille gauche avec risque de contact avec la mitrale, de déformation de la valve aortique.

CIA Large : y-a-il une place à la fermeture percutanée

On regroupe sous ce terme les CIA de plus de 25 mm en ETT. C'est le progrès essentiel fourni par l'expérience de cette technique: le diamètre lui-même de la CIA n'est plus en aucun cas une cause d'exclusion. On dispose de prothèses de 40 mm de diamètre interne (58 mm de diamètre externe). En fait, seule la nature des rebords résiduels autour de la CIA va permettre de prévoir la faisabilité. Dans les séries concernant des patients adultes avec une CIA large, la fermeture a aussi pu être tentée dans 95 à 100 % des cas avec un taux de fermeture complète variant entre 91 et 95 %; s'il y avait un shunt résiduel, il est sans conséquence hémodynamique.

Dans notre étude une prothèse de plus de 20 mm a été utilisée chez 26 patients (49%). La CIA la plus large était de 34 mm (diamètre étiré au ballon) avec le plus petit rebord à 5 mm (à part le rétro-aortique).

4. Complications à moyen et à long terme

*** liée à la taille de l'endoprothèse :**

La calibration au ballon peut conduire à l'utilisation d'une prothèse trop grande avec un risque d'érosion de la racine aortique [19]. Dans leur étude, *Suda et al.* ont montré que la taille de la prothèse est un facteur déterminant le risque de survenue de trouble conducteur: une taille de prothèse >19mm a été utilisée chez 90% des patients ayant développé un bloc auriculo ventriculaire, contre 49% chez les patients n'ayant pas développé de trouble de la conduction. De rares cas de bloc atrioventriculaire complet ont été rapportés.

On peut effectivement penser qu'une prothèse trop grande avec des rebords saillants peut retarder l'endothélialisation de la prothèse, conduisant à une majoration du risque de thrombose et d'endocardite tardive. Pour éviter ces complications, il faudrait mettre en place les prothèses les plus petites possibles, tout en assurant un taux de succès satisfaisant.

Le développement de la régurgitation aortique est une préoccupation à long terme. Schoen et al [20] ont suivi 240 patients consécutifs bénéficiant de fermeture percutanée de CIA. Une augmentation de la régurgitation aortique a été observée chez 9% des patients à long terme. Aucune de ces complications n'ont été notées dans notre étude.

***Autres complications:**

Il n'est pas certain que les risques rythmiques tardifs soient mieux prévenus si la correction survient après la seconde décennie. Une insuffisance cardiaque gauche transitoire peut être observée par augmentation brutale de la précharge. À 3 mois et à 1 an, le taux de shunt résiduel est faible, variant entre 1 et 8 %. Le taux d'arythmie varie entre 1,4 et 10 %. Il s'agit dans l'immense majorité des cas de fibrillation auriculaire ou de flutter qui surviennent dans les 3 mois. Aucun cas de trouble de rythme tardif n'a été signalé dans notre série.

5. Fermeture percutanée versus chirurgie :

Dans notre étude, l'Amplatzer a été systématiquement utilisé pour la fermeture des CIA. Le taux de réussite élevé de cette prothèse, qui rapporté par d'autres chercheurs [21-23] est dû à ses caractéristiques. La fermeture chirurgicale de

la CIA de type *ostium secundum* a un recul de maintenant 50 ans. La mortalité post-opératoire ou tardive est basse, allant de 0 à 1,2 %. Ainsi, les patients peuvent bénéficier des avantages de la fermeture percutanée

Comme le montraient certaines études [22]: y compris l'évitement des complications liées à la fermeture chirurgicale, certes efficace, mais reste la cause d'inconfort et nécessite une circulation extra-corporelle, un séjour hospitalier de 6 à 10 jours et n'est pas exempt de complications. En plus, les troubles du rythme sont beaucoup plus fréquents chez l'adulte où l'incidence à long terme varie entre 7 et 15 % [24].

Limite de notre étude

Notre étude était une étude rétrospective mono-centrique avec un biais important par le manque de données sur certains dossiers. La durée de la procédure ainsi que le temps de scopie n'ont pas été précisés. Deuxièmement, il s'agit d'une étude mono-centrique avec un nombre relativement faible de patients. Une étude multicentrique randomisée Tunisienne à plus grande échelle est nécessaire. Malgré l'absence de groupe contrôle chirurgical, nous avons montré que cette technique était une procédure faisable, sûre et efficace, qui offre une alternative à la chirurgie. Notre série comportait des adultes et des enfants (le plus jeune était de 4 ans). Aucun nourrisson n'a été inclus. En Effet la fermeture percutanée des CIA n'est indiquée que lorsque les nourrissons sont symptomatiques. La majorité des CIA restent asymptomatiques et ne sont découvertes, pour la plupart, qu'à l'âge adulte de façon fortuite. Une étude d'évaluation de cette technique chez une population à bas âge (nourrissons) s'avère intéressante.

CONCLUSION

La technique de fermeture percutanée par amplatzer est devenue le traitement de référence des communications interauriculaires type ostium secundum. Elle assure une correction complète du shunt interauriculaire dans la grande majorité des formes anatomiques favorables. Avec une mortalité périp-rocédurale proche de zéro et une morbidité hospitalière nettement inférieure à celle de la chirurgie. Elle est donc une technique efficace et à faible risque.

REFERENCES

[1] Ward C. Secundum atrial septal defect: routine surgical treatment is not of proven benefit. *Br Heart J* 1994;71:219-223.

[2] Dickinson DF, Arnold R, Wilkinson JL. Congenital heart disease among 160,480 live-born children in Liverpool 1960 to 1969. Implications for surgical treatment. *Br Heart J*. 1981;46:55-62.

[3] Authors/Task Force Members. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (GUCH). *European Heart Journal*. 2010;31 :2915-57.

[4] Berger F, Ewert P, Björnstad PG, Dähnert I, Krings G, Brilla-Austenat I and al. Transcatheter closure as standard treatment for most interatrial defects: experience in 200 patients treated with the Amplatzer's septal occluder. *Cardiol Young* 1999;9: 468-473.

[5] Chessa M, Carminati M, Butera G, Bini RM, Drago M, Rosti L et al. Early and late complications associated with transcatheter occlusion of secundum atrial septal defect. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1061-5.

[6] Carminati M, Chessa M, Butera G, Bini RM, Giusti S, Festa P et al. Transcatheter closure of atrial septal defects with the STARFlex device: early results and follow-up. *J Interv Cardiol* 2001; 14:319-24.

[7] Butera G, Carminati M, Chessa M et Delogu A, Drago M, Piazza L al. CardioSEAL/ STARflex versus Amplatzer devices for percutaneous closure of small to moderate (up to 18 mm) atrial septal defects. *Am Heart J* 2004;148:507-10.

[8] Thanopoulos BD, Laskari CV, Tsaousis GC, Zarayelyan A, Vekiou A, Papadopoulos GS. Closure of atrial septal defects with the Amplatzer occlusion device: preliminary results. *J Am Coll Cardiol* 1988;31:1110-6.

[9] Du ZD, Koenig P, Cao QL, Waight D, Heitschmidt M, Hijazi ZM. Comparison of transcatheter closure of secundum atrial septal defect using the Amplatzer septal occluder associated with deficient versus sufficient rims. *Am J Cardiol* 2002;90 :865-869.

[10] Du ZD, Hijazi ZM, Kleinman CS, Silverman NH, Larntz K. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atria septal defect in children and adults: Results of a multicenter non randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39 :1836-1844.

[11] Saritas T, Yucel IK, Demir IH, Demir F, Erdem A, Celebi A. Comparison of Transcatheter Atrial Septal Defect Closure in Children, Adolescents and adults: Differences, Challenges and Short-, Mid- and Long-Term Results. *Korean Circ J*. 2016 ;46:851-861.

[12] Majunke N, Bialkowski J, Wilson N, Szkutnik M, Kusa J, Baranowski A, et al. Closure of atrial septal defect with the Amplatzer septal occluder in adults. *Am J Cardiol*. 2009;103:550-554.

[13] Vijansorn C, Durongpitsikul K, Chanthong P, Chungsomprasong P, Soongswang J, Loahaprasitiporn D, et al. Transcatheter closure of atrial septal defects in children, middle-aged adults, and older adults: failure rates, early complications; and balloon sizing effects. *Cardiol Res Pr*. 2012;2012:584236.

[14] Amin Z, Hijazi ZM, Bass JL, Cheatham JP, Hellenbrand WE, Kleinman CS. Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial Septal defects: review of registry of complications and recommendations to Minimize future risk. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2004;63:496-502.

[15] Quek SC, Wu WX, Chan KY, Ho TF, Yip WC. Transcatheter closure of atrial septal defects-is balloon sizing still necessary? *Ann Acad Med Singapore*. 2010;39:390-393.

[16] Rao PS, Langhough R. Relationship of echocardiographic, shunt flow, and angiographic size to the stretched diameter of the atrial septal defect. *Am Heart J*. août 1991;122(2):505-508.

FERMETURE PERCUTANEE DES COMMUNICATIONS INTER-AURICULAIRES OSTIUM-SECUNDUM

- [17] Wang JK, Tsai SK, Lin SM, Chiu SN, Lin MT, Wu MH. Transcatheter closure of atrial septal defect without balloon sizing. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 2008;71:214-221.
- [18] Maeno YV, Benson LN, Boutin C. Impact of dynamic 3D transoesophageal echocardiography in the assessment of atrial septal defects and occlusion by the double-umbrella device. *Cardiol Young.* Juill 1998;8:368-378.
- [19] Wan JY, Zhang GJ, Jiang SL, Fu YC. Transcatheter Closure of Aorta-to-Right Atrium Fistula Caused by Erosion of Amplatzer Septal Occluder. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017 ;10:e33-e35.
- [20] Hijazi Z, Wang Z, Cao Q, Koenig P, Waight D, Lang R. Transcatheter closure of atrial septal defects and patent foramen ovale under intracardiac echocardiographic guidance: Feasibility and comparison with transesophageal echocardiography. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52(2):194-199.
- [21] Masura J, Gavora P, Formanek A, Hijazi ZM. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the new self-centering Amplatzer septal occluder: initial human experience. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1997;42:388-93.
- [22] Patel A, Cao QL, Koenig PR, Hijazi ZM. Intracardiac echocardiography to guide closure of atrial septal defects in children less than 15 kilograms. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006; 68:287-91.
- [23] Sievert H, Babic UU, Ensslen R et Merle H, Osypka P, Rubel C al. Occlusion of atrial septal defect with a new occlusive device. *Z Kardiol* 1996;85:97-103.
- [24] Kodaira M, Kawamura A, Okamoto K, Kanazawa H, Minakata Y, Murata M, Shimizu H, Fukuda K. Comparison of Clinical Outcomes After Transcatheter vs. Minimally Invasive Cardiac Surgery Closure for Atrial Septal Defect. *Circ J.* 2017;10:16-0904.

EVALUATION DE L'INCAPACITE TOTALE TEMPORAIRE ET ETUDE DES CONSEQUENCES MEDICO-LEGALES: ACTIVITE DU SERVICE DE MEDECINE LEGALE DE SFAX

EVALUATION OF TEMPORARY TOTAL INCAPACITY AND FORENSIC IMPACT

M. ZRIBI^{1,2,*}, W. BEN AMAR^{1,2}, N. FEKI^{1,2}, Z. KHEMEKHEM^{1,2}, Z. HAMMAMI^{1,2}, S. BARDAA^{1,2}, S. MAATOUG^{1,2}

1 : Institut médico-légal CHU Habib Bourguiba Sfax – Tunisie

2 : Faculté de médecine de Sfax, Université de Sfax -Tunisie

*E-mail de l'auteur correspondant : malekzribi2004@yahoo.fr

Résumé

La violence est un phénomène universel variable. Nous nous proposons, dans ce travail, de dresser le bilan d'activité de la consultation de coups et blessures du service de médecine légale de Sfax, ainsi que d'étudier les circonstances de survenue des violences et d'évaluer ses conséquences médico-légales. Une augmentation nette du nombre annuel des consultations pour violence a été remarquée durant la dernière décennie. Les violences volontaires représentaient 70% des cas. Les ecchymoses et les écorchures étaient les lésions traumatiques les plus fréquentes. Les armes naturelles étaient les plus utilisées. La durée d'incapacité totale temporaire accordée par le médecin traitant était remarquablement supérieure à celle du médecin expert. La rédaction d'un certificat médical initial (CMI) est un acte médical indispensable pour l'expertise médicale future. Tout médecin devrait connaître les règles de rédaction d'un CMI ainsi que la notion d'ITT.

Mots clés : Incapacité totale temporaire ; Infraction ; Code pénal ; Médecine légale

Abstract

Violence is a universal variable phenomenon. We propose in this work, to take stock of activities of the consultation assault the forensic unit of Sfax and to study the occurrence of circumstances of the violence and evaluate forensic consequences. A net increase in the annual number of consultations for violence has been noticed during the last decade.

The intentional injury accounted for 70% of cases. Bruises and abrasions were the most common injuries. Natural weapons were the most used. The duration of temporary total incapacity (TTC) provided by the attending physician was remarkably higher than of the medical expert. Writing an initial medical certificate (IMC) is a medical procedure subsequently essential to the future medical expertise. Every doctor should know the rules of writing an initial medical certificate and the concept of temporary total incapacity.

Key words : Temporary total incapacity ; Offense ; Penal code ; Forensic sciences

ملخص

العنف هو ظاهرة عالمية و له أشكال و أخطار مختلفة. نقترح في هذا العمل، تقييم أنشطة الاعتداء بقسم الطب الشرعي بالمستشفى الجامعي الحبيب بورقيبة بصفاقس ودراسة ظروف العنف وتقييم النتائج الطبية الشرعية للعنف . وقد لوحظت زيادة هامة في العدد السنوي للتردد على العيادات لتحديد الأضرار الناجمة عن العنف خلال العقد الماضي. شكلت الإصابات المتعمدة 70 في المائة (70%) من الحالات. تمثل الكدمات والخدوش والإصابات الأكثر شيوعاً اعتماداً الأسلحة الطبيعية فهي الأكثر استخداماً لدى المجرمين. وكانت مدة العجز الكلي المؤقت المقدمة من طرف الطبيب المعالج أعلى بشكل ملحوظ من المدة المقترحة من طرف الطبيب الخبير. كتابة شهادة طبية أولية هو إجراء طبي هام عبر إسناد فترة الراحة الكلية المؤقتة هي وثيقة أساسية في تحديد الحقائق التي ولدت الضرر وهته الشهادة ضرورية في وقت لاحق لصياغة تقرير الاختبار الطبي في المستقبل. يجب على كل طبيب أن يعرف قواعد كتابة الشهادة الطبية الأولية ومفهوم العجز الكلي المؤقت.

الكلمات المفتاحية: العجز الكلي المؤقت ; الجريمة ; المجلة الجزائية ; الطب الشرعي

INTRODUCTION

La violence est un phénomène universel de formes et de gravité variables. Son déterminisme est multifactoriel et dépend du couple victime-agresseur. Ses conséquences sont importantes pour l'individu et la société. La consultation de coups et blessures, en activité depuis la création du service de médecine légale du CHU de Sfax en 1987, a pour objet essentiel l'examen des victimes de violence physique sur réquisition judiciaire et le contrôle de certains certificats médicaux initiaux (CMI) délivrés par des médecins traitants. Nous nous proposons de dresser le bilan d'activité de la consultation de coups et blessures du service de médecine légale du CHU de Sfax, d'étudier les circonstances de survenue des violences et les caractéristiques des victimes et d'évaluer les conséquences médicales et médico-légales de ces violences.

MATERIEL D'ETUDE

Nous avons procédé à l'étude de 3081 expertises médico-légales en matière de violence corporelle, effectuées sur réquisition judiciaire. Ces affaires étaient colligées durant une période d'une année entre le 01 janvier 2012 et le 31 décembre 2012. Les données sont recueillies à partir de l'interrogatoire de la victime, de l'examen médical et des examens complémentaires ainsi que des conclusions des experts.

RESULTATS COMMENTES

Une augmentation nette du nombre annuel des consultations pour violence a été remarquée durant la dernière décennie. Une élévation de 60% a été notée entre 2002 et 2012 (figure 1). La voie publique représentait le lieu de survenue de plus de 30% des actes de violences. Le domicile venait en deuxième position avec 20% des cas (figure 2). Les coups et blessures volontaires représentaient 70% des cas. Les violences conjugales représentaient 23% des cas de coups et blessures volontaires. Les agressions sexuelles représentaient 18% des cas (figure 3). Les deux tiers des consultants pour violences étaient de sexe masculin. Dans 60% des victimes, l'âge était jeune, entre 20 et 40 ans. La présence de lésions traumatiques a été objectivée dans plus de 75% des cas. Aucune trace de violence n'a été mise en évidence dans 13,6% des cas. Les zones découvertes (massif cranio-facial et membres) étaient les plus touchées (75% des cas).

L'extrémité céphalique était la plus exposée aux lésions traumatiques (figure 4). Les ecchymoses et les abrasions étaient les lésions traumatiques les plus fréquentes (62% des cas) (figure 5). Différents types de plaies étaient présents. Dans 19% des cas, les plaies étaient accompagnées par des fractures osseuses. Les ecchymoses et les abrasions étaient associées à d'autres lésions plus graves dans 55% des cas (figure 6). La gravité des plaies dépend essentiellement du siège des lésions et du type de l'arme utilisée. Les fractures osseuses, quelque soit leur siège, représentaient des lésions graves témoignant d'un traumatisme à haute énergie. Les armes naturelles (coups de poing, coups de pied...) étaient les plus utilisées (44% des cas). Les instruments contondants étaient utilisés dans 25% des cas. Les armes blanches étaient utilisées dans 24% des cas et les armes à feu dans 7% des cas (figure 7). La durée de l'incapacité totale temporaire (ITT) était comprise entre 1 et 10 jours dans 30% des cas. Elle était comprise entre 21 jours et un mois et demi dans 29% des cas. Dans 9% des cas il n'existait pas d'ITT (figure 8). La durée d'ITT accordée par le médecin traitant a été remarquablement supérieure à celle du médecin expert dans 32% des cas. Une incapacité permanente partielle (IPP) était prévue au terme de l'examen initial dans 65,5% des cas. Le taux de cette IPP a été prévu inférieur à 20% dans 13% des cas. L'ITT est une notion juridique et non médicale. Elle est le reflet de la violence subie et non de la violence administrée.

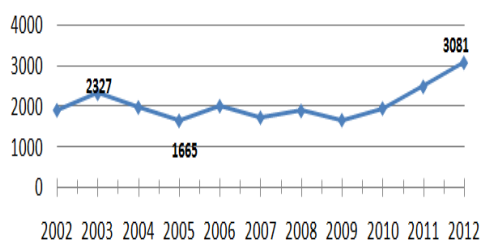


Figure 1 : Répartition du nombre des consultations pour violence

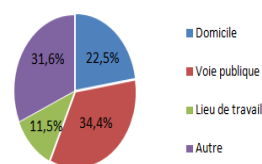


Figure 2 : Répartition des cas en fonction du lieu de survenue

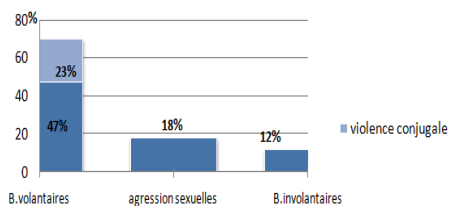


Figure 3 : Répartition des cas en fonction des circonstances

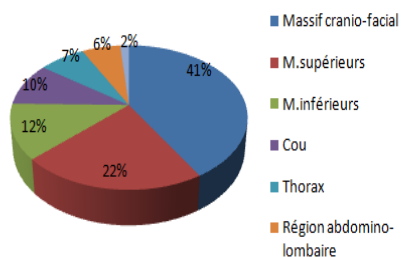


Figure 4 : Répartition des cas en fonction du siège des lésions

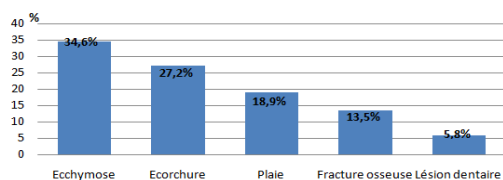


Figure 5 : Répartition des cas en fonction de la nature des lésions

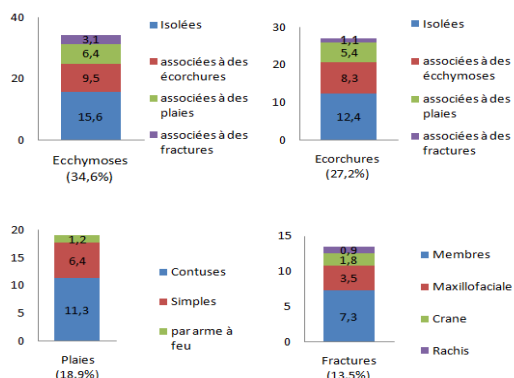


Figure 6 : Répartition des cas en fonction de la gravité des lésions

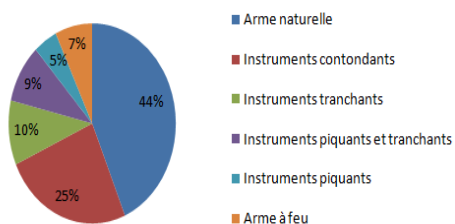


Figure 7 : Répartition des cas en fonction de la nature de l'arme

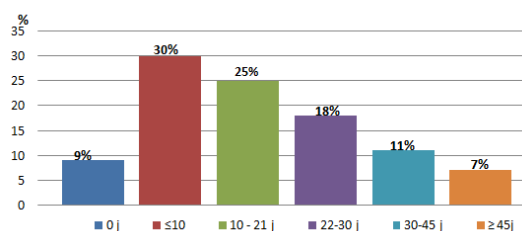


Figure 8 : Répartition des cas en fonction de la durée de l'incapacité totale temporaire (ITT)

DISCUSSION

L'examen des victimes de coups et blessures peut être réalisé à la demande d'une autorité judiciaire sur réquisition. Dans ce cas, le médecin expert doit respecter sa mission qui consiste essentiellement à objectiver les lésions de violence, à procéder à une description aussi détaillée que possible des lésions, à identifier l'arme utilisée, à déterminer la durée de l'ITT et à dire si une éventuelle IPP est à prévoir. La rédaction d'un CMI est un acte médical [1]. Il est essentiellement destiné à constater et à interpréter des faits d'ordre médical, à prouver leur matérialité et à identifier la présence d'un éventuel état antérieur. Il doit aussi décrire les soins prodigués et identifier l'éventuel agent vulnérable en déduisant l'imputabilité à l'évènement causal. En fin, il doit fixer la durée de l'ITT. C'est un document capital fixant un état dans la suite immédiate des faits qui ont généré le dommage [1]. Il est indispensable ultérieurement pour l'expertise médicale. Il doit être aussi complet que possible. Un certificat médical imprécis ou mal rédigé risque de mettre l'expert dans l'embarras pour l'évaluation de l'IPP et d'entraver les poursuites tant pour la condamnation juste du coupable que pour l'indemnisation équitable de la victime.

Après avoir réalisé un examen effectif, complet et rigoureux, le certificat médical doit être rédigé de façon précise, complète, mesurée et loyale. Le médecin doit tout dire, brièvement mais nettement [1,2,3]. Le médecin doit s'entourer de précautions puisqu'il n'a pas assisté aux faits. Il est d'usage d'utiliser le conditionnel ou la formule « selon les dires ». La même remarque s'impose pour rapporter l'identité du patient si elle n'a pu être vérifiée. Un certificat médical commence toujours par un bref rappel des faits. Il se poursuit par l'énumération des allégations de la victime. Les doléances doivent être notées de façon exhaustive, avec le maximum de neutralité [2, 3,4].

La description lésionnelle proprement dite est le temps le plus technique, celui qui engage le

clinicien [2]. Un pantin préétabli ou un simple dessin sont très utiles pour les intervenants non médecins (policiers, juges) à qui sont destinés entre autres ces certificats. Des photographies incluses dans le texte sont également possibles. Le médecin doit localiser précisément les lésions par rapport à des repères anatomiques fixes. Certaines localisations doivent pousser le médecin à chercher des lésions internes beaucoup plus graves [1]. Nous avons remarqué dans notre étude que l'atteinte des zones découvertes (75% des cas) surtout des membres supérieurs (22% des cas) est fréquente. Elles évoquent souvent des lésions de lutte ou de parade [1]. Le caractère auto-infligé des lésions a été authentifié dans 9,5% des cas. Certaines zones doivent évoquer une éventuelle agression sexuelle [1]. Les ecchymoses et les écorchures sont les lésions traumatiques les plus fréquentes. Seules, elles sont présentes dans 12 à 15% des cas. Elles représentent dans certains cas le seul élément matériel et objectif de la violence [2]. Les ecchymoses et les écorchures sont souvent associées avec d'autres lésions plus graves [1].

La gravité des lésions dépend aussi bien de la nature des lésions que de l'instrument utilisé. Les fractures osseuses, quelque soit leur siège, témoignent d'une violence intense. Certaines lésions banalisées au premier vu peuvent cacher des lésions viscérales sous-jacentes plus graves. L'ITT est une notion juridique et non médicale. Elle est le reflet de la violence subie et non de la violence administrée [4]. La jurisprudence française définit la notion d'ITT comme étant la durée pendant laquelle une victime éprouve une gêne notable dans les actes de la vie courante [5]. La détermination de l'ITT dépend du bilan lésionnel, de l'âge, des antécédents médico-chirurgicaux ainsi que du mécanisme lésionnel. Toutefois, la gravité doit être prise en considération même si une prise en charge urgente et adéquate a dévié le pronostic vital ou fonctionnel [6].

La détermination du moment exact où la blessure a été commise est capitale. En cas de difficulté, il est nécessaire de vérifier la concordance des lésions avec la date présumée des blessures et les allégations de la victime. En effet, les modifications de la coloration de l'ecchymose permettent de dater approximativement le moment de sa survenue. Trois dates doivent être notées clairement sur le certificat médicale initiale, la date de l'agression présumée, la date de l'examen et la date de la rédaction du certificat [2].

L'état antérieur concerne les pathologies qui pourraient interférer avec les lésions traumatiques.

S'il y a lieu, il devrait être mentionné sur le certificat médical à l'exclusion des pathologies qui ne sont pas susceptibles d'interférer avec les troubles imputables à l'événement causal [2]. L'état antérieur peut majorer la durée de l'ITT mais ne jamais la minorer: « une personne âgée multi-tarée sous traitement anticoagulant qui, subit un traumatisme, peut en être plus longuement affectée qu'une personne jeune ». Le problème de l'état antérieur se pose aussi dans le contexte de la réparation juridique du dommage corporel. Le juge reste maître de la qualification de l'infraction même si le plus souvent c'est la durée d'ITT appréciée par le médecin qui est retenue [4].

Dans notre étude, les armes naturelles sont les plus utilisées (coup de poing, coup de pied, coup de tête...), 45% des cas. Les armes contondantes peuvent être improvisées ou préparées. Les instruments tranchants, piquants ou tranchants et piquants témoignent généralement de la préméditation des agressions. Les agressions par les armes à feu sont devenues de plus en plus fréquentes depuis l'année 2011. La notion d'utilisation ou la tentative d'utilisation d'arme blanche ou d'arme à feu est d'importance capitale sur le plan juridique. Parfois, il est difficile de se prononcer avec certitude sur le type de l'arme surtout lorsque la victime consulte tardivement ou quand il y a eu une intervention chirurgicale qui a modifié l'aspect initial et architectural des lésions [1,4].

L'ITT au sens pénal ne correspond pas à l'arrêt du travail. Elle peut, se définir comme l'évaluation de la durée, exprimée en nombre de jours, pendant laquelle une personne blessée, victime de coups et blessures, va avoir un état d'incapacité. Cet état se définit comme une perte d'autonomie dans les gestes de la vie quotidienne (toilette, habillement, alimentation, déplacement, etc.) [2,5]. Même une femme au foyer ou un enfant peut en bénéficier. Cette durée n'est donc pas synonyme, pour les personnes ayant un emploi ou une activité rémunérée, de l'arrêt de travail qui peut être différente de l'ITT pénale. Par ailleurs, par le terme « incapacité totale », la jurisprudence tend à accepter l'existence d'une certaine activité physique de la victime, sinon la seule incapacité totale serait celle des personnes en état de coma ou décédées [5]. Lorsqu'une victime est hospitalisée, la durée de séjour en milieu médicalisé constitue la durée minimale de l'ITT. En dehors de ces cas, l'estimation de l'ITT est difficile, car elle doit tenir compte des lésions objectives (siège, nature et gravité des lésions), de leur retentissement

fonctionnel et de la durée des soins nécessaires. Le traumatisme psychologique, en raison du coté subjectif de son évaluation, ne sera pris en compte que si majeur, manifestement handicapant pour la victime et objectivé par des consultations médicales avec prescription de psychotropes [2]. L'ITT est toujours fixée sous réserve de complications et peut faire l'objet d'une réévaluation à distance. Dans notre étude, l'ITT accordée par le médecin traitant était remarquablement supérieure à celle accordée par le médecin expert dans 32% des cas et seulement dans 18% des cas la durée d'ITT était égale. Actuellement, il n'existe aucun barème officiel d'évaluation objectif de l'ITT à la disposition des médecins amenés à rédiger des certificats médicaux de coups et blessures. Sont ainsi parfois observées des grandes disparités entre médecins dans la fixation des ITT pour un même type de lésion traumatique, voire parfois pour un même médecin, qui peut fixer une ITT très différente à 2 victimes ayant des lésions traumatiques semblables [1,5].

En 2010, la Haute Autorité de Santé (HAS) a élaboré des recommandations pour la pratique clinique relatives au « certificat médical initial concernant une personne victime de violence ». Le HAS n'a pas prévu de fixer un « barème » avec des exemples de durée d'IT ou d'ITT, mais des recommandations sur la prise en charge des victimes et des règles de rédaction de certificats. Les recommandations ont été présentées en 2010 au comité de validation des recommandations de bonnes pratiques médico-légales de la HAS qui a donné son avis positif. Ces recommandations doivent encore être validées par le collège de la HAS [4].

L'incapacité permanente partielle (IPP) se définit comme la réduction définitive de la capacité fonctionnelle de la victime après consolidation, exprimée par rapport à sa capacité fonctionnelle juste avant la survenue de l'évènement causal [1]. Elle peut être prévue initialement au stade lésionnel, au moment de la rédaction du certificat. L'IPP est déterminée, au stade de séquelles, au moment de l'expertise demandée par l'autorité judiciaire compétente. Dans notre étude, une IPP a été prévue au terme de l'examen initial dans 65,5% des cas.

Les conclusions du rapport d'expertise sont déterminantes pour la qualification juridique de l'infraction. En effet, les violences à priori légères ou les lésions initiales vont évoluer sans laisser de traces sont orientées par le Procureur au Tribunal Cantonal compétent. Elles sont jugées sur la base

de l'article 319 du code pénal tunisien (CPT) qui prévoit : « sont punis de 15 jours de prison et de quatre dinars huit cent millimes d'amende, les auteurs de rixes et ceux qui se livrent à des voies de fait ou à des violences n'entraînant pour la santé d'autrui aucune conséquence sérieuse ou durable... » [7]. Par contre, s'il est prévu une IPP, l'affaire sera jugée au Tribunal de Première Instance soit en chambre correctionnelle, si ces violences ne rentrent pas dans le cadre de l'article 319 du CPT. Dans ce cas, l'article 218 du CPT s'applique et qui stipule que : « Tout individu qui, volontairement, fait des blessures, porte des coups, ou commet toute autre violence ou voie de fait ne rentrant pas dans les prévisions de l'article 319, est puni d'un emprisonnement d'un an et d'une amende de mille dinars (1000d) » [7]. S'il existe une IPP à prévoir et dont le taux est inférieur à vingt pour cent, l'affaire est jugée au tribunal de première instance sur la base de l'article 219 du CPT qui s'applique et qui stipule que : « Quand les violences ci-dessus exprimées ont été suivies de mutilation, perte de l'usage d'un membre, défiguration, infirmité ou incapacité permanente dont le taux ne dépasse pas 20 %, le coupable est puni de cinq ans d'emprisonnement [7].

L'affaire est orientée en chambre criminelle, après instruction, si le taux d'IPP prévue est supérieur ou égal à vingt pour cent, dans ce cas c'est l'article 219 du CPT qui s'applique et qui stipule que : «... La peine sera de dix ans de prison, s'il est résulté de ces sortes de violence une incapacité dont le taux dépasse 20 % ». [7]. La violence est donc considérée d'emblée de nature criminelle.

La détermination de la nature de l'arme est aussi importante puisque le port d'arme blanche ou son utilisation peut être source d'infraction et de peine supplémentaires. L'article 218 du CPT prévoit que la mutilation ou la défiguration est punie [7]. Il en est de même pour les armes à feu, dans ce cas, c'est la loi n° 69-33 du 12 juin 1969 qui s'applique et qui stipule que « le port des armes sans motif légitime est interdit. Il est puni d'un emprisonnement de deux à cinq ans et d'une amende de trois cents à trois mille dinars » [8]. Le siège, le nombre et la gravité des lésions peuvent renseigner sur une éventuelle intention criminelle et constituent autant de situations aggravantes. Quand il existe un lien de parenté entre la victime et l'agresseur tels que les cas d'ascendants ou de descendants, les peines sont plus graves. L'article 219 du CPT prévoit que « la peine est portée à douze ans d'emprisonnement si le coupable est un descendant de la victime, quel que soit le taux de

l'incapacité, même en cas de désistement » [7]. En cas de violence conjugale, la femme victime peut se désister et arrêter les poursuites ou l'exécution des peines. Dans ce cas, c'est l'article 218 du CPT qui s'applique et qui stipule que « le désistement de l'ascendant ou du conjoint victimes, arrête les poursuites, le procès, ou l'exécution de la peine » [7].

CONCLUSION

Le constat de violence constitue l'une des activités médico-légales les plus importantes non seulement pour des raisons de fréquence mais aussi par ses répercussions. Les conséquences médico-légales du certificat établi par le médecin aussi bien pour la victime que pour l'agresseur ne doivent pas échapper au médecin. Pour la victime, il peut percevoir des avantages et des indemnités illicites et non justifiées. Pour l'auteur présumé de l'infraction, du délit ou du crime, des interprétations abusives de la part du médecin peuvent lui courir des peines graves et injustes.

REFERENCES

- [1] Baccino E. Certificat d'incapacité totale de travail. In: Baccino E, Médecine légale clinique, Médecine de la violence : prise en charge des victimes et des agresseurs. Montpellier: Elsevier Masson; 2015, 76-139.
- [2] J. Pouillard. Les certificats médicaux. UNAFORMEC. 2005. pp 2-4.
- [3] Fabrice Niort, Clémence Delteil, Christophe Bartoli, Georges Léonetti, Marie-Dominique Piercecchi-Marti. Attente de la justice en matière d'Incapacité Totale de Travail : opinions sur cet outil médico-légal d'évaluation. Enquête qualitative réalisée auprès de 21 magistrats, 46 officiers de police judiciaires (police et gendarmerie) et 15 avocats pénalistes. Médecine et droit, 2014 ; 74-78.
- [4] C. Manaouil, T. Pereira, M. Gignon, O. Jardé. La notion d'incapacité totale de travail (ITT) dans le code pénal. La revue de médecine légale, 2011, 2; 59-71.
- [5] P. Chariot, F. Dedouit, C. R-Salmon, N. Bourokba, C. R-Maillart, G. Tournel. Examen médical des personnes victimes de violence : fréquence des facteurs aggravants au sens du Code pénal, hétérogénéité des pratiques. La Presse Médicale, 201 ;41 :e553-e558
- [6] G. Lorin de la Grandmaison, Michel Durigon. Incapacité totale de travail : proposition d'un barème indicatif. LA REVUE DU PRATICIEN - MÉDECINE GÉNÉRALE. TOME 20. Janvier 2006. pp.718-719.
- [7] Code pénal tunisien. Imprimerie Officielle de la République Tunisienne (version française 2006).
- [8] Loi n° 69-33 du 12 juin 1969, réglementant l'introduction, le commerce, la détention et le port des armes. (Journal Officiel de la République Tunisienne 1969).

LIPOME DU CORPS CALLEUX REVELE PAR UNE EPILEPSIE

CORPUS CALLOSUM LIPOMA REVEALED BY EPILEPSY

B.KAMMOUN^{1,4,*}, F.KOLSI^{1,4}, Y. GDOURA^{1,4}, O.KAMMOUN^{2,4}, F.JARRAYA^{1,4},
H.BEN ALI^{1,4}, Z.KHEMAKHEM^{3,4}, M.Z.BOUDAWARA^{1,4}

1 : Service de Neurochirurgie. CHU Habib Bourguiba, Sfax-Tunisie

2 : Service de Radiologie. CHU Habib Bourguiba, Sfax-Tunisie

3 : Service de médico-légal CHU Habib Bourguiba Sfax – Tunisie

4 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

*E-mail de l'auteur correspondant : kammoun.brahim28@gmail.com

Résumé

Le lipome du corps calleux est une malformation congénitale très rare, qui peut être associée à des degrés divers de dysgénésie du corps calleux. Il est souvent asymptomatique, mais peut se présenter par une épilepsie, une hémiplégie, une démence ou de simples céphalées. La tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique permettent facilement le diagnostic. Nous rapportons le cas d'une femme de 51 ans, qui est suivie depuis l'âge de 37 ans pour un lipome du corps calleux révélé par des crises épileptiques.

Mots clés : Lipome ; Corps calleux ; Epilepsie

Abstract

Corpus callosum lipoma is a rare congenital brain malformation. It is due to abnormal differentiation of persistent primitive meninx (mesenchymal origin), followed by transformation into mature adipose cells. This lesion is often asymptomatic but there are many possible clinical presentations such as epilepsy, hemiplegia, dementia or headaches. Computerized tomography and magnetic resonance imaging makes the diagnosis of lipoma. We report the case of a 51-year-old woman who present seizures at the age of 37 years revealing a lipoma of the corpus callosum.

Key Words: Lipoma; Corpus callosum; Epilepsy

ملخص

الورم الشحمي في الجسم الثفني هو تشوه خلقي نادر الوجود ويمكن أن يترافق مع وجود درجات متفاوتة من التشوهات الخلقية للجسم الثفني.

غالباً ما يكون الورم الشحمي بدون أعراض سريرية، ولكن الصرع والشلل النصفي والخرف أو الصداع البسيط قد تكون أحد أعراض هذا المرض. يسمح التصوير المقطعي والتصوير بالرنين المغناطيسي في التشخيص بسهولة. نقدم تقريراً عن حالة امرأة في 51 من العمر تتابع منذ سن 37 عاماً من أجل صرع ناتج عن ورم شحمي من الجسم الثفني.

الكلمات المفاتيح: الورم الشحمي; الجسم الثفني; الصرع

INTRODUCTION

Les lipomes intracrâniens sont des lésions congénitales malformatives très rares, représentant moins de 0,1% des tumeurs intracrâniennes [1]. Ils sont considérés comme des hétérotopies plutôt que des tumeurs, car ils sont histologiquement composés de cellules graisseuses normales, mais anatomiquement déplacées [2]. Ils se produisent principalement dans la région péri calleuse (45%) [3]. Les lipomes du corps calleux ne représentent toutefois que 5 % des tumeurs calleuses [3]. Ils sont associés dans plus de la moitié des cas à des malformations congénitales telles que l'agénésie / dysgénésie du corps calleux [1]. La plupart des lipomes du corps calleux sont asymptomatiques et sont découverts fortuitement. Leurs pronostics et leurs symptômes dépendent de la malformation associée.

OBSERVATION

Il s'agit d'une patiente de 51 ans sans antécédents pathologiques notables, qui a consulté à l'âge de 37 ans pour des crises convulsives tonico clonique généralisée à raison de deux crises par mois. L'examen neurologique était normal.

Le scanner cérébral (Fig1-A) a révélé la présence d'une formation de densité graisseuse de la ligne médiane, occupant la partie antérieure du corps calleux mesurant 16 mm d'épaisseur, qui s'allonge au corps et qui s'étend au ventricule latéral. Pour une meilleure caractérisation, un complément par une IRM cérébrale (Fig1-B, C, D) a été réalisé, et a montré une formation de la ligne médiane, qui apparaît en hyper signal T1 et T2 FLAIR, siégeant au niveau du genou du corps calleux sans rehaussement après injection du Gadolinium. Une séquence de saturation de la graisse a été réalisée montrant une baisse du signal de la lésion confirmant ainsi sa nature graisseuse. Cette lésion est associée à une agénésie du splénium du corps calleux. Le diagnostic de lipome du corps calleux a été retenu.

La patiente a été mise sous traitement anti épileptique avec des contrôles réguliers. Actuellement, après recul de 14 ans, la patiente est bien équilibrée sous traitement, sans aucune plainte avec un examen neurologique normal et un aspect stable de la lésion sur l'imagerie.

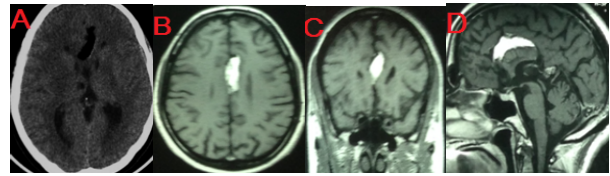


Fig1 : A : TDM cérébrale, B-C-D : IRM cérébrale en coupe axiale coronale et sagittale montrant le lipome du corps calleux en hyper signal T1

DISCUSSION

Les lipomes intracrâniens sont des lésions congénitales malformatives très rares, moins de 0,1% des tumeurs intracrâniennes. Ce sont des anomalies de différenciation du tissu mésenchymateux de la méninge primitive. Ils ont été décrits pour la première fois en 1818 par Meckel (lipome chiasmatique), et en 1856 par Rokitansky qui a décrit un lipome péri calleux avec agénésie du corps calleux [1]. Ils sont situés sur la ligne médiane dans 90% des cas, et le site le plus fréquent est la région dorsale péri calleuse [2]. Toutefois, bien qu'ils siègent dans 45% des cas au niveau du corps calleux, les lipomes du corps calleux ne représentent que 5 % des tumeurs calleuses [3]. Ils sont souvent associés à d'autres anomalies de la différenciation des structures médianes, notamment à une hypogénésie ou une agénésie du corps calleux, qui sont retrouvées dans 90% des lipomes antérieurs et dans 30% des lipomes postérieurs [1].

L'étiopathogénie précise des lipomes intracrâniens est encore un sujet de discussion. Historiquement, plusieurs théories concernant l'histogénèse de ces lésions ont été avancées, notamment une hypertrophie du tissu adipeux pré existant dans les méninges, une métaplasie du tissu conjonctif méningé, une malformation hétérotopique d'origine dermique ou une pseudo tumeur dérivée de la méninge primitive. Aujourd'hui, on admet que ces lipomes sont secondaires à une anomalie de la différenciation de la méninge primitive persistante, qui se résorbe normalement entre la 8^{ème} et la 10^{ème} semaine de gestation [4].

Les autres anomalies liées à la présence des lipomes intracrâniens comprennent une agénésie du corps calleux (la plus courante), une agénésie du vermis cérébelleux, des tumeurs de l'hypophyse, des schwannomes acoustiques et d'autres lipomes intracrâniens le plus souvent situés dans les plexus choroïdes des ventricules latéraux [4,5].

Les lipomes du corps calleux sont morphologiquement classés en deux groupes [1].

Le premier groupe est représenté par les lipomes antérieurs (tubulo-nodulaires). Ils sont arrondis ou lobulaires et mesurent généralement plus de 2cm d'épaisseur. Ils sont fréquemment associés à une hypogénésie / agénésie du corps calleux, des anomalies des lobes frontaux, calcifications, et/ou des anomalies oculaires. La variété tubulo-nodulaire peut s'étendre dans les plexus choroïdes des ventricules latéraux.

Le deuxième groupe est représenté par les lipomes postérieurs (curvilignes). Ils sont minces et allongés le long de la marge du corps calleux, et mesurent habituellement moins de 1 cm d'épaisseur. Ils siègent plus en arrière sur le splénium et sont moins souvent associés à des anomalies corps calleux et/ou d'autres anomalies encéphaliques. Ils sont souvent rencontrés chez la population pédiatrique et l'adulte jeune [4]. Actuellement, avec l'utilisation croissante de l'échographie prénatale, de plus en plus de cas sont détectés, et ce à partir de la 26^{ème} semaine de gestation [1].

Les lipomes isolés du corps calleux sont asymptomatiques. Des manifestations cliniques comme des crises convulsives, des troubles mentaux, une hémiparésie et des céphalées sont souvent secondaires aux anomalies concomitantes du tissu nerveux. L'épilepsie est l'un des symptômes les plus fréquents. Lorsqu'elle est présente, elle apparaît avant l'âge de 15 ans, et elle est souvent partielle et sévère. Les lipomes peuvent aussi causer une hydrocéphalie obstructive [1].

L'imagerie est le moyen principal dans le diagnostic des lipomes du corps calleux. Sur la tomodensitométrie, ces lipomes apparaissent comme des masses de densité graisseuses (-80 à -110 UH), qui peuvent contenir des calcifications périphériques (la variété tubulo-nodulaire peut parfois présenter une calcification curviligne périphérique appelée «bracket sign» sur les images reconstruites coronales) [1].

L'IRM est ainsi l'examen de choix non seulement pour caractériser l'extension du lipome, mais aussi

à la recherche de l'agénésie / dysgénésie du corps calleux fréquemment associées. Ces masses suivent l'intensité du signal de la graisse sur toutes les séquences : ainsi, elles apparaissent en hyper T1 et T2, avec une chute du signal sur les séquences de saturation de la graisse (Fat-Sat). En général, peu de diagnostics différentiels sont à évoquer devant ces masses graisseuses du corps calleux, à savoir : les kystes et les tératomes dermoïdes, une faux du cerveau «graisseuse» en particulier devant le type curviligne, ou une rare transformation lipomateuse de certaines tumeurs (PNET, épendymome, gliome) [1].

Aucun traitement spécifique n'est habituellement exigé. Le traitement antiépileptique est la modalité de choix dans les lipomes symptomatiques d'épilepsie. La chirurgie est rarement indiquée en raison de la forte vascularisation et l'adhésion de la lésion au parenchyme environnant [1].

CONCLUSION

Le lipome du corps calleux est une anomalie très rare, qui peut être associée à des degrés divers de dysgénésie du corps calleux. Dans la plupart des cas il est asymptomatique et est découvert fortuitement. Les signes cliniques ainsi que le pronostic des lipomes du corps calleux dépendent de la malformation associée.

REFERENCES

- [1] Taglialatela G, Galasso R, Taglialatela G, Conforti R, Volpe A, Galasso L. Lipomas of corpus callosum. *Neuroanatomy*. 2009; 8:39-42.
- [2] Alam A, Ram S, Sahu S. Lipoma of the corpus callosum: diagnosis using magnetic resonance imaging. *MJAFI*. 2006; 62:299-300.
- [3] Bagdatoglu H, Ildan F, Doganay M, Goçer I, Cetinalp E, Karada Yi A. Lipomas of the corpus callosum: a report of four cases. *Turkish Neurosurgery*. 1994; 4: 34 - 37.
- [4] Jeffus K, David Bourne T, Beatriz Lopes S. Lipoma of the corpus callosum. *International society of neuropathology*, 2009.
- [5] Rahalkar AM, Rahalkar MD. Case Report: 2 cases of lipoma of corpus callosum (LoCC) associated with lipoma of choroid plexus (LoCP). *Ind J Radiol Imag*. 2006; 16:719-721.

SCHIZOPHRENIE ET MALADIE DE WEGENER: A PROPOS D'UN CAS

SCHIZOPHRENIA AND WEGENER'S DISEASE: CASE REPORT

I. FEKI^{1,3,*}, W. ABBES^{1,3}, R. SELLAMI^{1,3}, M. SNOUSSI^{2,3}, I. BAATI^{1,3}, Z. BAHLOUL^{2,3},
J. MASMOUDI^{1,3}

1 : Service de psychiatrie A, CHU Hedi Chaker, Sfax- Tunisie

2 : Service de médecine interne, CHU Hedi Chaker, Sfax- Tunisie

3 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

*E-mail de l'auteur correspondant : ines.feki@yahoo.fr

Résumé

La maladie de Wegener ou granulomatose avec polyangéite est caractérisée par ses manifestations cliniques ORL et pulmonaires. Notre observation était originale, puisqu'il existe peu d'écrits sur cette maladie systémique, surtout dans ses aspects psychiatriques. Il s'agit d'un patient âgé de 39 ans suivi pour la maladie de Wegener depuis 14 ans. La symptomatologie psychiatrique a été faite d'un syndrome de référence, un délire de persécution et mystique et des bizarreries comportementales. Une localisation cérébrale de sa vascularite a été éliminée par la normalité de l'IRM cérébrale. C'était ainsi une simple comorbidité. Le patient a été mis sous Olanzapine vu la bonne tolérance et l'amélioration clinique. Notre observation illustre que l'association entre les maladies de système et les pathologies psychiatriques peut être une simple comorbidité, mais l'équilibre thérapeutique de l'une est indispensable pour éviter la rechute de l'autre.

Mots clés : Schizophrénie ; Granulomatose ; Polyangéite ; Comorbidité

Abstract

Wegener's disease or granulomatosis with polyangiitis is characterized by its ear, nose, throat and pulmonary clinical manifestations. Our observation was original, since there is little written about this systemic disease, especially in the field of psychiatric disorders. This is a 39 year-old patient followed for Wegener's disease for 14 years. Psychiatric symptomatology was made by a reference syndrome, delusions of persecution and mystical with behavioral quirks. A cerebral vasculitis location has been removed after the normality of the brain MRI. It was a simple comorbidity between Wegener and schizophreni. The patient was put under Olanzapine seen the good tolerance and the clinical improvement. Our observation shows that the association between systemic diseases and psychiatric disorders may be a simple comorbidity, but the therapeutic balance of one is essential to prevent relapse of the other.

Keywords : Schizophrenia; Granulomatosis ; Polyangiitis; Comorbidity

ملخص

يتميز مرض فيجينر أو الورم الحبيبي مع التهاب الأوعية الدموية بظهور علامات سريرية بمستوى الأنف والحنجرة و الرئتين. كانت ملاحظتنا أصلية، لأن هناك عدد قليل من الكتابات العلمية على هذا المرض الجهازى، وخاصة في الجوانب النفسية. هذا هو المريض البالغ من العمر 39 عاما و يتابع لمرض فيجينر لمدة 14 عاما. تمثلت الأعراض النفسية في وجود متلازمة مرجعية متمثلة في حصول الهذيان الاضطهادي والتصوف و الغرابيات السلوكية. تم كشف الدماغ بواسطة التصوير بالرنين المغناطيسي و قد تم نفي حصول التهاب الأوعية الدموية. كان هذا التواجد للمرضين أمرا بسيطا و غير مرتبط في المبدأ. تم وضع المريض تحت مادة أولانزابين مع تقبل بدني جيد و تحسين سريري. وتوضح ملاحظتنا أن الارتباط بين الأمراض الجهازية والأمراض النفسية قد يكون اعتلالا مشتركا بسيطا، ولكن التوازن العلاجي لهذا المرض هو ضروري لتجنب حصول الانتكاس للمرض الآخر.

الكلمات المفاتيح: فصام الشخصية ; الورم الحبيبي ; التهاب الأوعية ; الاعتلال المشترك

INTRODUCTION

La granulomatose avec polyangéite (GPA) (anciennement maladie de Wegener) est une vascularite systémique nécrosante associant une inflammation de la paroi vasculaire et une granulomatose péri et extravasculaire associée typiquement à la présence dans le sérum d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA) de type c-ANCA. Sur le plan clinique, elle se caractérise dans sa forme complète par des signes oto-rhino-laryngologique (ORL), une atteinte pulmonaire et une atteinte rénale. D'autres manifestations cliniques de vascularite peuvent être présentes. Le questionnement se pose en ce qui concerne l'association entre cette connectivite et des signes psychiatriques. La littérature médicale n'est pas très abondante en ce domaine et on a beaucoup plus de mal à trouver des écrits récents sur cette maladie systémique, tout au moins dans le champ des troubles psychiatriques [1]. Dans ce contexte, nous rapportons le cas d'un patient qui a été suivi initialement en médecine interne pour une granulomatose de Wegener puis adressé en psychiatrie devant l'apparition des bizarreries comportementales avec un syndrome délirant. La discussion réside en ce qui concerne l'imputabilité de la vascularite dans la genèse du tableau psychiatrique. D'où l'intérêt d'actualiser les connaissances sur l'association entre cette maladie de système et les pathologies psychiatriques pour que les cliniciens puissent ajuster leurs conduites thérapeutiques afin d'améliorer le pronostic des deux pathologies. Notre objectif était de discuter, à travers cette observation et une revue de la littérature, la relation entre cette vascularité et les pathologies psychiatriques.

VIGNETTE CLINIQUE

Nous rapportons l'observation d'un patient âgé de 39 ans, ayant été suivi au service de médecine interne depuis 2002 (soit depuis l'âge de 25 ans) pour une GPA avec initialement sur le plan clinique une hémoptysie, une paralysie faciale périphérique gauche, des ulcérations muqueuses multiples (nez, palais osseux, face interne des joues et les deux pavillons de l'oreille), une hypertrophie gingivale, un purpura vasculaire des jambes et une surdité bilatérale; biologiquement, il avait un syndrome inflammatoire, une hypergammaglobulinémie, une anémie normochrome normocytaire, une hématurie microscopique objectivée à la HLM et un dosage

de c-ANCA positif; Il a eu une biopsie cutanée objectivant un granulome à cellules géantes sans nécrose caséuse, une fibroscopie bronchique avec biopsie a été en faveur d'une inflammation granulomateuse, le scanner thoracique a montré des foyers alvéolaires nécrosés avec des adénopathies médiastinales et la ponction biopsie rénale a été en faveur d'une hyalinose segmentaire et focale. Ce tableau a bien évolué sous corticothérapie à forte dose et le patient était en rémission clinique et biologique depuis 2003.

Le début de la symptomatologie psychiatrique remonte à 2006 (soit à l'âge de 29 ans), il présentait un délire de référence et un délire de persécution à mécanisme interprétatif avec adhérence totale au délire au point qu'il a déménagé de sa ville, il a modifié les données de sa carte d'identité, il a évité tout contact avec sa famille durant 4 ans entières, il a prétendu qu'il était victime d'un complot de tout bord, il suspectait tous les gens d'être des complices en train de l'espionner, il était persuadé que la garde nationale, la police et les autorités étaient en parfaite connaissance de son secret. Après la révolution tunisienne, il est retourné à sa ville mais il vivait dans une fosse à la montagne !!! Ses parents ont rapporté la notion de soliloque et de bizarrerie comportementale.

Par ailleurs, le patient exprimait un délire mystique à mécanisme intuitif avec adhérence totale à son délire: il était devenu barbu avec un engouement religieux, il a prétendu détenir une découverte d'un secret du coran, un don de dieu qu'il aurait diffusé au réseau informatique à l'époque du président déchu, il disait toujours qu'il est le prophète attendu.

Sous l'influence de ces idées délirantes de persécution, il a tenté d'allumer le feu dans un centre de police d'où il a été hospitalisé dans un service de psychiatrie sous le mode d'hospitalisation d'office pour perturbation de l'ordre public. Une localisation cérébrale de sa connectivite a été suspectée mais l'IRM cérébrale était sans anomalie. D'où on a conclu à une comorbidité simple mais rare entre la GPA (maladie de Wegener) et la schizophrénie. Le patient a été mis initialement sous neuroleptique classique (Halopéridol) pendant une semaine, mais devant l'apparition d'une bradycardie pharmacologique, on a arrêté l'Halopéridol et on a mis le patient sous Olanzapine à la dose de 15 mg /jour avec bonne tolérance du traitement. L'évolution clinique était favorable avec une mise à distance de

ses délires et une critique des troubles de comportement.

DISCUSSION

Devant cette présentation clinique, et en se référant aux données de la littérature, nous avons discuté les hypothèses suivantes :

1. Les troubles de la série psychiatrique sont imputables à la maladie systémique, via des médiateurs et des mécanismes neurophysiologiques: il peut s'agir d'une localisation cérébrale de la vascularite suite à un conflit immunitaire sur les vaisseaux cérébraux faisant manifester un syndrome psycho-organique secondaire [2,3]. Mais la normalité de l'IRM cérébrale plaide contre cette hypothèse.

2. Les manifestations psychiatriques sont dues à une réaction psychologique à la maladie systémique (la perception du sujet par lui-même), mais les réactions les plus fréquemment rapportées dans la littérature sont d'ordre névrotique (anxiété, dépression) et les symptômes de la série psychotique sont exceptionnels [4-6].

3. Les troubles psychiatriques sont secondaires à l'effet iatrogène des produits à visée thérapeutique particulièrement les corticoïdes («psychose cortisonique» ou «troubles psychotiques cortico-induits») [7,8]: ce qui est peu probable dans notre cas clinique étant donné que notre patient était en arrêt du traitement corticoïde avant le début de la symptomatologie psychiatrique.

4. Quelquefois, il peut s'agir d'une simple comorbidité chez un même sujet, et l'imputabilité du trouble psychiatrique à cette maladie systémique ne semble pas être bien fondée. La pathologie mentale évolue pour son propre compte indépendamment du cours évolutif de la vascularite. C'est l'hypothèse retenue pour notre observation. Cette morbidité psychiatrique peut être dans ce cas surajoutée ou concomitante mais indépendante.

L'atteinte du système nerveux central avec des manifestations neuropsychiatriques a été rapportée dans 7-10% des cas de GW [9,10].

Dans la littérature, seulement des cas sporadiques ont été rapportés sur les manifestations psychiatriques associées à la granulomatose de Wegener. Ce sont surtout des cas de dépression [4,6], d'épisode maniaque [5]. Néanmoins, les troubles de la série psychotique sont encore plus rares [6], et ils relèvent le plus souvent d'une comorbidité.

CONCLUSION

Les maladies auto-immunes constituent un des champs les plus fertiles pour la recherche sur les interactions psycho-neuro-immunologiques. Notre observation clinique est originale, puisqu'il existe peu d'écrits récents sur cette maladie systémique, tout au moins dans le champ des troubles psychiatriques. L'association entre les vascularites et les pathologies psychiatriques puisse avoir plusieurs mécanismes expliquant la genèse des manifestations psychiatriques. Toutefois, il s'agissait parfois d'une simple comorbidité entre ces deux pathologies, mais ceci implique toujours la nécessité d'une collaboration entre le psychiatre et le médecin interniste pour avoir une meilleure stabilisation clinique de chacune des deux pathologies. A noter le rôle de l'iatrogénie des corticoïdes dans l'émergence des manifestations psychotiques et, inversement, le rôle des facteurs psychologiques dans le déclenchement d'une maladie auto-immune et/ou la fluctuation de ses symptômes.

REFERENCES

- [1] Guillevin L, Mahr A. La maladie de Wegener. Encyclopédie Orphanet, Janvier 2004.
- [2] Guillevin L, Ramanoelina J, Mahr A. Central nervous system and systemic vasculitides. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158:907-13.
- [3] Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98:76-85.
- [4] Konaté A, Le Falher G, Crozat-Grosleron S, Rivière S, Le Quellec A. Incidence and presentation of the central neurological manifestations of Wegener's granulomatosis: a monocentric study of 14 cases. *Rev Med Interne* 2004;25(3):183-8.
- [5] Peeters L, Igodt P. Acute psychiatric symptomatology in Wegener's granulomatosis. *Tijdschr Psychiatr* 2006;48(4):325-9.
- [6] McKeith I G. Neuropsychiatric symptoms in the course of Wegener's granulomatosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48(7): 713-714.
- [7] Ismail K, Wessely S. Psychiatric complications of corticosteroid therapy. *Br J Hosp Med* 1995;53(10):495-9.
- [8] Lewis D, Smit R. Steroid induced psychiatric syndromes. A report of 14 cases and a review of the literature. *J Affective Disord* 1983; 5:319-22.
- [9] Holle JU, Gross WL. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:7-11.
- [10] Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:54-65.

METASTASES CHOROÏDIENNES REVELANT UN CANCER DU SEIN

CHOROIDAL METASTASES REVEALING BREAST CANCER

S. GARGOURI^{1, 2,*}, I. KAIBI^{1, 2}, I. ABID^{1, 2}, D. SALLAMI^{1, 2}, J. FEKI^{1, 2}

1: Service d'ophtalmologie, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie.

2: Faculté de Médecine, Université de Sfax- Tunisie.

*E-mail de l'auteur correspondant : gargourisalma@yahoo.fr

Résumé

Nous rapportons le cas d'une femme de 42 ans sans antécédents pathologiques notables qui nous a consulté pour une baisse progressive de l'acuité visuelle de l'œil droit. L'examen ophtalmologique et les explorations avaient conclu au diagnostic de métastase choroïdienne. Chez les patients porteurs d'un cancer du sein, l'apparition de troubles visuels doit faire évoquer la possibilité de métastases choroïdiennes. La chimiothérapie associée ou non à la radiothérapie oculaire est souvent efficace sur les troubles oculaires. Ce qui concourt à améliorer, en partie, la qualité de vie de ces patients.

Mots clés : Métastase choroïdienne ; Cancer du sein ; Chimiothérapie

Abstract

We report the case of a 42 years old woman with no past medical history consulted for a progressive decrease of visual acuity in the right eye. Ophthalmologic examination and investigations concluded to the diagnosis of choroidal metastasis. In patients with breast cancer, the occurrence of visual disorders should suggest the possibility of choroidal metastases. Chemotherapy with or without ocular radiation therapy is often effective against eye disorders. This treatment contributes to improve, in part, the quality of life of these patients.

Key words : Choroidal metastasis; Breast cancer chemotherapy

ملخص

نقدم تقريرا عن حالة امرأة تبلغ من العمر 42 سنة و ليست لها سوابق مرضية تذكر و التي استشارتنا لحصول انخفاض تدريجي لحدة البصر في عينها اليمنى. أبرز الفحص و الاستكشافات المتخصصة للعينين في تشخيص ورم خبيث منتشر من النوع المشيمي. في التحصل فإن المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي و الذين يحصل لديهم حدوث اضطرابات بصرية فهي توجي بإمكانية الانبثاث المشيمي.

يعتبر العلاج الكيميائي مع أو بدون العلاج الإشعاعي للعين غالبا ما يكون فعالا ضد اضطرابات العين. مما يساهم في تحسين، في جزء منه، ونوعية الحياة لهؤلاء المرضى.

الكلمات المفتاح: الانبثاث المشيمي ; سرطان الثدي ;العلاج الكيميائي

INTRODUCTION

Les métastases choroïdiennes sont rares. Leur diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. On rapporte le cas d'une métastase choroïdienne révélant un cancer du sein chez une patiente de 42 ans.

OBSERVATION

Patiente âgée de 42 ans sans antécédents pathologiques particuliers qui consulte pour une baisse rapidement progressive de l'acuité visuelle de l'œil droit.

L'examen ophtalmologique trouve :

- Au niveau de l'œil droit, la meilleure acuité visuelle corrigée est à 4/10 avec un segment antérieur **normal** et au fond d'œil présence d'une masse jaunâtre profonde sous rétinienne et mal limitée qui prend la moitié supérieure de la rétine
- Au niveau de l'œil gauche, une acuité visuelle à 10/10, un segment antérieur normal et au fond d'œil une masse supéromaculaire légèrement saillante, de coloration jaunâtre, profonde et mal limitée (Figure 1).

A l'angiographie rétinienne fluoresceinique, cette lésion est aux temps précoces hypofluorescente hétérogène avec diffusion progressive du colorant. Des pin-points sont présents sur toute la surface de la lésion (Figure 2).

L'OCT a montré le bombement choroïdien par la masse tumorale et un décollement séreux rétinien au niveau des deux yeux (Figure 3).

Le diagnostic de métastase choroïdienne est suspecté sur l'aspect ophtalmoscopique et angiographique caractéristiques.

L'examen général de la patiente a révélé la présence d'un nodule du sein gauche de 2cm, l'écho-mammographie a suspecté la malignité de la tumeur et la patiente a eu une biopsie mammaire qui a montré un carcinome mammaire. Le bilan d'extension a trouvé des métastases hépatiques et osseuses. La patiente a été adressée au service de carcinologie pour une chimiothérapie. Après les cures, une réévaluation clinique a retrouvé une amélioration de l'acuité visuelle à 8/10 avec un aspect cicatriciel des lésions choroïdiennes.

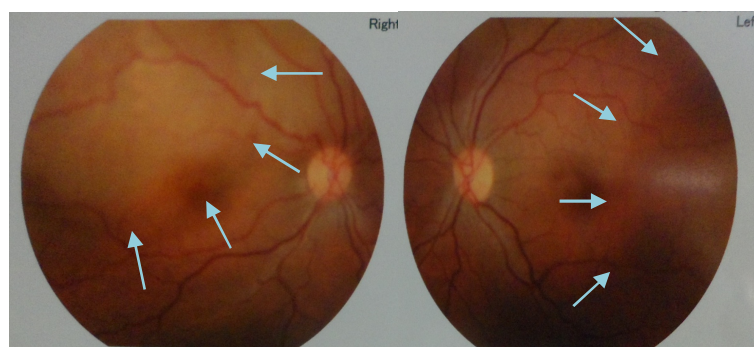


Figure 1: photographie du fond d'œil des 2 yeux montrant la masse sous rétinienne bilatérale prenant la partie supérieure de la rétine, jaunâtre légèrement saillante et profonde.

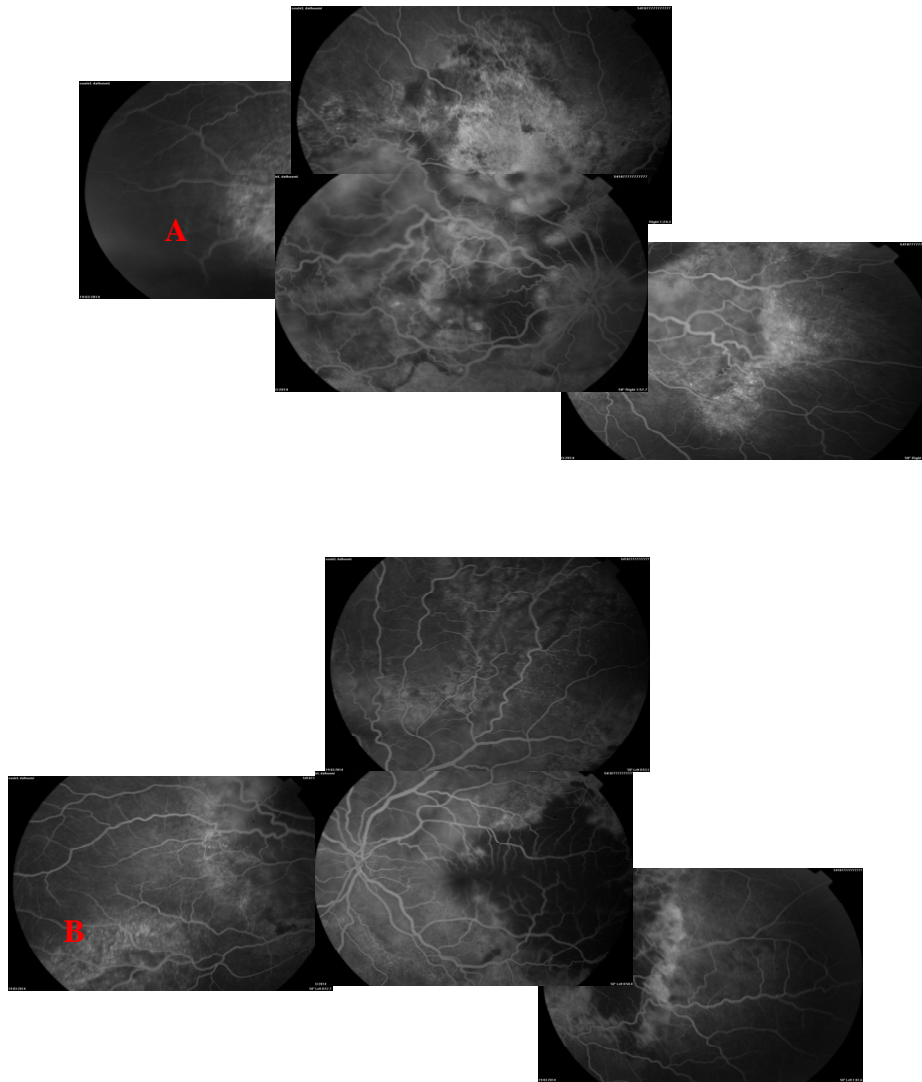


Figure 2: Angiographie à la fluoresceine de l'œil droit A et de l'OG B : hyperfluorescence hétérogène aux temps tardifs. Des pin-points sont présents la surface des lésions.

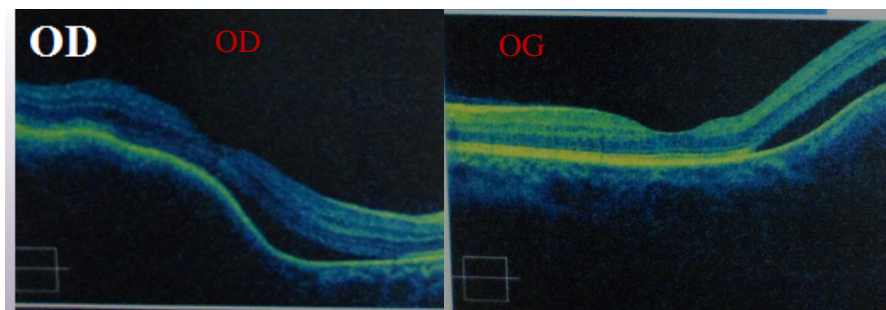


Figure 3: coupe OCT montrant le bombement de la choroïde par la masse tumorale et le décollement séreux rétinien au niveau des deux yeux.

DISCUSSION

Les métastases oculaires sont rares [1]. La choroïde représente dans l'œil le site métastatique le plus fréquent du fait de sa riche vascularisation. Dans l'étude de Shields et al [2], la localisation choroïdienne des métastases représente 88 % de l'ensemble des métastases oculaires. La plupart de ces métastases choroïdiennes surviennent dans les stades ultimes de la maladie tumorale et sont associées à d'autres métastases dans 70 à 100% des cas [3, 4, 5]. **Des métastases hépatiques et osseuses ont été retrouvées dans notre cas.**

Les tumeurs primitives le plus souvent à l'origine des métastases choroïdiennes sont le carcinome du sein chez la femme, **comme chez notre patiente**, et carcinome broncho-pulmonaire chez l'homme. L'inverse est plus rare mais reste possible [2, 3].

C'est une baisse de l'acuité visuelle qui a motivé notre patiente à consulter. Ceci est rare puisque les métastases choroïdiennes sont souvent asymptomatiques [6]. Plus rarement, elles se révèlent par des métamorphopsies, des phosphènes ou des douleurs oculaires. Une cécité unilatérale plus ou moins complète, secondaire à une localisation métastatique sur la macula, survient dans 12 % des cas. Un décollement total de la rétine est rarement rapporté [1, 2, 7].

Les métastases choroïdiennes se manifestent au fond d'œil par des lésions de couleur beige jaunâtre, non pigmentées, homogènes, en placard, légèrement surélevées, aux bords mal définis et de 9 millimètres de diamètre en moyenne [8, 9]. La dissémination hémotogène du cancer primitif, notamment par les artères ciliaires postérieures, explique la localisation préférentielle de ces métastases dans la partie postéro-supéro-latérale de la choroïde, partie hypervascularisée. Elles sont évoquées et peuvent être uniques ou multiples, uni- ou bilatérales sans latéralisation préférentielle [8].

En l'absence de foyer primitif, les métastases choroïdiennes ont pour principal diagnostic différentiel les mélanomes choroïdiens achromes de taille moyenne qui peuvent imiter l'aspect de métastases nodulaires uniques [1, 3].

L'angiographie rétinienne à la fluorescéine montre typiquement aux temps précoces une zone hypofluorescente, puis des pin points en nombre variable à partir desquels diffuse le colorant progressivement dans le décollement séreux du neuroépithélium. En cas de difficulté diagnostique, l'échographie oculaire en mode B conforte le diagnostic en montrant une masse en dôme

échogène sans excavation choroïdienne avec une surface parfois ondulée ou ombiliquée [9, 10]. L'OCT montre un décollement séreux sous tumoral.

Le diagnostic de métastases choroïdiennes repose habituellement sur un faisceau d'arguments cliniques et radiologiques. L'angiographie rétinienne, l'échographie et l'IRM oculaires visualisent des lésions rétinienne non spécifiques. La tomодensitométrie oculaire ne permet pas l'analyse de la choroïde et donc le dépistage de métastases choroïdiennes. En pratique, les biopsies rétinienne ne sont pas réalisées de part leur difficulté et le risque de déchirure rétinienne [11].

Les métastases choroïdiennes des carcinomes peuvent, dans certains cas, régresser ou se stabiliser sous l'effet d'une chimiothérapie [4, 9]. **Ceci a été le cas de notre patiente.** Toutefois, une radiothérapie externe peut être proposée si la tumeur progresse et l'acuité visuelle se détériore pour les métastases multiples, bilatérales, et aux bords mal définis. Une brachythérapie ou une téléthérapie aux protons sont indiqués dans les métastases uniques aux bords francs [12]. La dose d'irradiation préconisée est de 35 à 40 Gy et elle induit généralement une régression rapide de la tumeur, aboutissant à la formation d'une cicatrice plane en l'espace de 1 à 2 mois [13, 14]. Les chances de récupération partielle de la fonction visuelle, selon différentes estimations, varient de 40 à 60 % et les chances de conserver le globe oculaire sont de près de 100%.

Récemment, des injections intra vitréennes d'anti-VEGF en association à la chimiothérapie ont été essayées par plusieurs auteurs dans le traitement des métastases choroïdiennes [15, 16]. Les doses peuvent varier de 1,25 à 2,5 mg par injection à un rythme de 15 à 60 jours. La disparition des métastases est obtenue après un total de 2 à 14 injections.

CONCLUSION

Les métastases choroïdiennes chez une femme jeune doivent faire évoquer en premier lieu un cancer du sein. La chimiothérapie associée ou non à la radiothérapie oculaire est souvent efficace sur ces troubles oculaires invalidants. Ceci concourt à améliorer, en partie, la qualité de vie de ces patients. Les anti-VEGF constituent une thérapeutique d'avenir non encore codifiée.

REFERENCES

- [1] Assouline P, Bussiere A, Thiellet A, Humbert M, Oliviero G. Métastases choroidiennes des cancers broncho-pulmonaires. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 1153-6.
- [2] Shields CS, Shields JA, Gross N, Schwartz G, Lally S. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology* 1997 ; 104 : 1265-76.
- [3] Zografos L. Tumeurs intraoculaires. Paris: Masson, 2002
- [4] Battikh MH, Ben Yahia S, Ben Sayah MM, Maatallah A, Joobeur S, Rouatbi N, Khairallah M, El Kamel A. Métastases choroidiennes révélatrices d'un adénocarcinome bronchique et involuant sous chimiothérapie. *Rev. Pneumol. Clin.*, 2004, 60, 6-353-356.
- [5] Bachmeyer C, Frazier A, Meftah A, Cadranel J, Grateau G. Métastase oculaire inaugurale de cancer bronchique non à petites cellules : deux cas. *La revue de médecine interne* 27(2006) 865-868.
- [6] Zografos L, Chamero J, Bercher L, Uffer S. Les métastases de l'uvée et leur traitement. *Ophthalmologie* 1992; 6:13-19
- [7] Finger PT, Marin JP, Berson AM, Kedhar S, Mc Cormick SA. Choroidal metastasis from adenoid cystic carcinoma of the lung. *Am J Ophthalmol* 2003;135:239-41.
- [8] Shields JA, Shields CS, Singh AD. Metastatic neoplasms in the optic disc. *Arch Ophthalmol* 2000 ; 118 : 217-24.
- [9] Tazi N, Le Thi Huong D, Bodaghi B, Rixe O, Lehoang P, Piette JC. Métastase choroidienne révélatrice d'un adénocarcinome bronchique. *La revue de médecine interne* 2006 ; 27 : 699-701.
- [10] Khaldi L, Bachene A, Soyeux A, Bouillot-Goutorbe M. Métastases choroidiennes bilatérales révélatrices d'un cancer dissimulé : à propos d'un cas. *J Fr Ophthalmol* 2002 ;25 :1043-7
- [11] Abundo RE, Orenic CJ, Anderson SF, Townsend JC. Choroidal metastases resulting from carcinoma of the lung. *J Am Optom Assoc* 1997 ; 68 : 95-108.
- [12] Tsina EK, Lane AM, Zacks DN, Munzenrider JE, Collier JM, Gragoudas ES. Treatment of metastatic tumors of the choroids with proton beam irradiation. *Ophthalmology* 2005; 112:337-43.
- [13] Barry AS, Bacin F, Kodjikian L, Benbouzid F, Balmitgere T, Grange JD. Métastases choroidiennes de néoplasme bronchopulmonaire traitées par radiothérapie externe et cures de polychimiothérapie : étude de quatre cas cliniques. *Journal français d'ophtalmologie* 2012; 35: 122.e1-122.e8
- [14] Wiegel T, Bottke D, Kreusel KM, Schmidt S, Bornfeld N, Foerster MH, Hinkelbein W. External beam radiotherapy of choroidal metastases – final results of a prospective study of the German Cancer Society (ARO 95-08) Radiotherapy and Oncology 2002; 64: 13–18
- [15] Fenicia V, Abdolrahimzadeh S, Mannino G, Verrilli S, Balestrieri M, Recupero SM. Intravitreal bevacizumab in the successful management of choroidal metastases secondary to lung and breast cancer unresponsive to systemic therapy : A case series. *Eye (Lond)*. 2014 ;28:888-91.
- [16] Maturu VN, Singh N, Bansal P, Rai Mittal B, Gupta N, Behera D, et al. Combination of intravitreal bevacizumab and systemic therapy for choroidal metastases from lung cancer: report of two cases and a systematic review of literature. *Med Oncol*. 2014 ;31:901.

ASSOCIATION BETWEEN SARCOÏDOSIS AND CROHN'S COLITIS : A CHANCE OR A REAL LINK?

ASSOCIATION ENTRE UNE SARCOÏDOSE ET UNE MALADIE DE CROHN : LIEN FORTUIT OU ETIOPATHOGENIQUE

N. MAÀMOURI^{1,*}, S. GUELLOUZ¹, H. KCHIR¹, D. AISSAOUI¹, L. ROKBANI², N. BEN MAMI¹

1: Department of gastroenterology B – Hôpital la Rabta-Tunis

2: Department of internal medicine-Hopital Habib Thameur- Tunis

*E-mail de l'auteur correspondant : nadiamaamouri1939@yahoo.fr

Abstract

Sarcoïdosis and Crohn's disease are granulomatous, auto-immune diseases of unknown etiology. Although they share many similarities, their association is rare. We report here a case of a 42-year-old woman, with a history of pulmonary sarcoïdosis, who developed a Crohn's colitis three years later. We try to demonstrate that the association between crohn's colitis and sarcoïdosis is more than a coincidence.

Key words : Sarcoïdosis; Crohn's disease

Résumé

La sarcoïdose et la maladie de Crohn sont deux maladies granulomateuses, auto-immunes d'étiologie indéterminée. Bien qu'ayant plusieurs points de similitudes, leur association est rare. Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 42 ans, suivie pour sarcoïdose pulmonaire et qui a développé 3 ans plus tard une maladie de Crohn de localisation colique. A travers cette observation nous allons essayer de démontrer que cette association n'est pas fortuite

Mots clés : Sarcoïdose ; Maladie de Crohn

ملخص

الساركويد و مرض كرون هما اثنتان من الأمراض الحبيبية من نوع المناعة الذاتية و المرتبطة بمسببات غير محددة بالرغم من وجود عدة نقاط من التشابه، فإن تصاحبهم لدى مريض واحد يبدو شكلا نادرا. قمنا بدراسة حالة مريضة تبلغ من العمر 42 عاما، وقع تتبعها سريريا لمرض الساركويد الرئوي و الذي تطور بحصول مرض كرون متموقع بمستوى المعوي الغليظ أو القولون بعد 3 سنوات. من خلال هذه الملاحظة سوف نحاول أن نثبت أن هذا الرابط المرضي ليس مفاجئ أو اعتباطي.

الكلمات المفتاحية: الساركويد ; مرض كرون

INTRODUCTION

Sarcoïdosis and Crohn's disease (CD) are both granulomatous diseases of unknown etiology, but they rarely occur together in the same patient. We report here the case of a 42-year-old female patient with a well-documented sarcoïdosis and Crohn's colitis.

CASE REPORT

We report the case of a forty-two-year-old woman followed since February 2006 for systemic sarcoïdosis. The diagnosis of sarcoïdosis was suspected on the presence of cervical lymphadenopathy. The cervical nodes biopsies have found non-caseating granulomas. The angiotensin-converting enzyme (ACE) level was twice as high as the normal value. A chest computed tomography scan found bilateral hilar lymphadenopathy with some under pleural micronodules of the left lower lobe. Lung function testing was normal, but showed a diffusion capacity reduced to 60% of the normal value. Bronchoscopy showed a normal macroscopic aspect. Transbronchial needle biopsy showed non-necrotizing granulomas. The bronchoalveolar lavage contained 53,7 % lymphocytes with a CD4/CD8 ratio of 75. The patient was given steroids. She recovered rapidly and lymph nodes disappeared. The steroids were stopped in January 2009. In June 2009, the patient was admitted in our hospital because of the development of a bloody diarrhea with 10 to 15 stools per day and a diffuse abdominal pain. The physical examination found a diffused abdominal tenderness and a perineal fissure at 6 hours in a genu-pectoral position. In November 2008, the patient suffered from bloody diarrhea occurring 10 times a day and which stopped spontaneously within 2 months. Biological exams found mild microcytic hypochromic anaemia with iron deficiency. Colonoscopy revealed highly inflamed mucosa with aphthous lesions and ulcerations involving the whole colon mainly the ascending colon and the caecum. The ileum had a normal macroscopic aspect. The anatomopathologic study of the ulcerated areas biopsies revealed non-specific inflammatory tissue with no granulomas. A diagnosis of CD was made on the basis of endoscopic and histologic findings. No other localization of CD was found by upper endoscopy and by barium enema of the small intestine. No extra-intestinal manifestations of CD

were found. The patient was treated with sulphasalazine (6 g daily). Her symptoms resolved after the treatment. There has been no symptomatic organ involvement during the ensuing 64 months of follow-up.

DISCUSSION

Sarcoïdosis and CD are both granulomatous diseases of unknown etiology. Although considered to be distinct disease entities, over 30 reported cases show an "overlap" between inflammatory bowel disease (IBD) and sarcoïdosis [1]. Because of the rarity of this association, it is not established whether it occurs by chance or it is due to a common underlying immunologic disorder leading to different clinical pictures in response to common exogenous stimuli. Interestingly, family association is reported only for CD and sarcoïdosis [2,3], suggesting the possible involvement of transmissible agents, like mycobacteria, detected in tissue specimens in both conditions [4]. In fact, a polymerase chain reaction has been used to detect *mycobacterium* from the intestine tissue of patients with CD and from the lung of patients with sarcoïdosis, which suggests a common bacteriologic etiology. On the other hand, since both diseases have been described in siblings and in families, interest has been directed to the search for a genetic susceptibility [2,3,5]. Recent research has revealed that several mutations of the caspase-activating recruitment domain 15 (CARD15) gene on chromosome 16 are associated with CD, of which the most prevalent mutations are SNP8, SNP12 and SNP13 [6]. Due to the histological similarity between CD and sarcoïdosis, studies from Germany [7], the USA [8] and in ethnic Danish patients [9] have searched for an association between sarcoïdosis and CARD15 mutations with negative results and heterozygosity for such mutations apparently has no influence on the course of the disease. However, one study reported this abnormality in early onset but not in classical sarcoïdosis [10]. However, other genetic markers in sarcoïdosis and IBD have been reported. Although HLA B8 and DR3 are not genetic markers for CD, Gronhagen and al, reported a family association of sarcoïdosis and CD in which all members had a haplotype that includes B8 and DR3 [2]. Neither chronological sequence of appearance nor preferential anatomic location of CD in association with sarcoïdosis was apparent. In our patient, CD developed 3 years after the

diagnosis of sarcoïdosis.

The similarities of CD and sarcoïdosis are striking. In fact, they share many clinical and immunological features which suggest that they may be more closely related. In fact, in both of them, we can find erythema nodosum, uveitis and arthritis and the Kveim test may be positive in CD. On the other hand, it has been demonstrated that an expansion of T-cell subsets, similar to the one observed in LBA in case of sarcoïdosis, exists in the lung of patients with CD [3]. CD4 lymphocytes are also activated in the intestinal mucosa of patients with CD, suggesting a cell-mediated disease mechanism in the gut similar to that displayed by pulmonary sarcoïdosis. Moreover, there is an evidence of an increased mucosal permeability of the gastrointestinal and respiratory tracts in active and inactive CD [11]. Inversely, increased gut permeability in active pulmonary sarcoïdosis has also been described [12]. Nevertheless, some alterations have been observed supporting the hypothesis of immunoregulatory defects as a common initiating factor in both disorders: a) heightened activity of circulatory killer and natural killer lymphocytes b) excess of T helper lymphocytes in sites of disease activity in the intestinal mucosa and alveolar wall c) the presence of circulating immune complexes and autoantibodies [13]. Thus, distinguishing sarcoïdosis from CD can be difficult when sarcoïdosis is limited to the gastrointestinal tract. On the other hand, pulmonary manifestations in CD are well-known, and usually accompany or follow the intestinal symptomatology. These manifestations include lymphocytic alveolitis found in up to 54%, interstitial disease, pulmonary function abnormalities, granulomatous inflammation and if found, they are often linked to sulfalazine and m salamine [14,15]. However, the diagnosis of sarcoïdosis can be established once the extra-intestinal features become evident. Hence, increased CD4/CD8 ratios on bronchiolar lavage have been shown to be very specific for sarcoïdosis, often preceding granuloma formation [16]. Nevertheless, the specificity of serum ACE levels for sarcoïdosis is approximately 90%. In contrast, serum ACE levels in CD patients were normal or very low, especially during periods of active disease [17]. Findings of lymphocytic alveolitis with a CD4/CD8 ratio of 75 and ACE level to twice the upper normal value would have supported the diagnosis of sarcoïdosis in our patient. Moreover, the bilateral hilar lymph node

enlargement with some under pleural micronodules of the left lower lobe found in our patient are not typical of CD.

On the other hand, the involvement of the gastrointestinal tract by sarcoïdosis has also been reported and usually occurred in patients with disseminated sarcoïdosis. The stomach is most commonly involved. The localization of the disease in the colon is rarer [18]. In our patient, a diagnosis of Crohn's colitis was made on the basis of endoscopic and histologic findings and on the presence of a perineal fissure.

In summary, CD and sarcoïdosis occur together very rarely. They may share a common pathogenesis and even a genetic basis. The identification of the precise genetic predisposition and/or environmental factors that target the sequence of their involvement, awaits further studies.

REFERENCES

- [1] Storch I, Rosoff L, Katz S. Sarcoïdosis and inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 2001; 33 : 345.
- [2] Gr nhagen-Riska C, Fyhrquist F, Hortling L, Koskimies S. Familial occurrence of sarcoïdosis and Crohn's disease. *Lancet* 1983; 1 : 1287-8.
- [3] Bamberg P, Kaur U, Bhusnurmath SR, Dilawari JB. Familial idiopathic granulomatous: sarcoïdosis and Crohn's disease in two Indian families. *Thorax.* 1991; 46 : 919-21.
- [4] Moss MT, Sanderson JD, Tizard ML, Hermon-Taylor J, el-Zaatari FA, Markesich DC, et al. Polymerase chain reaction detection of *Mycobacterium paratuberculosis* and *Mycobacterium aviumsubsp silvaticum* in long term cultures from Crohn's disease and control tissues. *Gut* 1992; 33 : 1209-13.
- [5] Willoughby JM, Mitchell DN, Wilson JD. Sarcoïdosis and Crohn's disease in siblings. *Am Rev Respir Dis.* 1971; 104 : 249-54.
- [6] Lesage S, Zouali H, C zard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 845-57.
- [7] Sch rmann M, Valentonyte R, Hampe J, M ller-Quernheim J, Schwinger E, Schreiber S. CARD15 gene mutations in sarcoïdosis. *Eur Respir J* 2003; 22: 748-754
- [8] Martin TM, Doyle TM, Smith JR, Dinulescu D, Rust K, Rosenbaum JT. Uveitis in patients with sarcoïdosis is not associated with mutations in NOD2 (CARD15). *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 933-935.
- [9] Milman N, Nielsen OH, Hviid TV, Fenger K. CARD15 single nucleotide polymorphisms 8, 12 and 13 are not increased in ethnic Danes with sarcoïdosis. *Respiration.* 2007; 74 (1):76-9.
- [10] Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N, Nishikomori R, Nakata-Hizume M, Nagai S, et al. Early-onset sarcoïdosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor-kappa B activation: common genetic etiology with Blau syndrome. *Blood.* 2005; 105 :1195-7.

ASSOCIATION BETWEEN SARCOÏDOSIS AND CROHN'S COLITIS

- [11] Adenis A, Colombel JF, Lecouffe P, Wallaert B, Hecquet B, Marchandise X, Cortot A. Increased pulmonary and intestinal permeability in Crohn's disease. *Gut*1992 ; 33 :678-82.
- [12] Wallaert B, Colombel JF, Adenis A, Marchandise X, Hallgren R, Janin A, Tonnel AB. Increased intestinal permeability in active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*1992 ;145 :1440-5.
- [13] Rubinstein I, Baum GL. Association of ulcerative colitis and sarcoidosis? *Chest*1986 ;89 :618-9.
- [14] Shulimzon T, Rozenman J, Perelman M, Bardan E, Bendov I. Necrotizing granulomata in the lung preceding colonic involvement in 2 patients with Crohn's disease. *Respiration*. 2007; 74 (6) :698-702.
- [15] Fireman Z, Osipov A, Kivity S, Kopelman Y, Sternberg A, Lazarov E, et al. The use of induced sputum in the assessment of pulmonary involvement in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2000 ; 95 :730-4.
- [16] Winterbauer RH, Lammert J, Selland M, Wu R, Corley D, Springmeyer SC. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest*1993 ; 104 (2):352-61
- [17] Studdy P, Bird R, James DG. Serum angiotensin-converting enzyme (SACE) in sarcoidosis and other granulomatous disorders. *Lancet* 1978 ; 2 :1331-4
- [18] Sprague R, Harper P, McClain S, Trainer T, Beeken W. Disseminated gastrointestinal sarcoidosis. Case report and review of the literature. *Gastroenterology*1984 ; 87 : 421-5

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Le Journal de l'information Médicale de Sfax publie en français, en arabe et en anglais des articles originaux, cas cliniques, lettres à la rédaction, mises au point et revues générales, revues de presse médicale, qui n'ont pas fait l'objet d'une publication antérieure. Les éditoriaux sont demandés à un auteur par la rédaction.

ENVOI DES TEXTES

Les textes/manuscrits sont adressés à la rédaction sous forme d'un fichier informatique à l'adresse mail: jimsfaxfms@gmail.com

PRESENTATION DU MANUSCRIT

Le manuscrit doit être dactylographié avec une police « Times new roman » N°12, double interligne avec une marge de 2,5 cm. Les pages doivent être numérotées.

Le manuscrit comporte dans l'ordre:

1/ La page de titre et des résumés (annexe 1):

1-1- Titre

- Titre complet de l'article, en évitant les titres longs et les sous-titres. Le titre ne doit pas permettre d'identifier l'institution à l'origine du travail.

-Titre court de l'article destiné à l'en-tête de l'article.

-Traduction anglaise du titre

1-2- Auteurs

- L'initiale du prénom suivie d'un point puis du nom des auteurs en majuscules dans l'ordre dans lequel ils doivent apparaître.

- Adresses et références des institutions de chacun des auteurs.

- Le nom et l'e-mail de l'auteur correspondant.

1-3- Résumé

Le résumé, en arabe, français et anglais, comprend une introduction précisant l'objectif du travail, une description sommaire de la méthodologie, les principaux résultats et leurs significations, un commentaire répondant

clairement aux questions posées et une Conclusion. Il ne doit pas dépasser 1000 caractères espaces compris.

1-4- Mots clés

Les mots clés en arabe, français et anglais, doivent être au nombre de 2-4 et séparés par un point-virgule.

2/ Le texte proprement dit :

Il est rédigé dans un style clair, sans abréviations si possible, sauf s'il s'agit d'une unité de mesure internationale. Ailleurs, le terme en entier doit précéder l'abréviation entre parenthèses lors de sa première apparition dans le texte.

- L'article original apporte des informations obtenues à partir d'une étude clinique ou de laboratoire. Il comporte dans l'ordre : introduction, patients (ou matériel) et méthodes, résultats, discussion et conclusion.

- Le cas clinique permet de publier une ou plusieurs observations originales, à valeur didactique. Il comporte une introduction, l'observation réduite aux faits significatifs, un commentaire, une conclusion.

3/ Les références :

Les références doivent correspondre à des textes publiés.

- Elles sont numérotées par ordre d'apparition dans le texte et doivent toutes y être représentées par leurs numéros entre crochets. Toutes les références citées dans le texte doivent figurer dans la liste des références et vice versa.

- Le nom des auteurs des articles ou des chapitres de livre seront mis selon les normes internationales de Vancouver : tous les auteurs si leur nombre est inférieur ou égal à 6 ; les six premiers noms et al. si le nombre d'auteurs est supérieur à 6.

- Référence d'un article d'une revue :

Nom(s) et initiales (s) du (des) prénom (s) de l'(des) auteur (s), titre complet de l'article en langue originale, abréviation du titre de la revue conforme à celle de l'Index Medicus.

RECOMMENDATION FOR AUTHORS

The Journal of medical information of Sfax publishes in french, Arabic and English of the original articles, clinical cases, letters to the editor, updates and General, reviews of medical press, journals that haven't been a previous publication. Editorials are requested for an author by writing.

THE TEXT

Texts / manuscripts are sent to the editorial staff in the form of a computer file at the e-mail address :

jimsfaxfms@gmail.com

PRESENTATION OF THE MANUSCRIPT

The manuscript should be typed with font "Times new roman" N ° 12, double spaced with a margin of 2.5 cm. The pages must be numbered.

The manuscript includes in the order :

1 / the title page and summaries(Appendix 1) :

1 - 1 title

-Title of the article, avoiding long titles and subtitles. The title should not identify the institution responsible for the work.

-Short title section for the header of the article.

-English translation of the title

1 - 2 authors

- The initial of the first name followed by a point and the name of the authors in uppercase in the order in which they should appear.

-Addresses and references of the institutions of each of the authors.

-The name and e-mail of the corresponding author.

1 - 3 - summary

The summary in Arabic, french and English, includes an introduction stating the objective of the work, a brief description of the methodology, key results and their meanings, a comment clearly answering the questions,

and a Conclusion. Should not exceed 1000 characters including spaces.

1 - 4 - keywords

Key words in Arabic, french and English, must be between the number of 2 and 4 and separated by a semicolon.

2 / The text itself :

It is written in a clear style, without abbreviations if possible, unless it is an international measurement unit. Elsewhere, the term must precede the abbreviation in brackets in his first appearance in the text.

-The original article provides information obtained from a clinical or laboratory. It features in the order: introduction, patients (or hardware) and methods, results, discussion and conclusion.

-Clinical case allows to publish one or more original observations, to didactic value. It contains an introduction, the observation reduced to the significant facts, a comment, a conclusion.

3 / References:

References should correspond to published texts.

-They are numbered in order of appearance in the text and should all be represented by their numbers. All references cited in the text should be included in the reference list and vice versa.

-The name of the authors of the articles or book chapters will be set according to international standards of Vancouver: all authors if their number is less than or equal to 6; the six first names et al. If the number of authors is greater than 6.

-An article from a journal reference:

Name (s) and initial (s) of the (s) first name (s) of l'(de) author (s), full title of the article in original language, short for the journal title in line with that of the Index Medicus. year of publication; volume: first page - last page.

Example: Zomer TP, Erasmus V, Looman CW, VAN Beeck EF, Tjon-A-Tsien A,

Richardus JH, et al. Improving hand hygiene compliance in child daycare centers: a randomized controlled trial. Foul Epidemiol. 2016; 144: 2552-60.

-Reference to a book chapter :

Name (s) and initial (s) of the names of the authors of the chapter, the chapter title. In: author (s), title of the book, in original language, place of publication, Publisher, year of publication first and last pages example: Reding R, Gosseye S and Dahan K. polyps and polyposes of rectum in children. In: Reding R, editors. Of the child and the adolescent anorectal pathology. Paris: Lavoisier Medical Sciences; 2005 pp. 53 - 60.

TABLES :

Each table must be submitted on a separate sheet at the end of the manuscript and includes at the top a call number (roman numerals), according to the order of appearance in the text, and the title.

The abbreviations are explained at the bottom of the tables.

The heads of columns are succinct and mention the units used.

FIGURES :

figures should be of excellent quality and have a call number at the bottom (Arabic numerals), and the title. The authors provide the digital original or scanned images. Photographed patients should not be identifiable. Manuscripts that will not comply with these instructions will be returned to the author before even their submission to the reading Committee.

Annexe 1/ Annex 1

Titre en français : maximum 14 mots

P. NOM_a^{1,3,*}, P. NOM_b^{2,3}, P. NOM_c^{1,3}

1 : service x. Hôpital HH, Ville-Pays

2 : service y. Hôpital hh, Ville-Pays

3 : Faculté de médecine ou autre, Université de Ville-Pays

*E-mail de l'auteur correspondant :

Résumé : ne pas dépasser 1000 caractères (espaces compris)

Mots clés : 2 à 4

Title in English: maximum 14 words

S. NAME_a^{1,3,*}, S. NAME_b^{2,3}, S. NAME_c^{1,3}

1 : Department x. Hospital HH, City-Country

2 : Department y. Hospital hh, City-Country

3 : Faculty of medicine Or other, University of City-Country,

*Email of corresponding author:

Abstract: do not exceed 1000 characters (including spaces)

Key words: 2 for 4

ملخص لا يتجاوز 1000 حرفا (بما في ذلك المسافات)

الكلمات المفتاحية: 2 إلى 4