



Faculté de Médecine de Sfax



Journal de l'Information Médicale de Sfax

J

I

M

SFAX

Sommaire

Mises au Point	1 – 21
Articles Originaux.....	22 – 33
Cas Cliniques.....	34 – 50
Formation Médicale Continue.....	51– 70

N° 13/14
JUN 07 / DEC 07

e-mail : jim_sfax_fms@yahoo.fr

Site Web : www.fmsf.rnu.tn

Directeur de publication
J. GARGOURI

Rédacteur en chef
J. GARGOURI

Comité de Rédaction
M. ABID
I. FRIKHA
A.GHORBEL
R. MZALI

Attachée de rédaction
A. FEKI

**Le Journal de l'Information
Médicale de 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 de l'auteur pour leur libre publication.

JUIN 07/DEC 07

**Le Journal de l'Information
Médicale de Sfax**

**J. I. M.
Sfax**

est un journal interne de
la Faculté de Médecine de Sfax

Renseignements

**Tél. : 216 4 240 213
Fax : 216 4 246 217**

- MISES AU POINT

* **Stress : dépression et immunité anti-tumorale**

J. MASMOUDI *et al.* 1

* **Trouble bipolaire et trouble des conduites alimentaires : Quels liens ?**

O. AMAMI *et al.* 6

* **Bipolarité et grossesse : Quels thymoregulateurs?**

L. ARIBI *et al.* 13

* **Comment annoncer les mauvaises nouvelles ?**

J. BRAHAM *et al.* 18

- ARTICLES ORIGINAUX

* **Le traitement laparoscopique des ulcères duodénaux perforés : A propos de 84 cas**

A. GUIRAT *et al.* 22

* **Respiratory function evolution in a duration of four years in patients with diabetes mellitus**

K. MASMOUDI *et al.* 27

* **Le Glaucome aigu primitif par fermeture de l'angle : Aspects évolutifs et thérapeutiques (A propos de 60 patients)**

D.SELLAMI *et al.* 30

- CAS CLINIQUES

* **Syndrome de turcot : un cas de médulloblastome associé à une tumeur colorectale**

A. GUIRAT *et al.* 34

* **Antiphospholipid syndrome a rare aetiology of myocardial infarction in young adults**

L. ABID *et al.* 38

* **Afibrinogenemia and gangrene: A case report**

E. GOUIDER *et al.* 44

* **Cascade auto-immune A propos d'une observation**

M. FOURATI *et al.* 46

**-FORMATION MEDICALE
CONTINUE**

* **Les accidents transfusionnels**

J. GARGOURI 51

* **Vers une nouvelle classification Des syndromes myeloprolifératifs ?**

J.F. SCHVED 58

* **Hémaphérese thérapeutique**

N. Coudurier 62

e-mail : jim_sfax_fms@yahoo.fr

Site Web : www.fmsf.rnu.tn

STRESS : DEPRESSION ET IMMUNITE ANTI-TUMORALE

J. MASMOUDI, I. MAALEJ, D. KALLEL, J. BRAHEM, A. JAOUA.

SERVICE DE PSYCHIATRIE « A », CHU HEDI CHAKER, SFAX

Résumé

- La psychoneuroimmunologie, concept assez récent, a permis d'étudier un probable lien entre les facteurs immunologiques et les facteurs psychiatriques en oncologie.
- En effet, le stress chronique et la dépression, détériorent la réponse immunitaire et contribue ainsi au développement et à la progression de cancer.
- L'hyperstimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, la sollicitation du système sympathique et bien d'autres facteurs, ont été incriminés dans plusieurs expérimentations animales et études humaines comme étant le lien entre stress et dépression d'une part, et paramètres immunologiques d'autre part.
- Paramètres aussi bien :
 - ❖ Cellulaires, comme une élévation du taux de neutrophile, une diminution de la prolifération lymphocytaires et diminution de l'activité cytotoxique des NK
 - ❖ Que humoraux comme une élévation du taux de IL1 IL6, TNF α .
- Une relation bidirectionnelle entre facteur psychiatrique et facteur immunitaire offre une nouvelle opportunité thérapeutique ; la psychothérapie de groupe, l'hypno thérapie ont montré un effet bénéfique sur les paramètres d'immunité anti-tumorale et ainsi la progression de cancer.

Mots clés : cancer, dépression, immunité, stress.

Summary

- The psychoneuroimmunology, a new concept, allow studying the link between immune and psychiatric factors on oncology.
- In fact, the chronic stress and depression damage the immune reaction and contribute on the development and progression of cancer.
- The persistent activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is found in many animal and human studies and could explain the link between immune and psychiatric factors.
- Cellular and humoral factors are both implicated; cellular factors as the increased cytotoxic NK activity, the increased proliferative responses of lymphocytes; and humorals factors as increased production of cytokines: IL1, IL6, and TNF α .

A reciprocal relationship between immune and psychiatric factors offer a new therapeutic opportunity; group psychotherapy, hypnotherapy; might improve the immune system; and so that on cancer progression.

Key words: cancer, depression, immunity, stress.

Introduction

Le diagnostic de cancer est équivalent d'une déclaration de mort, de souffrance, d'infirmité et de thérapeutiques invalidantes, souvent mal tolérées. L'intégrité de la vie physique mais aussi psychique des malades est d'emblée atteinte avec beaucoup de stress d'anxiété et de dépression. Des vrais troubles psychiatriques peuvent apparaître.

Le retentissement de ces affections psychiatriques a été doublement étudié dans l'histoire de la maladie tumorale : la genèse du cancer d'une part, et sa progression d'autre part.

Ainsi, plusieurs auteurs se sont intéressés à l'étude d'un profil psychologique de personnes

prédisposées au développement de cancer (incapacité à exprimer ces émotions, la suppression d'émotion négative, l'évitement, le retrait social, le pessimisme...), et ont établis une corrélation positive entre l'incidence des tumeurs et ces caractéristiques psychologiques

D'autre part, plusieurs études ont établi une corrélation négative entre la dépression, pathologie psychiatrique fréquente plus particulièrement dans le cadre de pathologie néoplasique, et le bon pronostic de maladie tumorale.

Mais malgré ces résultats il n'y a pas de certitude établis. Ceci est probablement du à la rareté d'implication de relation entre facteurs biomédicales et psychologiques. L'immunité

Anti-tumorale a fait la preuve d'être un bon trait d'union qui pourrait expliquer, en partie, l'interaction entre cancer et psychisme.

I- Le concept de la psychoneuroimmunologie

Le système immunitaire, le système nerveux central et le système endocrinien sont des réseaux corporels à énorme diversité cellulaire et moléculaire.

Pendant les 2 dernières décennies l'interaction entre ces systèmes a fait l'objet de plusieurs études.

Les neurotransmetteurs (la sérotonine, la dopamine, l'acétylcholine), les neuropeptides (la substance P, le VIP, le CRF), les neurohormones (la GH, l'ACTH, la prolactine) et les hormones (les corticoïdes) affectent le système immunitaire in vivo et in vitro ; des récepteurs à ces molécules sont présentes au niveau des lymphocytes et macrophages. Inversement, des récepteurs aux différentes cytokines sont présents à différents niveaux cérébraux. Ceci suggère que le cerveau a un rôle immunoregulateur et le système immunitaire un rôle sensoriel [1].

Les états de stress et dépression s'associent à des taux élevés d'adrénaline et de cortisol qui sont inversement proportionnels à la fonction immunitaire. En effet, l'axe hypothalamo-hypophysaire et le système sympathique se trouvent fortement stimulés par des signaux neurosensoriels lesquels parviennent aux noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus et au centre adrénérique du cerveau. Une sécrétion accrue de CRF, ADH et par la suite d'ACTH, endorphine et finalement de corticoïde est mise en évidence.

D'autre part, le système sympathique est stimulé directement via le centre adrénérique avec potentialisation de son action par la CRF [2].

Chez des animaux porteurs de maladie tumorale, l'élévation du taux de cortisol secondairement à un état de stress est accompagnée d'une croissance tumorale rapide [3]. Dans le même ordre d'idées, il a été démontré que chez des femmes atteintes de cancer du sein métastasé la perturbation du rythme circadien du cortisol prédit une survie réduite [2].

Mais le résultat des différentes études animales concernant les modifications des paramètres immunologiques secondaires aux stress au cours d'une pathologie tumorale, ne sont pas tous concordantes, et parfois contradictoires. Ceci informe sur la complexité des interactions entre le comportement, le cerveau, le système immunitaire et le stress.

En effet, le patrimoine génétique, la nature de l'agent stressant et le type de réponse immunitaire générée sont tous des facteurs qui interagissent et qui déterminent la direction qu'impose le stress à l'évolution de la maladie cancéreuse [4]. Aussi faut-il savoir que le cancer est un groupe de maladies avec une multitude de causes et de complications secondaires. La participation immunologique varie en fonction des cancers ; ceux induits par les carcinogènes chimiques peuvent être moins affectés par les facteurs comportementaux, psychologiques et immunologiques, que ceux associés aux facteurs viraux comme l'EBV et le rétrovirus.... [5].

II-L'effet du stress sur l'immunité anti tumorale

Le stress, est un état qui accompagne fréquemment les patients cancéreux le long de leur maladie. Ses implications dépassent le simple inconfort psychologique entraînant fréquemment des troubles de l'adaptation voire contribuant à la décompensation de pathologies psychiatriques, et pouvant en plus, interagir avec la maladie tumorale en affectant l'immunité anti tumorale et par conséquent le parcours évolutif de la maladie et son pronostic.

Ben Eliayhu, dans son expérimentation sur des rats porteurs de pathologie tumorale, a étudié l'effet de l'altération de l'activité des cellules NK secondaire à un élément stressant (la nage épuisante), sur la susceptibilité de développement de métastase. Il a prouvé que le stress infligé à ces rats, stimule le développement de métastases, et augmente le taux de mortalité. Cette suppression de l'activité des cellules NK a duré parallèlement au développement des métastases. Il a déduit, que sous stress, l'altération de l'activité des NK est le médiateur principal de développement de métastases.

Le stress d'isolation a été aussi expérimenté chez des rats en assimilation au stress d'isolement et de retrait que subissent certains patients cancéreux. Là aussi, la baisse de l'activité des cellules NK et la diminution du taux de macrophages secondaire au stress, ont été corrélées à l'activation des différentes étapes métastatiques ainsi qu'à la mauvaise réponse à la chimiothérapie [6].

L'immunité anti tumorale est affectée aux deux niveaux, cellulaire et moléculaire : [1]

❖ A l'échelle cellulaire:

Il existe une diminution du taux totale de lymphocytes (B-T) circulant, avec une augmentation du ratio CD4/CD8, une diminution de la réponse proliférative aux agents mitogènes,

une réduction de l'activité cytotoxique des cellules NK ainsi que de l'activité des monocytes.

❖ A l'échelle moléculaire :

Il existe une augmentation du taux des compléments C3, C4, une élévation des anticorps spécifiques anti HPV1 et anti EBV, mais surtout une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire et le système sympathique avec des taux élevés d'adrénaline et de cortisol.

Plusieurs hypothèses ont devancées pour expliquer l'effet du stress sur l'histoire de la maladie cancéreuse via l'immunité anti tumorale.

Les hypothèses les plus citées rejoignent l'effet immunosuppresseur des hormones de stress (cortisol, adrénaline) ; ces dernières sont connues pour leur action suppressive sur la sécrétion de l'IL12 et TNF α par les cellules présentatrices de l'antigène qui ont pour rôle de stimuler le développement des TH1 et d'orienter vers la réponse immunitaire cellulaire via l'activité cytotoxique des lymphocytes, des cellules NK et des macrophages [7].

Le stress diminue aussi l'expression des récepteurs de l'IL2 au niveau des lymphocytes T. L'IL10, par contre, se trouve à des taux élevés et stimule le développement des TH2. Le stress, donc, privilégie la réponse immunitaire humorale au dépend de la réponse cellulaire plus impliquée dans l'immunité anti tumorale [7].

La mélatonine, une autre hormone de l'axe hypothalamo- hypophysaire, a fait l'objet d'études dans ce domaine. Le stress chronique, en effet, perturbe le rythme circadien de cette hormone et peut avoir des implications dans la pathogénie de maladie tumorale.

Plusieurs travaux épidémiologiques montrent que l'incidence de cancer est accrue chez les sujets à haut risque de dérèglement du rythme de sécrétion de la mélatonine. L'interaction entre mélatonine et pathogénie cancéreuse ferait intervenir l'immunité anti tumorale ; l'hypothèse étant que la mélatonine active la sécrétion de cytokines comme l'IL2, l'IL6, le TNF δ , le TNF α , stimule les cellules NK provoquant un effet proapoptotique direct sur les cellules cancéreuses et un autre effet anti oxydatif [8].

III- L'effet de la dépression sur l'immunité anti tumorale

La dépression est responsable de dégât sur le système immunitaire encore plus large que ceux que cause l'état de stress. Les études ont montré une moindre prolifération lymphocytaire sous

mitogènes, un taux plus bas des cellules NK et un rapport TH4+/TH8+ plus élevé.

La sévérité de la dépression et sa mauvaise prise en charge a été aussi corrélée au degré de détérioration de ces paramètres immunitaires [1].

Une étude sur 156 patientes souffrant d'un cancer digestif récemment diagnostiqué, s'est intéressée au dépistage d'épisode dépressif majeur pour chaque patient (DSM IV), à l'évaluation de la qualité de vie. Tous ces patients ont bénéficié d'une prise sanguine pour contage des lymphocytes T (avec évaluation des différents pourcentages de CD 3, CD4, CD8) et pour déterminer le taux des cellules NK. Une corrélation négative a été trouvée entre la dépression et le taux de lymphocytes et monocytes avec une baisse du pourcentage des CD3, CD4, CD8 et une diminution du taux des cellules NK. La variation de ces paramètres de l'immunité se trouve proportionnelle à la gravité de la symptomatologie dépressive. Il a été aussi trouvé, une corrélation positive entre une meilleure qualité de vie et le taux élevé des cellules NK [9] ; Une autre étude concernant des femmes atteintes d'un cancer du sein avancé a montré que le décès du mari affecte le cours évolutif de leur cancer. L'hypothèse explicative a été une diminution significative de la prolifération lymphocytaire sous mitogène notée par rapport aux chiffres antérieurs au décès, et surtout au cours des 2 premiers mois du deuil [9].

Dans une autre étude, les femmes en deuil ont présenté une réduction du taux des cellules NK et une élévation du taux de cortisol [10].

Une étude prospective sur 4 mois chez des femmes atteintes de cancer du sein a montré que les patientes présentant des symptômes de dépression chronique et un mauvais soutien social ont été celles qui présentent un moindre taux de NK par rapport aux autres [11].

Ces cellules étant responsables de l'attaque de cellules transformées ou mortes même en l'absence de tout antigène. Elles sont ainsi responsables de la surveillance de la genèse et la progression de cancer. La baisse du taux des NK expliquerait ainsi le taux significativement plus élevé de métastases chez ces patientes déprimées.

Il a été également trouvé, dans cette même étude, que la dépression a été corrélée avec une moins bonne réponse thérapeutique chez les femmes cancéreuses.

D'autres chercheurs, ont publié une relation entre la présence d'une dépression majeure chez des patients cancéreux et une réduction de l'expression de la classe I et II du CMH ; en effet, la plupart des

organes envahis par le cancer présentent une concentration élevée de TNF α . Ce dernier inhibe l'activité de la tyrosine phosphate, et en retour diminue l'expression du CMH classe I à la surface cellulaire. Ceci permet aux cellules malignes d'échapper à la surveillance. La dépression vient majorer cette progression tumorale en inhibant l'expression de la classe I et II du CMH.

Une nouvelle piste d'études s'intéresse au théorie génétique et stipule le probable effet de la dépression sur l'instabilité génomique et les mutations somatiques pouvant jouer un rôle carcinogène. L'immunité anti tumorale s'est nouvellement retrouvée comme un facteur de lien convainquant. Ainsi, une étude concernant 30 sujets avec un diagnostic de dépression majeure a montré que le taux de 8-OH-d-G (8-hydroxydeoxyguanosine) est significativement plus élevé chez les patients déprimés tout en respectant autres facteurs de risque de cancer. Le taux élevé de 8-OH-Dg serait secondaire à une hypersécrétion de IL1, IL6 et TNF α engendrée par la dépression : La 8-OH-dG étant un marqueur d'initiation, de promotion et de progression des cancers dans de le cadre d'une atteinte oxydative de l'ADN. L'immunité est donc le biais d'action de la dépression sur le taux de 8-OH-Dg et la carcinogenèse [12].

IV- Prise en charge psychiatrique et interaction avec l'immunité anti-tumorale

La psychoneuroimmunologie est concernée par les mécanismes d'interaction multidimensionnels neuroendocrine, immunitaire d'une part et les facteurs psychosociaux et leur effet sur des maladies immunologiquement modulables d'autre part.

Sur la base d'un effet réciproque, l'amélioration de la symptomatologie psychiatrique peut améliorer la fonction immunitaire et ainsi le pronostic de la maladie cancéreuse, une piste thérapeutique supplémentaire, sinon nécessaire s'ouvre avec plusieurs études de confirmation de résultats.

La réduction de l'effet du stress psychologique à travers le support social, et les interventions psychologiques a démontré une amélioration de la durée de survie et une diminution du taux de métastases chez ces patients.

L'effet de ces facteurs psychosociaux sur les lymphocytes T CD4+ et les cellules NK d'une part et le pronostic du cancer d'autre part corrobore l'hypothèse de l'interaction entre ces différents facteurs. L'hypnose, la relaxation et le

conditionnement classique ainsi que les thérapies cognitives ont été essayés.

Parmi les récentes études pratiquées stipulant la possible intervention de mécanismes psycho-immunologiques dans la survie de patients atteints de mélanome malin en rémission complète, a été celle de FAWZI et al : Après 6mois de psychothérapie de groupe, le taux des cellules NK ainsi que leur activité cytotoxique, le taux de larges lymphocytes granulaires a été plus élevées dans le groupe de patient recevant la psychothérapie par rapport au groupe. Après 5 ans d'évolution le taux des survivants a été significativement plus grand dans ce même groupe [13].

Les essais prospectifs randomisés de SPIEGEL dans les années 80, sur des patientes atteintes de cancer du sein métastasé, consistaient en le suivie de l'évolution de 2 groupes de patientes l'un sous traitement carcinologique de routine et l'autre recevant en plus une psychothérapie de groupe hebdomadaire ainsi que des séances d'auto-hypnose. Une durée de vie significativement plus importante a concerné le groupe de patientes recevant le traitement psychiatrique (36.6 mois versus 18.9 mois) [14].

VAN DER POMPE, de son côté, a mesuré des paramètres immunologiques chez des patientes atteintes de cancer du sein à différents stades évolutifs, avant et après une psychothérapie de groupe : il a aussi trouvé que la réponse proliférative au mitogène, le taux des cellules NK et le taux de cortisol ont été moins perturbés [15].

Dans une autre étude, la relation ente l'évolution tumorale et le rôle de dépression et le système immunitaire a été évaluée chez des femmes ayant subit une chirurgie pour cancer du sein. Ainsi, les 50 patientes qui ont bénéficié d'une psychothérapie individuelle et d'un traitement pharmacologique antidépresseur ont présenté une élévation significativement plus lente de la tumeur et une nette amélioration de la symptomatologie dépressive corrélé à une normalisation des paramètres de l'immunité par rapport à celles qui n'ont pas bénéficié d'une telle prise en charge psychiatrique [16].

Conclusion

Il apparaît clairement que le rôle du psychisme dans l'histoire de la maladie tumorale est important que ce soit dans la genèse du processus tumorale ou dans le pronostic de la maladie. L'immunité anti tumorale une piste intéressante pouvant expliquer l'interaction de ces divers facteurs psychiques et

carcinologiques d'autant plus que divers moyens de psychothérapie et de pharmacothérapie antidépressive ont fait la preuve d'un meilleur pronostic de la maladie tumorale.

Bien évidemment comme le précise Spigel, de telle suggestion thérapeutique ne prétendent en aucun cas se substituer aux traitements de référence (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie..).

Références

- 1- Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet* 1995; 345: 99-103.
- 2-Wilder RL. Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *Annu Rev Immunol.* 1995; 13:307-38
- 3- Ben-Eliyahu S, Yirmiya R, Liebeskind JC, Taylor AN, Gale RP. Stress increases metastatic spread of a mammary tumor in rats: evidence for mediation by the immune system. *Brain Behav Immun* 1991; 5:193-205
- 4- Moynihan JA, Ader R. Psychoneuroimmunology: animal models of disease. *Psychosom Med* 1996 ; 58 : 546-58.
- 5- Byrnes DM, Antoni MH, Goodkin K, Efantis-Potter J, Asthana D, Simon T, Munajj J, Ironson G, Fletcher MA. Stressful events, pessimism, natural killer cell cytotoxicity, and cytotoxic/suppressor T cells in HIV+ black women at risk for cervical cancer. *Psychosom Med* 1998; 60(6): 714-22.
- 6- Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R, Shakhar G. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer* 1999; 80: 880-8.
- 7- Agarwal SK, Marshall GD Jr. Glucocorticoid-induced type 1/type 2 cytokine alterations in humans: a model for stress-related immune dysfunction. *J Interferon Cytokine Res* 1998; 18: 1059-68.
- 8- Kwiatkowski F, Abrial C, Gachon F, Chevrier R, Cure H, Chollet P. Stress, cancer et rythm circadian de la melatonine. *Pathol Biol.* 2005 ; 53 :269-72.
- 9- Zhou FL, Zhang WG, Wei YC, Xu KL, Hui LY, Wang XS, Li MZ. Impact of comorbid anxiety and depression on quality of life and cellular immunity changes in patients with digestive tract cancers. *World J Gastroenterol* 2005;11(15):2313-8.
- 10- Keller SE, Schleifer SJ, McKegney FP, Sherman J, Camerino M, Stein M. Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. *JAMA* 1983; 250: 374-7.
- 11-Levav I, Kohn R, Iscovich J, Abramson JH, Tsai WY, Vigdorovich D. Cancer incidence incidence and survival following bereavement *Am J Public Health* 2000; 90:1601-07
- 12- Irie M, Miyata M, Kasai H. Depression and possible cancer risk due to oxidative DNA damage. *J of Psychiatr Res* 2005; 39: 553-560
- 13- Fawzy FI, Fawzy NW. A structured psychiatric intervention of cancer patient. *Gen Hosp Psychiatry.* 1994 May;16(3):149-92.
- 14- Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gottheil E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989 Oct 14; 2 (8668):888-91.
- 15-Van Der Pompe ; Psychological Stress and Psychological Intervention in breast cancer. [Thèse de médecine]. De Erasmus Rotterdam: 1997.
- 16- La Raja MC, Virno F, Mechella M, D'Andrea M, D'Alessio A, Ranieri E, Pagni P. Depression secondary to tumors in patients who underwent surgery for mammary carcinoma: psycho-pharmaceutical and psychotherapeutic care. *J E xp Clin Cancer Res* 1997 ;16 :209-16.

TROUBLE BIPOLAIRE ET TROUBLE DES CONDUITES ALIMENTAIRES : QUELS LIENS ?

O. AMAMI *, J. ALOULOU*, A. HACHICHA*, M. SIALA*, L. ARIBI *

Service de psychiatrie B CHU Hédi Chaker -Sfax

RESUME

Les études sont disparates quand aux rapports du trouble bipolaire avec les troubles des conduites alimentaires : simple comorbidité ou similarités cliniques sous-tendues par des soubassements biologiques et génétiques communs et posant des difficultés diagnostiques.

Dans ce travail, nous nous proposons, à travers une revue de la littérature, de décrire quelques données épidémiologiques biologiques et génétiques de cette association.

Nous discuterons aussi les similarités phénoménologiques entre les deux troubles et les implications thérapeutiques qui en découlent.

SUMMARY

The studies are disparate when the relations of bipolar disorder and eating disorders: is it a simple comorbidity or is there clinical similarities supported by common biological and genetic bases. We propose, through a literature review, to describe some epidemiological, biological and genetic aspects of this association. We will also discuss the phenomenological similarities between the two disorders and deduce therapeutic implications.

I- INTRODUCTION

L'association du trouble bipolaire (TBP) avec le trouble des conduites alimentaires (TCA) n'est pas exceptionnelle en pratique clinique quotidienne. Elle a été discutée par plusieurs auteurs (1) : Kraepelin a postulé que l'anorexie mentale (AM) serait une version modifiée d'un trouble affectif primaire. Cautewell a évoqué le fait que les troubles des conduites alimentaires seraient des équivalents dépressifs, expression d'un trouble primaire de l'humeur.

Sur un plan nosographique, c'est surtout les symptômes dysorexiques appartenant au tableau dépressif ou maniaque, qui permettent de jeter le pont entre bipolarité et trouble des conduites alimentaires.

Nous nous proposons dans ce travail de faire une mise au point sur l'association des troubles bipolaires de l'humeur et des troubles des conduites alimentaires à travers l'étude des aspects épidémiologiques, biologiques et génétiques de cette association.

Nous discuterons aussi les similarités phénoménologiques entre les deux troubles ainsi que les implications cliniques et thérapeutiques.

II- EPIDEMIOLOGIE

Schématiquement, on peut différencier les études évaluant la fréquence des troubles des conduites alimentaires dans une population de patients de bipolaires, de celles évaluant la prévalence des

troubles bipolaires dans une population de patients présentant des troubles des conduites alimentaires.

1-Prévalence des troubles des conduites alimentaires dans la population de bipolaire :

Wittchen (2), en se basant sur les critères du DSM IV (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux dans sa 4^{ème} révision), a mené une enquête en population générale sur 2548 adolescents âgés de 14-24 ans. L'hypomanie a été retrouvée dans 1.8% des cas, tandis que la manie a été diagnostiquée dans 2.1% des cas. Un troubles des conduites alimentaires comorbide a été retrouvé dans ces deux sous groupes avec des taux respectifs de 8.6% et 7.9%.

Angst (3), en vu d'étudier les comorbidités associées à l'hypomanie, a mené une enquête en population générale sur 4547 sujets et a mis en évidence un taux de troubles des conduites alimentaires plus élevé dans le sous groupe d'hypomanie que dans le groupe de patients atteints de dépression ou le groupe témoin. En effet ce taux est estimé à 12.8% dans l'hypomanie et 14.3% dans la manie versus 10.8% dans la dépression et 4.7% dans le groupe témoin.

Mcqueen et al. (4) dans une étude menée sur 139 sujets ayant un trouble bipolaire de l'humeur type I ou typeII a révélé une comorbidité aux troubles des conduites alimentaires à 15% avec une boulimie estimée au double de l'anorexie. Selon l'étude de Vitea et al. (5) portée sur 129 patients ayant un

trouble bipolaire de l'humeur type I, 2.3% présentaient une boulimie comorbide.

Il se reflète ainsi une forte corrélation entre trouble bipolaire et boulimie.

2- Prévalence du trouble bipolaire dans une population de patients présentant un trouble des conduites alimentaires :

Tous les troubles de l'humeur, particulièrement le trouble bipolaire, ont des fréquences qui apparaissent plus élevées chez les sujets souffrant de troubles des conduites alimentaires qu'en population générale.

L'étude nationale de comorbidité (NCS) (6), a estimé la fréquence du trouble bipolaire à 1.7% chez les patients présentant un trouble des conduites alimentaires. De même la prévalence globale des troubles de l'humeur chez les sujets anorexiques semble être deux fois plus supérieure à celle observée dans la population générale, soit environ 23.9%. (7).

Hudson et al. (8), dans une étude sur un groupe de 130 patients répondant aux critères de troubles des conduites alimentaires, ont évalué la fréquence des troubles bipolaires à 5.4%.

De même Simpson et al. (9) en examinant l'association entre troubles affectifs et troubles des conduites alimentaires sur un échantillon de 22 patientes, trouvent des résultats éloquentes : 59% des patients bipolaires II et 5% de bipolaires I.

Cette fréquence élevée de trouble bipolaire II pourrait s'expliquer par un biais de sélection.

Dans une étude menée par Iwasaki et al. (10) sur 171 patients atteints de troubles des conduites alimentaires, la prévalence de survenue de trouble bipolaire II chez les patients atteints d'une anorexie mentale a été estimée à 6% et celle chez les sujets ayant une boulimie est de 3%.

Au total, le résultat des différentes études épidémiologiques tendent à montrer que même si les prévalences diffèrent d'une étude à une autre, l'association trouble des conduites alimentaires et trouble bipolaire a une réalité épidémiologique indubitable et en particulier l'association trouble des conduites alimentaires et trouble bipolaire type II.

III- ANTECEDENTS FAMILIAUX

L'association entre troubles des conduites alimentaires et trouble bipolaire peut être abordée sous l'angle des études des antécédents familiaux.

Les données de la littérature concernent avant tout l'étude des antécédents familiaux des troubles de l'humeur chez des patients présentant des troubles des conduites alimentaires.

Cependant, on note l'absence d'études reposant sur la stratégie inverse.

Six études ont évalué la survenue de trouble bipolaire chez les apparentés de patients atteints de troubles des conduites alimentaires. Trois d'entre elles ont mis en évidence un taux significativement élevé de trouble bipolaire chez les apparentés de patients ayant une anorexie mentale (11,12) ou une boulimie (13) par rapport au groupe témoin. Les trois autres études ont mis en évidence un taux élevé de troubles dépressifs chez les apparentés de patients présentant un troubles des conduites alimentaires. (14, 15,16).

De plus, les études d'adoption et de jumeaux ont montré que les facteurs d'hérédité contribuent de façon considérable aux similarités des troubles bipolaires et des troubles des conduites alimentaires (17,18).

Ainsi, les données de la littérature mettent en exergue une augmentation du risque de trouble bipolaire chez les apparentés de patients présentant un troubles des conduites alimentaires plus particulièrement de type boulimique.

Cependant, d'autres études prenant en considération les formes subsyndromiques des deux troubles devraient avoir lieu.

IV- APPROCHES NEUROBIOLOGIQUES

a-La sérotonine :

La question d'un possible lien entre troubles des conduites alimentaires et activité sérotoninergique a été soulevée par plusieurs études.

Une diminution de la concentration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) en acide hydroxyindolacétique (5-HIAA), inversement proportionnelle à la fréquence des crises de vomissements, et une altération de la réponse à l'épreuve de stimulation sérotoninergique ont été observées chez les patients souffrant de boulimie. En rémission, les épreuves provoquent au contraire un accroissement de la concentration en 5-HIAA dans le LCR.

Les données relatives au métabolisme de la sérotonine indiquent une association entre concentration basse en 5-HIAA et impulsivité - agressivité. (19).

L'imagerie médicale des régions corticales et sous corticales, suggère également l'existence d'anomalies du circuit sérotoninergique dans le cortex fronto-orbital qui persiste après rémission des troubles des conduites alimentaires. (20).

La dépression, pouvant faire partie du tableau du trouble bipolaire, a fait l'objet de plusieurs recherches neurobiologiques ayant révélé des

résultats similaires et ont mis en évidence en altération du système sérotoninergique chez les patients atteints de trouble dépressif majeur. (21)

Cependant, très peu d'études se sont intéressées à l'implication de l'altération du fonctionnement sérotoninergique dans la physiopathologie du trouble bipolaire.

Quelques auteurs (22) ont constaté une diminution du taux de sérotonine et de 5-HIAA mesurés dans le tissu cérébral en post mortem des patients bipolaires.

Certaines études explorant quelques systèmes neurobiologiques ont avancé une éventuelle anomalie au niveau du système central sérotoninergique dans le trouble bipolaire et les troubles des conduites alimentaires (23).

b-L'acide gamma-amino-butérique (GABA) :

Le rôle du GABA dans les troubles de l'humeur a été évoqué devant la constatation de l'efficacité de l'acide valproïque dans la manie.

Petty a affirmé que la baisse du GABA plasmatique est un trait marqueur du trouble bipolaire. (24)

Dans leur étude Gener et Hare (25), n'ont noté aucune différence du taux du GABA dans le LCR entre patients maniaques, anorexiques et le groupe témoin.

c- Le cortisol :

Dans une étude, s'intéressant au taux du cortisol dans le LCR de patients bipolaires d'une part, et de patients anorexiques d'autre part, une augmentation du taux du cortisol a été démontrée (26).

Il apparaît ainsi que les différentes études neurobiologiques n'ont pas réussi à pouvoir discriminer entre trouble bipolaire et trouble des conduites alimentaires.

Cet échec indiquerait que les paramètres étudiés ne seraient pas spécifiques, d'autant que ces troubles mentaux sont complexes, et suggéreraient des recherches sur la leptine et les neuropeptides chez les sujets bipolaires, mais aussi sur les marqueurs génétiques qui apparaissent dans les troubles des conduites alimentaires.

V- LES SIMILARITES PHENOMENOLOGIQUES ENTRE LE TROUBLE BIPOLAIRE ET LE TROUBLE DES CONDUITES ALIMENTAIRES

A-Les perturbations de l'appétit et du poids en tant que symptômes du trouble bipolaire :

Les perturbations de l'appétit et du poids constituent les principaux symptômes du trouble des conduites alimentaires.

Certains auteurs suggèrent que certains cas d'anorexie mentale pourraient être une variante des

troubles de l'humeur atypiques apparaissant chez une adolescente à une époque de sa vie où l'image du corps revêt une importance particulière. (27)

De même, la dépression atypique a des caractéristiques sémiologiques bien particulières avec hypersomnie et augmentation de l'appétit avec prise de poids, pouvant s'assimiler à une forme d'hyperphagie boulimique.

Les données actuelles de la littérature tendent à montrer que les patients souffrant de dépression atypique passent par des phases hypomaniaques qui s'incluent très probablement dans le spectre d'un trouble bipolaire type II.

B- La labilité de l'humeur, la cyclicité et la mixité en tant que symptômes des troubles des conduites alimentaires :

De nombreuses études ont retrouvé des taux élevés de symptômes dépressifs et de bipolarité chez les boulimiques et les anorexiques.

Kron et al. (28) ont évalué dans une étude rétrospective portant sur 33 patients anorexiques une caractéristique paradoxale qui est l'hyperactivité durant la phase aiguë de perte de poids : 76% des patients étaient hyperactifs avant et durant l'hospitalisation, 84% se décrivaient comme étant hyperactifs même avant la période de restriction alimentaire et de perte de poids. En plus, plusieurs patients anorexiques passeraient par des périodes d'agitation et d'insomnie.

Casper (29), et à travers une description historique de l'anorexie, a retrouvé plusieurs symptômes thymiques tels que : l'euphorie, le désintérêt et l'activation comportementale considérée comme la dimension nucléaire de la manie.

C- Impulsivité, compulsion comme caractéristiques communes du trouble des conduites alimentaires et du trouble bipolaire :

Certaines études ont montré que les patients bipolaires sont impulsifs même en période de rémission, et qu'il existe une comorbidité importante entre le trouble bipolaire et les autres troubles psychiatriques caractérisés par une impulsivité tel que l'abus de substance et le trouble hyperactivité avec déficit de l'attention. (30,31).

Parmi les patients présentant un trouble des conduites alimentaires, ceux ayant une hyperphagie boulimique ont un taux plus important de comportements impulsifs et une comorbidité plus fréquente avec l'abus de substance et le trouble de la personnalité type B, que les anorexiques. (32)

Le trouble bipolaire est aussi apparenté au trouble obsessionnel et compulsif (TOC).

Dans l'étude de Chen et al. (Epidemiologic Catchment Area) (33), les patients bipolaires ont un

risque plus important de développer un TOC que ceux ne présentant pas un trouble de l'humeur.

Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse que les troubles des conduites alimentaires, notamment l'anorexie mentale et la boulimie, seraient une forme de TOC.

Rosenthal et al. (34), par exemple, assimilent la crise boulimique et les vomissements provoqués comme un rituel de type obsession-compulsion. La séquence de comportements alimentaires pathologiques ne serait qu'un rituel visant à contrôler l'anxiété, comme le sont souvent les vérificateurs et les laveurs multiples.

Au total, le trouble bipolaire et le trouble des conduites alimentaires partagent plusieurs similarités phénoménologiques en ce qui concerne le comportement alimentaire, le poids, l'humeur et le contrôle de l'activité et des impulsions.

VI- EVOLUTION

Plusieurs auteurs ont mis l'accent sur les similarités dans le début et l'évolution du trouble bipolaire ainsi que dans ceux du trouble des conduites alimentaires.

Chacun des deux troubles débute généralement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte (23). Certaines études (9), ont suggéré d'étudier la chronologie d'apparition des deux troubles, alimentaire et bipolaire, afin de mettre en évidence, si l'on peut, une relation chronologique univoque dans le sens trouble des conduites alimentaires puis le trouble bipolaire ou éventuellement dans le sens inverse. Mais, à l'heure actuelle, les données de la littérature sont insuffisantes pour répondre à la question de chronologie.

L'évolution des troubles des conduites alimentaires, tout comme le trouble bipolaire, peut être phasique ou cyclique. De même ; les patients ayant un trouble des conduites alimentaires, tout comme le trouble bipolaire II, tendent au cours de l'évolution à migrer parmi les diagnostics différentiels. (23). De plus, l'évolution à long terme des troubles bipolaires I, II, de l'anorexie et de la boulimie est souvent caractérisée par une prédominance des symptômes dépressifs.

Finalement, comme le trouble bipolaire, l'anorexie mentale est associée à une mortalité élevée par suicide.

VII- IMPLICATIONS CONCEPTUELLES

Les données épidémiologiques de comorbidité clinique, déjà vues, indiquent qu'il existe une relation entre le trouble des conduites alimentaires et le trouble bipolaire .

Cette comorbidité pourrait être expliquée par au moins trois modèles conceptuels hypothétiques.

1^{er} modèle :

Dans ce modèle, le trouble bipolaire et le trouble des conduites alimentaires seraient deux entités différentes sur le plan physiopathologique, qui se chevauchent par hasard, mais avec une fréquence considérable parce que tous les deux sont fréquents en les considérant dans leurs formes subsyndromiques.

Ce modèle est appuyé, en partie, par une distribution différente selon le sexe dans les deux troubles (32), et par le fait que les traitements efficaces dans la manie (valproate, antipsychotiques atypiques) peuvent induire ou aggraver l'hyperphagie boulimique (35).

Cependant, ce modèle n'est pas soutenu par les études épidémiologiques et familiales qui montrent un taux élevé de trouble de l'humeur et plus particulièrement de trouble bipolaire dans les familles de sujets anorexiques ou boulimiques.

2^{ème} modèle :

Dans ce modèle, le trouble bipolaire et le trouble des conduites alimentaires se chevauchent parce qu'ils partagent la même physiopathologie quant aux dérèglements de l'humeur, du comportement alimentaire, du poids, du contrôle des impulsions et sont par conséquent des manifestations d'une même anomalie de base.

Ce modèle est appuyé par les données qui montrent que les troubles des conduites alimentaires peuvent se rencontrer dans les états maniaques, dépressifs et mixtes, et inversement les symptômes thymiques seraient fréquents dans les troubles des conduites alimentaires.

Ce modèle explique les similarités thérapeutiques entre le trouble bipolaire et le trouble des conduites alimentaires (exemple de réponses de la manie et de quelques cas d'anorexie au lithium et l'absence de réponses de la manie et de l'anorexie mentale aux antidépresseurs...), de même que le virage maniaque sous antidépresseur chez les bipolaires ou dans les troubles des conduites alimentaires. (36)

Cependant ce modèle n'explique pas les différences entre le trouble bipolaire et les troubles des conduites alimentaires discutées dans le 1^{er} modèle.

3^{ème} modèle :

Dans le troisième modèle le trouble bipolaire et le trouble des conduites alimentaires sont deux entités séparées et deux expressions différentes d'un même substratum physiopathologique.

Ce modèle s'appuie sur le chevauchement phénoménologique, la similarité dans l'histoire familiale, la biologie et la réponse thérapeutique.

En effet, les analyses génétiques appliquées à l'anorexie mentale, la boulimie et la dépression ont suggéré un chevauchement minime des facteurs génétiques qui influencent les risques pour les deux troubles. (37)

Il est actuellement impossible de savoir lequel des trois modèles est correcte.

Comme les un trouble des conduites alimentaires et les troubles bipolaires peuvent se manifester de façon hétérogène, les trois modèles peuvent être corrects dans des sous ensembles de différents malades. Ultérieurement les études génétiques devront éclaircir la nature des rapports entre les troubles.

VIII- IMPLICATIONS CLINIQUES

La comorbidité du trouble des conduites alimentaires pourrait contribuer à quelques cas d'obésité vus chez les patients bipolaires, et inversement, une résistance au traitement pourrait être vue chez les patients ayant un trouble bipolaire comorbide avec un trouble des conduites alimentaires. C'est pourquoi le clinicien doit évoquer devant un patient bipolaire, un trouble des conduites alimentaires (syndromique ou subsyndromique) et inversement. (38)

Les indicateurs potentiels pour un trouble des conduites alimentaires chez un bipolaire pourraient être évoqués devant le refus de thymorégulateurs par crainte de prendre du poids ou par gain de poids rapide sous traitement.

Les indicateurs potentiels d'un trouble bipolaire chez les patients ayant un trouble des conduites alimentaires comprennent un début précoce de la dépression, un nombre élevé de recrudescences dépressives, une activation comportementale, une impulsivité, une histoire familiale de bipolarité et une mauvaise réponse au traitement habituel des troubles des conduites alimentaires. (23)

IX- ASPECTS THERAPEUTIQUES

L'intrication de TCA et de trouble bipolaire pose des problèmes pharmacologiques.

Cette question est d'autant plus ouverte que les études contrôlées sont rares. Les études de cas amènent, toutefois, à des éléments d'orientation.

1- Le lithium :

Certaines études se sont intéressées à l'efficacité du lithium chez les patients sélectionnés sur l'existence de trouble des conduites alimentaires.

En fait, les mécanismes d'action du lithium dans le trouble des conduites alimentaires ne sont pas

clairs. Cependant, l'hypothèse d'un effet antidépresseur du lithium qui améliore l'humeur dysphorique, souvent identifiée comme facteur précipitant de l'hyperphagie boulimique, est probablement à retenir. (39).

Toutefois, l'hypothèse d'une action spécifique du lithium sur le trouble des conduites alimentaires ne passant pas par l'effet thymorégulateur n'est pas exclue (40).

Gross en 1981(41), a mené une étude portant sur 16 patientes anorexiques ; 8 d'entre elles ont reçu du lithium et ont gagné du poids après 3 à 4 semaines de traitement par rapport aux 8 autres ayant reçu du placebo. De plus le score des items mesurant « le déni et la minimisation de la maladie » a été nettement amélioré chez les patientes du premier groupe.

Dans une étude similaire menée par Hsu en 1991 (42), sur des patientes boulimiques, l'effet du lithium administré seul n'était pas plus significatif que le placebo dans la diminution des épisodes d'hyperphagie boulimique ; sauf probablement chez certaines patientes déprimées. Cependant, associé à une thérapie cognitivo comportementale, cet effet a été remarqué dans 75% des cas (43).

Concernant la réduction des épisodes de vomissements provoqués chez les boulimiques, Hsu en 1984 a administré le lithium à 14 femmes boulimiques. Après un traitement de 4 à 8 semaines, 12 d'entre elles avaient diminué l'exercice de cette pratique. (44)

Toutefois, l'utilisation du lithium doit tenir compte du risque de cardiotoxicité chez les patients en hypokaliémie, ce qui peut être le cas des boulimiques qui se purgent.

De même, les comorbidités tentatives de suicide et boulimie sont non négligeables, dans un contexte souvent impulsif. L'utilisation de lithium devrait donc être prudente et il paraît nécessaire de mettre en place ce traitement en milieu hospitalier. (40)

2- Autres thymorégulateurs :

Bien qu'aucune étude randomisée portant sur un grand nombre de patients n'a été faite quant à l'effet de ces molécules dans les troubles des conduites alimentaires ; valproate et carbamazépine seraient reconnus comme étant efficaces en cas de boulimie comorbide avec un trouble bipolaire (45). Les résultats des études de cas sont contradictoires.

Une étude menée en double aveugle, a démontré l'impact négatif de l'administration de la carbamazépine en cas de boulimie. De plus, le valproate, connu pour sa stimulation de l'appétit et la prise de poids, s'est révélé comme aggravant

l'hyperphagie boulimique chez les patients présentant une boulimie avec un trouble bipolaire comorbide. (45)

D'autres études ont démontré que les antipsychotiques atypiques induiraient ou exacerberaient l'hyperphagie boulimique chez les patients souffrant de boulimie, de un trouble bipolaire et de troubles psychotiques. (35,46)

Toutefois, plusieurs études sur les antipsychotiques atypiques, et plus particulièrement sur l'olanzapine et la rispéridone, ont démontré leurs efficacité dans l'anorexie mentale même dans les cas réfractaires. En effet, il y a eu un gain de poids, une amélioration de l'image de soi et une action sur des symptômes associés à l'anorexie tels que l'hyperphagie boulimique, les vomissements, la dépression, l'anxiété et l'instabilité de l'humeur. (47)

3- Les antidépresseurs :

Les données de la littérature concernant l'efficacité des antidépresseurs dans les troubles des conduites alimentaires sont partagées. Les antidépresseurs de différentes classes se sont révélés efficaces dans la boulimie (48). Toutefois, l'induction de symptômes maniaques après l'usage d'antidépresseurs a été aussi décrite chez des patients boulimiques (49).

De plus, d'autres études menées en double aveugle ont démontré l'inefficacité des antidépresseurs dans la prise de poids chez les anorexiques. (48)

Kaye(50), dans une étude menée sur des patientes anorexiques, a mis en évidence l'efficacité de la fluoxétine dans le maintien du poids des patients à un niveau significativement élevé par rapport à celui obtenu suite à l'administration d'un placebo.

En résumé, on peut constater la carence ces études contrôlées statistiquement exploitables des traitements thymorégulateurs et antidépresseurs tenant compte de la comorbidité des troubles des conduites alimentaires et des troubles bipolaire, probablement du fait de la fréquence relativement faible (ou sous estimée) de cette association morbide.

Il ne semble donc pas exister actuellement de consensus pour le traitement pharmacologique de trouble des conduites alimentaires associé à une bipolarité.

X- CONCLUSION

Si des relations entre les troubles bipolaires et les troubles des conduites alimentaires semblent exister, beaucoup de zones d'ombre subsistent concernant la comorbidité des deux troubles.

Le champ d'investigation concernant l'éthiopathogénie des deux troubles reste ouvert, et des études futures de comorbidité pourraient aider à

mieux comprendre certains aspects et à mettre en place des stratégies thérapeutiques plus adaptées.

XI- REFERENCES

- 1- Louiz H., Hammouda S., Zghal A., Trabelsi L., Labbane R.. Psychotropes et troubles des conduites alimentaires. Les annales tunisiennes de psychiatrie 1997 ; 2 : 53-56.
- 2- Wittchen H.U, Nelson C.B, Lachner G. Prevalence of mental disorders and psychosocial impairment in adolescents and young adults. Psychol. Med. 1998; 28: 109-126.
- 3- Angst J.. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. J. Affect. Disord. 1998; 50: 143-151.
- 4- MacQueen G.M., Marriott M., Begin H., Robb J., Joffe R.T., Young L.T.. Subsyndromal symptoms assessed in longitudinal, prospective follow-up of a cohort of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2003; 5: 349-355.
- 5- Vieta E., Colom F., Corbella B., Martinez-Aran A., Reinares M., Benabarre A., Gasto C. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. Bipolar Disord. 2001; 3: 253- 258.
- 6- Kessler R.C., Mc Gonagle K.A., Zhou S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM III-R psychiatry disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994 ; 51: 8-19.
- 7- Hudson J.I., Pope H.G., Jonas J.M. Psychosis in anorexia and bulimia. Br J Psychiatry 1984 ; 145 :420-3.
- 8- Hudson, J.I., Pope J., Jonas J.M., Yurgelun-Todd, D. Phenomenologic relationship of eating disorders to major affective disorder. Psychiatry Res. 1983; 9: 345-354.
- 9- Simpson S.G., Al-Muti R., Andersen AE., Depaulo JR. Bipolar II affective disorder in eating disorders in patients. J Nerv Ment Dis 1992 ; 180 :719-22.
- 10- Iwasaki Y., Matsunaga H., Kiriike N., Tanaka H., Matsui T.. Comorbidity of axis I disorders among eating-disordered subjects in Japan. Compr. Psychiatry 2000; 41: 454- 460.
- 11- Winokur A., March V., Mendels J.. Primary affective disorder in relatives of patients with anorexia nervosa. Am. J. Psychiatry 1980;137: 695-698.
- 12- Gershon E.S., Schreiber J.L., Hamovit J.R., Dibble E.D., Kaye W., Nurnberger J.I., et al. Clinical findings in patients with anorexia nervosa and affective illness in their relatives. Am. J. Psychiatry 1984; 141:1419- 1422.
- 13- Kassett J.A., Gershon E.S., Maxwell M.E., Guroff J.J., Kazuba D.M., Smith A.L., et al.. Psychiatric disorders in the first degree relatives of probands with bulimia nervosa. Am. J. Psychiatry 1989; 146: 1468-1471.
- 14- Logue C.M., Crowe R.R., Bean J.A. A family study of anorexia and bulimia. Compr. Psychiatry 1989 ; 30 : 179-188.
- 15- Lilenfeld L.R., Kaye W.H., Greeno C.G., Merikangas K.R., Plotnicov K., Pollice C., et al. Psychiatric disorders in women with bulimia nervosa and their first degree relatives: effects of comorbid substance dependence. Int. J. Eat. Disord. 1997 ; 22 : 253- 264.
- 16- Lilenfeld L.R., Kaye W.H., Greeno C.G., Merikangas K.R., Plotnicov K., Pollice C., et al. A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa. Psychiatric disorders in first degree relatives and effects of proband comorbidity. Arch. Gen.Psychiatry 1998 ; 55 : 603- 610.
- 17- Bulik C.M., Sullivan P.F., Kendler K.S. Heritability of binge eating and broadly defined bulimia nervosa. Biol. Psychiatry 1998 ; 44 :1210-1218.
- 18- McGuffin P., Rijdsdijk F., Andrew M., Sham P., Katz R., Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. Arch. Gen. Psychiatry 2003 ; 60 : 497- 502.

- 19-** Kaye WH, Greeno CG., Moss H., Fernstrom J., Fernstrom M., Lilenfeld LR., et al. Alterations in serotonin activity and Psychiatric symptomatology after recovery from bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1998 ; 55 : 927-35.
- 20-** Kaye WH. Central Nervous system neurotransmitter activity in anorexia nervosa and bulimia nervosa. In : Fairburn CG, Brownell KD, editors *Eating disorders and obesity : a comprehensive handbook*. New York : Guilford Press ; 2002. p.272-7.
- 21-** Loo H. Bilan des recherches biologiques dans la dépression chez l'homme. *Psychol. Med* .1987; 19: 2031-2055.
- 22-** Poirier M.F., Krebs M.O. Le point sur l'approche neurobiologique des troubles bipolaires. In : les troubles bipolaires. Sous la direction de Lemeprière T. Ed. Acanthe, Masson, Paris, 1995 ; p 99- 128.
- 23-** McElroy S.L. et al. *Journal of affective disorders*. 2005; 86: 107-127.
- 24-** Petty F. Plasma concentration of GABA and mood disorders : a blood test for maniac depression disease. *Clin. Chem.*, 1994 ; 40 : 296-302..
- 25-** Gerner R.H., Hare T.A. CSF GABA in normal subjects and patients with depression, schizophrenia, mania, and anorexia nervosa. *Am. J. Psychiatry* ., 1981 ;138 : 1098– 1101.
- 26-** Gerner R.H., Wilkins J.N. CSF cortisol in patients with depression, mania, or anorexia nervosa and in normal subjects. *Am. J. Psychiatry* 1983;140: 92-94.
- 27-** Cantwell DP., Sturzenberger S., Burroughs J. et al. Anorexia nervosa. An affective disorder? *Arch Gen Psychiatry* 1977 ;34 :1087-83.
- 28-** Kron L., Katz J.L., Gorsynski G., Weiner H., Hyperactivity in anorexia nervosa: a fundamental clinical feature. *Compr.Psychiatry*.1978;19 : 433-440.
- 29-** Casper R.C. Behavioral activation and lack of concern, core symptoms of anorexia nervosa? *Int. J. Eat. Disord*. 1998 ;24 : 381– 393.
- 30-** McElroy S.L., Kotwal R., Hudson J.I., Nelson E.B., Keck J., Zonisamide in the treatment of binge eating disorder: an open-label, prospective trial. *J. Clin. Psychiatry* 2004a ; 65 :50– 56.
- 31-** Kessler R.C., Rubiow D.R., Holmes C., Abelson J.M., Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol. Med*. 1997 ;27 : 1079– 1089.
- 32-** Steiger H. Eating disorders and the serotonin connection: state, trait and developmental effects. *J. Psychiatry Neurosci*. 2004;29 :20–29.
- 33-** Chen Y.W., Dilsaver S.C., Comorbidity for obsessive compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res*. 1995 ; 29 :57–64.
- 34-** Rosenthal N.E., Sack D.A., Gillin J.C., Lewy A.J., Goodwin F.K., Davenport Y., et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch. Gen Psychiatry* 1984;41 : 72– 80.
- 35-** Shapira N.A., Goldsmith T.D., McElroy S.L., Treatment of binge-eating disorder with topiramate: a clinical case series. *J. Clin. Psychiatry* 2000 ;61 : 368–372.
- 36-** Perugi G., Toni C., Frare F., Traverso M.C., Hantouche E., Akiskal H.S., Obsessive–compulsive–bipolar comorbidity: a systematic exploration of clinical features and treatment outcome. *J. Clin. Psychiatry* .2002 ;63 : 1129–1134.
- 37-** Wade T.D., Bulik C.M., Neale M., Kendler K.S. Anorexia nervosa and major depression: shared genetic and environmental risk factors. *Am. J. Psychiatry* 2000;157: 469– 471.
- 38-** McElroy S.L., Frye M.A., Suppes T., Dhavale D., Keck J., Leverich P.E. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 207– 213.
- 39-** Hsu LK. Treatment of bulimia with lithium. *Am J Psychiatry* 1984 ;141 :1260-2.
- 40-** Mury M., Verdoux H., Bourgeois M. Comorbidité trouble bipolaire et des conduites alimentaires. Aspects épidémiologiques et thérapeutiques. *L'encéphale*, 1995 XXI : 545-53.
- 41-** Gross H.A., Ebert M.H., Faden V.B., Goldberg S.C., Nee L.E., Kaye W.H., A double-blind controlled trial of lithium carbonate in primary anorexia nervosa. *J. Clin. Psychopharmacol*. 1981 ;1 : 376–381.
- 42-** Hsu L.K., Clement L., Santhouse R., Ju E.S.Y. Treatment of bulimia nervosa with lithium carbonate. A controlled study. *J. of Nerv. Ment. Dis*. 1991;179 :351–355.
- 43-** Hsu L.K., Lithium in the treatment of eating disorders. In: Garfinkel, P.E., Garner, D.M. (Eds.), 1987. *The Role of Drug Treatments for Eating Disorders*. Brunner/Mazel, New York, pp. 90– 95.
- 44-** Hsu L.K., Treatment of bulimia with lithium. *Am. J. Psychiatry* 1984; 141 : 1260– 1262.
- 45-** Kaplan A.S., Garfinkel P.E., Darby P.L., Garner D.M. Carbamazepine in the treatment of bulimia. *Am. J. Psychiatry* 1983;140 : 1225–1226.
- 46-** Brewerton T.D., Shannon M., Possible clozapine exacerbation of bulimia nervosa. *Am. J. Psychiatry* 1992;149 : 1408– 1409.
- 47-** Hansen L., Olanzapine in the treatment of anorexia nervosa. *Br. J. Psychiatry* 1999 ;175 : 592.
- 48-** Zhu A.J., Walsh B.T. Pharmacologic treatment of eating disorders. *Can. J. Psychiatry* 2002; 47 : 227– 234.
- 49-** Ghadirian A.M., Steiger H., Leichner P.P. A manic episode in the course of anorexia nervosa with bulimia. *Psychosomatics* .1989; 30 : 101– 103.
- 50-** Kaye W.H., Nagata T., Weltzin T.E., Hsu H., Sokol M.S., McConaha C. et al. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting–purging-type anorexia nervosa. *Biol. Psychiatry* 2001;49 : 644– 652.

BIPOLARITE ET GROSSESSE : QUELS THYMOREGULATEURS?

L. ARIBI, A. RAKAM, J. ALOULOU, M. SIALA, A. HACHICHA, W. KETATA, O. AMAMI.

Service de psychiatrie B CHU Hédi Chaker -Sfax

RESUME

La prise en charge d'une patiente recevant un traitement psychiatrique au cours de la grossesse relève d'une problématique générale concernant les pathologies chroniques et la grossesse.

Dans le cas de la patiente bipolaire, l'effet tératogène des thymorégulateurs implique des précautions particulières.

Nous essayons, à travers une revue de la littérature, de préciser les éléments du choix du thymorégulateur chez une femme bipolaire enceinte ou qui envisage une grossesse.

Mots clés: Grossesse, post-partum, thymorégulateurs, trouble bipolaire.

SUMMARY

The assumption of responsibility of a patient receiving a psychiatric treatment during the pregnancy concerns general problems relating to chronic pathologies and the pregnancy.

In the case of the bipolar patient, the teratogenic effect of the thymoregulators implies particular precautions.

We test, through a review of the literature, to specify the elements of the choice of the thymoregulator at a pregnant bipolar woman or who considers a pregnancy.

Keywords : Bipolar disorder, post-partum, pregnancy, thymoregulators.

INTRODUCTION

La grossesse et le post partum sont des périodes de vulnérabilité psychiatrique.

Leur impact est particulièrement crucial en ce qui concerne les troubles bipolaires de l'humeur .

La survenue d'une grossesse chez une patiente bipolaire met en balance les risques pour l'enfant et la réussite thérapeutique maternelle. Il convient de réduire le plus possible les risques pour le fœtus tout en tenant compte des conséquences pour la mère et pour l'enfant à naître d'une éventuelle rechute liée à l'interruption du traitement thymorégulateur (1).

L'objectif de ce travail est de préciser, à travers une revue de la littérature, les éléments de choix du thymorégulateur chez une femme bipolaire qui envisage une grossesse ou qui est enceinte.

THYMOREGULATEURS ET RISQUES TERATOGENES :

L'influence de la prise de médicaments sur l'enfant pendant la grossesse est différente selon que l'on est en période embryonnaire ou fœtale. Classiquement, le risque le plus élevé est le risque tératogène pendant le premier trimestre de la grossesse, période de l'organogenèse.

* Sels de lithium :

Ils sont par leur activité, curative antimaniaque et préventive sur les récurrences maniaques et dépressives du trouble bipolaire, les thymorégulateurs de référence (1,2,3,4).

→ période embryonnaire- organogenèse :

*Différents auteurs ont rapporté un pourcentage

significativement élevé de malformations induites par les sels de lithium, plus spécifiquement, le risque de maladie d'Ebstein (malformation cardiaque) en cas de prise du lithium durant le premier trimestre de la grossesse (1,5,6,7).

Selon les résultats initiaux de ces études, ce risque a été évalué à 400 fois supérieures par rapport aux nouveaux nés de la population générale.

Aujourd'hui, il a été réévalué par d'autres auteurs et il est estimé à seulement 10 à 20 fois supérieur (1,8,9).

En effet, les anciens travaux rétrospectifs, souffraient d'un biais évident de surreprésentation des bébés lithium malformés, forcément plus systématiquement signalés que les bébés lithium sans anomalie (1,2,4).

→ période fœtale et néonatale :

Il semble que la prise du lithium pendant la période fœtale puisse avoir certains retentissements : Jacobson et al (1992), dans son travail, trouve une augmentation du poids de naissance chez les bébés lithium. Un effet « insuline- like » du lithium a été évoqué (10).

Dans la dernière conférence de consensus concernant « la gestion du trouble bipolaire durant la grossesse et le post partum » publiée dans le numéro d'Avril 2004 de l'American journal of psychiatry (7) ; le lithium a été élu le thymorégulateur le moins dangereux : « il n' y a aucune raison que cela ne se passe pas mieux ou moins bien que dans une grossesse ordinaire ». Les bébés lithium ont un poids normal, leur

développement neurologique est absolument identique à ceux de la population générale (4,9).

Par ailleurs, a été évoquée la possibilité d'accouchement prématuré chez les femmes traitées par lithium (10,11).

Pour les nouveaux nés de mères traitées par lithium pendant la grossesse, on a pu observer : quelques cas d'hypothyroïdie néonatale (12), rarement des goitres, des ictères ou des diabètes néphrogéniques (4,8,12).

* **Carbamazépine :**

→ période embryonnaire- organogénèse :

En l'absence de données spécifiques relatives à la tératogénicité de la carbamazépine en tant que thymorégulateur, les références sont celles des neurologues (13,14).

Certains travaux ont montré une augmentation de la fréquence de malformations telles que la diminution du périmètre crânien ou un syndrome polymalformatif (1,11,14).

D'autres trouvent une augmentation du taux de spina bifida (multiplication par 13,7) chez les enfants exposés à la carbamazépine pendant le premier trimestre de la grossesse (1,15).

→ période fœtale et néonatale :

un syndrome hémorragique néonatal est possible en relation avec les propriétés inductrices enzymatiques hépatiques ainsi qu'une modification du bilan phosphocalcique en relation avec l'induction du métabolisme de la vitamine D (16).

* **Acide valproïque ou Dépakine :**

Diverses études ont noté que le risque malformatif associé au valproate de sodium est élevé (4,9).

Ce profil tératogène associe des atteintes morphologiques (fœtal valproate syndrom), des cardiopathies, une dysmorphie faciale caractéristique, des malformations réductionnelles des membres, des atteintes rénales, des spina bifida (1 à 5 % contre 0,03 % en population générale), des atteintes rénales et des troubles fonctionnels (baisse du quotient intellectuel). Outre les malformations, l'exposition fœtale au valproate expose aux retards de croissance intra utérins, aux hypoglycémies néonatales et à des coagulopathies (1,17).

Le risque de survenue de ces anomalies serait dose dépendant (4,10,13).

* **Lamotrigine :**

Anticonvulsivant avéré et thymorégulateur prometteur, peu de données sont disponibles. Une étude prospective mise en place par le laboratoire a évalué l'effet d'une exposition au 1^{er} trimestre à la lamotrigine en monothérapie chez 334 femmes et suggère que le taux de malformations n'est pas

supérieur à celui des grossesses sans médicaments (1,3).

* **Olanzapine:**

Les données disponibles sont issues du suivi de patientes schizophrènes selon une étude récente (1). L'effet de l'exposition à l'olanzapine à partir du suivi prospectif de 96 femmes enceintes se décompose comme suit : 72 % des enfants nés d'une telle exposition étaient normaux, 12,5% d'avortements spontanés ont été relevés, 2 % des naissances ont été prématurées et 1 % de malformations majeures, sans précisions, ont été rapportées.

* **L'électroconvulsivothérapie (ECT) :**

Le danger d'utilisation des ECT pendant la grossesse est l'anoxie du bébé pendant la crise. C'est pourquoi certains auteurs préconisent une hyperventilation de la patiente en précritique, et une intubation endotrachéale (18).

Le risque d'avortement ou de menace d'accouchement prématuré est faible.

La tératogénicité morphologique des ECT a été étudiée par Impastato et al, les auteurs ne mettent pas en évidence une différence significative entre les enfants de mère traitées par ECT et ceux du groupe témoin (18).

CHOIX DU THYMOREGULATEUR ET MODALITES DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DURANT LA GROSSESSE :

Les propositions de prise en charge thérapeutique chez une femme bipolaire qui envisage d'avoir un enfant ou qui est enceinte, doivent inclure une information claire et précise auprès de la femme et, avec son accord, auprès de son conjoint, sur les possibilités thérapeutiques, les bénéfiques et les risques (1,19).

Certains auteurs (1,4,9) pensent que la meilleure voie pour contrôler les désordres bipolaires, dépend de nombreux facteurs. Le plus important est l'historique des épisodes précédents et les résultats dans le passé de l'arrêt de la prise du thymorégulateur.

Si l'histoire de la femme inclut relativement peu d'épisodes qui ont été séparés par de longues périodes de normalité, l'arrêt progressif du thymorégulateur peut précéder l'attente de la grossesse.

Si des arrêts précédents de la prise du thymorégulateur ont été suivis par une rapide rechute dans des épisodes dépressifs ou maniaques, l'arrêt du thymorégulateur avant de devenir enceinte n'a pas de sens.

En pratique le psychiatre peut se trouver devant deux situations différentes :

1- Grossesse programmée et traitement planifié :

Bien évidemment, le cas de figure le plus confortable demeure celui de la patiente qui envisage une grossesse.

Certains auteurs (1,9) pensent que la meilleure des solutions est de cesser le traitement par lithium, de façon progressive, pour éviter le risque d'effet rebond. Idéalement, la lithiothérapie devrait être suspendue pendant toute la grossesse. Un éventuel relais par carbamazépine, voire un traitement neuroleptique pour les patientes rechutant préférentiellement sur un mode maniaque peut être proposé, mais si possible, après le premier trimestre (1,8).

Dans ce cas le lithium sera repris à dose thérapeutique 24 h après l'accouchement.

* D'autres auteurs (4,9) proposent :

- soit suspendre le traitement par lithium avant la grossesse et jusqu'au 50^{ème} jour post-conceptionnel (fin de l'organogenèse cardiaque) avec comme inconvénient, la durée imprévisible entre l'arrêt du traitement et la conception, qui peut poser un problème thérapeutique. Au delà du 50^{ème} jour post -conceptionnel, l'organogenèse cardiaque étant achevée, le lithium peut être réintroduit.

- soit relayer le lithium avant la grossesse et pendant les 50 premiers jours par un autre traitement d'efficacité acceptable (Dépakine ou Tégréto).

Ensuite le lithium sera repris lors du dernier trimestre de la grossesse.

* pour la carbamazépine et le valproate, d'une façon générale, du fait du risque malformatif élevé, notamment par anomalies de fermeture du tube neural et ce même avec une supplémentation en acide folique (5 mg /j deux mois avant et un mois après la conception), l'enjeu thérapeutique ne peut qu'exceptionnellement justifier leur maintien lors du premier trimestre de gestation et surtout pas lors du premier mois, période de formation du tube neural (1).

* Dans tous les cas plusieurs précautions sont à prendre :

- à l'instauration du traitement thymorégulateur , un examen clinique complet doit être effectué avec prise de la pression artérielle, pesée, électrocardiogramme (ECG), voire électroencéphalogramme en cas d'antécédents neurologiques afin d'éliminer une contre indication, ainsi qu'un bilan biologique (hépatique, thyroïdien et d'hémostase), selon le type de thymorégulateur choisi.

- surveillance plus rapprochée des lithiémies.

- il est recommandé généralement de fractionner les doses pour éviter les pics plasmatiques et de rester dans des taux plasmatiques bas (0,5 à 0,6 meq/l) (1,10).

- chez la mère, la fin de grossesse est une période de risque de déséquilibre du traitement avec augmentation de l'élimination rénale du lithium, si bien que l'on peut être amené à augmenter la posologie. Cependant, il est souhaitable pour l'enfant, d'arrêter ou de diminuer le lithium dans la semaine précédant l'accouchement (1,4).

-il est aussi nécessaire de prévoir l'accueil du nouveau né par le pédiatre de maternité. Les éléments de surveillance chez le nouveau né sont : le rythme cardiaque, ECG, lithiémie, examen neurologique et bilan thyroïdien (5).

2- Grossesse non programmée et traitement non planifié :

a) Grossesse sous lithium :

* lorsque la conception a eu lieu sous lithium, certains auteurs recommandent d'interrompre le traitement (9,10,19).

Cependant cette attitude est moins impérative lorsque la patiente consulte après le premier trimestre, alors que la période de l'organogenèse est dépassée.

Le dogme qui édicte l'interruption de la lithiothérapie doit être révisé (1,2,4,6,10).

La question est d'autant plus importante que les autres thymorégulateurs avérés, la carbamazépine et le valproate de sodium, n'offrent pas une alternative satisfaisante en terme de tératogénicité (1,4).

Ce risque tératogène devra être mis en balance avec celui d'une rechute thymique lors de la grossesse et de ses conséquences pour la mère voire pour l'enfant (ingestion médicamenteuse volontaire lors d'une rechute dépressive, conduite à risque lors d'un épisode maniaque) (20,21).

Selon une étude récente (1), trois conditions paraissent minimales pour envisager la possibilité de maintenir le lithium pour une grossesse : la patiente a un trouble bipolaire sévère (avec de nombreux épisodes sévères et rapprochés), la patiente a bien répondu au lithium (une normothymie depuis 18 mois), la patiente est informée et dispose pour réfléchir aux enjeux de la décision de suffisamment de temps.

Si ces conditions sont remplies, ce sera alors la patiente et au mieux le couple qui aura la décision ultime (1,2,4).

Si un maintien de la lithiothérapie est décidé, une surveillance anténatale stricte est nécessaire par des échographies devant être réalisées par des

praticiens expérimentés dans le diagnostic des malformations cardiaques (2).

Un bilan échographique entre la 16^{ème} et la 18^{ème} semaine de grossesse (10,19) est recommandé pour dépister une possible anomalie cardiaque et plus spécialement une maladie d'Ebstein.

b) Grossesse sous Dépakine ou Tégrétol :

* Lorsque la conception a eu lieu sous Dépakine ou Tégrétol : certains auteurs recommandent de « ne pas interrompre un traitement efficace, mais d'assurer le dépistage d'une anomalie éventuelle de fermeture du tube neural » (9).

Pour la prévention de ce type d'anomalie, un apport d'acide folique 5 mg/j, deux mois avant et un mois après la conception est proposée (19,21).

Cependant, un diagnostic d'anomalie de fermeture du tube neural doit être pratiqué. Il repose sur une surveillance échographique du tube neural dès la 12^{ème} – 13^{ème} semaine d'aménorrhée.

Il faut attendre jusqu'à la 22^{ème} semaine pour visualiser des lésions minimales (9).

* Par précaution, la grossesse sous Dépakine nous amène à demander certains examens :

- chez la mère: une numération plaquettaire, un taux de fibrinogène et un temps de coagulation avant l'accouchement.

- chez le nouveau né à la naissance : faire les mêmes examens, même si ceux de la mère sont normaux et éviter dans la mesure du possible un accouchement traumatique (9).

* Pour la grossesse sous Tégrétol, un apport chez la mère de vitamine K (1,20 mg/j) par voie orale au cours du dernier mois est efficace pour le nouveau né. (éviter ainsi le syndrome hémorragique) (23) ; ainsi qu'un apport de vitamine D2 (1000 à 1500 UI/j) dans les trois derniers mois de la grossesse.

A l'accueil du nouveau né, un examen neurologique, dosage du médicament et un bilan d'hémostase s'avèrent nécessaires.

c) L'électroconvulsivothérapie :

Son indication de première intention durant la grossesse est généralement une indication d'urgence, de part la mise en jeu du risque vital, soit dans des situations où l'utilisation de médicaments est hasardeuse. Schématiquement il s'agit de tableaux d'agitation (maniaque par exemple).

L'inefficacité des thérapeutiques médicamenteuses est également une indication de seconde intention des ECT (18).

En résumé, une grossesse non prévue chez une patiente bipolaire, rend difficile l'établissement de recommandations généralisables à tous les cas. Cependant, on peut se fonder sur certains critères :

le degré de stabilisation de l'humeur qui a été obtenu grâce au thymorégulateur, le produit thymorégulateur utilisé, le terme de la grossesse au moment où elle est détectée et les choix de la patiente informée (1).

THYMOREGULATEURS ET ALLAITE -MENT

- Les publications d'effets indésirables sévères chez des nourrissons, liés à la présence d'un médicament dans le lait maternel sont très rares (24).

En dépit de la rareté des effets indésirables rapportés, de nombreuses mères qui allaitent et doivent prendre des médicaments, s'entendent dire qu'elles doivent arrêter d'allaiter (24).

- En ce qui concerne les thymorégulateurs, l'arrêt de l'allaitement est légitime puisqu'ils se retrouvent dans le lait maternel à un taux élevé (10,19), qui peut être toxique pour le nouveau né dont on sait que les possibilités d'élimination rénale sont faibles.

-L'allaitement chez les mères traitées par la carbamazépine est possible (4) mais des cas de troubles hépatiques chez le bébé ont été décrits (1). Il est donc nécessaire de surveiller chez le bébé le taux sanguin de carbamazépine et les enzymes hépatiques et d'arrêter l'allaitement en cas d'anomalie (1).

- Pour les mères traitées par l'acide valproïque, l'allaitement est peu conseillé en raison d'informations insuffisantes, bien que son passage dans le lait maternel soit faible (1).

- Les sels de lithium passent dans le lait maternel, dans une proportion d'une moitié à un tiers. La position de l'American Academy of Pediatrics Committee on Drugs est de contre indiquer l'allaitement sous lithium (1,25).

- Dans le cas où des mères sous lithium désirent absolument allaiter, la méthode n'est pas sans risque pour l'enfant et complexe à réaliser par l'intrication de prise de biberons, en réservant la tétée, lors du moment de la lithiémie basse. Méthode qui oblige à maintenir la lactation, et à demander à la femme de tirer son lait et de le jeter (19).

Pour le bébé, il est nécessaire de faire des dosages de lithiémie.

-D'après une étude portant sur 7 cas , la quantité d'olanzapine qui est absorbée par l'enfant via le lait maternel correspondrait à 1 % de la dose reçue par la mère, soit nettement moins que la limite classique des 10 % pour laquelle on s'alarme (26). Cependant, des troubles tels que sédation, ictère, cardiomégalie, tremblements, succion insuffisante, protrusion de la langue, rash cutané et diarrhée ont

été décrits chez des enfants allaités par des mères sous olanzapine (17). Le lien de causalité entre ces troubles et l'olanzapine n'est pas clair. Quoi qu'il en soit, devant le manque de données, l'allaitement sous ce médicament est déconseillé.

- Trois cas d'allaitement sous lamotrigine ont été rapportés en 2000 sans que des effets secondaires aient été observés (27). Mais on ne peut qu'être prudent et contre indiquer l'allaitement sous lamotrigine compte tenu du risque de toxidermies sévères, syndromes de Lyell ou de Stevens Johnson, encouru avec ce produit.

CONCLUSION

Une grossesse sous thymorégulateur(s) est possible, chez une patiente bipolaire.

Le psychiatre peut se trouver devant deux situations différentes :

- Une patiente qui envisage une grossesse : la synthèse des travaux est en faveur de la suspension de la lithiothérapie pendant toute la grossesse avec possibilité de relais par Carbamazépine, voire un traitement neuroleptique après le premier trimestre.

- Si la patiente est déjà enceinte, sous thymorégulateur : on maintient le traitement avec surveillance échographique pour détecter une éventuelle malformation.

Lorsque cette conception a eu lieu sous Dépakine ou Tégrétol : on recommande d'assurer certaines précautions : apport d'acide folique 5 mg/j deux mois avant et un mois après la conception, apport vitaminique à la mère (vit K dans le dernier mois et vit D2 dans les trois derniers mois de la grossesse en cas de traitement par Tégrétol) et surveillances échographiques et biologiques rapprochées.

-Les indications d'ECT en première intention durant la grossesse sont généralement des indications d'urgence ; en deuxième intention devant l'inefficacité des thérapeutiques médicamenteuses.

L'allaitement est contre indiqué sous lithium mais possible sous carbamazépine et sous valproate.

REFERENCES

- 1- Even C, Dorocant E.S, Thuile J, Kalck-Stern M, Guelfi J.D. grossesse, allaitement et thymorégulateurs: éléments de décision et règles pour la pratique. *L'encéphale*, 2006 ; 32 : 224-30.
- 2- Dardennes R , Even C . Actualités des traitements thymorégulateurs, *Presse Médicale* 1998 ;27 :2157-63.
- 3- R.Hamish Mc Allister, I Nicol Ferrier. Pharmacological management of bipolar affective disorder. *Clinical Psychopharmacology* . p 195-198. Elsevier 2006.
- 4- Sheila Ward, Katherine L Wisner. Collaborative Management of women with bipolar disorder during pregnancy and post partum. *Journal of Midwifery and women's health*. P 3-13 vol 52, n° 1.Elsevier 2007
- 5- Ananth J, Lithium during pregnancy and lactation. *Lithium* 1993; 4:231-7.
- 6- Gay C, Olié JP, Lithium et alternatives à la lithiothérapie. *Encycl Méd Chir, Psychiatrie*, 37-860-D-10, 1999,10p.
- 7- Sachs GS, Cohen LS. Update on pharmacologic treatment of mood disorders :
Bipolar disorder and management through pregnancy and post partum. *Psychiat Clin N Amer* 1995;2,21-75.
- 8- Darves B, Gaillard P, Degiovanni A. Médicaments du système nerveux central et bébé. *Encycl Méd Chir,Psychiatrie*, 37-660-A-10, 2001,7p.
- 9- Elefant E, Bavoux F, Vauzelle C, Cournot MP et al. Psychotropes et grossesse (deuxième table ronde) : *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000 ; 29:43-51.
- 10- Anne Laure Sutter.Trouble bipolaire, grossesse et post partum. In les troubles bipolaires de l'humeur. Masson 1995.
- 11- Bavoux F, Bodiou C, Elefant E. Médicaments du système nerveux central et bébé. *Neuropsychiatr Enf* 1991 ;39 : 457-68.
- 12- Krause S, Ebbesen F, Lange AP. Polyhydramnios with maternal lithium treatment. *Obstet Gynecol* 1990; 75:504.
- 13- Isabelle Simard , B Pharm., Msc. Epilepsies: principe de base et nouveautés. *Quebec Pharmacie* vol 52 n° 3. 2005
- 14- Pack AM, Morrel MJ. Treatment of women with epilepsy. *Semin Neurol* 2002; 22(3): 289-97.
- 15- Van Der Pol M.C, Adders A, Huisjes H.J, Touwen B.C. Antiepileptic medication in pregnancy. *American Journal of Obstetric and gynaecology* 164,121-128, 1991.
- 16- Shou M. What happened later to the lithium babies? A follow up study of children born without malformations. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 54:193-7.
- 17- Ernst CL, Golderg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 4): 42-55.
- 18- Impastato D.J, Gabriel A.R, Lardado H.H. Electric and insulin chock therapy during pregnancy. *Diseases of nervous system*, 1996; 25, 524-546.
- 19- Florian F. Depression, bipolarité et grossesse. In la dépression au féminin. Editions John Libbey Eurotext, 2003, Paris.
- 20- Baker J, Outcomes of lithium discontinuation. A meta analysis. *Lithium* 1994 ; 5: 187-92
- 21- Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48: 1062-8.
- 22- Lindhout D, Omtzigt JGC. Teratogenic effects of antiepileptic drugs : implications for the management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia* 1994; 35(4);S19- S28.
- 23- Cornelissen M, Steegers- Theunissen R, Kollée L, Eskes T, Motohara K, Monners L. Supplementation of vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsivant therapy prevents neonatal vitamin K deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1993;163: 884-8
- 24- Gremmo G, Dobrzynski M, Collet M. Allaitement maternel et médicaments . *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003 ; 32 :466-475.
- 25-American Academy of pediatrics Committee on drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994;93: 137-50.
- 26- Gardinier SJ, Kristensen JH, Begg EJ et all. Transfer of olanzapine into breast milk calculation of infant drug dose, and effect on breast-fed infants. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1428-31.
- 27- Chaudron LH, Jefferson JW. Mood stabilizers during breastfeeding: a review. *J Clin Psychiatry* 2000;61:79-90.

COMMENT ANNONCER LES MAUVAISES NOUVELLES ?

J. BRAHAM, J. MASMOUDI, A. JAOUA

SERVICE DE PSYCHIATRIE " A " CHU HEDI CHAKER. 3029. SFAX

RESUME

Près d'un demi siècle déjà, Soljenitsyne dénonçait les médecins refusant de dire la vérité aux malades. Aujourd'hui, encore, médecins et médecine sont dans le malaise quand il s'agit d'annoncer un diagnostic fatal, cancer principalement.

Annoncer la mauvaise nouvelle est une nécessité. Elle est le droit du patient. L'annonce peut être faite à la famille si le malade est consentant ou en cas d'atteinte sévère et irréversible.

On annonce par étapes successives, le malade doit réaliser progressivement ce qui lui arrive. Il peut ainsi s'adapter à la nouvelle réalité.

Les réactions possibles suite à l'annonce sont : l'acceptation (réaction fréquente), désespoir, déni, ambivalence et refus de divulguer le diagnostic.

Connaître le diagnostic permet au malade de renforcer sa lutte contre la maladie et permet, ainsi, de renforcer la relation médecin-malade.

Mots-clés : Mauvaise nouvelle. Vérité au malade. Réactions psychologiques.

Mécanismes de défense. Relation médecin-malade.

SUMMARY

Close to a half century already, Soljenitsyne denounced the doctors refusing to say the truth to the patients. Today, still, doctors and medicine are in faintness when it is a question of announcing a fatal diagnosis, cancer mainly.

To announce the bad news is a need. It is the patient's right. The advertisement can be made to the family if the patient is agreeing or in the event of severe and irreversible attack.

One announces by successive stages, the patient must realize gradually what arrives to him. It can thus adapt to the new reality.

The possible reactions following the advertisement are: acceptance (reaction attends), despair, refusal, ambivalence and refusal to reveal the diagnosis.

To know the diagnosis makes it possible to the patient to reinforce his fight against the disease and makes it possible, thus, to reinforce the relation doctor-patient.

Key words: Bad news. Truth with the patient. Psychological reactions.

Mechanisms of defence. Relation doctor-patient.

I) INTRODUCTION

Dans « *Le pavillon des cancéreux* », Alexandre Soljenitsyne faisait ainsi parler deux des héros de son roman : La petite Zoé, infirmière-étudiante en médecine et Kostoglotov, un malade hospitalisé qui dit à l'adresse de Zoé :

- ... Toute ma vie, je me suis distingué par mon refus d'être traité comme un singe. On me soigne ici, mais on ne m'explique rien. Je ne puis l'admettre... Donnez-moi ce livre d'anatomie pathologique...

- Mais les malades ne doivent pas lire les livres de médecine. C'est contre-indiqué...

- ... Le chirurgien qui avait établi mon diagnostic ne voulait rien m'expliquer non plus et moi je lui ai ordonné de parler : « Ce n'est pas la règle » m'a-t-il

dit, et moi je lui ai répondu « Parlez ! Je dois prendre des dispositions concernant ma famille ! ». Il a parlé et je lui ai serré la main. Voilà un homme ! Quelqu'un de bien !

Ces propos datent de près d'un demi-siècle et ils sont d'une extraordinaire actualité pour ce qui concerne la Tunisie : cancer, maladie tabou, vérité du diagnostic malmenée, gêne et pudeur des soignants devant leurs malades... Autant de problèmes qui sapent la confiance du malade envers médecins et médecine et les fait courir vers l'irrationnel des tradithérapeutes. Nous-nous proposons par ce texte d'indiquer quand, comment et à qui dire et annoncer les mauvaises nouvelles.

II) ANNONCER LES MAUVAISES NOUVELLES

Personne n'aime les annoncer ! En conséquence, ceux qui s'en chargent de le faire, trouvent en général plus facile d'en parler aux proches plutôt que de s'adresser directement au patient. En fait, ils ne se rendent pas compte de la responsabilité qu'ils leur imposent.

Médecins, patients et proches sont tous aussi mal à l'aise face à l'attente des résultats d'examen complémentaires. La solution consiste donc à annoncer les nouvelles d'une façon qui permet leur acceptation et leur compréhension, tout en minimisant les risques de déni, d'ambivalence, d'espérance irréaliste, de désespoir ou de refus de divulguer le diagnostic.

Les différentes étapes pour annoncer une mauvaise nouvelle

1. Qui informer ?

Le malade doit être physiquement capable de comprendre l'information qui lui est donnée. Si cela n'est pas possible, il faut d'abord traiter la cause avant de poursuivre l'entretien.

Néanmoins, certaines de ces causes peuvent être sévères, voire irréversibles ou alors il est inapproprié de les traiter. Dans ce cas, seulement, il est normal d'informer le conjoint ou les proches sans la permission du patient.

2. Comment agir face à un refus de divulguer le diagnostic ?

Avant même d'avoir parlé au malade, le médecin peut être arrêté par le conjoint ou une personne proche qui dira alors : « Vous n'allez pas lui dire, n'est-ce pas? »

Ce refus de divulguer le diagnostic constitue en général un acte d'amour : tenter de protéger le malade de la douloureuse réalité.

Le médecin doit toujours reconnaître que cette personne proche connaît effectivement mieux le malade que n'importe qui parmi l'équipe soignante. Il doit ensuite tenter de déterminer avec elle ce qu'il en coûte de cacher la vérité au malade, ainsi que l'impact d'une telle attitude sur ses relations émotionnelles avec le patient.

Le médecin peut alors négocier la permission de parler avec le malade et assurer au conjoint que les mauvaises nouvelles ne devraient pas infliger de trop grands traumatismes, puisqu'elles ne sont qu'une confirmation.

Cette attitude constitue un travail de rapprochement du malade et de son conjoint, ou de ses proches, en les amenant à communiquer et à discuter de leurs problèmes.

3. Quel est le lieu approprié ?

Il faut demander à l'interlocuteur s'il souhaite discuter dans un endroit plus calme et s'il désire la

présence d'autres personnes avec lui. Le lieu où l'on annoncera les mauvaises nouvelles doit être tranquille, tenu à l'écart des oreilles indiscretes, libre de toute intervention inopportune et offrant un certain confort dans la mesure du possible. Il est tout à fait inacceptable de s'entretenir au milieu d'un couloir bruyant.

4. Comment déterminer ce que la personne sait déjà ?

Il vaut mieux poser la question de manière directe par exemple : « Que pensez-vous de ce qui vous arrive? ».

Certains répondent de manière claire et sans équivoque : « J'ai un cancer qui s'est étendu jusqu'au foie, je sais bien qu'il ne m'en reste plus pour très longtemps ».

D'autres sont plus vagues : « Je pense qu'il doit s'agir d'un cancer ». Il faut alors leur demander ce qui les fait penser à un cancer. Cela permet, en général, de déterminer leur niveau de prise de conscience.

C'est lorsqu'on se rend compte que la personne n'a pas vraiment compris ce qui lui arrive qu'il faut entreprendre d'annoncer la mauvaise nouvelle.

5. Quelles stratégies utiliser pour annoncer la mauvaise nouvelle ?

Envoyer un signal d'alerte

L'annonce d'une mauvaise nouvelle demande une certaine préparation. Si elle tombe brusquement, le malade aura beaucoup de mal à y faire face. C'est pourquoi il vaut mieux commencer par un signal d'alerte, une sorte d'avertissement du style « Je crains d'avoir de mauvaises nouvelles à vous annoncer »

Ce signal indique à la personne qu'elle risque d'entendre quelque chose qui ne va pas lui plaire. Il est alors important d'attendre la demande du malade pour délivrer la nouvelle elle-même.

Suivre le rythme des demandes du malade

Si le malade, face à ce signal, donne une réponse du style « Que voulez-vous dire par mauvaise? », le médecin pourra délivrer une partie de la nouvelle « j'ai bien peur que nous ayons découvert des cellules anormales »

Ménager une pause

Après avoir donné ou confirmé la mauvaise nouvelle, il est capital de marquer une pause pour permettre au patient de répondre à ce qui a été dit.

C'est au médecin d'assurer l'évolution du dialogue et de délivrer les informations en fonction de la demande et éventuellement de l'évolution psychique de chaque patient. Cette situation peut durer de quelques minutes à plusieurs jours.

Déterminer la réaction du malade

Après avoir annoncé de mauvaises nouvelles, il faut donner le temps à la personne de les assimiler et tenter, entre temps, de déterminer sa réaction. Ceci peut réclamer un temps considérable : On peut avoir à s'y reprendre à plusieurs fois pour poser des questions et recueillir des informations.

III) LES REACTIONS PSYCHOLOGIQUES POSSIBLES ET LES PRISE EN CHARGE DE LEURS CONSEQUENCES

La révélation de mauvaises nouvelles provoque une grande variété d'émotions et de réactions. Chacune devra être comprise et analysée avec chaque patient.

1. L'acceptation

▪ Beaucoup de gens sont capables d'accepter les mauvaises nouvelles et de s'y adapter. Certains ont pu avoir le temps de s'y préparer, d'autres soupçonnaient la réalité à travers certains événements.

Cette acceptation s'accompagne parfois d'un soulagement lorsque les signes et les symptômes qui inquiétaient le patient trouvent un sens pour la première fois.

Un certain temps peut s'écouler avant que l'individu ne comprenne toute la portée des nouvelles qu'il a reçues et qu'il laisse alors libre cours à ses émotions, voire même à ses larmes.

▪ *Quelle est la prise en charge adéquate des conséquences de cette réaction ?*

On pourrait se contenter d'affirmer que si la personne accepte la réalité des faits, le médecin n'a plus de problème. Or, en réalité, il est nécessaire de rester attentif car l'individu peut être amené à faire face à toutes sortes d'émotions. Le médecin devra l'aider à mieux comprendre ces sentiments et à traverser ces différentes phases.

2. Le désespoir

▪ Si les mauvaises nouvelles sont annoncées de la façon décrite, peu de patients ou de familles seront sujets au désespoir. En revanche, cela peut très bien arriver si la situation est présentée de façon brutale, sans avertissement. La personne peut se montrer très affectée et se sentir incapable de sortir de cet état.

▪ *Quelle est la prise en charge adéquate des conséquences de cette réaction ?*

La solution consiste à reconnaître le désespoir. Cela permet au patient d'exprimer ses sentiments et au médecin de comprendre le pourquoi d'une réaction si intense. C'est ainsi que l'exploration des raisons et des motivations profondes de cet état sera possible.

3. Le déni et les espérances irréalistes

▪ Le déni est un mode de défense qui consiste en un refus par le sujet de reconnaître la réalité d'une perception traumatisante. Il peut se manifester soit par une quête d'un autre avis spécialisé, soit par un refus complet de parler de la maladie et de son évolution.

▪ Dans d'autres cas, le patient ou les proches semblent d'abord accepter le diagnostic, avant de manifester un certain nombre de souhaits et d'espérances qui ne sont tout simplement pas réalisables.

Cela peut les amener à réclamer des traitements inadaptés ce qui peut poser de réelles difficultés. Ces espérances sont souvent la manifestation d'un déni. Toute résistance, du patient ou de ses proches, pour accepter la situation provoque une grande souffrance psychologique.

▪ *Quelle est la prise en charge adéquate des conséquences de ces réactions ?*

Le refus de la maladie est un mécanisme de défense psychique et le patient a le droit d'agir de la sorte. Le devoir du médecin face à ce type de malades est d'analyser les émotions du patient et de tenter d'évaluer l'intensité de son refus. Deux différentes stratégies sont mises au point :

La première consiste à mettre en évidence les contradictions dans le discours du malade : «Vous dites que tout va bien, mais vous continuez à perdre du poids... »

La seconde cherche à repérer d'éventuelles « ouvertures » dans l'attitude de déni. S'il existe effectivement une ouverture, il faut évaluer si le malade est prêt à entendre la vérité et à en discuter, où s'il préfère rester dans le déni.

Il faut s'entretenir avec le patient quand il est plus proche de la réalité et éviter de se mettre de son côté lorsqu'il est en phase de déni.

S'il existe des espérances irréalistes, le médecin doit analyser leur nature et leur motivation et ce en collaboration avec le patient. La plupart du temps, ce dialogue suffit à lui faire prendre conscience du caractère irréaliste de ses espérances.

En revanche, si le médecin agit en niant ces espérances et en étant sur la défensive, le malade a beaucoup moins de chances de faire évoluer ses sentiments vers quelque chose de plus réaliste.

4. L'ambivalence

▪ C'est la présence simultanée dans la relation à un même objet, de tendances, d'attitudes et de sentiments opposés, par excellence l'amour et la haine. La personne ambivalente semble, dans un premier temps, accepter la nouvelle et donne alors l'impression de parfaitement comprendre ce qui lui

a été dit. Mais dès le lendemain, tout se passe exactement comme si elle n'avait pas entendu les mauvaises nouvelles. Ce genre de patient dépense beaucoup de temps et d'énergie à nier la réalité.

▪ *Quelle est la prise en charge adéquate des conséquences de cette réaction ?*

Il est important de comprendre que le patient ambivalent ne cesse d'entrer et de sortir de sa position de déni. Il faut tenter de maintenir une base solide pendant les discussions, le déni doit être accepté comme tel.

Cependant, dans ce type de situation, le déni tend à diminuer au fur et à mesure que le temps passe et que l'aggravation devient évidente. Il est alors important de ne pas masquer la réalité des faits lorsque le patient est prêt à les accepter.

5. Refus de divulguer le diagnostic

▪ L'annonce d'une mauvaise nouvelle, que ce soit aux proches ou au malade lui-même, peut entraîner, d'un côté ou de l'autre, un refus de divulguer le diagnostic.

Si le patient choisit lui-même de ne pas révéler la nature de sa maladie, c'est son droit le plus strict, bien que cela puisse poser certains problèmes à l'équipe médicale.

En revanche, si ce sont les proches qui font ce choix, cela pose un réel problème car le patient a légalement le droit de connaître le diagnostic et le pronostic de sa maladie.

▪ *Quelle est la prise en charge adéquate des conséquences de cette réaction ?*

Un patient qui refuse de faire connaître son

diagnostic agit généralement par amour, motivé par le désir de ne pas causer de peine à son entourage. L'attitude est identique à celle que l'on adopte pour les proches, et consiste à rapprocher les deux parties de façon qu'elles abordent ensemble leurs problèmes.

IV) CONCLUSION

Pour conclure, soulignons le fait que connaître la vérité est l'un des droits sacrés du patient et que la plupart des patients y tiennent.

Par ailleurs, révéler la vérité est une partie intégrante de la prise en charge des patients. C'est le pilier de la relation médecin/malade où la confiance du malade rencontre la conscience du médecin.

Révéler la vérité permet de renforcer l'activité du malade qui participe à sa propre prise en charge selon le proverbe « Un Homme averti en vaut deux » !

Dans tous les cas, les patients non résignés et coopérants ont une meilleure évolution de leur maladie.

REFERENCES:

1. Coldefy JM, Oughourlian JM. *Approche psychosomatique de la pratique médicale et chirurgicale*. Privat, Toulouse, 1975.
2. Lassaunière JM. *Guide pratique de soins palliatifs : Aspects psychosociaux*. John Libbey Eurotext, Paris, 2000.
3. Laplanche J et Pontalis JB. *Vocabulaire de la psychanalyse*. PUF, Paris, 1967.
4. Porot A. *Manuel alphabétique de psychiatrie*. PUF, Paris, 1996.
5. Soljenitsyne A. *Le pavillon des cancéreux*. Le livre de poche, 1970.

LE TRAITEMENT LAPAROSCOPIQUE DES ULCERES DUODENaux PERFORES : A PROPOS DE 84 CAS

A. GUIRAT, M. ABID, M. BEM AMAR, A. GHORBEL, R. MZALI, F. FRIKHA, S. BOUJELBEN,
M. I. BEYROUTI

Service de chirurgie générale. EPS Habib Bourguiba. 3029 Sfax Tunisie

RESUME:

Introduction : la perforation d'un ulcère duodénal est une urgence médico-chirurgicale assez fréquente. A travers une série rétrospective nous essayons d'étudier la faisabilité de coelioscopie comme technique opératoire et d'évaluer ses résultats en terme de taux de mortalité et de morbidité.

Patients et méthodes : Quatrevingts quatre patients ont été colligés durant la période comprise entre Janvier 2001 et Juin 2007. Il s'agissait de 81 hommes et de 3 femmes avec une médiane d'âge de 28 ans (extrêmes : 16 - 64 ans). Le délai moyen entre le début des symptômes et l'intervention était de 20 heures (extrêmes : 6 – 72 heures). Tous les patients étaient opérés par voie laparoscopique pour ulcère de la face antérieure du duodénum ; Les procédés utilisés étaient une suture de l'ulcère et une toilette péritonéale par voie coelioscopique.

Résultats : Une conversion en laparotomie a été réalisée dans 12 cas, soit 14.2 %. La durée moyenne de l'intervention était de 95 minutes. Le taux de mortalité était nul. Le taux de morbidité était de 15,4 % comportant 2 cas de complications chirurgicales (un cas de fistule duodénale et un cas de péritonite post-opératoire par lâchage de suture) et 11 complications médicales. La durée moyenne d'hospitalisation était de 6 jours (extrêmes : 5 – 10 jours). Tous les patients ont été mis sortant avec une cure d'éradication de l'*Helicobacter pylori*. Le recul moyen est de 25 mois avec 83% de bons résultats.

Conclusion : Le traitement laparoscopique des perforations ulcéreuses duodénales est une alternative à la laparotomie dotée d'un faible taux de morbidité, de réintervention et de mortalité.

Mots clés : laparoscopie ; ulcère duodénal perforé, suture.

SUMMARY

Introduction : perforation of peptic duodenal ulcer is a frequent surgical emergency. The aim of this retrospective study is to evaluate the faisability and the results of laparoscopic management of perforated duodenal ulcers.

Patients and methods : Eighty four patients have been laparoscopic surgery for perforated duodenal ulcer. The duration of the study was seven years (2001 to 2007). There were 81 men and 3 women aged from 16 to 64 years (mean : 28 years). The mean duration between the onset of perforation and the time of operation was 20 hours (range: 6 – 72 hours). The surgical procedure was suture and irrigation of the abdominal cavity.

Results : Conversion into laparotomy was performed in 14.2% of the patients. Mean operative time was 95 minutes. There was no post operative death. The morbidity rate was 15.4%. There was two surgical complications (post operative peritonitis and duodenal fistulea) and 11 medical complications. Mean hospital stay was 6 days. All patients were discharged with antibiotics for *Helicobacter pylori* eradication.

Conclusion : Laparoscopic repair of perforated duodenal ulcer is a safe option providing low rates of morbidity, reoperation and mortality, and can be considered the treatment of choice.

Keywords : laparoscopy; perforated duodenal ulcers, sutur.

INTRODUCTION

Durant ces dernières années, le développement de la laparoscopie s'est étendu au traitement chirurgical des perforations des ulcères duodénaux. Cette nouvelle voie d'abord a fait l'objet de plusieurs études par différentes équipes chirurgicales étudiant la faisabilité et l'efficacité de cette technique chirurgicale.

Nous rapportant les résultats d'un travail retrospectif étudiant la suture simple sous laparoscopie de la perforation d'ulcère duodéal associée à l'éradication systématique post-opératoire de l'helicobacter pylori. Le but de notre étude est d'évaluer la faisabilité, la morbidité et la mortalité du traitement laparoscopique de l'ulcère duodéal perforé.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective menée dans le service de chirurgie générale de l'hôpital Habib Bourguiba de Sfax de Janvier 2001 à Juin 2007. Tous les malades étaient admis en urgence. Le délai médian entre le début des symptômes et l'intervention chirurgicale était de 20 heures (extrêmes : 6 - 72 heures). Il s'agissait de 84 cas de péritonites aiguës généralisées secondaires à la perforation d'un ulcère de la face antérieure du bulbe duodéal ayant été opérés par voie laparoscopique. La médiane d'âge était de 28 ans (extrêmes 16 à 64 ans). Il s'agissait de 81 hommes et de 3 femmes (sexe ratio 27). Vingt six patients (30,9%) avaient des antécédents d'ulcère gastro-duodéal. Soixante dix patients (83,3%) étaient classés stade I selon la classification de la société américaine d'anesthésie. Le diabète et l'hypertension artérielle étaient les principales tares des 14 autres patients. Le tableau clinique était celui d'une péritonite aiguë généralisée dans 66 cas (78,5%), d'une défense épigastrique avec fièvre dans 15 cas (17,8%) et d'une défense de l'épigastre et de la fosse iliaque droite dans 3 cas (3,5%). Le pneumopéritoine était visible sur le cliché de l'arbre sans préparation chez 63 patients (75%). L'échographie a été réalisée chez 12 patients (14,2%); elle a montré un épanchement intrapéritonéal dans tous les cas. La tomodynamométrie a été réalisée chez 5 malades (5,9%); ayant montré un pneumopéritoine et un épanchement sous hépatique dans tous les cas. La coelioscopie a été utilisée initialement à visée diagnostique dans 15 cas (17,8%).

Technique :

Sous anesthésie générale, le malade était intubé et ventilé, une sonde gastrique était posée et un drainage vésical était laissé en place le temps de l'intervention. Le malade était installé en décubitus dorsal, jambes écartées avec des bras le long du corps. l'opérateur était placé entre les jambes du patient avec un ou deux aides à sa droite. Parmi les 84 patients abordés par voie coelioscopique pour ulcère duodéal perforé, 72 patients (85,7%) ont eu une toilette péritonéale et une suture de l'ulcère. Chez les 12 autres cas, une conversion a été réalisée en laparotomie médiane.

Dans 18 cas (21,4%), la création du pneumopéritoine a été réalisée par la méthode ouverte dite « open ». Dans les autres cas, on a utilisé l'aiguille de « Palmer » ou de « Veress » au niveau de l'hypochondre gauche après vérification des manœuvres de sécurité habituelles.

Toutes les interventions se sont déroulées en utilisant 4 trocars : un trocar de 10 mm au niveau de l'ombilic pour l'optique, un trocar opérateur de 10 mm au niveau du flanc gauche, un trocar de 5 mm sous xyphoïdien pour recliner le foie et un trocar de 5 mm au niveau du flanc droit.

La suture de l'ulcère a été réalisée par un seul point simple dans 48 cas (66,6%), par un seul point en X dans 4 cas (5,5%), par 2 points simples dans 20 cas (27,9%).

La toilette péritonéale s'est faite par un système d'irrigation aspiration, utilisant en moyenne 4 à 8 litres de sérum physiologique.

Une épreuve au bleu de méthylène dilué, à travers une sonde naso-gastrique, a été réalisée chez 60 malades (83,3%) afin de vérifier l'étanchéité de la suture. Elle était négative dans tous les cas.

Tous les patients opérés par voie coelioscopique ont eu un drainage aspiratif sous hépatique extériorisé par l'orifice du trocar du flanc droit en fin d'intervention.

RESULTATS

L'exploration per opératoire a retrouvé l'ulcère au niveau de la face antérieure du bulbe dans tous les cas. La taille de l'ulcère était inférieure ou égale à 5 mm environ dans 68 cas (80,9%). La péritonite a été jugée avancée dans 6 cas (7,1%).

La durée de l'intervention déroulée par voie coelioscopique variait de 60 à 180 minutes avec une moyenne de 95 minutes.

Nous n'avons relevé aucun incident lié à la technique chirurgicale en per opératoire. Nous avons noté un cas d'état de choc septique survenant

au cours de l'intervention chez un patient âgé de 54 ans diabétique hypertendu, qui était admis dans un tableau de péritonite évoluant depuis 48 heures. L'attitude était le recours aux drogues vasoactives et la conversion en laparotomie.

La conversion en laparotomie médiane a été réalisée dans 12 cas (14,2%). Les causes de la conversion étaient : une péritonite avancée avec difficulté de réaliser une toilette péritonéale dans 6 cas ; un ulcère de grosse taille (supérieure à 10 mm) dans 5 cas et un état de choc septique survenu en per opératoire dans un cas. Après conversion, le geste avait consisté en une suture de l'ulcère dans 7 cas et une bivagotomie tronculaire avec pyloroplastie à la Judd dans les 5 autres cas.

Aucun décès n'a été déploré dans notre série.

La morbidité globale était de 15,4% (13 patients), comprenant deux complications chirurgicales (péritonite post opératoire et fistule duodénale) et 11 complications médicales. Aucune complication n'a été notée dans le groupe de malades convertis en laparotomie. Sur les 72 patients opérés par voie coelioscopique (sans conversion), nous avons noté un cas de péritonite post opératoire par lachage de suture. Il s'agissait d'un patient âgé de 55 ans sans tares qui a été opéré pour péritonite généralisée par perforation d'un ulcère de la face antérieure du bulbe de 5mm de diamètre. Il a eu une suture de la perforation par deux points simples ; l'épreuve au bleu était négative. Les suites opératoires étaient marquées par la persistance de fièvre à 39°C. L'échographie avait montré un épanchement intra péritonéal de grande abondance. Le patient a été repris au 3^{ème} jour post opératoire par voie médiane. L'exploration avait montré un lachage de la suture duodénale. Le geste avait consisté en une laparotomie médiane, une toilette péritonéale, une bivagotomie tronculaire et une pyloroplastie à la Judd. Le patient a été mis sortant 6 jours après. La 2^{ème} complication était une fistule duodénale survenant chez un sujet de 30 ans qui a été opéré pour ulcère duodénal perforé et ayant eu une suture simple par deux points en x. Il a présenté en 3^{ème} jours post opératoire une fistule duodénale extériorisée par le drainage qui a bien évoluée sous aspiration.

Hormis ces 2 cas, nous avons noté 11 cas (18,9%) de complications médicales ; il s'agissait dans 6 cas de manifestations respiratoires (encombrement bronchique dans 5 cas et un cas de pneumonie) et dans 5 cas de fièvre inexplicée persistante au delà de 48 heures mais ayant cédé dans tous les cas avant le 4^{ème} jour post opératoire. Aucune autre complication en particulier pariétale n'a été notée

chez les 72 malades traités par laparoscopie.

Le délai moyen de rétablissement du transit était de 2 jours (extrêmes de 1 à 4 jours post opératoire) avec ablation de la sonde gastrique après 3 jours en moyenne (extrêmes : 2 – 6 jours). L'ablation du drainage était fait en moyenne au 3^{ème} jour post opératoire en moyenne (extrêmes : 2^{ème} – 8^{ème} jour). L'alimentation orale progressive était débutée entre le 4^{ème} et le 5^{ème} jour post opératoire. La durée moyenne d'hospitalisation était de 6 jours (extrêmes de 5 à 10jours). L'activité professionnelle a été reprise en moyenne trois semaines après l'intervention (extrêmes : 10 – 30 jours). Tous les malades ayant eu une suture simple de l'ulcère ont reçu une cure d'éradication de l'*Helicobacter Pylori* en post-opératoire. Une fibroscopie de contrôle avec biopsies, réalisée chez 15 malades (17.8%) à la fin de la cure, a objectivé la cicatrisation de l'ulcère dans tous les cas. Dans 5 cas, *Helicobacter Pylori* était mis en évidence nécessitant le prolongement du traitement anti-HP. Huit patients ont été perdus de vue. Deux malades ont présenté des douleurs de type ulcéreuse non confirmés par la fibroscopie. Sur les 72 patients opérés entièrement par laparoscopie, 59 patients (83%) ont de bons résultats avec un recul moyen est de 25 mois (extrêmes : 6mois – 48 mois). Aucune occlusion ou éventration secondaire n'a été observée.

DISCUSSION

Depuis ces dernières années, la prise en charge chirurgicale de la pathologie ulcéreuse s'est modifiée. En effet, la découverte du rôle de l'HP dans l'ulcèreogénèse et l'apparition des inhibiteurs de la pompe à protons ont permis un meilleur contrôle de la maladie ulcéreuse et la diminution de façon significative des récidives. En conséquence, les indications de vagotomie en urgence ont diminué dans les perforations inaugurales. Le développement de la technique laparoscopique a permis d'étendre l'utilisation de la coelioscopie dans le traitement des ulcères duodénaux perforés. Le premier cas a été rapporté dans la littérature en 1990 par Mouret [1].

La laparoscopie permet de confirmer le diagnostic d'une péritonite et de préciser sa cause [2]. Elle doit traiter la perforation et assurer une toilette péritonéale adéquate. Différentes techniques ont été proposées pour traiter la perforation : suture simple, suture associée à une épiloplastie ou à l'application de colle biologique, utilisation seule de colle biologique, intervention comportant une

endoscopie per-opératoire et attraction à l'intérieur de la perforation d'une partie de l'épiploon. Ces méthodes semblent augmenter le taux de fistules par rapport à la technique habituelle de suture de perforation [3]. Dans notre série nous avons réalisé une suture simple sans autre artéfact technique associé.

Le taux de mortalité post opératoire après coelioscopie est inférieur à 10% dans les séries les plus récentes [4]. Les facteurs de mortalité rapportés dans la littérature sont essentiellement l'âge avancé, les tares, l'état de choc préopératoire et un délai tardif d'intervention (supérieur à 24 heures) [4,5]. Dans notre série nous n'avons noté aucun décès. Ceci peut être expliqué par une sélection des patients candidats au traitement laparoscopique. En effet, nos patients étaient relativement jeunes (médiane d'âge : 28 ans) avec une forte proportion de sujets non tarés (83.3% des patients classés ASA=1) et un délai médian de consultation inférieur à 24 heures.

Le taux moyen de conversion dans les différentes séries prospectives est 15% alors qu'il ne dépasse pas 7% dans les séries rétrospectives [6]. Les principaux facteurs de conversions rapportés dans la littérature sont les difficultés techniques, les ulcères de grande taille (6 à 10 mm selon les auteurs), les ulcères à berges friables et les localisations inhabituelles de l'ulcère [7, 8]. Parmi les 12 cas de conversion de notre série, la suture de l'ulcère était difficile à réaliser dans 6 cas du fait d'une taille supérieure à 1 cm et la toilette péritonéale était jugée insuffisante dans 5 cas du fait d'une péritonite avancée.

La morbidité de la coelio-chirurgie de l'ulcère perforé était rapportée dans les différentes séries à des taux variant de 6 à 18 % [9, 10]. Ces taux sont comparables à ceux de la laparotomie voire moindre en ce qui concerne les abcès de paroi et les infections respiratoires [7, 8, 9]. Dans une revue systématique (incluant deux essais randomisés et 13 études comparatives non randomisées) [8], la voie laparoscopique était significativement moins pourvoyeuse de complications que la laparotomie chez les patients à faible risque chirurgical. Dans notre série, le taux de morbidité était de 15.4% dominé essentiellement par les infections respiratoires. Nous n'avons noté aucune complication pariétale. Certains facteurs de morbidité ont été identifiés comme inhérents à la chirurgie de l'ulcère perforé par voie coelioscopique, dont essentiellement l'âge avancé (supérieur à 70 ans), les sujets tarés (ASA III et

IV), l'état de choc initial et l'inexpérience du chirurgien [6].

Dans sa récente méta-analyse, Lau H. [2] a démontré les avantages de la coelioscopie par rapport à la voie classique en terme de confort post opératoire pour le traitement des ulcères perforés. En effet, la coelioscopie a donné moins de douleurs postopératoires, de complications pariétales et a permis une hospitalisation plus courte avec une reprise d'activité plus précoce et une qualité de vie meilleure. Dans notre série, le séjour post opératoire moyen était de 6 jours. La reprise d'une activité quotidienne normale était obtenue après 3 semaines en moyenne.

Malgré les bons résultats apportés par la coelioscopie, il existe une polémique quant à l'intérêt d'une intervention conservatrice (suture sous coelioscopie) qui ne permet pas de traiter définitivement la maladie ulcéreuse lors de la perforation. A cet égard, et au vu des données actuelles concernant le rôle étiologique de l'*Helicobacter Pylori* dans l'ulcérogénèse, la possibilité d'obtenir un taux de récurrence ulcéreuse inférieur à 5% à un an après éradication de ce germe par la trithérapie et l'absence d'arguments décisifs physiopathologiques quant au rôle de l'*Helicobacter Pylori* dans la perforation ulcéreuse [12], la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD) [13] recommande avec un fort niveau de preuve la voie laparoscopique comme une alternative à la laparotomie pour le traitement des ulcères duodénaux perforés.

CONCLUSION

Le traitement laparoscopique de l'ulcère duodéal perforé est une technique sûre et faisable. Elle permet d'éviter la laparotomie source de complication septique dans un contexte de péritonite. L'efficacité du traitement médical a permis d'éviter en urgence le traitement radical de la maladie ulcéreuse dans la plupart des cas. La suture simple laparoscopique de perforation avec l'éradication de l'HP en post opératoire constitue un traitement de choix actuel d'une perforation inaugurale.

REFERENCES

1. Mouret P, François Y, Vignal J, Barth X, Lombard-Platet R. Laparoscopic treatment of perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 1990; 77: 1006.
2. Lau H. Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2004; 18: 1013-21.
3. Navez B, Tasseti V, Scohy JJ, Mutter D, Guiot P, Evrard S, et al. Laparoscopic management of acute peritonitis. *Br J Surg* 1998; 85: 32-6.

LE TRAITEMENT LAPAROSCOPIQUE DES ULCERES DUODENAUX PERFORES : A PROPOS DE 84 CAS

4. Foppa B, Muscari F, Duffas JP. Ulcère gastroduodéal perforé : traitement Laparoscopique. J Chir 2005; 142: 165-7.
5. Rajesh V, Sarathchandra S, Smile SR: Risk factors predicting operative mortality in perforated peptic ulcer disease. Tropical Gastroenterol 2003; 24: 148-50.
6. [Lunevicius R](#), [Morkevicius M](#). Management strategies, early results, benefits, and risk factors of laparoscopic repair of perforated peptic ulcer. World J Surg. 2005; 29: 1299-310.
7. Hermansson M, von Holstein CS, Zilling T: Surgical approach and Prognostic factors after peptic ulcer perforation. Eur J Surg 1999; 165:566-72.
8. Lunevicius R, Morkevicius M. Systematic review comparing laparoscopic and open repair for perforated peptic ulcer. Br J Surg 2005; 92: 1195–207.
9. Lau WY, Leung KL, Kwong KH, et al. A randomized study comparing laparoscopic vs open repair of perforated peptic ulcer using sutureless technique. Ann Surg 1996; 224: 131–8.
10. Siu WT, Leong HT, Law BKB, et al. Laparoscopic repair for perforated peptic ulcer: a randomized controlled trial. Ann Surg 2002; 235: 313–9.
11. Lee FY, Leung KL, Lai PB, Lau JW, Lee V. Selection of patients for laparoscopic repair of perforated peptic ulcer. Br J Surg 2001; 88: 133–6.
12. Graham D.Y, Lew G.M, Klein P.D. Effect of treatment of Helicobacter Pylori in infection on the long terme recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomised controlled study. Ann. Med. 1992; 116: 705-8.
13. Peschard F, Alves A, Berdah S, Kianmanesh R, Laurent C, Mabrut J.Y, Mariette C, Meurette G, Pirro N, Veyrie N, Slim K. Indications de la laparoscopie en chirurgie générale et digestive. Recommandations factuelles de la Société française de chirurgie digestive (SFCD). Annales de chirurgie 2006 ; 131 : 125–48.

RESPIRATORY FUNCTION EVOLUTION IN A DURATION OF FOUR YEARS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

K. MASMOUDI and N. ZOUARI

*Service d'Explorations Fonctionnelles
CHU. H.Bourguiba ; 3029 ; Sfax ; TUNISIA*

SUMMARY:

Objective: To search the effect of diabetic duration on the evolution of respiratory function parameters.

Material and Methods: 19 subjects with diabetes mellitus aged $36, 79 \pm 2, 15$ years, 8 male and 11 female, 9 with type 2 diabetes mellitus and 10 with type 1. Patients were characterised by body mass index (BMI) of $25,79 \pm 0,75 \text{ kg/m}^2$, fasting glucose of $10,97 \pm 0,71 \text{ mmol/l}$, HbA1C of $9,09 \pm 0,49 \%$, and diabetic duration under 10 years in 10 subjects (G1) and upper or equal to 10 years in 9 subjects (G2). A measure of ventilatory flows, pulmonary volumes and alveolo-capillary diffusion capacity of CO (DLCO) was realised twice at an interval of four years.

Results: The initial exploration had shown a restrictive pulmonary tendency (total lung capacity TLC % th = $87, 47 \pm 2, 23$) without alteration of DLCO reported to alveolar volume (DLCO / VA % th = $113,53 \pm 5,65$). After four years, we had found a significant reduction of functional residual capacity in G2 (FRC % th : $106,44$ vs $86,11$; $p < 0,05$) with a slight decrease of residual volume (RV % th : $93,78$ vs $80,89$) without modification of the other parameters for both groups. The fasting glucose and HbA1C % values were also comparables.

Conclusion: This study found that pulmonary volumes impairment are more marked with diabetic duration especially after 10 years. An other measurement after some years will be necessary in order to evaluate the evolution kinetic of different parameters of respiratory function.

Key words: diabetes mellitus; lung; spirometry; diffusing capacity.

INTRODUCTION

The presence at the lung of numerous capillary vessels and an abundant connective tissue suggests the possibility of pulmonary degenerative lesions during the diabetes mellitus, which can have functional repercussions. It had been demonstrated that respiratory function at rest is altered in diabetes mellitus. There were a restrictive tendency and a reduction of alveolo-capillary diffusing capacity if compared with reference subjects [1-5]. The aim of this study is to evaluate the evolution of these parameters after duration of four years.

MATERIAL AND METHODS

Patients:

At a first study, 49 subjects with diabetes mellitus aged 36.67 ± 10.79 years, with extreme ages of 15 and 56 years, 29 female and 20 male, without known pulmonary pathologies (infectious, professional...), not obese (BMI $< 30 \text{ Kg/m}^2$) and no smoking were recruited. 27 Patients had type 1 and 22 had type 2 diabetes mellitus. Diabetes

mellitus mean duration was 9.41 ± 5.66 years. subjects with diabetes mellitus were compared to 31 reference subjects matched for age, sex ratio, and BMI.

After four years, we had the possibility to repeat the same exploration to 19 subjects with diabetes mellitus. Their characteristics are mentioned in table I.

Table I: subjects with diabetes mellitus: characteristics at the start

Number	19
Age (years)	36.79 ± 2.15
Sex	8M + 11F
Type of diabetes mellitus	10 type 1 + 9 type 2
Diabetes mellitus duration (years)	9.26 ± 1.42

Methods:

All patients had a large exploration in order to appreciate glycaemia control and to search degenerative complications at the start of the study and after four years for 19 subjects with diabetes mellitus. The evaluation included the measurement of weight, height and arterial pressure, an electrocardiogram, a fundoscopic examination and a neurological exploration. The evaluation included glycaemia, HbA1c, cholesterol, triglycerid, creatinemia, 24 h proteinuria and chest radiography.

The respiratory functional exploration was realised with a body pléthysmograph «V6200 SensorMedics», permitting the measure of pulmonary flows, volumes and capacities, and the alveolo-capillary diffusion capacity to the CO with single breath method (DLCO). Tests were realised in the morning, between 10h and 13h, in conformity with the American Thoracic society recommendations [6,7] Predicted values were those established by Knudson RJ and coll. [8] for flows and volumes and Burrows B and coll. [9] for DLCO.

Statistical analysis:

Descriptive analyses were expressed by mean values \pm Standard error mean (SEM). Newman Kulls test-Student was used to compare anthropometric and spirometric parameters between 2 groups at the first study. One way variance analysis for repeated measures test had permitted to compare different parameters for the same patients at four years interval. Results were significant at the threshold of 5% ($p < 0.05$).

RESULTS

The first study had demonstrate that subjects with diabetes mellitus had a significant decrease of ventilatory flows, lung volumes and alveolo-capillary diffusing capacity if compared to reference subjects [5]. For the 19 subjects with diabetes mellitus who had completed the second examination, the evolution of metabolic parameters and degenerative complications is mentioned in table II. They had a slight overweight and an elevated values of glycaemia and HbA1c. But, after four years, these values were ameliorated. If considering diabetes mellitus duration lower or upper 10 years, subjects with diabetes

mellitus were reparted in two groups of 9 and 10 patients respectively. The functional respiratory parameters evolution is mentioned in table III. There was a significant decrease of FRC if diabetes mellitus duration is upper than 10 years and a slight decrease of RV, but no change in other spirometric parameters in both groups.

Table II : Metabolic and degenerative complications evolution after four years in subjects with diabetes mellitus

	<u>At the start</u>	<u>After four years</u>
BMI (kg/m ²)	25.79 \pm 0.75	25.65 \pm 0.70
Fasting glucose (mmol/l)	10.97 \pm 0.71	10.06 \pm 0.69
HbA1c (%)	9.09 \pm 0.49	8.62 \pm 0.55
Serum creatinine (μ mol/l)	71.37 \pm 3.90	88.93 \pm 4.09 *
Serum cholesterol (mmol/l)	5.22 \pm 0.28	4.89 \pm 0.27
Retinopathy (number)	4	7
Neuropathy (number)	7	9

*: $p < 0.05$

Table III: Pulmonary function evolution after four years

	<u>Diabetes duration <10years</u>		<u>Diabetes duration \geq10years</u>	
	<u>At the start</u>	<u>After 4 years</u>	<u>At the start</u>	<u>After 4 years</u>
FVC% th	80,7	87,8	88,33	92,11
FEV1% th	79,9	82,6	86,56	87,44
FEV1/FVC%	84,9	79,5	83,11	79,78
FEF25-75% th	78,5	71,3	81,78	81,67
PEF% th	60,7	72,9	69,11	72,56
TLC% th	85,4	86,4	89,78	87,44
RV% th	100,7	82	93,78	80,9
FRC % th	93,3	93,8	106,44	86,11*
DLCO% th	93,2	97,7	87,25	87,33
DLCO/VA % th	118,22	119,33	112,25	117,11

COMMENTS

The principal results of our study are: The lung can be damaged in diabetes mellitus. There is a restrictive pulmonary tendency and an alteration of diffusing capacity. After a duration of four years, there is a relative stability of most spirometric values in both groups. There is also a slight but not significant decrease in fasting glucose, HbA1c, cholesterol, triglycerid and BMI values which is in favour of a better metabolic control. We formulate the hypothesis that relative stable respiratory function may be explained by a better metabolic control. In fact, several previous studies had found a significant correlation between glycaemia control and pulmonary function [10-12].

Our results are different of those of Lange P et coll

[13] who found that the decrease of ventilatory capacity is more marked at the beginning of diabetes mellitus and Barret-Connor E et coll [14] who found that pulmonary function in older adults is altered only in male subjects with diabetes mellitus with diabetes mellitus duration upper than 10 years.

CONCLUSION

Pulmonary volumes impairments are slightly more marked with diabetes mellitus duration especially after 10 years. An other measurement after some years will be necessary in order to evaluate the respiratory function evolution kinetic in diabetes mellitus.

REFERENCE

- 1 - Schuyler M.R, Niewoehner DE., Inkley SR, Kohn R. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. *Am.Rev.Respir.Dis.*, 1976, 115 : 37-41.
- 2 - Cooper BG , Taylor R , Alberti KG ,Gibson GJ. Lung function in patients with diabetes mellitus. *Resp. Med* 1990 . 84 . 3 . 235 –239.
- 3 - Mori H , okubo M, okamura M , Yamane K,Kado S, Egusa G, Hiramato T, Hara H, Yamakido M. Abnormalities of pulmonary function in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Intern Med* . 1992,31: 189-193
- 4 - Strojek K, Ziora D, Sroczynski J W ,Oklek K. Pulmonary function changes as a late diabetic complications. *Pneumonol. Allergol. Pol.* 1993.61,3-4 : 166-170.
- 5- Masmoudi K., Choyakh F., Zouari N. Ventilatory mechanics and alveolo-capillary diffusion in diabetes mellitus. *Tunis Med.* 2002,80 : 523-30.
- 6 - American Thoracic Society. Standardization of spirometry : 1994 update. *Am.J.Respir.Crit.Care.Med.* 1995, 152 : 1107-36 ;
- 7 - American Thoracic Society Official Statement. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Am.J.Respir.Crit.Care.Med.* 1995, 152 : 2185-98.
- 8 - Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ ,Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983. 127 : 725-34.
- 9 - BurrowsB, Kasik JE, Niden AH , Barclay WR. Clinical usefulness of the single breath pulmonary diffusing capacity test. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1961. 84 : 789-806.
- 10 - Ramirez LC, Dal Nogare A, Hsia C, Arauz C, Butt I, Strwing SM, Schnurr-Breen L, Raskin P . Relationship between diabetes control and pulmonary function in insulin-dependant diabetes mellitus. *Am.J. Med*, 1991,91,4, :371-376
- 11 - Schnack C , Festa A, Schwazmaier D'Assie A, Haber p, Schernthaner G. Pulmonary dysfunction in type 1 diabetes in relation to metabolic long-term control and to incipient diabetic nephropathy. *Nephron*, 1996,74,2 :395 -400
- 12 – Niranjan V, MC Brayer DG, Ramirez LC, Hsia CC. Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 1997. 103, 504–13.
- 13- Lange P., Groth S., Mortensen J., Appleyard M, Nyboe J, Schnohr P. Diabetes mellitus and ventilatory capacity: a five year follow up study. *Eur. Resp. J.* 1990, 3, 288-92.
- 14 - Barret -Connor E . Frette C. NIDDM, impaired glucose tolerance, and pulmonary function in older adults. the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*, 1996,19,12: 1441-4

LE GLAUCOME AIGU PRIMITIF PAR FERMETURE DE L'ANGLE : ASPECTS EVOLUTIFS ET THERAPEUTIQUES (A propos de 60 patients)

D. SELLAMI, J. NEMRIA, H. NEIFAR, J. GHARBI, W. KHARRAT, Z. BENZINA, J. FEKI

Service d'ophtalmologie CHU Habib Bourguiba. Route El Ain km 0,5. BP 3029 Sfax- Tunisie

RESUME

Le glaucome aigu par fermeture de l'angle résulte d'une prédisposition anatomique de l'oeil. Il représente 10 à 30% de l'ensemble des glaucomes. Il s'agit d'une affection grave et cécitante.

Le but de notre travail est de mettre en relief les différents caractères sémiologiques de la crise de glaucome aigu par fermeture de l'angle (GFA) et de préciser les modalités et les indications thérapeutiques.

Notre étude est rétrospective, portant sur 60 patients (60 yeux) hospitalisés entre Janvier 2000 et Juillet 2007 pour crise aiguë de GFA. Le traitement médical en urgence était une perfusion intraveineuse de mannitol à 20% suivie de l'administration d'Acétazolamide per os (750 mg/j en 3 prises), un collyre antiinflammatoire stéroïdien et un collyre bêtabloquant.

L'âge moyen était de 58 ans avec une légère prédominance féminine. L'AV initiale variait entre la perception lumineuse et 5/10. Le tonus oculaire variait entre 28 et 66 mm Hg.

Après résolution de la crise sous traitement médical (45 patients), une iridectomie curative a été réalisée. Une trabéculéctomie a été indiquée pour 18 patients pour échec de normalisation du tonus oculaire. Une iridectomie périphérique préventive de l'œil adelphe a été réalisée pour tous les patients.

Le risque de cécité par GFA en absence de traitement est très élevé. Il s'agit donc d'une urgence diagnostique et thérapeutique. L'indication d'une chirurgie filtrante s'impose devant un échec de normalisation du tonus oculaire. Un traitement préventif de l'œil adelphe s'avère nécessaire car le risque de bilatéralisation est important.

SUMMARY

The acute closed angle glaucoma results from an anatomical predisposition. It represents 10 to 30% of glaucomas.

The goal of our study is to highlight the various characters of the crisis and to specify the methods and the therapeutic indications.

Our study retrospective concerning 60 patients (60 eyes) seen between January 2000 and July 2007 for acute crisis of closed angle glaucoma. The medical treatment was an intravenous perfusion of mannitol 20%, Acétazolamide per os (750 mg per day), a non steroidal eye drops and a beta blocking eye drops.

RESULTS: The average age was 58 years. A female prevalence was noted. The initial visual acuity varied between luminous perception and 5/10. Ocular pressure varied between 28 and 66 mm Hg. After resolution of the crisis under medical treatment (45 patients) curative iridectomy were performed. A trabeculectomy was indicated for 18 patients for failure of standardization of intraocular pressure. A peripheral iridectomy was performed for all the patients in the controlateral eye.

The risk of blindness by acute closed angle glaucoma in absence of treatment is very high. A filtering surgery is indicated in front of a failure of standardization of intraocular pressure. A preventive treatment of the controlateral eye is necessary because the important risk of bilaterisation.

INTRODUCTION

La crise de glaucome par fermeture de l'angle (GFA) est une urgence thérapeutique grave qui, non traitée, peut aboutir à une cécité par atrophie du nerf optique. Le traitement classique est médical et consiste à faire baisser la pression intraoculaire et lever le blocage, puis à réaliser une iridectomie au laser pour éviter les récives.

BUT

Le but de notre étude est de préciser les modalités et les indications thérapeutiques en cas de crise de glaucome aigu par fermeture de l'angle et de rapporter les résultats des différentes techniques opératoires.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 60 patients (60 yeux) hospitalisés entre Janvier 2002 et Juillet 2007 pour crise aiguë de GFA. Ces patients ont consulté en urgence pour un œil rouge et douloureux avec une baisse brutale de l'acuité visuelle.

Le traitement médical en urgence était une perfusion intraveineuse de mannitol à 20% suivie d'une prise d'acétazolamide per os (750 mg/j en 3 prises), de la pilocarpine 2% toutes les 15 minutes, un collyre à base d'un anti-inflammatoires stéroïdiens et un collyre bêtabloquant.

Une iridectomie périphérique (IP) curative a été réalisée en cas de normalisation du tonus oculaire et / ou en cas de réouverture de l'angle iridocornéen sur plus de 180° sans traitement ou sous pilocarpine seule.

Une iridectomie périphérique préventive au laser au niveau de l'œil adelphe a été réalisée chez tous nos patients.

Une trabéculéctomie a été réalisée en cas de persistance de l'hypertonie oculaire avec présence de goniosynéchies sur plus de 180° ou d'échec de l'IP.

Le recul moyen pour le suivi de nos patients était de 24 mois.

RESULTATS

L'âge moyen de nos patients était de 58 ans (31 à 84 ans).

Il existait une prédominance féminine au sein de notre série. En effet, il s'agissait de 25 hommes et 35 femmes.

L'acuité visuelle initiale variait de la perception lumineuse à 5/10.

Le tonus oculaire initial variait de 28 et 66 mm Hg

(moyenne : 47 mm Hg).

L'examen du fond d'œil, réalisé chez 47 patients, montrait une excavation papillaire physiologique dans 90% des cas. L'excavation était pathologique dans 10% des cas et variait de 0,4 à 0,6.

Après résolution de la crise et arrêt du traitement médical, le tonus oculaire s'est normalisé chez 45 patients (75%) chez qui une IP curative a été pratiquée.

La gonioscopie a montré un angle iridocornéen ouvert sur 360° dans 20 cas, des goniosynéchies ne dépassant pas 180° dans 22 cas, des goniosynéchies de plus de 180° dans 8 cas et un angle fermé dans 10 cas.

Les complications observées après l'iridectomie périphérique étaient :

* Hémorragies (19 %)

* Hypertonie oculaire transitoire (17,1 %)

* Réaction inflammatoire locale (14,28 %)

Une IP préventive de l'œil adelphe a été pratiquée chez tous nos patients.

Une trabéculéctomie a été pratiquée chez 18 patients (30 %) avec comme résultats, une normalisation du TO sans traitement médical dans 13 cas et avec traitement local associé dans 3 cas

Un échec de la trabéculéctomie a été observé dans 2 cas.

Les complications précoces de la trabéculéctomie étaient une athalamie avec hypotonie dans 16,6% des cas, un hyphéma dans 11,1% des cas. Les complications tardives étaient principalement représentées par la cataracte (22,2%).

L'acuité visuelle finale variait entre la perception lumineuse et 9/10 (moyenne 4/10).

L'acuité moyenne était meilleure chez les patients n'ayant pas nécessité de trabéculéctomie (3/10 pour les sujets opérés contre 5/10 pour les autres).

DISCUSSION

Le glaucome par fermeture de l'angle se place au second rang, par sa fréquence, après le glaucome primitif à angle ouvert. La physiopathologie de la crise de GFA repose sur la fermeture de l'angle irido-cornéen secondaire à un blocage pupillaire. Cette fermeture entraîne une hypertonie oculaire souvent majeure et des conséquences éventuellement désastreuses sur l'œil et la vision. En effet, le risque de cécité par GFA en absence de traitement adéquat et précoce est très élevé. Une neuropathie optique ischémique est la conséquence directe de l'hypertonie intraoculaire.

Erie affirme que la cécité monoculaire liée au GFA, au moment du diagnostic est de 14% [1-]. Ceci ne

peut qu'inciter à une prise en charge immédiate de la crise de GFA.

Les facteurs déclenchants le plus fréquemment retrouvés sont les stress émotionnels ; les traumatismes ; l'intense concentration et la dilatation pupillaire pharmacologique. L'utilisation de médicaments par voie générale peut être responsable du déclenchement d'une crise de glaucome aigu. Les substances en cause ont une activité parasympatholytique ou sympathomimétique alpha.

A l'examen, au moment de la crise, on observe une photophobie et un larmoiement. L'œil est rouge avec un cercle périkératique, la cornée paraît trouble et opalescente.

La pupille est en semi mydriase aréflexique et le tonus oculaire est élevé et dépasse fréquemment 40 mm Hg.

Les buts du traitement de la crise de GFA sont la réduction de l'hyperpression qui règne dans la chambre postérieure, la diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse par l'acétazolamide, la déshydratation du vitré pour faire reculer le cristallin par le mannitol et le lever du blocage prétrabéculaire pour réouvrir l'angle iridocornéen par un myotique. Il faut par ailleurs, éviter une crise de GFA controlatérale en traitant simultanément l'œil adelphe et éviter les récides en pratiquant rapidement une iridectomie périphérique au laser.

L'iridectomie périphérique curative est préconisée par Etienne et Mathot [2-, 3-] dans tous les cas de GFA. En cas de normalisation du tonus oculaire, avec ou sans traitement local, l'IP serait suffisante. Dans le cas contraire, une trabéculéctomie est indiquée.

Demailly [4-] propose l'iridectomie périphérique curative seulement si l'angle iridocornéen se réouvre sur plus de moitié sa circonférence, dans le cas contraire il préconise une trabéculéctomie d'emblée.

Par ailleurs, ce même auteur propose un test d'arrêt thérapeutique de 24 h (sauf pilocarpine). En effet, si le tonus oculaire ne dépasse pas les 30 mm Hg, L'iridectomie périphérique curative est indiquée même en cas d'hypertonie résiduelle qui sera gérée par un traitement médical. Une trabéculéctomie sera proposée si le tonus oculaire dépasse 30 mm Hg après 24 heures.

Nous avons préconisé au cours de notre étude une IP en cas de normalisation du tonus oculaire, dans le cas contraire, une trabéculéctomie a été réalisée (Tableau 1).

Tableau 1: comparaison des résultats de l'iridectomie périphérique curative

	IP curative :	IP suffisante :	IP insuffisante :
Mathot [3-]	45	35 sans ttt 5 avec ttt	5
Djomegang [5-]	59	51 sans ttt	8
Notre série	45	42 sans ttt	3

Les résultats de la Trabéculéctomie dans le traitement du glaucome à angle fermé sont résumés dans le

Tableau 2 :

Tableau 2: Résultats de la chirurgie filtrante

	Nombre d'yeux opérés	Succès
Aung [6-]	32	56,20%
Notre série	18	88,9%

D'autres alternatives moins courantes ont été adoptées par certains auteurs pour le traitement de la crise aigue :

- * La ponction de la chambre antérieure [7-],
- * L'iridoplastie périphérique au laser Argon.
- * L'extraction du cristallin [8-]

Tous les auteurs s'accordent pour pratiquer une IP préventive au niveau de l'œil adelphe [9-]. En effet, Demailly, signale que le risque de développer un blocage pupillaire dans les 9 à 10 ans qui suivent l'atteinte du premier œil dépasse est de 50 à 75 % [9-]. Aucune crise de GFA de l'œil adelphe n'a été rapportée au cours de notre étude. En effet, une IP préventive a été réalisée chez tous nos patients.

CONCLUSION

La crise de glaucome par fermeture de l'angle est une affection grave, hautement cécitante. Elle est susceptible de se bilatéraliser dans 50 à 75% cas.

Sa prise en charge doit être urgente, elle fait appel dans un premier temps à traitement médical pour lever le blocage, puis à un traitement physique par laser et/ ou à la chirurgie filtrante.

On ne peut qu'insister sur la responsabilité du médecin, quelle que soit sa spécialité dans le

dépistage de cette affection devant tout œil rouge et douloureux.

REFERENCES

- 1- Erie JC, Hodge DO, Gray DT. The incidence of primary angle-closure glaucoma in Olmsted County, Minnesota. Arch Ophthalmol. 1997 Feb;115(2):177-81.
- 2- Etienne R. Thymoxamine and angle-closure glaucoma. J Fr Ophtalmol. 1983;6(12):971-4
- 3- Mathot E, Segal A, Burette A, Ducasse A. Developmental aspects of acute angle-closure glaucoma. Bull Soc Ophtalmol Fr. 1987 Oct;87(10):1101-6.
- 4- Demailly P. Acute angle-closure glaucoma. Etiology, physiopathology, diagnosis, development, prognosis, treatment. Rev Prat. 1995 Sep 15;45(14):1827-34
- 5- Djoumegang JP. Glaucome primitif par fermeture de l'angle. Thèse De Doctorat. Sousse 1998.
- 6- Aung T, Tow SL, Yap EY, Chan SP, Seah SK. Trabeculectomy for acute primary angle closure. Ophthalmology. 2000 Jul;107(7):1298-302.
- 7- Lam DS, Chua JK, Tham CC, Lai JS. Ophthalmology. 2002 Jan;109(1):64-70
- 8- Nolan W. Lens extraction in primary angle closure. Br J Ophthalmol. 2006 Jan;90(1):1-2
- 9- Bechetoille A. Acute angle-closure glaucoma. Rev Prat. 1995 Feb 15;45(4):472-5

SYNDROME DE TURCOT : UN CAS DE MEDULLOBLASTOME ASSOCIE A UNE TUMEUR COLORECTALE

A. GUIRAT, M. ABID, M. BEM AMAR, R. MZALI, S. BOUJELBEN, F. FRIKHA, A. GHORBEL,
H. BEN AMEUR, M. I. BEYROUTI

Service de chirurgie générale. CHU Habib Bourguiba. 3029 Sfax Tunisie

RESUME

Introduction : le syndrome de Turcot est un syndrome clinique assez rare, présumant une susceptibilité génétique aux cancers, qui associe des tumeurs cérébrales primitives et une polypose colique familiale ou des cancers colo-rectaux.

Observation : Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 17 ans qui fut opérée pour médulloblastome avec suites opératoires simples. Elle a eu une radio-chimiothérapie adjuvante. Deux ans plus tard, elle consulte dans un état de cachexie pour douleurs abdominales avec notion de rectorragies. Les explorations ont conclu à une tumeur du bas rectum infectée. La patiente a été opérée en urgence, le geste était un drainage chirurgical et une colostomie de proche amont. Les suites immédiates ont été marquées par l'installation d'un état de choc septique sévère causant le décès de la patiente.

Discussion : Le syndrome de Turcot est une maladie rare mais assez grave, caractérisée par un polymorphisme clinique et un diagnostic souvent tardif. Il doit être recherché devant des antécédents personnels ou familiaux évocateurs. La génétique moléculaire permet actuellement de sélectionner précocement les sujets à risque et l'accès à un traitement à des stades précoces.

Mots clés : Cancers colo-rectaux, Médulloblastomes, Syndrome de turcot, Tumeurs neuroépithéliales, chirurgie.

SUMMARY

Introduction : Turcot's syndrome is characterized clinically by the concurrence of a primary brain tumor and a familial colon polyposis or a colo-rectal cancer.

Observation : We report a case of a 17-year-old girl who underwent two years ago a neuro-oncological treatment for medulloblastoma. Treatment included complete surgery, radiotherapy and chemotherapy. Two years later, the patient presented a rectal tumor with sign of tumor infection. She was operated in emergency; surgery consists in drainage and lateral colostomy. In Post operative the patient presents severe signs of septic choc and died.

Discussion : Turcot's syndrome is rare but serious disease which is diagnosed in advanced stages. Relevant personal and familial history can provide the clue to the diagnosis of the disease. Molecular diagnosis may contribute to appropriate care of affected patients.

Keywords : Colo-rectal cancer, Médulloblastoma, Turcot's syndrome, neuro-epithelial tumors, surgery.

INTRODUCTION

Décrit pour la première fois par Crail en 1949 [1] puis par Turcot en 1959 [2], le syndrome de Turcot associe une tumeur primitive maligne neuroépithéliale du système nerveux central et une polypose adénomateuse rectocolique. Il s'agit d'une maladie rare, à potentiel évolutif assez grave en absence de diagnostic précoce. Le mécanisme étiopathogénique ainsi que son mode de transmission est encore controversé. Comme il a été souvent décrit, les sujets atteints de cette maladie meurent généralement à un jeune âge de

leurs lésions neurologiques.

Nous rapportons un cas de syndrome de Turcot où une patiente est décédée de sa lésion rectale.

OBSERVATION

Il s'agissait de M^{elle} B. M. âgée de 17 ans, sans antécédents personnels ou familiaux de cancer cérébral ni colorectal qui a été opérée pour un processus tumoral de la fosse postérieure, révélé par un syndrome cérébelleux d'installation récente

(Figure n°1). En per-opératoire, il s'agissait d'une tumeur vermienne et lobaire droite, dont l'exérèse a été jugée macroscopiquement complète. L'examen de la pièce avait conclu à un médulloblastome du cervelet. Les suites opératoires immédiates ont été simples.

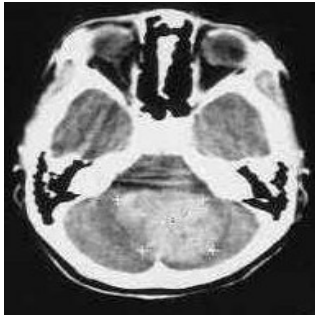


Figure n°1: Tomodensitométrie cérébrale : Tumeur de la fosse postérieure: médulloblastome

La patiente a bénéficié d'une cure de radiothérapie à raison de 1,8 Gy par séance, 5 séances par semaine. Elle a reçu 30 Gy au niveau de l'axe cérébrospinal, et un complément pour arriver à 55 Gy au niveau de la fosse postérieure. Cette irradiation a été bien tolérée et a entraîné une amélioration nette de la symptomatologie fonctionnelle et neurologique, cependant elle a gardé une hémiparésie droite avec une difficulté à la marche et un strabisme convergent. Six cures de chimiothérapie complémentaire ont été délivrées selon le protocole MOPP. Ces cures ont été relativement bien tolérées en dehors d'une toxicité hématologique transitoire grade III après la 4^{ème} et la 5^{ème} cure et d'une alopecie modérée entraînant une rémission neurologique biologique et radiologique. La recherche de cellules néoplasiques dans le liquide céphalo-rachidien était négative. La biopsie ostéoméduillaire était normale. Le scanner et l'IRM cérébraux étaient normaux.

Deux années plus tard, la patiente a présenté des douleurs abdominales diffuses avec des épisodes intermittents de diarrhée liquidienne. Sur le plan neurologique, elle garde toujours un syndrome cérébelleux cinétique. N'ayant pas consulté, elle a présenté deux ans plus tard des rectorragies de faible abondance avec des douleurs abdomino-pelviennes, associées à une incontinence rectale et urinaire.

A l'examen, la patiente était cachectique (un poids de 29 Kg pour une taille de 1m57 cm), pâle, l'abdomen était tendu dans son ensemble avec un empatement de tout l'étage sus ombilical. La fesse gauche était indurée, inflammatoire avec présence

d'un orifice ponctiforme à bords nécrotiques faisant sourdre un liquide brunâtre épais non purulent avec des grumots. Le toucher rectal avait révélé la présence, au bout du doigt à 2 cm de la marge anale, d'une formation tumorale hémicirconférentielle, bourgeonnante, friable, saignant au contact et fixe. La rectoscopie avait noté un processus ulcérobourgeonnant, hémicirconférentiel du canal anal. Les biopsies avaient conclu à un gros adénome, avec des foyers de carcinose à côté. Le scanner avait noté la présence d'une volumineuse masse pelvienne à contours polylobés refoulant l'utérus et la vessie en haut et en avant présentant une densité hétérogène, avec une prise de contraste hétérogène périphérique traduisant une composante charnue, et une composante centrale liquidienne avec présence de bulles d'air (Figure n°2).

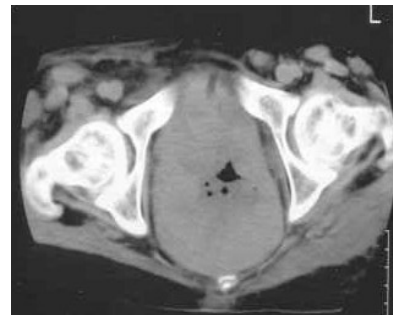


Figure n°2 : Tomodensitométrie pelvienne : volumineuse tumeur rectale abcédée.

Il y avait une infiltration de la graisse péri rectale jusqu'au sacrum qui était indemne d'images d'ostéolyse. Par ailleurs, le scanner avait noté une formation polypoïde au niveau du colon droit. Le reste du bilan d'extension n'avait pas noté de métastases à distance. L'évolution a été marquée par l'installation d'une fièvre à 39°C et d'un syndrome subocclusif. La patiente a été opérée en urgence. L'exploration sous anesthésie générale avait trouvé une tumeur nécrosée surinfectée. Il a été réalisé des biopsies, un drainage de la région périnéale et une colostomie transverse droite sur baguette. En post opératoire, la patiente a présenté un œdème des deux membres inférieurs, une insuffisance respiratoire avec dyspnée et acidose métabolique, nécessitant le recours à une assistance respiratoire. La patiente est décédée dans un tableau de choc septique, réfractaire aux drogues vasoactives, et tonicardiaques. L'étude anatomopathologique avait conclu à une infiltration par un adénocarcinome avec une différenciation neuroendocrine.

DISCUSSION

La particularité de cette observation est représentée par l'agressivité de la tumeur rectale, qui était d'évolution rapide et fatale. La tumeur rectale constitue dans ce cas précis, l'élément de mauvais pronostic et non le médulloblastome qui était guéri. Une vingtaine de cas avec polypose rectocolique et tumeur maligne du système nerveux central (médulloblastomes, glioblastomes, astrocytomes...) ont été décrits. Le mode de transmission est encore sujet de controverses, cependant on admet dans la plupart des publications le mode autosomal récessif, malgré que des cas de transmission autosomal dominant, ainsi que des cas sporadiques (comme ce fut le cas pour notre patiente) ont été rapportés [3.4]. De même, le syndrome de Turcot pose encore un problème de classification ; en effet, pour certains, il rentre dans le cadre de la polypose adénomateuse familiale (PAF) [5.6.7], pour d'autres il appartient à la catégorie du syndrome HNPCC [8.9], alors que d'autres le considèrent comme une entité bien indépendante tout en le comparant au syndrome de Gardner [10.11]. Ce dernier présente de nombreuses similitudes phénotypiques avec le syndrome de Turcot.

En faite, cette difficulté a été aussi retrouvée dans les études génétiques, dont celle de Hamilton [12] qui a mis en évidence deux erreurs génétiques bien distinctes chez des sujets atteints du syndrome de Turcot. En effet, la première est une mutation somatique du gène APC (mutation prouvée pour la polypose adénomateuse familiale et le syndrome de Gardner), la tumeur cérébrale associée étant dans 80% des cas un médulloblastome. La deuxième est une ou plusieurs mutations au niveau d'un groupe de gènes ADN réparateurs : MMR « *mismatch-repair genes* » (mutations retrouvées dans le syndrome HNPCC).

Pour Barel et al. [10] La mutation du gène APC est un facteur de prédisposition à la cancérisation dans le syndrome de Turcot, et c'est une mutation d'un autre gène : le p53, qui est responsable du développement et la progression tumorale cérébrale et rectocolique.

La tumeur du système nerveux central est le plus souvent un glioblastome, moins fréquemment un gliome ou un médulloblastome comme le cas de notre observation et rarement un astrocytome [13.14].

Pour le syndrome de Turcot avec médulloblastome, une douzaine de cas ont été décrits dans la littérature. Le type II de Lewis [15] et le type III de

Itoh [16] sont les plus fréquents. Le diagnostic des lésions colorectales se fait rarement dans l'année qui suit le diagnostic de la tumeur du système nerveux central. Le plus souvent le diagnostic se fait à un stade tardif ou lors d'une autopsie [17].

Ainsi devant toute tumeur du système nerveux central de type glioblastome, gliome ou médulloblastome et en absence d'étude génétique, il faut avoir dans l'esprit la possibilité d'une association à une polypose rectocolique et démarrer un protocole de dépistage rigoureux de lésions colorectales par les colonoscopies surtout, et par les opacifications digestives, aussi bien à l'échelle individuelle que familiale. L'enquête familiale contribue aussi au diagnostic par une recherche précoce des sujets prédisposés.

CONCLUSION

Le syndrome de Turcot est une maladie rare mais assez grave, caractérisée par un polymorphisme clinique qui paraît étroitement lié à des anomalies génétiques. Pour lui faire face, la seule arme dont on possède actuellement est le dépistage. Encore faut-il que les progrès de la génétique contribuent dans le futur à de nouvelles perspectives thérapeutiques.

REFERENCES

- 1- Crail W.H. Multiple primary malignancies arising in the rectum, brain and thyroid, US Navy Med. Bull. 1949; 49: 123-8.
- 2- Turcot J, Despres JP, St. Pierre P. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of 2 cases. Dis. Colon Rectum; 1959: 46-8.
- 3- Lasser DM, DeVivo DC, Garvin J, Wilhelmsen KC. Turcot's syndrome: evidence for linkage to the adenomatous polyposis coli (APC) locus, Neurology 1994; 44: 1083-6.
- 4- Todd DW, Christoferson LA, Leech RW, Rudolf L. A family affected with intestinal polyposis and gliomas, Ann. Neurol. 1981; 10: 390-2.
- 5- Cunningham C, Dunlop MG. Genetics of colorectal cancer. Br. Med. Bull. 1994; 50: 640-55.
- 6- Nagase H, Nakamura Y. Mutations of the APC (adenomatous polyposis coli) gene, Hum. Mutat. 1993; 2: 425-34.
- 7- Harned R.K, Buck J.L, Oimsted W.W, Moser R.P and Ros P.R. Extracolonic manifestations of the familial adenomatous polyposis syndroms. A.J.R. 1991; 156: 481-5.
- 8 - H.T. Lynch, et al, Hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndromes 1 and 2): biomarker studies. Cancer 1985; 56: 939-51.
- 9 - Agostini M, Tibiletti MG, Lucci-Cordisco E, Chiaravalli A, Morreau H, Furlan D, Boccuto L, Pucciarelli S, Capella C, Boiocchi M, Viel A. Two PMS2 mutations in a Turcot Syndrome Family with Small Bowel Cancers. Am J Gastroenterol. 2005; 100: 1886-91.
- 10 - Barel D et al; Mutations of the adenomatous polyposis coli and p53 genes in a child with Turcot's syndrome; Cancer Letters 1998; 132: 119-25.
- 11 - Koot RW, Hulsebos TJM, van Oberbeeke JJ. Polyposis coli, craniofacial exostosis and astrocytoma: the concomitant occurrence of the Gardner's and Turcot syndromes. Surg Neurol 1996;45: 213- 8.
- 12 - Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, Krush AJ, Berk T, Cohen Z, Tetu B. The molecular basis of Turcot's syndrome. N Engl J Med 1995; 332: 839-47.

13- Paraf F, Jothy S and Van Meir EG. Brain tumor polyposis syndrome: two genetic diseases? *J Clin Oncol.* 1997; 15: 2744-58.

14 - Randall Radin D, Fortgang K.C, Chi-Shing Z, Mikity V.G and Halls J. Turcot's syndrome : a case with spinal cord and colonic neoplasms. *A.J.R.* 1984; 142: 475-6.

15 - Lewis J.H, Ginsberg A.L, Toomey K.E. Turcot's syndrome. Evidence for autosomal dominant inheritance. *Cancer* 1983; 51: 524-8.

16 - Itoh H, Ohsato K, Yao T, Iida M, Watanabe H. Turcot's syndrome and its mode of inheritance. *Gut* 1979; 20: 414-9.

17 - Oischwang S, Laurent-Puig P. Polypose adénomateuse familiale. *Epidémiologie, génétique et surveillance clinique.* EMC, Gastro-entérologie, 9-068-M-10, 1994, 5 P.

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME A RARE AETIOLOGY OF MYOCARDIAL INFARCTION IN YOUNG ADULTS (REPORTS OF THREE CASES AND LITERATURE REVIEW)

L. ABID¹, I. TRABELSI SAHNOUN¹, S. MARZOUK², H. CHARFEDDINE¹, S. KRICHÈNE¹,
D. ABID¹, A. MAALEJ¹, M. HENTATI¹, Z. BAHLOUL², S. KAMMOUN²

1- Cardiology department, Hedi chaker hospital Sfax-Tunisia

2- Department of internal medicine, Hedi chaker hospital Sfax-Tunisia

SYMMARY

We report the observations of 3 young adults (1 woman and 2 men), admitted in our acute care unit for acute myocardial infarction (AMI). A coagulopathy work-up concludes to antiphospholipid syndrome (APLS) in the 3 cases. APLS syndrome was considered primary in 2 cases and secondary to a dermatopolymyosite in one case. All patients presented an intense inflammatory syndrome. Anticardiolipine were present in the 3 cases. Whereas, The B2 microglobulines were detected in only one case. Emergency percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with direct stenting could be performed successfully only in the first case, and the follow-up was uncomplicated. The patient was diagnosed with primary APS. Thereafter, long-term oral anticoagulant appeared to be effective.

In the second case emergency coronarography detected diffuse thrombi in the left coronary artery that could not be recanalised with angioplasty, thus only intensive anticoagulant and antiplatelet therapy were performed, high doses of corticosteroids were also necessary for recovery. Secondary antiphospholipid syndrome to dermatopolymyosite was diagnosed. The last patient was admitted because of peripheral acute ischemia of legs. Standard electrocardiogram showed signs of previous silent anteroseptal wall myocardial infarction confirmed by echocardiography. This latter revealed an apical thrombus and a very low left ventricular ejection fraction. Amputation of the right leg was necessary because of so late consultation. However he died four weeks later.

Keywords : antiphospholipid syndrome, acute myocardial infarction, coronarography

RESUME

Nous rapportons les observations de 3 jeunes adultes (1 femme et 2 hommes), admis dans notre unité des soins intensifs pour infarctus aigu du myocarde (IDM). Un bilan étiologique a conduit à un syndrome des anticorps antiphospholipides (APLS) dans les 3 cas. Le syndrome APLS a été considéré primaire dans 2 cas et secondaire à un dermatopolymyosite dans un cas. Tous les malades ont présenté un syndrome inflammatoire intense. L'anticardiolipine était présent dans les 3 cas. Alors que, Les B2 microglobulines ont été détectées dans un cas. L'angioplastie coronaire percutanée avec stenting direct a été effectuée en urgence dans le premier cas avec succès. Par la suite, l'anticoagulant oral à long terme a paru être nécessaire.

Dans le deuxième cas, une coronarographie en urgence a détecté la présence de thrombi diffus dans l'artère coronaire gauche. Un traitement intensif associant un anticoagulant et un antiagrégant plaquettaire a été prescrit. De hautes doses de corticostéroïdes étaient aussi nécessaires. Le syndrome des APL secondaire à une dermatopolymyosite a été diagnostiqué. Le dernier malade a été admis pour ischémie aiguë périphérique des jambes. L'électrocardiogramme standard a montré les signes d'un IDM antéroseptal passé inaperçu confirmé par l'échocardiographie. Ce dernier a révélé un thrombus apical et une dysfonction systolique ventriculaire gauche sévère. L'amputation de la jambe droite était nécessaire à cause du retard de consultation. Cependant il est décédé quatre semaines plus tard.

Les mot-clés : syndrome des anticorps anti-phospholipides, infarctus du myocarde, coronarographie.

INTRODUCTION

Antiphospholipid syndrome is a thrombotic disorder with a wide spectrum of presentations cutting across all subspecialties of medicine. Clinical features are thrombocytopenia, recurrent fetal loss, and thrombotic events involving the arterial and venous systems, large arteries and veins as well as the microcirculation are involved.

Acute myocardial infarction is rarely associated with this syndrome with a frequency of approximately 4%. The treatment of these patients is a clinical challenge.

We report three cases of antiphospholipid syndrome initiated by acute myocardial infarction in 3 young patients.

CASES REPORTS

Case report 1:

A 30 years old woman with no vascular risk factors and, a history of spontaneous abortion, was admitted with severe midsternal chest pain, associated with sweating, nausea, and breathlessness. She had never previously experienced chest pain at rest or on exertion. At physical examination, she was pale and sweaty with a tachycardia of 120 beats/min. she's blood pressure was 80/40 mm Hg. There was no peripheral oedema and all peripheral pulses were present. She had a systolic apical murmur and symptoms of left heart failure. A 12 lead electrocardiogram revealed ST-segment elevation in leads V1,V2,V3,V4,V5,V6 , We diagnosed acute anterior myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Two-dimensional echocardiography revealed a markedly reduced left ventricular ejection fraction (30%) and akinesis of the anterior, lateral, inferior wall, and inferior interventricular septum consistent with infarction in the left anterior descending territory. Emergent coronary angiography was performed, the left anterior descending artery presented thrombosis and stenosis at the level of the proximal section (figure1). Left ventriculography revealed that the left ventricle was dilated and markedly hypo kinetic. Therefore, percutaneous transluminal coronary angioplasty (PCTA) with direct stenting was performed, with successful recanalisation (figure 2). Serum creatine kinase peaked at 3500 U/l, haematological tests were normal, other laboratory tests of liver and renal function and lipid profiles were normal. Intravenous heparin infusion was performed for the next 10 days, Clopidogrel, aspirine, pravastatine were also administrated.

Congestive heart failure was controlled by diuretics, nitrate, and low dose of dobutamine.

We performed haematological tests for thrombotic disorders. Blood platelet count was 119 000 /ml and prothrombin time was normal. Levels of protein S, C, ATIII were normal. Anticardiolipin antibodies (Ig M antibodies) and anti-B2-glycoprotein titres were markedly elevated (23.41; 26.74), IgG antibodies were positive in repeated exams. Anti DNA antibody and antinuclear antibody were negative. Antiphospholipid antibodies tests repeated three months later remained positive. These findings satisfy the criteria for diagnosis of antiphospholipid syndrome and this latter was considered primary because she had no typical signs of systemic lupus erythematosus (SLE). The follow-up (24 months) was uncomplicated. Effort tests performed 3 and 6 months after PCTA were negatives.



Figure 1: Left coronary arteriogram on admission shows thrombotic stenosis of left descending coronary artery at the level of the proximal section.



Figure 2: Arteriogram after PTCA shows successful recanalisation

Case report 2 :

A 37 years old male admitted in internal medicine department in February 2005 for chronic fever and unexplained inflammatory syndrome. His only known risk factor for coronary artery disease was smoking. Seven days after admission, the patient presented collapse with a rapid ventricular tachycardia. A 12 lead electrocardiogram after tachycardia reduction revealed ST-segment

elevation in the posterior myocardial wall. Emergency coronarography revealed total distal obstruction of the two laterals, diffuse thrombi in the left descending coronary artery, and septal branches all had diffuse linear defects of contrast, suggesting multiple thrombi (figure 3, figure 4). Physical examination was normal. Echocardiography revealed akinesis of the inferior wall and an ejection fraction of 0.4. Renal function tests and lipid profiles were normal. Laboratory tests of liver function were abnormal (SGPT: 1170, SGOT: 910) and cardiac enzymes peaked with a CK of 6700 UI per l. Heparin, isosorbide dinitrate, platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors (abciximab) were administered intravenously in addition to oral aspirin and clopidogrel. He had no further chest oppression and his general condition stabilized with this conventional therapy.

The angiography findings of multiple thrombi prompted haematological tests for thrombotic disorders. Blood platelet count was 95000/ml and prothrombin time was normal. Antinuclear antibodies, anti SSA and anti SSB were positive. IgG anticardiolipin antibody was 4.2 (normal<1). Histomorphological study of bony marrow and of hepatic biopsy showed inflammatory status. Thus he was diagnosed with antiphospholipid syndrome secondary to a dermatopolymyosite. Corticotherapy was instaurated. The patient was discharged on high dose of sintrom with an international normalized ratio greater than 3, aspirin and statin. He was admitted once in the following two months because of congestive heart failure and extension of intracoronary thrombosis.



Figure 3: Coronarography findings: diffuse thrombi in the left descending coronary artery, and septal branches all had diffuse linear defects of contrast, suggesting multiple thrombi.



Figure 4: Total distal obstruction of the two laterals

Case report 3:

A 30 year old man was admitted in our intensive care unit because of bilateral acute ischemia of the tow legs. He was regularly treated for Basedow disease. Smoking was the only risk factor of atherosclerosis disease. Physical examination showed skinny patient. The electrocardiogram showed a QS pattern in leads V1, V2, V3, and V4. Echocardiography revealed an apical large thrombus measuring 38 by 18 mm associated with a thinning left ventricular wall suggesting painless myocardial infarction. It also demonstrated a markedly reduced left ventricular ejection fraction (19%) (figure 5). The patient was immediately brought for cardiovascular surgical department where bilateral Embolectomy to Fogarty probe was effectuated. Then amputation of the right leg was done because of so late consultation. Intravenous heparin was administrated with oral aspirine and clopidogrel.

Haematological tests showed normal levels of C, S and ATIII Protein. While FT4, FT3 were high, TSH was low. Anticardiolipin antibodies were also tested and subsequently came back positive for anticardiolipin antibody of the IgM isotype (19.25). The patient was also found to have a false positive VDRL, antinuclear antibodies, antiSSDNA, anti DNA, antiSm, anti SSA, anti SSB were negative. This was consistent with a primary antiphospholipid antibody syndrome. Unfortunately, the patient was died 15 days after his admission because of multiorgans failing.



Figure 5: Echocardiographic four chamber view showing an apical large thrombus measuring 38x18 mm.

DISCUSSION

Antiphospholipid antibodies are the hallmark of the antiphospholipid syndrome which is characterized by thrombosis. It was first described in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies (1). Antiphospholipid antibodies refer to auto antibodies that react to naturally occurring membrane bound phospholipids in human cells such as endothelial cells. These antibodies may be of IgG, IgA or IgM isotypes and consist of the lupus anticoagulant, anticardiolipin antibody, and false positive VDRL.

Antiphospholipid antibodies are associated with autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus. Patients often exhibit positive lupus anticoagulant activity but they infrequently suffer from the typical systemic lupus erythematosus (SLE) that satisfies diagnostic criteria. When they occur in isolation, this is known as primary antiphospholipid syndrome. The main antiphospholipid antibodies implicated in thrombosis and atherosclerosis are the anticardiolipin antibody, the lupus anticoagulant, and Ig G antibodies against plasma phospholipid – binding protein such as B2-glycoprotein I and prothrombin.

Systemic arterial and venous thromboses are prominent and typical features of APS. Vianna et al (2) reported episodes of deep vein thrombosis in 54% of cases and arterial occlusions in 44 %. The frequency of myocardial infarction in patients with APS is reportedly 4% and the presence of antiphospholipid antibodies has been associated with myocardial infarction in young patients. There is an increased risk of myocardial infarction in patients with APS (3) caused by coronary thrombosis rather than by premature atherosclerosis. In table 1 we summarise reports of cases of antiphospholipid syndrome with myocardial infarction since the report of Harris (4). The actual mechanism of the thrombosis in APS is as yet unknown, but numerous mechanisms have been proposed. It has been attributed to inhibition of prekallikrein by the lupus anticoagulant or, as recently postulated, to interference with the activation of the protein C and protein S anticoagulant pathways. Recent data show that the binding of certain autoantibodies to endothelial cells and platelets is dependent upon the presence of B2 glycoprotein I (B2GPI). Autoantibodies binding to B2GPI on the surface of endothelial cells induce expression of adhesion molecules and enhance monocyte adhesion to the endothelial cells.

Currently data are supporting an association between these autoantibodies and atherosclerosis as well. Human studies suggest that anti-cardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies are elevated in patients having coronary artery disease compared with controls. Anti-cardiolipin antibodies are also associated with typical chest pain, significant coronary artery stenosis on angiography and are predictive of myocardial infarction. Laboratory studies and murine models support the pro-atherogenic role of these autoantibodies, as they are involved in uptake of oxidized LDL into macrophages, and immunization of mice with them results in enhanced atherosclerosis. There is some evidence that high anti-beta2-glycoprotein-I antibodies can present a risk factor for atherosclerosis, but more epidemiological data are required in order to confirm whether the pro-atherogenic properties of anti-phospholipid antibodies signifies an independent risk factor for atherosclerosis and its complications. Hamsten et al (5) studied 62 patients who were survivors of acute myocardial infarction under the age of 45, and found that 21% of these patients had anticardiolipin antibodies. In those surviving with positive antibodies, 61% experienced additional cardiovascular events in the subsequent 5 years compared with those without elevated anticardiolipin antibodies. Mattila et al (6) demonstrated an increase in anticardiolipin antibodies in 52% of patients within three months of an acute myocardial infarction.

Thus, the interaction of these atherosclerotic and prothrombotic risk factors substantially increased the risk of myocardial infarction in the young patients. Subjects at risk of developing early coronary artery disease often have clustering of multiple risk factors (case 2 and 3).

Primary angioplasty may be considered the treatment of choice in case of myocardial infarction. Anticoagulant therapy started immediately after the PTCA may contribute to long term coronary patency and to prevent acute stent occlusion. Therefore, long-term oral anticoagulant appeared to be effective. When thrombi are diffuse like in the second case, PTCA could not be done in emergency, intravenously platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor may be effective. Fibrinolysis may be effective as initial treatment for acute thrombotic disorder including acute myocardial infarction Harpaz et al and Ho et al (7, 8).

When patients presented catastrophic antiphospholipid syndrome with diffuse

thromboembolism (last observation), treatment with methylprednisone under a broad spectrum of anti-infective therapy may be effective, more aggressive therapy modalities may be necessary to save life such as plasmapheresis, immunoglobulin and cyclophosphamide.

For chronic management, the Committee consensus recommends in patients suffering from APLS, aggressive treatment of all risk factors for atherosclerosis (hypertension, hypercholesterolaemia, smoking) and liberal use of folic acid, B vitamins and cholesterol-lowering drugs (preferably statins). Hydroxychloroquine for cardiac protection in APS patients may be considered. The Committee also recommends warfarin anticoagulation for those who have history of thrombosis in the absence of atherosclerosis, but recognizes that developing data may support the use of antiplatelet agents instead. In presence of intracardiac thrombi, the Committee recommends intensive warfarin anticoagulation (9). But in a recent study, high-intensity warfarin therapy (INR 3 to 4) was not superior to moderate-intensity warfarin for thromboprophylaxis in patients with APS and previous thrombosis (10).

CONCLUSION

Acute myocardial infarction is unusual in young adults; antiphospholipid syndrome may be one of the aetiologies. Thus, immunological tests should be performed (lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies,...) especially when there is a history of recurrent fetal loss or in presence of symptoms of an associated connective tissue disorder. In such a case, PTCA followed by antithrombotic therapy is effective when angiographic data are favourable. Long term anticoagulant and antiplatelet therapies are recommended. Given the high mortality of catastrophic antiphospholipid syndrome in some cases, this report emphasizes the need for rapid diagnosis and effective multimodal treatment in an intensive care unit setting for these patients.

Table I: Case reports of antiphospholipid syndrome with acute myocardial infarction

Case	Reference	Age	Sex	Lesion	Treatment	Other thrombosis
1	Harpaz <i>et al</i> (7)	40	M	Anterior	t-PA (iv)	Pulmonary embolism amaurosis fugax
2	Kattwinkel <i>et al</i> (11)	29	F	Diffuse	Conservative	Not described (recurrent fetal loss)
3	Thorp <i>et al</i> (12)	29	F	Inferior	Conservative	DVT
4	Miller <i>et al</i> (13)	8	F	Lateral	Resuscitation death	Not described
5	Hoet <i>al</i> (8)	62	M	Anterior	t-PA (iv)	DVT
6	Sakakibara <i>et al</i> (14)	32	F	Inferior	Conservative CABG	Cerebral infarction
7	Chambers <i>et al</i> (15)	56	F	Inferior	Streptokinase (iv) PTCA CABG	Not described
8	Kovacs <i>et al</i> (16)	56	F	Diffuse	t-PA (iv)	DVT
9	Derksen <i>et al</i> (17)	32	F	Anterior	Conservative	DVT
10	Susumu <i>et al</i> (18)	20	M	Inferior	PTCA t-PA (iv)	Not described
11	Stoupakis <i>Et al</i> (19)	32	M	Anterior	PTCA	Not described
12	Ibrahim <i>et al</i> (20)	44	F	Inferior	Surgery (mass excision)	Cerebral infarction

t-PA :tissue plasminogen activator

CABG:coronary artery bypass grafting

PTCA:percutaneous transluminal coronary angioplasty

DVT:deep vein thrombosis.

REFERENCES

1. Sherer Y, Shoenfeld Y. Antiphospholipid antibodies: are they pro-atherogenic or an epiphenomenon of atherosclerosis? *Immunobiology*. 2003;207(1):13-6.
2. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med*. 1994 Jan;96(1):3-9.
3. Petri M. The lupus anticoagulant is a risk factor for myocardial infarction (but not atherosclerosis): Hopkins Lupus Cohort. *Thromb Res* 2004;114:593-5.
4. Harris EN. Antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 1990;74:1-9.
5. Hamsten A, Norberg R, Bjorkholm M. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events. *Lancet* 1986;1:113-5.
6. Mattila K, Vaarala O, Palosuo T, et al. Serologic response against cardiolipin and enterobacterial common antigen in young patients with acute myocardial infarction. *Clin Immunol Immunopathol* 1989;51:414-8.
7. Harpaz D, Glikson M, Sidi Y, Hod H. Successful thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in a patient with the antiphospholipid antibody syndrome. *Am Heart J*. 1991 Nov; 122(5):1492-5.
8. Ho YL, Chen MF, Wu CC, Chen WJ, et al. Successful treatment of acute myocardial infarction by thrombolytic therapy in a patient with primary antiphospholipid antibody syndrome. *Cardiology*. 1996 Jul-Aug;87(4):354-7.
9. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus*. 2003;12(7):518-23.
10. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *New Engl J Med* 2003;349:1133- 8.
11. Kattwinkel N, Villanueva AG, Labib SB et al. Myocardial infarction caused by cardiac microvasculopathy in a patient with the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med* 1992;116: 974-6.
12. Thorp JJ, Chescheir NC, Fann B. Postpartum myocardial infarction in a patient with antiphospholipid syndrome. *Am J Perinatol* 1994;11:1-3.
13. Miller DJ, Maisch SA, Perez MD, Kearney DL, Feltes TF. Fatal myocardial infarction in an 8-year-old girl with systemic lupus erythematosus, Raynauds phenomenon, and secondary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1995;22:768-73.
14. Sakakibara N, Kawasuji M, Matsumoto Y, et al. Coronary artery bypass grafting in a patient with antiphospholipid syndrome. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:739-40.
15. Chambers JDJ, Haire WD, Deligonul U. Multiple early percutaneous transluminal coronary angioplasty failures related to lupus anticoagulant. *Am Heart J* 1996;132:189-90.
16. Kovacs KA, Burggraf GW, Dewar CL. Reversible cardiogenic shock in an angry woman—case report and review of the literature. *Can J Cardiol* 1996;12:689-93.
17. Derksen RH, Gmelig-Meijling FH, de Groot PG. Primary antiphospholipid syndrome evolving into systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996;5:77-80.
18. Susumu Takeuchi, Toshihiro Obayashi, Junji Toyama. Primary antiphospholipid syndrome with acute myocardial infarction recanalised by PTCA. *Heart* 1998;79:96-98
19. Stoupakis G, Bejjanki R, Arora et al. Acute myocardial infarction in a 32-year-old white male found to have antiphospholipid antibody syndrome and MTHFR mutation homozygosity. *Heart & lung* vol. 32, no. 4
20. Ibrahim S, Abu R, Adnan K, et al. Myocardial Infarction Secondary to a Coronary Ostial Thrombus in Antiphospholipid Syndrome. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1170 -1.

AFIBRINOGENEMIA AND GANGRENE

A case report

E. GOUIDER ¹, N. BEN SALAH ¹, L. AISSAOUI ², R. JEDDI ², M. ZORGATI ³, W. EL BORGHI ¹,
R. HAFSIA ¹

1- Biological Hematology department - Aziza Othmana Hospital - Tunis

2- Clinical Hematology department - Aziza Othmana Hospital – Tunis

3- Biochemistry department - Institut Pasteur de Tunis

INTRODUCTION

Congenital deficiency of fibrinogen was first described by Rabe and Salomon in 1920 (1). It is a rare bleeding disorder inherited as autosomal recessive traits. Its prevalence is about 1 in 1 000,000 for the homozygous forms (2).

Afibrinogenemia is usually responsible for hemorrhagic diathesis.

We report a case of a woman with congenital afibrinogenemia who develop a gangrene of the 5th toe.

CASE HISTORY

Mrs HB, a 21-years old woman had suffered from recurring haemorrhages since early life. Her bleeding tendency manifested itself at birth, when she had umbilical cord bleed. Laboratory studies showed complete absence of fibrinogen by clotting test and pondered dosage.

Her brother and sister have also afibrinogenemia. Her parents are cousin and have normal blood coagulation test.

No molecular studies are available.

Bleeding manifestations were dental bleed, nose bruise, ecchymosed, and menorrhagia. She required frequent transfusions, initially of cryoprecipitate but since 1999 of fibrinogen concentrates that became available in our country.

In order to control her menorrhagia she was initially treated with combined oral contraceptive pills (microgynon®), but quickly stopped because of hypertension. She was explored in internal medicine department and no secondary cause was found to explain hypertension. She was treated with LOPRIL®.

In recent years, 3 g of fibrinogen was given every month in the beginning of menstrual bleeding. After one year, she felt pain in the 5th right toe. Exam showed blue colour of the toe that was cold. Glycaemia was normal and blood pressure correct. Capillaroscopy exam showed Raynaud's phenomenon. Inherited markers of thrombophilia were excluded.

Surgical amputation of the toe was done because of necrosis.

One month later she showed the same symptom appeared in the 4th right toe.

Anti aggregate treatment with low doses of aspirin combined to less 1g of fibrinogen (instead of 3g) was successful to stop pain finger and control menorrhagia.

DISCUSSION

Thrombotic event are uncommon in afibrinogenemia, whereas it is in dysfibrinogenemia. Some cases of thrombotic event are reported in the literature (3,4,5,6,7,8,9).

The disorder itself was described in 1920, but its genetic molecular basis has only been characterized. Distinct from the inherited dysfibrinogenemias, in which biosynthesis of a structural abnormal fibrinogen molecule that exhibits altered functional properties is produced, congenital afibrinogenemia is a disease that results in the inability to synthesize any fibrinogen at all, where bleeding is the major clinical problem (10).

Despite absence of plasma fibrinogen, thromboembolism may occur. The mechanisms are not well known.

Prothrombotic conditions don't seem to be the principle mechanism (2).

Thrombogenicity of oral contraceptives, venous stasis were thought to be responsible of thrombosis (11).

Platelets' hyper aggregation may be one of the mechanisms of thrombosis: High amount of thrombin generation and lack of fibrin in afibrinogenemia induces raised thrombin levels in the circulation that stimulate platelets aggregation (12, 13, 14, 15).

High level of circulating thrombin may be also responsible of vascular lesions by cytokine release, inducing myointimal proliferation (16, 17).

Occasional thrombosis events are rare event in afibrinogenemia, that almost occur after

substitution (2). It has been shown that intravenous fibrin suspensions can cause vascular changes and thrombosis in the pulmonary and systemic circulation either as a result of the altered physical or chemical properties of fibrin-dried fibrinogen, or by the action of antifibrinogen antibodies on fibrinogen molecule (18).

Thrombosis in afibrinogenemia seems to be paradox, since bleeding manifestations are the usual symptoms because of absence of a clotting factor. Mechanisms are not very clear. Because of it is seldom, international studies must be done to elucidate this phenomena.

REFERENCES

- 1- Marguerite Neerman-Arbez , Philippe de Moerloose. Mutations in the fibrinogen gene cluster accounting for congenital afibrinogenemia : an update and report of 10 novel mutations. *Hum Mutat.* 2007;28:540-53.
- 2- Pevandy F, Kaufman RJ, Seligsohn U and coll. Rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2006;3:137-42
- 3- Lak M, Keihani M, Elahi F, Peyvandy F, Mannucci PM. Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenemia. *Br J Haematol* 1999;107:204-6
- 4- Offenstadt G, Desaint B, Conard J, Denis J, Pinta P, Hervé JP, Robert A. Budd-Chiari syndrome with massive thrombosis of the subdiaphragmatic venous system and major fibrinopenia. *Nouv Press Med* 1982;11:2139-41
- 5- Draï E, Taillan B, Schneider S, Ferrari E, Bayle J, Dujardin. Portal vein thrombosis revealing congenital afibrinogenemia. *Press Med* 1992; 21:1820-1
- 6- Girolma A, Ruzzon E, Tezza F, Scandellari R, Vettori S, Girolma B. Arterial and venous thrombosis in rare congenital bleeding disorders: a critical review. *Haemophilia* 2006; 12:345-51
- 7- Takasugi Y, Shiokawa Y, Kajikawa R, et coll. Mesenteric venous thrombosis in a patient with congenital afibrinogenemia and diffuse peritonitis. *Ann Hematol* 2005;84:129-30
- 8- Roqua H, Stephenson C, Lee MJ, Funal EF, Popiolek D, Kim E, Hart D. Pregnancy-related thrombosis in a woman with congenital afibrinogenemia: a report of two successful pregnancies. *Am J Hematol* 2004;76:267-70
- 9- Chun R, Poon MC, Haigh J, Donahue B, Royston D. Cardiac Surgery in congenital afibrinogenemia with thrombo occlusive disease. *Journal of Cardiothoraci and Vascular Anesthesia*, 2005;19:109-17
- 10- Neerman-Arbez M, The Molecular basis of inherited afibrinogenemia. *Thromb Haemost* 2001;86:154-63
- 11- Cronin C, Fitzpatrick D, Temperley I. Multiple pulmonary emboli in a patient with afibrinogenemia. *Acta Haematol* 1988;79:53-4
- 12- Chafa O, Chellali T, Sternberg C et coll. Severe afibrinogenemia associated with bilateral ischemic necrosis of toes and fingers. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 1995;6:549-52
- 13- Ni H, Denis C, Subbarao S, Degen J, Sato T, Hynes R, Wagner D. Persistence of platelet thrombus formation in arterioles of mice lacking both von Willebrand factor and fibrinogen. *The J.Clin. Invest.* 2000;106:385-92
- 14- Dupuy E, Soria C, Molho P, et coll Embolized ischemic lesions of toes in an afibrinogenemic patient: Possible relevance to in vivo circulating thrombin. *Thromb Res* 2001;102:211-9
- 15- Korte W, Feldges A. Increased prothrombin activation in a patient with congenital afibrinogenemia is reversible by fibrinogen substitution. *J.Clin.Investig* 1994;72:396-8
- 16- Hou L, Howells GL, Kapas S, Macey MG. The protease-activated receptors and their cellular expression in blood cells. *Br J Haematol* 1998;101:1-9
- 17- Graham DJ, Alexander JJ. The effect of thrombin on bovine aortic endothelial and smooth muscle cells. *J Vasc Surg* 1990;11:307-13
- 18- MacKinnon HH, Fekete JF. Congenital afibrinogenemia. Vascular changes and multiple thromboses induced by fibrinogen infusions and contraceptive medication. *Can Med Assoc J* 1971;104:597-9

CASCADE AUTO-IMMUNE A PROPOS D'UNE OBSERVATION

M. Fourati, N. Charfi, N. Rekik, M. Mnif et M. Abid

Service d'Endocrinologie CHU Hédi Chaker Sfax Tunisie

Résumé

Les maladies glandulaires auto-immunes peuvent survenir chez le même patient et réaliser des syndromes de polyendocrinopathies auto-immunes (PEAI). Ceux-ci peuvent s'associer à d'autres pathologies auto-immunes spécifiques ou non spécifiques d'organes au cours de l'évolution.

Dans notre travail, nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 34 ans qui a développé en 9 ans d'évolution une PEA1 type 2 comportant une maladie d'Addison, une ovarite auto-immune, une hypothyroïdie primaire et un syndrome de Gougerot-Sjögren ; associée à une néphropathie glomérulaire d'origine probablement auto-immune.

En effet, son histoire avait commencé à l'âge de 25 ans par la survenue d'une insuffisance surrénalienne primitive révélée par une décompensation aigüe suite à une infection urinaire. Deux ans après, notre patiente développait une ménopause précoce en rapport avec une ovarite auto-immune. Le processus auto-immun avait intéressé par la suite la thyroïde avec dépistage 3 ans plus tard d'une hypothyroïdie primaire compensée sans goitre.

L'étude immunologique chez cette patiente avait mis en évidence une positivité des anticorps anti-nucléaires (anti-SSA et anti-SSB). La biopsie labiale avait montré un stade 2 de Chisholm amenant au diagnostic de SGJ associé à cette PEA1 type 2. Enfin, à l'âge de 35 ans, soit 9 ans après la première manifestation auto-immune, cette patiente avait développée un syndrome néphrotique pur. La ponction biopsie rénale était en faveur d'une glomérulonéphrite extra membraneuse.

Cette observation illustre bien la possibilité d'associations de diverses maladies auto-immunes qui peuvent apparaître simultanément ou de façon successive au cours de l'évolution.

SUMMARY

Autoimmunity can be separated into two major subtypes: organ specific and systemic. The endocrine system appears to be particularly vulnerable to this affection and the more susceptible organs are thyroid, pancreatic islets and adrenal cortex. These forms of endocrine autoimmunity can especially occur simultaneously in patient as a part of an autoimmune polyglandular syndrome (APS) which can be associated with other specific or non specific autoimmune organs diseases during the evolution.

In this article, we report a case of 34 years old woman who developed in 9 years an APS type 2 associating: Addison disease, auto-immune primary ovarian failure, primary hypothyroidism, Gougerot-Sjögren syndrome and glomerular nephropathy.

Her history began at the age of 25 years with an Addison disease which was revealed by an acute adrenal insufficiency. Two years after, our patient developed a premature menopause. Then the autoimmune process affected the thyroid gland with screening for an infra clinical primary hypothyroidism without goiter 3 years later.

In addition, we deduced a positivity of the anti nuclear antibodies (anti-SSA and anti-SSB) which permitted us to make the diagnosis of Gougerot-Sjögren syndrome.

Finally, 9 years after the initial autoimmune affection, our patient developed at the age of 34 years a nephrotic syndrome. The biopsy showed an extra membranous glomerulonephritis.

INTRODUCTION

Le système endocrinien paraît particulièrement vulnérable aux atteintes auto-immunes essentiellement pour la glande thyroïde, le pancréas et le cortex surrénalien [1]. Les atteintes glandulaires auto-immunes peuvent survenir chez le même individu et réaliser des syndromes de poly endocrinopathies auto-immunes (PEAI). Ces dernières peuvent s'associer à d'autres pathologies auto-immunes spécifiques ou non spécifiques d'organes au cours de leur évolution.

Le but de ce travail est de rappeler la succession de la survenue des différentes atteintes auto-immunes au cours de la polyendocrinopathie auto-immune type 2, et ce à travers l'observation d'une patiente de 25 ans chez qui la cascade des différentes atteintes endocriniennes auto-immunes est survenue en 9 ans.

OBSERVATION

M^{lle} M.R âgée de 25 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, a été hospitalisée dans un tableau d'altération de l'état général avec troubles digestifs.

L'interrogatoire de cette patiente trouvait qu'elle se plaignait depuis 1 an et demi d'une asthénie physique, d'un amaigrissement non chiffré ainsi que de l'apparition d'une hyperpigmentation des zones exposées au soleil. Deux jours avant son hospitalisation se sont greffés des épigastralgies, des vomissements ainsi qu'une diarrhée.

L'examen clinique trouvait une patiente avec un état général altéré, déshydratée avec une tension artérielle à 70/50 mmHg et un pouls à 120 b/min. Son indice de masse corporelle était à 17,5 kg/m². Une hyperpigmentation existait au niveau du décolleté, mains et coudes.

Elle était par ailleurs en euthyroïdie clinique ; sa thyroïde était non palpable. Ses cycles étaient réguliers et elle n'avait pas de galactorrhée.

A la biologie, la natrémie était à 130 mmol/l, la kaliémie à 5 mmol/l, l'urée à 5,8 mmol/l et la glycémie à 4.4 mmol/l. Elle avait une infection urinaire basse à *Esherichia.Coli*.

On avait ainsi retenu le diagnostic d'une décompensation aiguë d'une insuffisance surrénalienne lente (ISL) secondaire à une infection urinaire.

La patiente était réhydratée, mise sous Hémissuccinate d'hydrocortisone en intraveineux

relayé par voie orale. L'évolution était marquée par l'amélioration clinique avec disparition des troubles digestifs et normalisation des chiffres tensionnels.

L'origine auto-immune de l'ISL chez notre patiente était très probable vu l'âge jeune, le sexe féminin, la négativité de l'enquête tuberculeuse (intra dermo réaction et recherche de BK dans les crachats et les urines ; les anticorps anti-surréaliens étaient négatifs.

Deux ans après, soit à l'âge de 27 ans, notre patiente avait développé une aménorrhée secondaire précédée de spanioménorrhée associée à des bouffées de chaleur. Le bilan hormonal trouvait un taux de prolactine normal à 13,7 ng/ml et des taux de gonadotrophines élevés (FSH = 61 mUI/l et LH = 41 mUI/l). Son caryotype était normal de type féminin (46 XX) et les anticorps anti-ovariens étaient positifs.

Le diagnostic d'une insuffisance ovarienne primitive en rapport avec une ovarite auto-immune entrant dans le cadre d'une PEA type 2 a été retenu chez notre patiente.

Trois ans plus tard, soit à l'âge de 30 ans, et lors d'un bilan thyroïdien de contrôle, une hypothyroïdie primaire compensée sans goitre était découverte avec une FT4 à 14,7 p mol/l (VN : 10-22 pmol/l) et une TSH à 8.3 mUI/l (VN : 0,2-5 µUI/ml). Les anti-corps anti-thyroïdiens (anti-Tg et anti-TPO) étaient négatifs.

Par ailleurs, le reste de l'enquête immunologique réalisée chez cette patiente avait révélé une positivité des anticorps antinucléaires de type moucheté. Les anticorps anti-DNA natif étaient négatifs. Les anticorps anti-ECT, anti-SSA et anti-SSB étaient positifs amenant ainsi à compléter par une biopsie labiale qui trouvait un syndrome de Gougerôt-Sjögren (SGJ) degré 2 de Chisholm. A noter que cette patiente présentait cliniquement une xérostomie, une xérophtalmie et une kératoconjunctivite sèche à l'examen ophtalmologique. L'haplo type HLA était de type A28, A blanc, B51, B53 (BW4).

Le diagnostic de SGJ était retenu devant l'association de deux critères majeurs (kératoconjunctivite sèche et maladie auto-immune définie) avec deux critères mineurs (signes fonctionnels à type de xérostomie, facteur antinucléaire positif).

Notre patiente était alors mise sous traitement symptomatique pour son syndrome sec et sous traitement substitutif par L- thyroxine à la dose de 50 µg/jour.

Quatre ans après, soit à l'âge de 34 ans, notre patiente avait présenté une infiltration du visage avec des œdèmes des membres inférieurs blancs, mous, gardant le godet.

Le bilan biologique avait objectivé un syndrome néphrotique avec une protéinurie à 6,45 g/24h, une protidémie à 59 g/l et une albuminémie à 23,7 g/l. Les fonctions rénale et hépatique étaient normales (créatinine = 50 µmol/l, ASAT = 12 mmol/l; ALAT = 14 mmol/l, PAL = 155 UI/l; Bilirubine = 4 mmol/l, taux de prothrombine = 80%).

L'échographie cardiaque et l'échographie abdominale étaient normales.

Cette patiente avait eu alors une ponction biopsie rénale (PBR) qui avait conclu à une glomérulonéphrite extra membraneuse (GEM). L'étude immuno-histochimique réalisée pour l'anticorps anti-thyroglobuline était négative.

L'immunofluorescence directe avait montré des dépôts pariétaux d'IgA, Lambda et était négative pour l'IgM, C1q, C3, C4, Kappa et fibrinogène. Cependant, la coupe était épaisse pour l'étude de l'IgG.

Le traitement a reposé sur la prescription d'un anti-protéinurique par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (Captopril 25 mg/j) avec une évolution marquée par la baisse de la protéinurie à 0,25 g/24h au bout de 5 mois de traitement.

Ainsi, notre patiente avait développé successivement en 9 ans une PEA1 type 2 comportant une insuffisance surrénalienne lente, une ovarite auto-immune et une hypothyroïdie primaire, associée à un syndrome de Gougerot-Sjögren et à une glomérulonéphrite extra membraneuse.

DISCUSSION

Les maladies auto-immunes touchent environ 5% de la population. Elles se définissent par l'activation du système immunitaire du patient contre ses propres antigènes [1]. Ces maladies résultent de mécanismes physiopathologiques divers impliquant l'intrication de facteurs génétiques et environnementaux [1].

Concernant le facteur génétique, l'observation clinique de familles ayant de nombreux membres atteints de maladies auto-immunes différentes suggère qu'il existe des gènes qui prédisposent à de telles maladies, ce sont donc des maladies multigéniques [2,3,4]. Le système endocrinien paraît plus touché par ces MAI essentiellement la glande thyroïde, le pancréas et le cortex surrénalien. L'atteinte auto-immune de ces 3

organes regroupe 50 % des maladies auto-immunes spécifiques d'organe aux USA et en Europe [1].

L'insuffisance surrénalienne d'origine auto-immune reste isolée dans 41% des cas, elle peut s'associer à plusieurs maladies auto-immunes, qui sont par ordre de fréquence décroissant: les thyroïdites, la gastrite atrophique chronique, le diabète type 1, l'hypogonadisme, le vitiligo, l'alopécie, la maladie coeliaque, le SGJ, l'hépatite chronique et l'hypophysite lymphocytaire...

En 1980, Neufeld et Blizzard [6] ont organisé et classé l'association de maladies endocriniennes auto-immunes en polyendocrinopathies auto-immunes (Tableau I).

La PEA1 type 1 est très rare (2 - 4% des PEA1); elle comporte 3 composantes majeures: candidose cutanéomuqueuse (75-100%), hypoparathyroïdie (80%) et insuffisance surrénalienne (70%). Pour retenir le diagnostic, il faut 2 parmi les 3 composantes majeures [6].

La PEA1 type 3 est définie par l'association d'une atteinte thyroïdienne à une ou plusieurs autres manifestations auto-immunes sans insuffisance surrénalienne ni hypoparathyroïdie. La PEA1 type 4 est définie par l'association d'une insuffisance surrénalienne à une autre pathologie auto-immune excluant les composantes majeures des PEA1 1 et 2 soit la candidose, l'hypoparathyroïdie, la dysthyroïdie et le diabète type 1.

La PEA1 type 2: est la plus fréquente des PEA1 (80%), appelée aussi syndrome de Schmidt. Elle est définie par la présence de 2 éléments parmi les suivants: maladie d'Addison (100%), atteinte thyroïdienne auto-immune (69-82%) et diabète type 1 (30-52%) [5,7]. Certains auteurs la définissent par l'association d'une insuffisance surrénalienne à une dysthyroïdie auto-immune ou un diabète type 1 [5].

Sa prévalence est de 1/20000, l'âge moyen de survenue est de 30 à 40 ans.

Les différentes composantes de la PEA1 type 2 surviennent en général en suivant une certaine cascade. En effet, le diabète type 1, bien que peu fréquent, précède en général l'insuffisance surrénalienne, tandis que l'atteinte thyroïdienne peut apparaître avant, après ou bien concomitamment. Classiquement la maladie de Basedow survient avant l'ISL et la thyroïdite de Hashimoto après ou au même temps que l'atteinte des surrénales.

D'autres désordres auto-immuns peuvent être présents dans les PEA1 type 2: hypogonadisme hypergonadotrophique tel que le cas de notre

patiente (4-9%), vitiligo (4,5-11%), alopecie (1-4%), hépatite chronique auto-immune (4%), gastrite atrophique chronique avec parfois anémie de Biermer (4,5-11%) et rarement un SGJ (<1%). En général, les marqueurs sérologiques précèdent les premières manifestations cliniques [6].

Sur le plan génétique, la transmission est autosomique dominante, la pénétrance est variable avec forte association avec l'haplotype HLA B8 DR3.

Chez notre patiente, la cascade auto-immune a duré jusqu'à maintenant 9 ans et a comporté outre l'ISL survenue en 1^{er} lieu, l'ovarite auto-immune, l'hypothyroïdie ; un syndrome de Gougerôt sjögren et une glomérulonéphrite extra membraneuse très probablement d'origine auto-immune

L'association de néphropathies glomérulaires et de pathologies auto-immunes, dont surtout les dysthyroïdies auto-immunes est rapportée par plusieurs auteurs [9, 10]. Celle d'une glomérulonéphrite dans le cadre d'une PEAI n'a pas été rapportée dans la littérature

L'aspect histologique le plus fréquent dans cette association est la glomérulonéphrite extra membraneuse, suivi de la glomérulonéphrite extra capillaire [9].

Certains auteurs suggèrent le rôle des complexes thyroglobuline-antithyroglobuline dans la genèse des lésions rénales [10]. Jordan JC [10], à travers un cas de néphropathie glomérulaire associée à une hypothyroïdie, a trouvé à l'immunofluorescence

directe des dépôts d'IgG, IgM et C3 avec à **l'immunofluorescence indirecte** présence d'anticorps anti-Tg et d'anticorps anti-TPO. Ceci suggère la responsabilité des auto anticorps anti-thyroïdiens dans le développement de l'atteinte glomérulaire.

Egalement, il existe un terrain génétique prédisposant attesté par la fréquence élevée du groupe HLA B8 DR3.

Chez notre patiente, l'immunofluorescence directe (IFD) avait montré des dépôts pariétaux d'IgA, Lambda. Elle était négative pour l'IgM, C1q, C3, C4, Kappa, Fibrinogène et était non réalisable pour les IgG. L'étude immuno-histochimique de l'anticorps anti-thyroglobuline était négative chez notre patiente.

Enfin, certains auteurs ont essayé d'expliquer la physiopathologie de cette cascade auto-immune. En fait, une fois déclenchée, la maladie auto-immune peut s'amplifier par plusieurs mécanismes et parfois même changer de cibles auto antigéniques. Les destructions cellulaires vont libérer de nouveaux auto antigènes potentiels qui sont jusque là protégés par une membrane cytoplasmique ou nucléaire, donc sans contact avec les cellules du système immunitaire. Le système immunitaire va alors déclencher des réactions immunitaires contre ces auto antigènes « méconnus » avec production de cellules cytotoxiques et d'auto anticorps qui n'existent pas au début de la maladie [2,8].

Tableau I : Types de polyendocrinopathies auto-immunes (6)

TYPE I	TYPE II
<ul style="list-style-type: none"> *Candidose cutanéomuqueuse (75-100%) *Hypoparathyroïdie (80%) *Insuffisance surrénalienne (70%) *Hypogonadisme primaire (15% des garçons-60% des filles) *Hypothyroïdie et diabète possibles 	<ul style="list-style-type: none"> *Thyroidites (80%) *Diabète de type 1 (50%) *Maladie d'Addison *ménopause précoce (5-10%) *Maladie coeliaque (5%) *Maladie de Biermer (5%) *Maladies systémiques/ SGJ (<1%)
<ul style="list-style-type: none"> -Transmission autosomique récessive -Egalité dans les deux sexes -Début à l'enfance ou l'adolescence -Atteinte sporadique ou familiale -Pas de liaison avec le système HLA -Localisation génétique sur le bras court du chromosome 21 (gène AIRE) 	<ul style="list-style-type: none"> -Transmission polygénique -Prédominance féminine -Age de survenue entre 20 et 60 ans -Atteinte de plusieurs générations -Liaison avec HLA DR3 et DR4

CONCLUSION

Cette observation illustre une véritable cascade de maladies auto-immunes; dont l'association reflète

la présence d'un terrain génétique commun sur lequel se surajoutent des facteurs environnementaux qui déterminent les aspects cliniques.

Un sujet atteint d'une maladie auto-immune doit être surveillé dans le sens de dépister à temps l'éclosion de nouvelles maladies qui peuvent survenir à tout moment au cours de l'évolution.

Références

- 1- Mark S Anderson « Autoimmune endocrine disease » Current opinion in immunology 2002, 14 : 760-764
- 2- Bonnott B « Physiopathologie des maladies auto-immunes » La revue de médecine interne 25 (2004) : 648-658
- 3- Henderson RD, Bain CJ, Pender MP « The occurrence of autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their families » J Clin Neurosci 2000; 7: 434-7
- 4- Ginn LR, Lin JP, Plotz PH, Bale SJ, Wilder RL, Mbuya A et al "Familial autoimmunity in pedigrees of idiopathic inflammatory myopathy patients suggests common genetic risk factors for many autoimmune disease" Arthritis rheum 1998; 41: 400-5
- 5- Anthony P, Weetman MD "Non thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid disease" Best practice & research clinical endocrinology & metabolism, vol 19, n°1, 2005: 17-32
- 6- Corrado Betterle, Chiara Dal Pra, Franco Mantero and Renato Zanchetta "Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: Autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction" Endocrine reviews 23 (3), 2002: 327-364
- 7- Dittmar M & Kahaly GJ "Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long term follow up" Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2983-2992
- 8- Vanderlugt CI, Neville KL, Nikcevic KM, Eagar TN, Bluestone JA, Miller SD "Pathologic role and temporal appearance and newly emerging autoepitopes in relapsing experimental autoimmune encephalo-myelitis" J Immunol 2000; 164: 670-8
- 9- Mahjoub S, Ben Dhia N, Achour A, Zebidi A, Frih A, Elmay M "Primary hypothyroidism and glomerular involvement" Ann Endocrinol 1991; 52 (4): 289-92
- 10- Jordan JC, Johnston WH, Bergstein JM "Immune complex glomerulonephritis mediated by thyroid antigens" Arch Pathol lab Med 1978; 102 (10): 530-3

LES ACCIDENTS TRANSFUSIONNELS

Pr JALEL GARGOURI

Centre Régional de Transfusion Sanguine de Sfax

LES ACCIDENTS TRANSFUSIONNELS

J. GARGOURI

CRTS SFAX

1

DÉFINITIONS-GÉNÉRALITÉS.

2

ACCIDENTS - COMPLICATIONS

- 1°/ Per-transfusionnels.
- 2°/ Précoces dans les 24 premières heures.
- 3°/ Secondaires dans la 1ère semaine.
- 4°/ Secondaires au-delà de la 1ère semaine.
- 5°/ Lointaines.
- 6°/ Autres accidents : thrombophlébite, embolie,...

3

ACCIDENTS PER-TRANSFUSIONNELS

1°/ LES CHOCS

1-1 Hémolytique

- 1-1-1-Cause : - incompatibilité ABO+++
- anti-D, -c, -E, -K, -Fya, -JKa
- anti-Lea, - Lex

1-1-2- Clinique :

- Malade éveillé : céphalée, rougeur de la face, sensation d'oppression et de constriction retro-sternale, douleur lombaire.
- Malade anesthésié → état de choc
 - collapsus CV et syndrome hémorragique.
 - puis apparaît l'hémoglobinurie puis l'ictère.
 - enfin : IRA avec anurie.

4

1-1- Choc Hémolytique

1-1-3 - CAT (1)

- * Arrêter la transfusion +++
- * Diagnostiquer l'hémolyse IV :
 - premières heures : teinte rouge ou rose (plasma).
 - prélèvement tardif (12-24H) : teinte brune.
 - si Hb > 150mg/ml → hémoglobinurie.

5

1-1- Choc Hémolytique

1-1-3- CAT (2)

* En définir le mécanisme → envoyer à l'ETS :

- prélèvements nécessaires
 - prélèvement avant T.
 - prélèvement après T. (2)
 - échantillon du sang transfusé
 - nouveau Prélèvement au 5ème et 10ème J après l'accident.
- renseignements adéquats
 - identification correcte du patient, âge, sexe, ...
 - diagnostic +++
 - détails sur les circonstances de l'accident et les signes cliniques observés.
 - quantité de sang transfusé.
 - date de la dernière transfusion.
 - nombre de grossesses.
 - étude de l'hémostase → CIVD

6

1-1-Choc Hémolytique

1-1-4- Prévention → circulaire 49/05

- GS
- Phénotypage
- RAI
- Compatibilité
- E.U.
- Fiche transfusionnelle+++

7

FICHE TRANSFUSIONNELLE

➤Renseignements concernant le malade :

- nom, prénom, date de naissance.
- GS fait 2 fois, Ac anti-érythrocytaires ?
- Antcd : grossesse, fausses couches, transfusions,...

➤Tableau chronologique :

- renseignements concernant la transfusion : date, lieu, nature du produit, numéro du produit,...
- renseignements relatifs aux examens pratiqués : date, lieu, nature, résultat,...

8

1° LES CHOCS

1-2- Choc endotoxinique

1-2-1- Cause :

- Bactériémie donneur (BGN)
- en post-prandial
- après traitement canalaire
- Rupture de la chaîne du froid.

1-2-2- Clinique :

Frisson violent, ↑↑ température, douleur abdominale, émissions impérieuses et répétées de selles liquides, nausées vomissements → collapsus (qq. heures).

9

1-2- Choc endotoxinique

1-2-3- CAT :

- Il n'y a pas d'hémolyse +++
- Rechercher le germe dans la poche
 - Bactério (M.O à contraste de phase, frottis coloré)
 - Réanimation rapide +++

1-2-4- Prévention

- Interrogatoire du donneur et désinfection de la peau.
- Chaîne du froid +++
- Poches utilisées !!!

10

1° LES CHOCS

1-3- Choc anaphylactique

1-3-1- Cause : IgA – anti-IgA

1-3-2- Clinique : malaise intense, transpiration abondante, puis rapidement → collapsus

1-3-3- CAT :

- écarter immédiatement les 2 autres causes de choc+++
- rechercher déficit en IgA

1-3-4- Prévention

- Déplasmatisation des PSL
- Plasma déficient en IgA

11

2° LE SYNDROME FRISSONS – HYPERTHERMIE

- Forme bénigne.

- au cours de la transfusion ou dans l'heure qui suit.

-vive sensation de froid, frissons parfois intenses et prolongés, pâleur, tachycardie, hypotension modérée. Puis une brusque montée de température (39-40).

-Ac du receveur – leucocytes donneur (Ac anti-HLA, anti-granuleux, anti-plaquettes !!).

- sang déleucocyté (corticoïdes).

12

3° LE TRALI OU SDR POST-TRANSFUSIONNEL

3-1/- Généralités :

- œdème pulmonaire non cardiogénique.
- survient dans les 2 H (6 H) suivant la T.
- < 100 cas publiés (2006).
- Décès 5-20%.

3-2/- Cause :

- conflit immunologique entre donneur et receveur → Ac dirigés contre des Ag portés par les granulocytes : Ag propres ou HLA classe I.
- lipides activateurs relargués au cours de la conservation de PSL cellulaires.

13

3° LE TRALI OU SDR POST-TRANSFUSIONNEL

3-3/-Conséquence : lésion de la paroi capillaire → extravasation liquidienne et cellulaire interstitielle et alvéolaire.

Clinique : hypoxémie sévère, fièvre, hypotension, pression capillaire pulmonaire reste basse.

3-4/- Diagnostic :

- Ac anti-HLA ou anti-granulocytes (Allo-Ac).
- pas de techniques pour les lipides.

3-5/- Prévention : recueil des données susceptibles d'éclairer les décisions à venir (J.Y. Muller).

14

4° REACTIONS ALLERGIQUES

4-1/- Causes :

- Ac chez le receveur dirigé contre des protéines plasmatiques du donneur ou un médicament pris par le donneur.
- ou transmission passive d'un Ac du donneur au malade.

4-2/- Clinique :

- au cours ou au décours d'une transfusion.
- bénignes : rougeur de la peau, prurit, urticaire, svt frissons hyperthermie → ↓ anti-histaminiques.
- graves : crise d'asthme, œdème de Quincke, œdème de la glotte.

4-3/- Prévention :

→ Exclusion des donneurs présentant : asthme, urticaire, eczéma, ...

15

5° ACCIDENTS DE SURCHARGE

5-1- Surcharge liquidienne

5-1-1- Cause : - transfusion ↑ → ↑ pression veineuse
- sujets âgés, IM, HTA,...

5-1-2-Clinique : dyspnée, quinte de toux, cyanose, turgescence des jugulaires → OAP

5-1-3- CAT :

- renverser la poche
- ou diurétiques en IV

5-1-4- Prévention :

- débit et volume transfusé +++
- surveillance du patient +++

16

5° ACCIDENTS DE SURCHARGE

5-2- Surcharge en citrate

5-2-1- Cause :

- * Le citrate est utilisé comme anticoagulant.
- * Son injection en grande quantité → surdosage réparé par le rein et le Ca⁺⁺ osseux.
- * Ces systèmes sont dépassés en cas de :
 - Transfusion massive et/ou rapide.
 - I. Hépatique.
 - Choc ou collapsus spontané ou provoqué.
 - EST du NN.
 - Transfusion de ST et échanges plasmatiques

17

5-2- Surcharge en citrate

5-2-2- Clinique (après 30mn à 1 H)

* signes d'appel :

- paresthésie péri-buccale, trémulation musculaire, malaise.
- signes cardiaques : bradycardie, ↓ TA, modification ECG.
- * à un degré de plus : fibrillation ventriculaire, OAP, tétanie (rare)
- * possibilité de manifestations hémorragiques.

18

5-2- Surcharge en citrate

5-2-3- CAT :

Inj IV lente de 1-2 g de gluconate ou chlorure de calcium sous contrôle ECG si possible.

5-2-4- Prévention :

Lors de transfusion à risque, Inj préventive de Ca⁺⁺ :

- gluconate de Ca⁺⁺ : 10ml d'une solution à 10% toutes les 2 unités.
- Chlorure de Ca⁺⁺ : 2,5 ml de la solution à 10 % toutes les 2 unités.

19

5% ACCIDENTS DE SURCHARGE

5-3- Surcharge en K⁺

5-3-1-Cause :

- * la conservation du sang libère le K⁺ globulaire.
- * le fort taux extracellulaire de K⁺ devient grave :
 - transfusions massives / EST, CEC, dialyse rénale.
 - malades déjà hyperkaliémiques / IR

20

5-3- Surcharge en K⁺

5-3-2- Clinique (après 30mn à 1 H)

* signes cardiaques/ onde T augmentée et pointue.

* on peut observer :

- paresthésie des extrémités
- aréflexie tendineuse
- rarement paralysie des membres
- exceptionnellement arrêt cardiaque.

21

5-3- Surcharge en K⁺

5-3-3- CAT :

Donner 2-3 fois 10g de kayexalate par jour et per os.

5-3-4 Prévention :

→ Transfusion de CGR :

- De moins de 72 H pour EST.
- De moins de 8 J pour IR, CEC, transfusion massive.

22

5% ACCIDENTS DE SURCHARGE

5-4- Transfusion massive

5-4-1- surcharge liquidienne

5-4-2- surcharge en citrate

5-4-3- troubles du K⁺ = hyper ou hypo

5-4-4- hypothermie :

5-4-4-1- Cause :

Liée à la transfusion rapide d'une grande quantité de sang à 4 °C.

5-4-4-2- Clinique :

Entraîne : -Altération de la coagulation

-↑ de l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂

-↓ du métabolisme hépatique du citrate

-Bradycardie et ↓ de la contractilité myocardique

5-4-4-3- CAT :

- réchauffer le patient

- réchauffer le sang

5-4-4-4- Prévention :

Réchauffer le sang dès que la vitesse de transfusion dépasse 50ml/àmn

ACCIDENTS PRECOCS

(24 premières heures)

1% ŒDEME DE SURCHARGE DIFFERE

- surveillance +++
- transfuser sous diurétiques.

2% ICTERE POST-TRANSFUSIONNEL PRECOCE

- Ac de faible activité
- transfusion bien tolérée mais le lendemain
- Ictère discret ou franc ± oligurie et ↑ urée sanguine.
- ne pas confondre avec ictère dû à l'hémolyse normale du sang transfusé (7mg bilirubine /CGR transfusé)

24

ACCIDENTS SECONDAIRES

(Dans la 1ère semaine)

1°/ ACCIDENTS HEMOLYTIQUES

- Réactivation d'un Ac ou donneur universel dangereux.
- Hémolyse 5ème -6ème jour → ↓ Hb, ictère ± fièvre, sphérocytose, réticulocytose, ...

25

ACCIDENTS SECONDAIRES

(Dans la 1ère semaine)

1°/ ACCIDENTS HEMOLYTIQUES

2°/ PURPURA POST-TRANSFUSIONNEL

- 2-1/- Cause : Ac anti-plaquettes.
Femmes multipares ou polytransfusées.
- 2-2/- Clinique : - Purpura isolé (thrombopénique) au 8ème jour post-transfusionnel.
- Résolution spontanée 2-5 S.
- 2-3/- CAT : → HPA1a (PLA1).
→ Plaquettes congelées.
→ Échanges plasmatiques.

26

ACCIDENTS SECONDAIRES

(Dans la 1ère semaine)

1°/ ACCIDENTS HEMOLYTIQUES

2°/ PURPURA POST-TRANSFUSIONNEL

3°/ LA REACTION DU GREFFON CONTRE L'HÔTE (GVH)

Très exceptionnelle

3-1/- Cause : greffe de cellules immunocompétentes apportées par le sang du donneur dans l'organisme du receveur immunodéprimé.

3-2/- Clinique :

Forme aiguë : 6-8 J

Diarrhée, atteinte hépatique, AEG, fièvre, cachexie, Évolution très fréquente mortelle.

Forme chronique : 3-4 S

Diarrhée, éruption cutanée ± étendue, évolution réversible en 4-6 S.

3-3/- Prévention :

Irradiation des PSL contenant des lymphocytes viables.

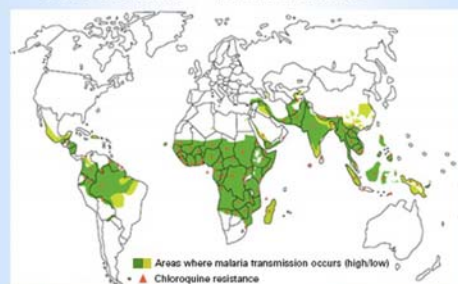
27

ACCIDENTS SECONDAIRES

(Au-delà de la 1ère semaine)

1°/ PALUDISME

- Zones d'endémie ++, cas de Tunisie.



L'Afrique, l'Amérique latine et l'Inde sont les trois grandes parties du monde où sévit le paludisme
Source : World Malaria Report 2005, Genève, 2005

1°/ PALUDISME

- Zones d'endémie
- Incubation 10-14 J.
- Tous les PSL cellulaires peuvent transmettre la maladie car contiennent des GR.
- Diagnostic : Ac anti-paludéens par IFL.
- Prévention : * 0 - 4 mois,
* 4 mois - 3 ans,
* > 3 ans.

29

ACCIDENTS SECONDAIRES

(Au-delà de la 1ère semaine)

2°/ HEPATITES VIRALES

2-1/ Hépatite A :

- Transmission exceptionnelle en raison de la courte virémie chez le donneur.
- Maladie bénigne
- pas de prévention.

30

ACCIDENTS SECONDAIRES
(Au-delà de la 1ère semaine)

2°/ HEPATITES VIRALES
2-2/ Hépatite B (OMS 2007)

Répartition géographique du risque de contamination :

- haut
- moyen
- faible

2°/ HEPATITES VIRALES
2-2/ Hépatite B

- * nombre important de porteurs sains dans le monde.
- * contamination transfusionnelle →
 - maladie bénigne ou inapparente.
 - grave comme l'hépatite fulminante ou l'hépatite active cirrhogène aboutissant au cancer.
 - une prévention s'impose.
- * incubation 2-6 mois
- * Tous les PSL peuvent transmettre la maladie. Le virus résiste à la congélation.

32

ACCIDENTS SECONDAIRES
(Au-delà de la 1ère semaine)

2°/ HEPATITES VIRALES
2-2/ Hépatite B :

- * diagnostic : Transaminases
Ag HBs
Ac anti-HBc
Ag HBe
- * prévention :
 - Examen médical pré don.
 - Dépistage de l'Ag HBs par technique sensible (ELISA ou BM).

→ Élimination des PSL HBs +

33

ACCIDENTS SECONDAIRES
(Au-delà de la 1ère semaine)

2°/ HEPATITES VIRALES
2-3/ Hépatite NANB et Hépatite C (2004):

- * nombre variable de porteurs sains dans le monde.

34

2°/ HEPATITES VIRALES
2-3/ Hépatite NANB et Hépatite C :

- * nombre variable de porteurs sains dans le monde.
- * contamination transfusionnelle →
 - généralement bénignes anictériques.
 - parfois forme chronique avec ↑ des transaminases.
- * incubation 2-20S
- * Tous les PSL peuvent transmettre la maladie. Le virus résiste à la congélation.
- * prévention :
 - transaminases
 - Ac anti-HBc
 - Ac anti-HCV / Ag HCV + RIBA par technique sensible.

→ Élimination des PSL HCV +

35

ACCIDENTS SECONDAIRES
(Au-delà de la 1ère semaine)

3°/ SIDA

- Maladie grave !!!
- Tous les PSL peuvent transmettre la maladie. Le virus résiste à la congélation.
- 6-8 S d'incubation puis développement des Ac (peut aller jusqu'à 12 mois +++).
- Diagnostic et prévention :
 - Examen médical pré don.
 - Ac +/- Ag HIV par technique sensible + WB.

→ écarter les PSL HIV +.

36

ACCIDENTS SECONDAIRES

(Au-delà de la 1ère semaine)

4°/ SYPHILIS

- Le tréponème pâle survit 96 H max à 4° et 24 - 48H max dans le PFC.
- Après transfusion contaminante → incubation de 1 à 4 mois.
- Diagnostic biologique :
 - tests de détection : Kline, VDRL,...
 - tests de confirmation : TPHA, FTA, TPI.
- prévention : écarter tous les Produits positifs au dépistage.

37

ACCIDENTS SECONDAIRES

(Au-delà de la 1ère semaine)

5°/ SYNDROMES MONONUCLEOSIQUES

- CMV ou EBV
- Transmis par les PSL contenant des GB viables (congélation).
- Bénins chez le sujet immunocompétent, graves chez l'immunodéprimé (NN, greffé, déficit immunitaire).
- PSL CMV neg ou déleucocytés.

38

COMPLICATIONS LOINTAINES

1/- Hémochromatose

- 1 litre de sang contient 500mg de fer.
- Se voit chez les transfusés chroniques, au-delà de 50 CGR.
- Doit être prévenue par une chélation précoce et efficace.

2/-Allo-immunisation

- aux Ag globulines
- aux Ag leuco-plaquettaires
- aux Ag plaquettaires
- aux Ag protéiques/ Ac anti-FVIII.

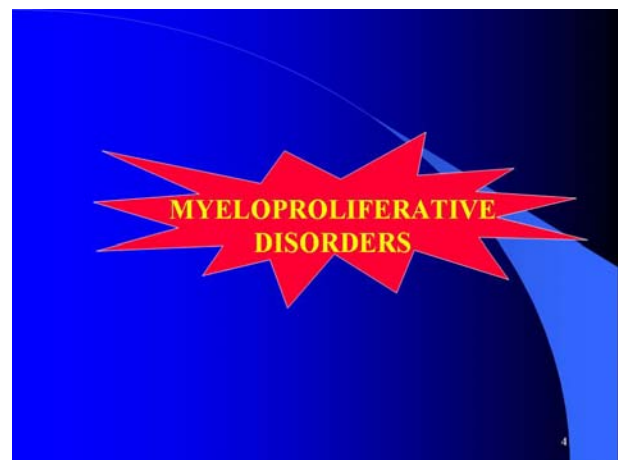
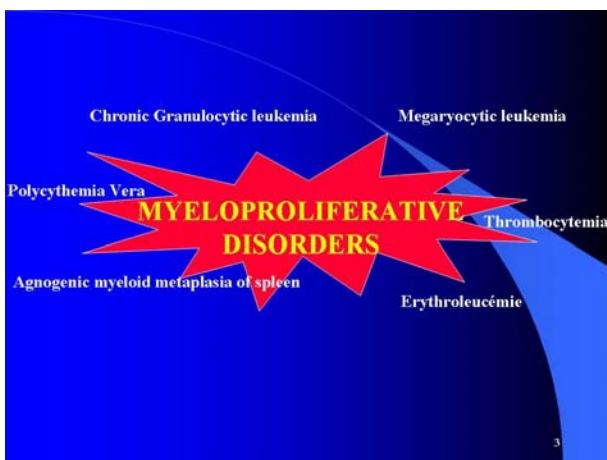
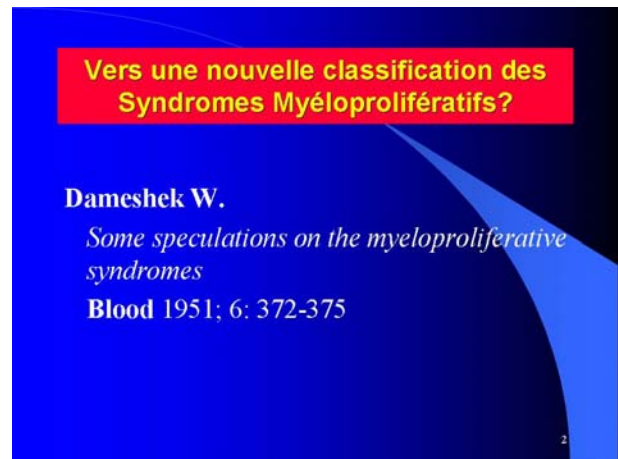
39

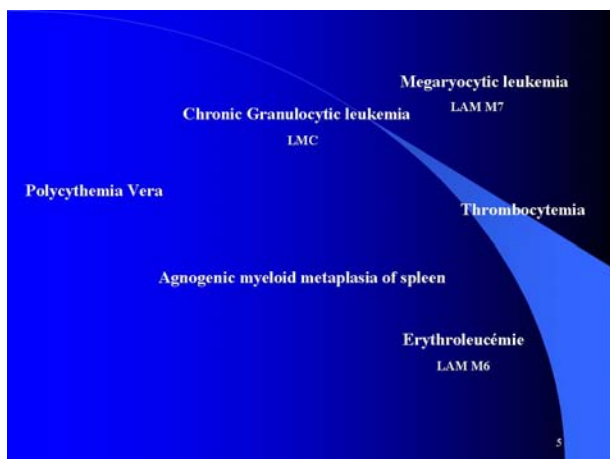
VERS UNE NOUVELLE CLASSIFICATION DES SYNDROMES MYELOPROLIFÉRATIFS ?

Jean-François SCHVED

Laboratoire d'hématologie

CHU MONTPELLIER





Leucémie Myéloïde Chronique

- Première maladie décrite comme « leucémie »
Virchow (1849, 1862), Cohnheim (1865), Neumann (1878)
- Première maladie maligne rattachée à une anomalie cytogénétique acquise: chromosome du Groupe G
Nowell & Hungerford (1960): Chromosome Philadelphie
- Description de la translocation t(9;22)(p34;q11)
Rowley 1973
- 1982: La translocation t(9;22)(p34;q11) entraîne le rapprochement du proto-oncogène ABL (Chrom 9) avec le gène BCR (Chrom 22)
De Klein 1982

Leucémie myéloïde Chronique

- Années 1990: le gène BCR-ABL produit une protéine chimérique BCR-ABL de PM 210 000, appelée p210
- Cette protéine a une activité tyrosine kinase. Elle est surexprimée dans les cellules fraîchement isolées et interfère dans les voies de signalisation cellulaire expliquant la plupart des anomalies sanguines constatées
- Années 2000: l'inhibition thérapeutique de l'activité tyrosine kinase permet la mise en rémission hématologique d'un certain nombre de patients

Vers une nouvelle classification des Syndromes Myéloprolifératifs?

- **Classification OMS des SMP (Vardiman, Blood 2002)**
 - LMC
 - Polyglobulie primitive (Vaquez)
 - Thrombocytémie essentielle
 - Ostéomyélobiose (Splénomégalie myéloïde)
 - Leucémie chronique à éosinophiles
 - Leucémie chronique à neutrophiles
 - Syndromes myéloprolifératifs chroniques inclassables

Vers une nouvelle classification des Syndromes Myéloprolifératifs?

- **Classification OMS des SMP (Vardiman, Blood 2002)**
 - LMC
 - Polyglobulie primitive (Vaquez)
 - Thrombocytémie essentielle
 - Ostéomyélobiose (Splénomégalie myéloïde)
 - Leucémie chronique à éosinophiles
 - Leucémie chronique à neutrophiles
 - Syndromes myéloprolifératifs chroniques inclassables

Leucémie chronique à neutrophile

- Hyperleucocytose >25.000/mm³
- Splénomégalie +/- hépatomégalie
- Pas de leucoblaste
- Pas de signes de dysmyélopoïèse
- Pas de monocytose
- Myélémie faible ou absente (< 5%)
- Pas de Ph1 ou de Bcr-abl
Cytogénétique normale dans 90% des cas

Avant tout diagnostic d'exclusion

- hyperleucocytose « réactionnelle »
- autre SMP
- autre SMD/SMP

EOSINOPHILIES

- **Secondaires**
 - Allergies, parasitoses, maladies auto-immunes
- **Clonales**
 - LAM avec éosinophilie
 - LAL avec éosinophilie
 - LMC avec éosinophilie
 - Syndromes myélodysplasiques avec éosinophilie

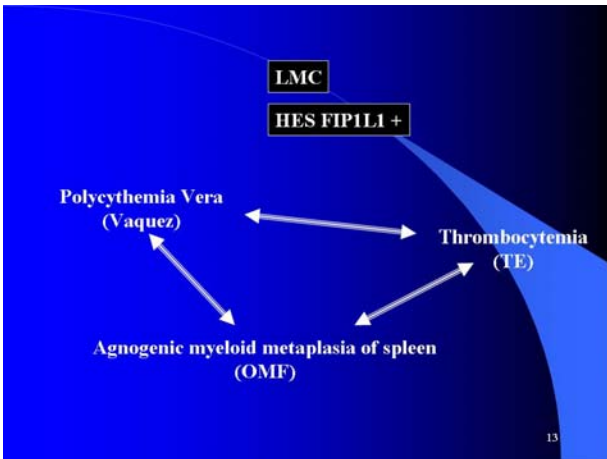
Syndromes d'hyperéosinophilie idiopathique?

11

SYNDROME d'HYPEREOSINOPHILIE CHRONIQUE (HES)

- **Définition clinique**
 - Eosinophilie > 1500/mm³ plus de 6 mois
 - Nbreuses association: cardiaques, pulmonaire, neurologiques, digestives
- **Baxter et al. 2002**
 - Translocation t(4;22)q12;q11) décrite lors de HES implique le récepteur du PDGF (PDGFRA)
 - La protéine de fusion résultant de cette translocation, FIP1L1-PDGFRΑ a une activité tyrosine kinase
 - Les hyperéosinophiles FIP1L1-PDGFRΑ positives sont sensibles à imatinib (Glivec®)
 - Mutation peuvent aussi porter sur PDGFRB

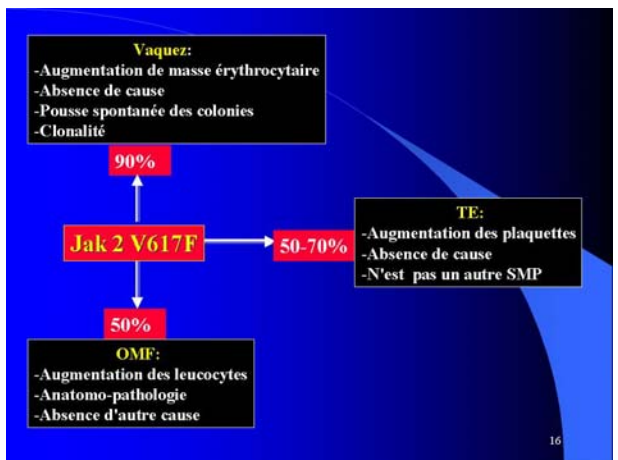
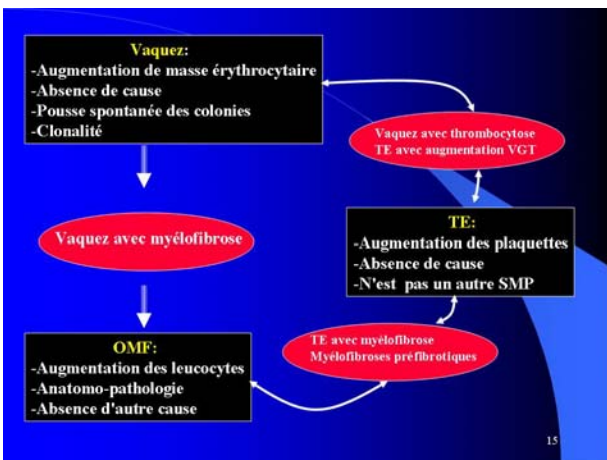
12

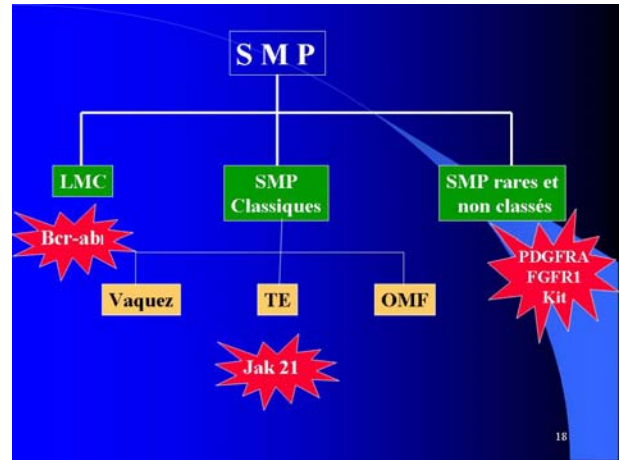
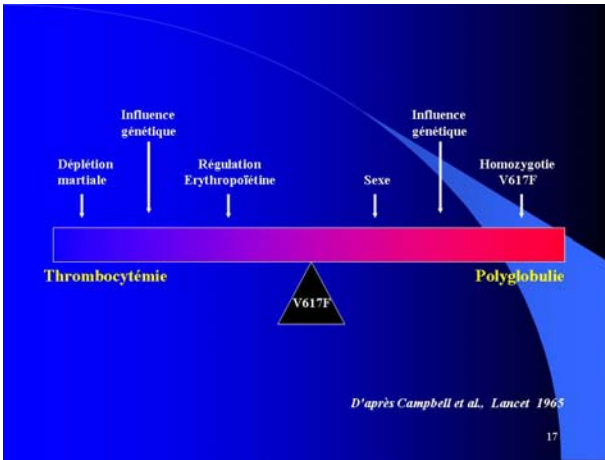


SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS

- Maladies clonales de la cellule souche médullaire caractérisées par la prolifération dans la moelle d'une ou plusieurs lignées médullaires
- Maturation des éléments normale
 - hyperleucocytose
 - polyglobulie
 - hyperplaquette
- Splénomégalie, hépatomégalie
séquestration, infiltration, hématopoïèse extramédullaire
- Evolution en leucémie aiguë possible

14





Vers une nouvelle classification des Syndromes Myéloprolifératifs?

- Hémopathies chronique avec surexpression d'activité Tyrosine Kinase
- Maintien LMC à part
- Rares et non classé
- SMD Jak2+
 - avec polyglobulie et/ou thrombocytose et/ou myélofibrose

HEMAPHERESE THERAPEUTIQUE


Docteur Nicole Coudurier

Etablissement Français du sang
Rhône-Alpes
France

Hémaphèrese thérapeutique

Docteur Nicole Coudurier
Établissement Français du sang
Rhône-Alpes
France

1



INDICATIONS

Affections liées à des Anticorps ou à un facteur plasmatique	➔	<ul style="list-style-type: none"> Échanges plasmatiques Immunoabsorption sur protéine-A
Affections liées à des lymphocytes pathogènes (allo ou autoréactifs)	➔	Photochimiothérapie Extracorporelle : PCE
Maladies des GR (drépanocytose)	➔	Échanges érythrocytaires
Hypercholestérolémies Familiales (LDL-C)	➔	LDL - Aphérese
Auto ou allogreffes hématopoïétiques	➔	<ul style="list-style-type: none"> Collecte CSP autologues ou allogéniques Collecte lymphocytes

2

Échanges plasmatiques

450 EP/ an à Lyon (50 patients)
dont 60 EP en réanimation

2 abordos veineux :
-Veines pli coude
-ou Sheldon

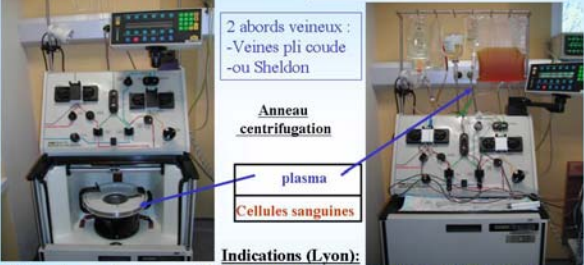
Anneau centrifugation

plasma
Cellules sanguines

Indications (Lyon):

- Ajouter un facteur ➔ Microangiopathies thrombotiques (SHU, PTT) manquant
- Excès d'auto AC ➔ Myasthénie, Guillain Barré, Polynévrites Chroniques, rejet aigu greffe rein
- Enlever un facteur ➔ Hyalinose segmentaire et focale, inflammatoire

3

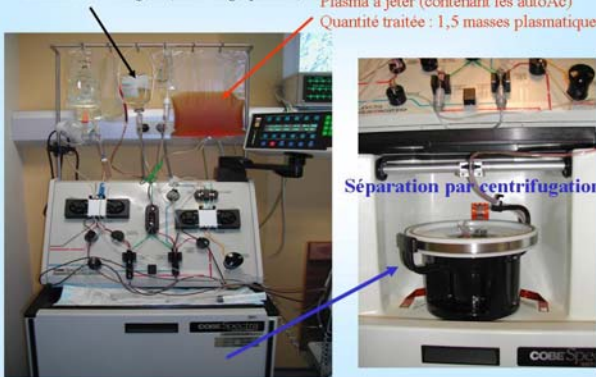



Substituant :

- Albumine 4% (+/- macromolécules ou albumine 20%) (maladies autoimmunes)
- Plasma frais congelé (microangiopathies)

Plasma à jeter (contenant les autoAc)
Quantité traitée : 1,5 masses plasmatiques


Séparation par centrifugation





Technique en flux continu:

- 2 voies d'abord de bon calibre
- pli du coude ou sheldon double voie
- même débit d'entrée et de sortie (même quantité)
- anticoagulant : ACD-A (complexe avec Calcium)
- réglages vitesse prélèvement, Taux ACD-A, vitesse centrifugation...
- patient surveillé, scope, TA, signes d'hypocalcémie...





Physiopathologie du syndrome Guillain Barré et de la myasthénie

- Maladies autoimmunes
- Immunité humorale dans Guillain Barre
 - IgM réagissant avec la myéline
 - Augmentation taux d'AC corrélé avec aggravation des signes moteurs
 - 30% Ac anti GM1
- Immunité humorale dans Myasthénie
 - Ac anti-récepteur de l'Ach

6

Traitement et prise en charge du syndrome Guillain-Barre

- Surveillance, fonction respiratoire...
- Corticoïdes inefficaces
- Ig IV (tegeline)

→ Place des Echanges plasmatiques

- Différentes études ont comparé EP et Ig IV
 - Ig IV: 55% réponse vs 34% EP
 - Temps avant réponse fonctionnelle 27 j Ig IV vs 41 j EP
 - étude internationale, multicentrique, randomisée (1997): pas de différence entre *Ig IV*, *EP* et *EP+Ig IV*

7

Myasthénie et échanges plasmatiques



- Traitements
 - inhibiteurs de la cholinestérase
 - IV Ig
 - corticoïdes ou immunosuppresseurs
- Indications des échanges plasmatiques
 - crises aiguës sévères pour éviter intubation ou réanimation
 - Avant thymectomie
 - en cas de résistance aux traitements

8

Immunoabsorption sur protéine A



Séparation primaire

Sang total

Éléments figurés plasma

2 machines à régler et à surveiller

Citem 10 (Frésénus): IA

9

Immunoabsorption sur protéine A



1 colonne fixe les IgG Pendant que l'autre est rincée

Solution Eluante : Ph 2.2

10

Affections liées à des Anticorps ou à un facteur plasmatique



Échanges plasmatiques
Immunoabsorption sur protéine-A



Affections liées à des lymphocytes pathogènes (allo ou autoréactifs)



Photochimiothérapie Extracorporelle : PCE

Maladies des GR (drépanocytose)



Échanges érythrocytaires

Hypercholestérolémies Familiales (LDL-C)



LDL - Aphérèse

Auto ou allogreffes hématopoïétiques



Collecte CSP autologues ou allogéniques
Collecte lymphocytes

11

PHOTOCHIMIOTHERAPIE EXTRACORPORELLE Aspects Techniques



- Technique d'aphérèse
- But : agir sur les lymphocytes T
- Immunothérapie
- GVHD
- Rejet de greffe d'organes
- Maladies inflammatoires

12

Photochimiothérapie extracorporelle: PCE

- Collection de cellules mononucléées sanguines
- Exposition UV A en présence d'un agent photoactivant : 08 MOP
- Réinjection des cellules traitées au patient

Les globules blancs photoactivés sont réinjectés au patient

Photoactivation avec UVA
08 MOP : UVADEX

Globules blancs sanguins sont collectés

Le sang est séparé par centrifugation et les globules rouges sont réinjectés

Technique en 1 temps

Apherèse par Thérakos (UVAR XTS)

Technique en 2 temps

Apherèse par Vilber- Lourmat

Annneau centrifugation

plasma
plaquettes
Lympho mono
PNN
GR

Irradiation UV A

ISOLATION DE LA COUCHE LEUCOCYTAIRE

Le bol Haemonetics® Latham

Plasma
CGR

Lymphocytes
LB LT

Couche leucocytaire

Granulocytes
Monocytes

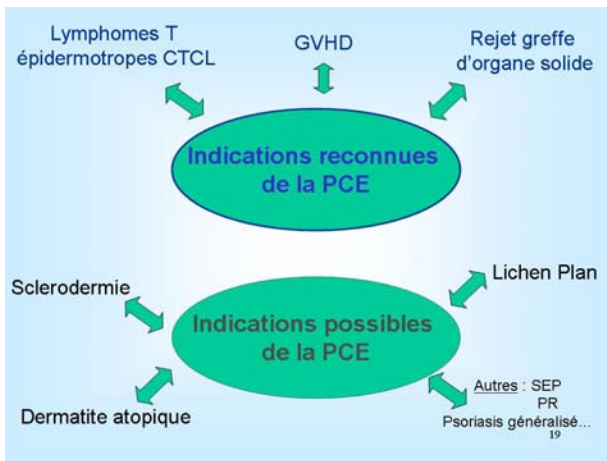
CIRCUIT (Thérakos)

CRITERES DE SELECTION

- Poids minimum de 40 Kg
- Voies d'abord correctes
- Hématocrite > 28% et plaquettes > 30 000
- Arrêt de tout traitement pouvant changer la couleur du plasma
- Arrêt de l'alimentation parentérale
- Résultats de sérologie de moins d'un an

Photochimiothérapie extracorporelle : PCE

- Indications
- Mécanismes d'action



PCE & LMNH T épidermotropes (CTCL)

Étude	Atteinte	Réponse globale	RC
Edelson 1987	Total 37 Erythro 29	76 % 83 %	24 %
Head 1989	Total 32 Erythro 22	86 %	23 % 29 %
Duvic 1996	Total 34 Erythro 28	50 %	18 %
Zic 1996	Total 20 Erythro 3	50 %	25 %
Gottlieb 1996	Total 28	71 %	25 %
Prinz 1995	Total 37 Erythro 3	70 %	0 %
Russel- Jones 1997	Total 19	53 %	16 %
Crovetti 2000	Total 30 Erythro 9	73 % 66 %	33 % 33 %

Facteurs associés à une réponse:

- < 2 ans / diagnostic (Edelson 1987)
- Cellules Sézary sang
- Taux CD8+ élevé (->15%) (Berger 1990)
- pas d'immunodépression (Edelson 1987)
- Absence de traitement antérieur par chimiothérapie intensive (Berger 1996)
- Absence d'adénopathies volumineuses (Knobler 2001)

Survie moyenne : 60 mois (Edelson 1987) (vs 24 mois)

PCE dans cGvHD : en résumé

En Janvier 2006, il y a 25 études publiées sur la PCE comme traitement de cGVHD:
N = 330 patients avec cGVHD extensive

Tous les patients étaient en échec de traitement par prednisone et CSA ou FK506. Certains patients étaient en échec de traitement supplémentaire comme MMF.

Le nombre moyen total de séances de PCE / patient est approximativement de 30.

Généralement, si aucune amélioration n'est observée au bout de 3-6 mois (20 séances), le traitement par PCE est arrêté.

Ces études montrent les taux de réponses suivants à la PCE:

Peau : 136/200 patients (68%)
 Muqueuse : 43/63 patients (68%)
 Foie : 62/116 (53%)
 Réduction corticostéroïdes or immunosuppresseurs : 119/174 (68%)

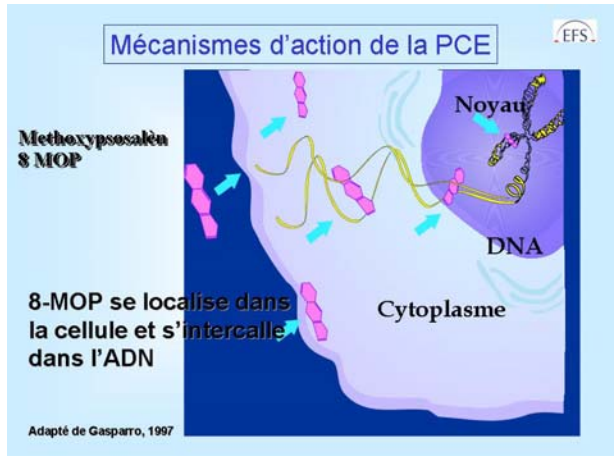
PCE et sclérodémie

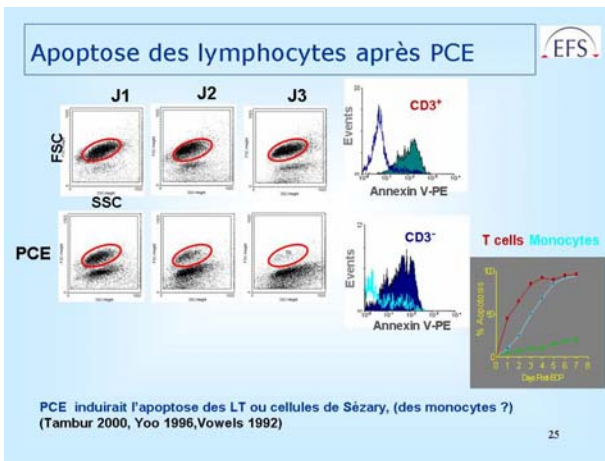
- **1989 Rook** : 2 patients
- **1992 Rook** : 80 patients - étude randomisée
 - D pénicillamine amélioration **8/25** patients score cutané (6 mois)
 - PCE 2 séances/mois 6 mois **21/31** (p= 0,02)
- **2006 Knobler** : sclérodémie < 2 ans 64 pts
 - Pas de traitement associé
 - Active PCE vs sham PCE
 - Évaluation mensuelle (score peau – articulations)
 - À 6 mois, diminution du score dans le groupe PCE : 3,2 (p=0,024) vs 0,1 (groupe Sham)
 - À 12 mois, diminution du score dans le groupe PCE : 5,6 (p=0,08) vs 2 (groupe Sham)
 - 11 articulations améliorées (PCE 6 mis) vs 6 (Sham)

PCE et dermatite atopique

- **Prinz 1994**
 3 patients longue histoire de DA
 2 séances PCE /mois (après 12 cycles: 2 séances /6 semaines). 6 à 14 cycles
 Score: 380 → 50
- **Prinz 1999**
 14 patients 2 séances PCE /15 jours (minimum: 6 cycles)
 10 Réponses dont 4 RC et 4 échecs
 7/10 répondeurs : diminution des IgE
 4 non répondeurs : augmentation des IgE
- **Redanhausen 2003**
 10 patients PCE : 2 jours consécutifs
 - SCORAD initial et avant 11ème séance
 - 87,3 +/- 9 puis 35 +/-12
 - Diminution sIL-2R (1843 puis 775 pg/ml)
 - Diminution sE-selectin (84 puis 32 ng/ml)

Score (x % surface corporelle):
 0: pas lésions
 1: érythème minime
 2: érythème
 3: érythème max, plaques, excoriations
 4: érythème max, Vesicules, exsudations





Recherche développée EFS-RA

J Plumas – Grenoble (EFS)
O Hequet - Lyon (EFS - Inserm u503)

- 1) Joël Plumas – EFS Grenoble
 - caractéristiques de l'apoptose
 - impact de la PCE sur la production de cytokines
 - impact de la PCE sur les molécules impliquées dans la synapse immunologique
- 2) Olivier Hequet – Jean François Nicolas (EFS Lyon – Inserm U 503) :
 - induction de tolérance dans un modèle murin d'HSR
- 3) A l'EFS Lyon et Grenoble:
 - immunomonitoring des patients traités par PCE

PCE : Conclusions

- PCE : certaines indications sont connues et bien décrites
- Nécessité d'études randomisées pour les indications moins évidentes
- Nécessité d'étudier les mécanismes d'action de la PCE pour :
 - rechercher des marqueurs biologiques d'efficacité
 - dépister les patients répondeurs
 - améliorer les indications

Affections liées à des Anticorps ou à un facteur plasmatique	➔	Échanges plasmatiques Immunoadsorption sur protéine-A
Affections liées à des lymphocytes pathogènes (allo ou autoréactifs)	➔	Photochimiothérapie Extracorporelle : PCE
Maladies des GR (drépanocytose)	➔	Échanges érythrocytaires
Hypercholestérolémies Familiales (LDL-C)	➔	LDL - Aphérèse
Auto ou allogreffes hématopoïétiques	➔	Collecte CSP autologues ou allogéniques Collecte lymphocytes

Objectifs des échanges érythrocytaires (EE) dans la drépanocytose

- Baisser efficacement le taux d'HbS
- Remplacer les GR HbS + par des GR normaux
- Eviter l'hyper viscosité
- Corriger l'anémie
- Limiter la surcharge ferrique

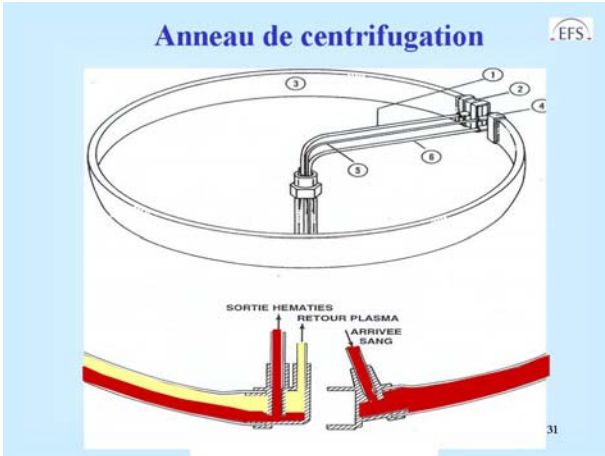
Indication des EE

- Urgence: syndrome thoracique aigu, priapisme, crise vasoocclusive résistante
- Prevention: - éviter les crises fréquentes (adultes et enfants)
- prévenir la récurrence d'AVC (enfants)
- grossesse : éviter complications (fœtus, mère)

Erythraphère (EE) sur séparateur cellulaire Cobe Spectra

Anneau centrifugation

Plasma
Plaquettes
Lympho Mono et CD34
PMN
Globules rouges

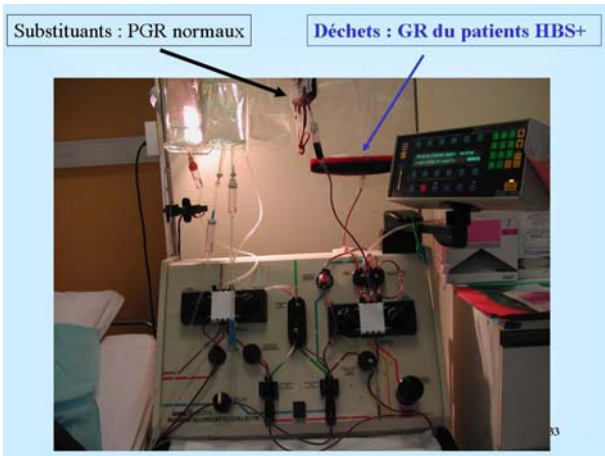


Paramètres à saisir dans le logiciel

- Sexe – Poids – Taille → volume sanguin circulant
- Hématocrite de départ
- Hématocrite final souhaité (choix du médecin)
- Hématocrite des fluides de remplacement (actuellement 56%)
- Balance des fluides (en général : 100%)
- Fraction cellules restantes : (20% à Lyon) (ou à calculer en fonction des objectifs)

Volume à échanger

32



Comme pour l'EP →

Technique en flux continu:

- 2 voies d'abord de bon calibre
- pli du coude ou sheldon double voie
- même débit d'entrée et de sortie (même quantité)
- anticoagulant : ACD-A (complexe avec Calcium)
- réglages vitesse prélèvement, Taux ACD-A, vitesse centrifugation...
- patient surveillé, scope, TA, signes d'hypocalcémie...

34

En pratique

EFS

- Examens :
 - RAI (moins de 3 jours)
 - NFP avant et après EE
 - Dosage d'Hb S avant et après EE
- Sélection des CGR :
 - Phénotypés (Rhesus-Kell)
 - Compatibilisés chez l'enfant ou si RAI +
 - Contrôle pré-transfusionnel au chevet du patient
 - Traçabilité qui répond aux exigences de l'hémovigilance

35

Surveillance et Effets secondaires

EFS

- Voies d'abord
- Hypocalcémie
- Hypotension

Complications

- Accident transfusionnel pendant et après l'échange érythrocytaire

36

EE : Conclusions

Les techniques d'échange sur séparateur donnent des résultats cliniques indiscutables (disparition douleurs, absence récides d'AVC) et de bons résultats sur le bilan biologique (Hte et Hb S)

L'échange transfusionnel à long terme permet :

- une diminution contrôlée du taux d'Hb S,
- de limiter la surcharge en fer,
- d'apporter aux patients un confort de vie notable avec l'espoir d'une diminution des complications

37

Affections liées à des Anticorps ou à un facteur plasmatique → Échanges plasmatiques
Immunoabsorption sur protéine-A

Affections liées à des lymphocytes pathogènes (allo ou autoréactifs) → Photochimiothérapie Extracorporelle : PCE

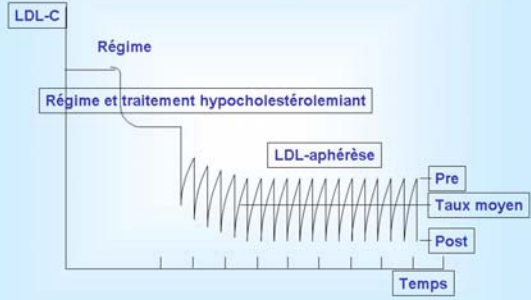
Maladies des GR (drépanocytose) → Échanges érythrocytaires

Hypercholestérolémies Familiales (LDL-C) → LDL - Aphérèse

Auto ou allogreffes hématopoïétiques → Collecte CSP autologues ou allogéniques
Collecte lymphocytes

38

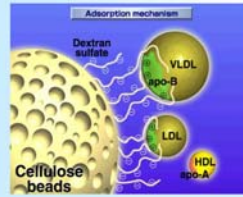
Chez les patients atteints d'hypercholestérolémies Sévères (IIa :LDL-C), un régime et un traitement hypocholestérolémiant ne suffisent pas



39

Différentes techniques de LDL-aphérèse

- Échanges plasmatiques (peu efficaces)
- Technique HELP : Précipitation du LDL-C sur héparine (non utilisé en Europe)
- Épuration sur colonnes de sulfate de dextran (Kaneka) ou de gel de polyacrylate (Dali) (plus utilisé en Europe)

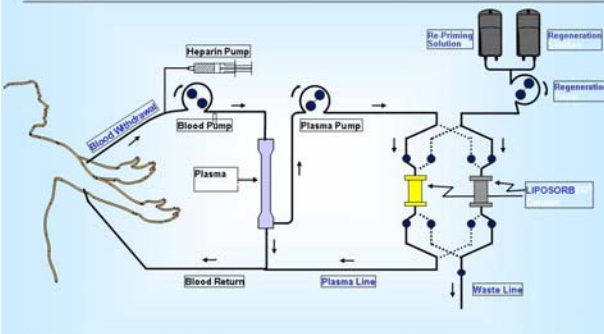


Interaction entre APO-B + LDL-C (chargées +) et billes (chargées -)

Technique LDL-sang total

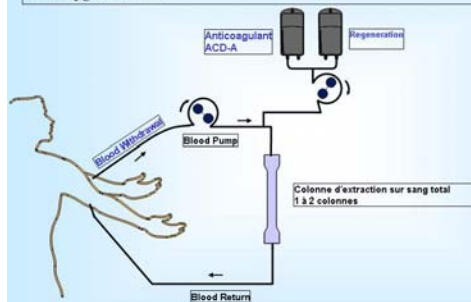


Technique LDL-plasma (Kaneka): séparation primaire du plasma avant extraction du LDL-C



41

Technique LDL-sang total :
- pas de séparation primaire du plasma avant extraction du LDL-C
-risque de saturation des colonnes (moins utilisé quand hypercholestérolémies homozygote sévères)



42

EFS

Les séances de LDL-Aphérèse

Traitements anticoagulants - techniques

Technique Kaneka ou Dali « Sang total »

- Héparine (rinçage) : 5000 UI puis ACD (2,5 à 4 %)(protocole officiel)
- Quantité traitée: 1.6 masses sanguines + 1 L
- Indications :**
 - HF hétérozygotes
 - HF avec intolérance aux statines

Technique Kaneka « plasma »

- Héparine (rinçage) : 5000 UI puis au PS : 20 000 UI (2,5 à 0,5 ml/h) (protocole officiel)
- Quantité traitée: 2 masses plasmatiques
- Indications :**
 - HF homozygotes
 - HF hétérozygotes sévères
 - HF double hétérozygote

Plus efficaces mais plus contraignantes

EFS

Affections liées à des Anticorps ou à un facteur plasmatique → Échanges plasmatiques Immunoadsorption sur protéine-A

Affections liées à des lymphocytes pathogènes (allo ou autoréactifs) → Photochimiothérapie Extracorporelle : PCE

Maladies des GR (drépanocytose) → Échanges érythrocytaires

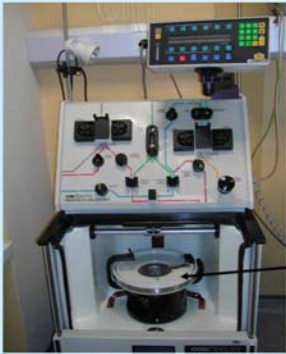
Hypercholestérolémies Familiales (LDL-C) → LDL - Aphérèse

Auto ou allogreffes hématopoïétiques → Collecte CSP autologues ou allogéniques
Collecte lymphocytes

44

EFS

Prélèvement



Anneau centrifugation


Plasma
Plaquettes
Lympho Mono et CD34 PNN
Globules rouges

45

EFS

Pas de substituant
Collecte d'une quantité de 200 ml (lympho, mono et CD34+)
Autogreffé et allogreffé

Comme pour l'EP ou EH



Technique en flux continu:

- 2 voies d'abord de bon calibre
- pli du coude ou sheldon double voie
- même débit d'entrée et de sortie (même quantité)
- anticoagulant : ACD-A (complexe avec Calcium)
- réglages vitesse prélèvement, Taux ACD-A, vitesse centrifugation...
- patient surveillé, scope, TA, signes d'hypocalcémie...

46

EFS

Collecte après chimiothérapie → Autogreffes

Chimio → Chimio

GB normaux → G-CSF → G-CSF

Dosage CD34+ sang périphérique

Si CD34+ > 10 ou 20/mm³ → Cytaphérèse le jour même

Collecte sans chimiothérapie : collecte à l'état basal

GB normaux → G-CSF → G-CSF

Dosage CD34+ sang périphérique

Si CD34+ > 10 ou 20/mm³ → Cytaphérèse le jour même

→ Autogreffes
→ Allogreffes

G-CSF:
Neupogen[®]
Granocyte[®]
Injection SC
5 µg/kg/j
Matin et soir

Facteurs limitant la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques périphériques (pour les autogreffes)

- Diagnostic de LMNH (> myélome)
- Radiothérapie du squelette
- Traitement prolongé par certaines chimiothérapies
- Dose cumulée élevée d'endoxan
- Traitement antérieur par fludarabine
- Nombre élevé de cures de chimiothérapie
- Age (> 50 ans)
- Envahissement médullaire initial

48

<u>COMPLICATIONS</u>	<u>SURVEILLANCE</u>
• Hypocalcémie	→ • Injection de calcium
• Hypotension (rare)	→ • Surveillance des constantes
• Problèmes abord veineux	→ • Évaluation de l'état veineux et phlébotomie efficace
• Risques infectieux	→ • Asepsie rigoureuse

Importance de la rigueur de la traçabilité

49

Exemple de l'autogreffe

<u>DEVENIR DU PRODUIT</u>	<u>DEVENIR DU PATIENT</u>
Banque de Tissus et Cellules	3 semaines environ de repos
↓	↓
Numération du produit	Chimiothérapie et / ou Irradiation corporelle
↓	↓
Congélation	Greffe
↓	↓
Décongélation à la demande du prescripteur	Attente de la sortie d'aplasie (15 à 21 jours)

50

Conclusions

- Aphérèse : but thérapeutique
- Aphérèse: prélèvement CSP
- Indications bien connues
- Prise en charge du patient et prise en charge technique
- Nécessité d'étude complémentaire (immunologie pour la PCE)
- Nécessité d'études randomisées (comparer les différentes techniques ou aphérèse par rapport à traitement médicamenteux)

51

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, écho des congrès, revue 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 manuscrits sont adressés à la rédaction à la fois sous forme papier (en 3 exemplaires) et sous forme d'un fichier informatique (disquette ou par e-mail: jim_sfax_fms@yahoo.fr) qui doit regrouper tout ce qui correspond à la version texte de l'article.

PRESENTATION DU MANUSCRIT

Les textes doivent être dactylographiés sur feuille 21 x 29,7 cm, double interligne, marge de 3,5 cm.

Les pages doivent être numérotées.

Le texte (ou manuscrit) comporte dans l'ordre et sur des feuilles séparées :

1/ La page de titre :

- Le titre concis, sans abréviations
- Prénom (sans abréviation) en minuscules sauf pour la 1^{ère} lettre et nom des auteurs en majuscules dans l'ordre dans lequel ils doivent apparaître.
- Adresses et références des institutions de chacun des auteurs.
- Le nom, l'adresse et les coordonnées (téléphone, fax, e-mail) de l'auteur à qui doit être adressée la correspondance.

2/ Le résumé avec les mots clés en ordre alphabétique (en français et en anglais) :

Il comprend une introduction prédisant 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 phrase de conclusion.

3/ Le texte proprement dit : 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 parenthèse lors de sa première apparition dans le texte.

Pour les articles originaux, il comporte dans l'ordre : introduction, matériel et méthode, résultats, commentaires et/ou discussion et conclusion.

4/ Les références :

Elles sont numérotées par ordre d'apparition dans le texte et doivent toutes y être appelées par leur numéro. Toutes les références citées dans le texte doivent figurer dans la liste des références et vice versa.

Leur rédaction est celle de l'index medicus :

- Lister tous les auteurs. Si leur nombre est supérieur à six, citer les six premiers suivis de al.

- Pour les périodiques :

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 ; année de parution, volume (en gras), première et dernière page.

- Pour les livres :

Nom (s) et initiale (s) du (des) prénom (s) de l' (des) auteur (s), titre du livre, numéro de l'édition, année de parution, pages à consulter.

TABLEAUX

Chaque tableau est présenté sur une feuille séparée et comporte en haut un numéro d'appel (chiffres romains) selon l'ordre d'apparition dans le texte et le titre. Les abréviations sont expliquées en bas des tableaux.

ILLUSTRATION

Les figures doivent être d'excellente qualité, car elles sont éditées sans retouches. Les auteurs fournissent l'original ou des photographies sur papier brillant. Au dos de la figure sont mentionnées au crayon le numéro d'appel dans le texte (en chiffres arabes) et le nom de l'auteur principal. Les légendes des figures sont regroupées sur une feuille à part et sont données en français et en anglais.

Les patients photographiés ne doivent pas être identifiables.