



Faculté de Médecine de Sfax



Journal de l'Information Médicale de Sfax

J

I

M

SFAX

Sommaire

Mises Au Point	1 – 19
Articles Originaux.....	20– 50
Cas Cliniques.....	51 – 65
Formation Médicale Continue.....	66– 71

N° 19/20
JUN 10 / DEC 10

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
H. FEKI
R. MZALI

Comité de Lecture

O. AMAMI M.H. ELLEUCH
I. FEKI K. KOLSI
K. JAMOSSI M.GHORBEL
H. SKOURI J. MNIF
A.TRIGUI M. Z. SAHNOUN
M. ZRIBI

Attachée de rédaction

A. FEKI

JUIN 10/DEC 10

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

J. I. M.

Sfax

Organe de l'ADSM

VISA : 1048 du 12 Août 2008

**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.

Renseignements

Tél. : 216 4 240 213

Fax : 216 4 246 217

- MISE AU POINT

* Etude moléculaire du syndrome de Bernard Soulier chez Des familles tunisiennes non apparentées

B. HADJ KACEM *et al.* 1

* Les essais de bioéquivalence : Concepts et paramètres d'évaluation

H. GOZZI *et al.* 8

- ARTICLES ORIGINAUX

* Le retard de croissance intra uterin : Définition, épidémiologie Et facteurs de risque : Particularités du gouvernorat de Sfax

JEDIDI JIHEN *et al.* 20

* Multivalvular infective endocarditis clinical features, échocardiographic data and outcomes.

L.ABID *et al.* 30

*Le cancer du sein chez la femme âgée Epidémiologie et caractéristiques cliniques

JEDIDI JIHEN *et al.* 36

*Predictors of mitral valve replacement after percutaneous mitral valvuloplasty

L.ABID *et al.* 47

- CAS CLINIQUES

* Iatrogenic left main coronary artery stenosis after aortic valve replacement: a case report

L. ABID *et al.* 51

* Dual chamber pace maker implantation through a persistent Left superior vena cava: case report

L. LAROSSI *et al.* 55

* Tricuspid valve endocarditis with large vegetation in a Non drug addict patient

L. ABID *et al.* 58

* A neovascularized left atrial mass associated To mitral stenosis

L. ABID *et al.* 62

**- FORMATION MEDICALE
CONTINUE**

* Prise en charge transfusionnelle de la beta-thalassémie

I.BEN AMOR 66

ETUDE MOLECULAIRE DU SYNDROME DE BERNARD SOULIER CHEZ DES FAMILLES TUNISIENNES NON APPARENTEES

B. HADJ KACEM¹, I. BEN AMOR², M. SMAOUI², L. MAALEJ², J. GARGOURI² et A. GARGOURI¹

*1- Laboratoire de Valorisation de la Biomasse et Production de Protéines chez les Eucaryotes, Centre de Biotechnologie de Sfax, université de Sfax, BP "K" 3038, Sfax –Tunisia
2- Laboratoire d'hématologie (99/UR/08-33), Faculté de Médecine de Sfax, Université de Sfax, Centre régionale de transfusion sanguine de Sfax-Tunisie*

Résumé

Le syndrome de Bernard Soulier (BSS) est thrombopathie hémorragique héréditaire rare. Elle se transmet selon le mode autosomique récessif. Le patient présente des plaquettes morphologiquement géantes, une thrombopénie et un temps de saignement prolongé. Cette maladie est due à un défaut quantitatif ou qualitatif du complexe GPIb-IX-V. Sur le plan moléculaire, trois gènes sont candidats pour le BSS : GPIb α , GPIb β et GPIX.

Dans ce travail, nous décrivons une mutation identifiée au niveau du gène GPIb β chez plusieurs familles tunisiennes non apparentées. L'hérédité de cette mutation est conforme au mode autosomique récessif. Nous suggérons que cette mutation ait un effet fondateur dans la population tunisienne et qu'elle peut être très utile lors des confirmations de diagnostic de nouveaux cas cliniques.

Mots clés : Complexe GPIb-IX-V, GPIb β , mutation, Syndrome de Bernard Soulier.

Summary

Bernard Soulier syndrome (BSS) is a rare hereditary bleeding disorder. It is inherited in an autosomal recessive manner. The patient has giant platelets, thrombocytopenia and a prolonged bleeding time. This disease is caused by a quantitative or qualitative defect of GPIb-IX-V complex. GPIb α , GPIb β and GPIX are three candidate genes for this syndrome.

In this work, we describe a mutation in the GPIb β gene identified in several unrelated Tunisian families. The inheritance of this mutation is according to autosomal recessive form. We suggest that this mutation has a founder effect in the Tunisian population and can be very useful in the diagnostic confirmation of new clinical cases.

Keywords : Bernard Soulier syndrome, GPIb-IX-V complex, GPIb β , mutation.

INTRODUCTION

Le syndrome de Bernard Soulier (BSS) est une thrombopathie hémorragique liée à un déficit génétique, quantitatif (BSS classique) ou qualitatif (BSS non classique), en glycoprotéine (GP) Ib-IX-V, complexe glyco-protéique de la membrane plaquettaire qui joue un rôle essentiel dans l'hémostase primaire en tant que récepteur du facteur von Willebrand (VWF) [1,2,3,4]. Il en résulte un défaut d'adhésion plaquettaire au sous endothélium vasculaire à cause d'une diminution d'interaction avec le VWF [5]. C'est une pathologie très rare avec une prévalence estimée à 1/1000000 dans les populations d'Europe, d'Amérique du nord et du Japon [3,6]. Toutefois, cette prévalence serait sous-estimée à cause des diagnostics erronés et d'une couverture insuffisante.

Cliniquement, la maladie se manifeste par un syndrome hémorragique plus ou moins important débutant dès l'enfance précoce, parfois dès les premiers jours de vie [7]. Il est, essentiellement, muqueux fait d'épistaxis bilatérales et récidivantes, gingivorragies, ménorragie, hémorragies du post-partum, des saignements prolongés lors des plaies superficielles, un saignement excessif et prolongé après un acte vulnérant et, plus rarement, des hémorragies gastro-intestinales. Le purpura cutané (ecchymoses, pétéchies) est plus rare. La sévérité et la fréquence des saignements diffèrent d'un patient à l'autre [7].

Sur le plan biologique, le BSS se caractérise par des plaquettes géantes, un chiffre de plaquettes normal ou modérément abaissé et un temps de saignement allongé pouvant dépasser 20 min. L'étude de l'agrégation plaquettaire montre une réponse normale à des agonistes comme l'ADP et le collagène et une absence d'agglutination des plaquettes à la ristocétine qui est un processus dépendant de l'interaction du VWF avec la GP Ib-IX-V [3,8].

Le BSS se transmet, le plus souvent, selon un mode autosomique récessif, avec souvent une notion de consanguinité. Quelques cas de transmission autosomique dominante ont été décrits [9,10].

Sur le plan moléculaire, les défauts génétiques responsables du BSS ont été localisés sur les gènes des GPIIb α , GPIIb β et GPIX situés, respectivement, sur les chromosomes 17 (17p12), 22 (22q11) et 3 (3q21) [3,5]. Les mutations identifiées s'élèvent à plus de 50 [7] et comprennent des mutations faux sens, non sens et des petites insertions ou délétions [7]. Les défauts du gène GPV ne sont pas associés

au BSS [11]. La plupart des mutations touchent un seul patient ou une seule famille à l'exception de la mutation Asn45Ser dans le gène GPIX qui a été rapportée dans plusieurs familles de diverses origines, due probablement à un effet fondateur [12].

Nous avons étudié, par biologie moléculaire, les gènes codants pour le complexe glycoprotéique Ib-IX-V dans des familles tunisiennes non apparentées atteintes par le BSS, afin d'identifier les mutations génétiques associées à cette pathologie.

MATERIEL ET METHODES

1- Les différents cas cliniques :

Famille F1:

Patient (N.CH), âgé de 13 ans, originaire de Sfax, c'est le deuxième enfant d'une famille de cinq individus. Ces parents, consanguins de premier degré, et ces deux sœurs ne présentent aucun signe pathologique ni hémorragique. Ses antécédents étaient marqués par la survenue, dès les premiers mois de sa vie, d'un purpura, d'ecchymoses et des hémorragies buccales persistantes ayant nécessité des transfusions de concentrés globulaires. Le diagnostic de BSS a été retenu devant l'absence de pathologie de la coagulation, la thrombopénie et le profil d'agrégation plaquettaire caractérisé par une réponse normale à l'ADP et au collagène et l'absence d'agglutination à la ristocétine.

Famille F2 :

Patiente (Y.G), âgée de 7 ans, originaire de Sfax, issue d'une grossesse gémellaire précieuse après une stérilité primaire de dix ans. Le deuxième fœtus est décédé *in utero*. Ces parents étaient consanguins de 2^{ème} degré et ne présentaient aucun antécédent hémorragique. La numération formule sanguine (NFS) pratiquée à la naissance, lors d'une hospitalisation en néonatalogie pour une détresse respiratoire d'origine infectieuse, objectivait une thrombopénie à 22 000/ml, vérifiée sur plusieurs NFS. Les tests d'agrégation plaquettaire montraient une réponse normale à l'ADP et au collagène et nulle à la ristocétine. Le FVW antigène était de 100 % et l'activité cofacteur à la ristocétine de 84 %. L'examen de la moelle montrait un aspect normal. Il n'y a pas de signes hémorragiques sérieux.

Famille F3 :

Patiente (M. F), âgée de 30 ans, originaire de Sfax, née de parents consanguin de premier degré et ne présentant aucun antécédent hémorragique. Le BSS était diagnostiquée, chez cette patiente, à l'âge de 10 ans à la suite d'un saignement anormal provoqué par un traumatisme crânien. La puberté était marquée par des règles abondantes. Plus tard, la patiente a donné naissance à deux enfants. Les deux grossesses ont été déroulées sans manifestations hémorragiques. L'accouchement a été fait après transfusion prophylactique de concentrés plaquettaires afin d'éviter toute complication. Les deux enfants sont sains.

Famille F4 :

Patient (A.G), âgé de 27 ans, originaire de Sfax, issu d'un mariage consanguin entre parents sains; il a deux sœurs saines. Il a présenté des séries d'épistaxis nécessitant parfois une hospitalisation. Le diagnostic de BSS a été confirmé par l'étude de l'agrégation plaquettaire et par cytométrie en flux.

Famille F5 :

Cette famille est originaire de Gafsa. Le mariage consanguin des parents a donné naissance à deux garçons sains et deux filles jumelles malades. Les deux patientes sont âgées de 13 ans. Elles souffrent de gingivorragie et présentent une thrombopénie variant entre 27000 et 30000 plaquettes/ml. Le test d'agrégation montre une réponse négative uniquement en présence de la ristocétine. Le diagnostic du BSS est confirmé par cytométrie en flux.

2- Les prélèvements sanguins :

Les échantillons sanguins des différents membres de chaque famille ont été prélevés sur EDTA.

3- Amplification par PCR et séquençage de l'ADN:

L'ADN génomique a été extrait à partir de 300 µl de sang à l'aide du kit Wizard® Genomic DNA purification kit (Promega). Les gènes GPIbα, GPIbβ, et GPIX ont été amplifiés par PCR en utilisant différents couples d'amorces (voir tableau).

Les produits de PCR ont été migrés sur gel d'agarose et purifiés en utilisant le kit Wizard SV Gel and PCR Clean-up system (Promega).

Les fragments ainsi obtenus ont été séquencés grâce à un séquenceur automatique (Applied Biosystem model ABI PRISM 3100 AVANT DNA sequencer) et en utilisant le kit de séquençage (Big Dye Terminator V 3.1 cycle sequencing kit).

4- Analyse par RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphisme) :

Des aliquotes des fragments amplifiés par PCR grâce au couple (7847-7848) ont été incubées avec l'enzyme de restriction MnlI (Qbiogene). Les produits de digestion ont été analysés par électrophorèse sur gel d'acrylamide 10% et visualisés sous lumière UV après coloration au Bromure d'éthidium.

RESULTATS

Identification d'une mutation dans le gène GPIbβ :

Pour le patient (N.CH) de la famille F1, le séquençage des produits de PCR amplifiés avec les couples 9621-9626 et 3854-3855 spécifiques, respectivement, aux gènes GPIbα et GPIX, a révélé des séquences indemnes de toute mutation. Par ailleurs, le séquençage du produit de PCR amplifié avec le couple 7847-7848 a montré la présence d'une mutation à la position 143 du gène GPIbβ, en comptant à partir du codon d'initiation ATG [13]. Ce résultat a été vérifié sur les deux brins et dans deux produits de PCR différents. Cette mutation change une cytosine par une adénine (figure 1).

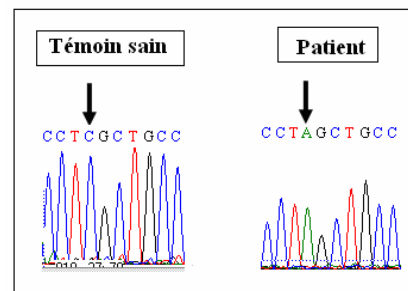


Figure1 : Identification de mutation dans le gène GPIbβ du patient.

Le séquençage du gène GPIbβ montre la présence d'une mutation chez le patient de la famille F1 qui change la cytosine 143 par une adénine.

Ceci convertit le codon TCG spécifiant la sérine 23 en un codon Stop prématuré entraînant ainsi un arrêt de la traduction de la protéine.

La mutation Ser23Stop a été révélée chez le patient à l'état homozygote. Le séquençage du gène GPIIb β chez ses parents et ses sœurs (tous indemnes) a montré qu'ils sont tous hétérozygotes à la position 143 de ce gène.

Présence de la même mutation chez plusieurs familles tunisiennes non apparentées :

Sur la base des résultats observés chez la famille F1, nous avons commencé par la recherche de la mutation Ser23Stop au niveau du gène GPIIb β chez les autres familles à explorer.

Une analyse approfondie de la mutation Ser23Stop a montré qu'elle abolit un site de restriction reconnu par l'enzyme *MnII*. Par conséquent, nous avons adopté la technique de PCR-RFLP lors de l'exploration des autres familles étant donné qu'elle est plus rapide et moins coûteuse que le séquençage.

La PCR-RFLP réalisée pour la patiente de la famille F2 et ses parents a montré la présence de la mutation Ser23Stop au niveau du gène GPIIb β . La patiente était homozygote pour cette mutation et ses parents étaient hétérozygotes. Ce résultat a été confirmé par le séquençage.

Quand à la famille F3 et devant le refus des parents de se faire prélever, notre étude a porté uniquement sur la patiente. L'analyse par RFLP du produit de PCR chez cette dernière a montré un profil hétérozygote pour la mutation Ser23Stop. Ce résultat était inattendu vu la récessivité du syndrome. Afin de vérifier le résultat, nous avons séquencé le produit de PCR déjà utilisé lors de l'analyse par RFLP. Effectivement, nous avons confirmé la présence de la mutation Ser23Stop à l'état hétérozygote chez cette patiente. En plus, nous avons révélé la présence de deux autres mutations faux-sens situées dans le gène GPIIb β : la première change une adénine par une guanine à la position 227, ce qui convertit l'acide aspartique 51 en glycine ; la deuxième change une guanine par une cytosine à la position 238, ce qui transforme l'alanine 55 en proline. Ces deux mutations étaient présentes à l'état hétérozygote (figure 2).

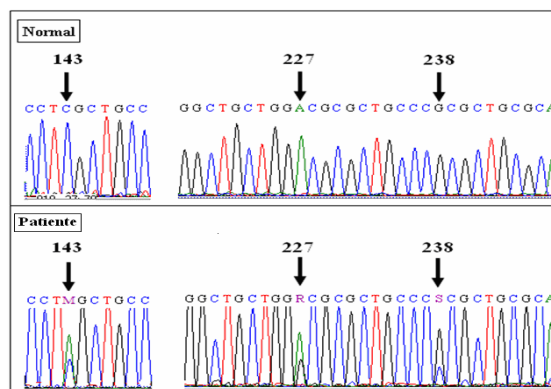


Figure 2 : Séquençage du gène GPIIb β chez la patiente de la famille F3.

Le séquençage de produits de PCR du gène GPIIb β de la patiente montre une hétérozygotie composée pour trois mutations : (C 143 A), (A 227 G) et (G 238 C).

Il est à noter que nous avons aussi séquencé la phase de lecture ouverte des gènes GPIIb α et GPIX pour les patients des familles F1, F2 et F3 afin de nous assurer que la mutation Ser23Stop identifiée au niveau du gène GPIIb β est responsable, à elle seule, de l'atteinte par la maladie. Ce qui fût le cas.

Concernant les familles F4 et F5, nous avons rencontré des difficultés lors de l'amplification par PCR du gène GPIIb β . En attendant la résolution du problème, nous avons amplifié les gènes GPIIb α et GPIX uniquement chez les patients. Le séquençage des produits de PCR a montré l'absence de mutation au niveau de ces deux gènes.

Tableau :

La numérotation des nucléotides des gènes GPIb α , GPIb β et GPIX est respectivement selon leur séquence publiée par GenBank M22403, NC 000022 et NC-000003

Nom	Séquence	Localisation
3854	5'TTGGTGGAGTCTGGGGACCT 3'	1578-1559 du GPIX
3855	5'CTTGCCGTCCCTGAGGATCG 3'	899-918 du GPIX
3850	5'TTACTGCGGCGCTTCCCTTG 3'	289-308 du GPIb β
7847	5'GTAAGCCGGGCTGCCGTCTT 3'	2-21 du GPIb β
7848	5'CGTGTTGCCAGCGCCGGTCT 3'	970-949 du GPIb β
7849	5'CGCGTCCAGCAGCCCCGGCGGCAG 3'	532-509 du GPIb β
9621	5'ACAGGAGGTGTGGATGCTGTTTCT3'	2947-2970 du GPIb α
9617	5'CAAGCTGGAGAAGCTCAGTCTGGCT3'	3560-3584 du GPIb α
9618	5'AGGACTGTGGTCAAGTTCCCCACC3'	3992-4016 du GPIb α
9619	5'AGTGATACGGGTTTTGTGGTAGTT3'	4450-4426 du GPIb α
9626	5'CACAGGCTCTTCTCTCAAGGTCC3'	4987-4964 du GPIb α

DISCUSSION

L'étude du BSS tire son importance du rôle essentiel joué par le complexe GP Ib-IX-V dans l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium des zones endommagées. C'est grâce aux différentes mutations identifiées chez des patients d'origines diverses et aux travaux d'expression hétérologue que les chercheurs ont pu identifier le rôle de chaque domaine des protéines formant le complexe GPIb-IX-V [5,7].

Le BSS a été relativement mieux étudié chez les populations européennes, japonaises et nord-américaines [7]. Cependant, les travaux de recherche n'ont pas visé les populations africaines et arabes ; d'où vient l'idée de notre travail.

Notre étude a débuté avec la famille F1 formée de cinq membres: parents cousins germains et trois enfants, dont un fils malade. Grâce au séquençage, nous avons révélé la présence d'une mutation dans le gène GPIb β qui change la serine 23 en un codant Stop prématuré. Cette mutation a été présente à l'état homozygote chez le patient, et à l'état hétérozygote chez les parents et les deux sœurs.

Ces résultats sont en accord avec le mode de transmission autosomique récessif du syndrome. Le mariage consanguin de premier degré a alors accentué le risque d'apparition de la maladie [14].

Dans la littérature, la plupart des mutations identifiées sur le gène GPIb β et impliquées dans le BSS sont situées dans le domaine extracellulaire [5]. La mutation Ser23Stop identifiées dans notre étude est, elle aussi, située dans ce domaine. Cette mutation a été identifiée chez deux autres familles tunisiennes non apparentées (F2 et F3). L'hérédité de cette mutation chez F2 est conforme au mode autosomique récessif. Il s'agit donc de la même mutation identifiée chez la famille F1.

Concernant la famille F3, la patiente est dite « hétérozygote composée » pour cette même mutation (C 143 A) et deux autres nouvelles substitutions au niveau du même gène GPIb β : (A 227 G) et (G 238 C) convertissant, respectivement, l'acide aspartique 51 en glycine et l'alanine 55 en proline.

Dans la littérature, l'hétérozygotie composée a été déjà décrite chez les patients atteints de BSS. De façon générale, elle est récurrente chez les patients atteints de BSS puisqu'environ 20 % des mutations décrites pour ce syndrome est sous cette forme [7]. Cependant, elle a été moins identifiée au niveau du gène GPIb β . En effet, deux cas uniquement ont été antérieurement décrits: le premier a été observé chez un patient japonais atteint de BSS ayant un

taux plaquettaire normal et un saignement modéré. Il était hétérozygote pour deux mutations touchant les résidus 88 et 108 de la protéine GPIIb/IIIa [15]. Le deuxième cas a été aussi décrit chez un patient japonais présentant deux mutations au niveau de GPIIb/IIIa (Cys122Ser et 1096delG), tous les deux hétérozygotes [16].

Le cas de la patiente de la famille F3 est le troisième (pour le gène GPIIb/IIIa) si on s'intéresse à l'hétérozygotie du BSS de façon générale, mais c'est le premier cas d'hétérozygotie impliquant trois mutations différentes au niveau d'un même gène [17].

Il serait intéressant d'isoler chaque mutation hétérozygote dans un système cellulaire en culture afin de voir l'effet de chaque mutation à part. L'hypothèse serait que chaque mutation isolée n'aurait pas ou peu d'effet (ce qui revient à l'assimiler au cas des parents), reflétant ainsi une pénétrance incomplète.

Malgré sa rareté, le BSS a été bien étudié dans certaines populations. Jusqu'à nos jours, on compte une cinquantaine de mutations [7]. La plupart de ces mutations sont uniques: identifiées chez un patient ou une seule famille. Les mutations fondatrices sont rarement décrites pour cette maladie. En effet, la mutation Ala156Val du gène GPIIb/IIIa est fréquente dans la population Italienne [10]. La mutation Asn45Ser du gène GPIIX est considérée comme la mutation la plus répandue. Elle a été décrite chez plusieurs patients de différentes nationalités [18].

Etant donné que la majorité des mutations décrites dans le BSS sont uniques et que nous avons retrouvé la même mutation Ser23Stop chez trois familles tunisiennes non apparentées, nous avons suggéré l'idée de mutation fondatrice. Cette hypothèse pourrait être accentuée d'avantage si on trouve la même mutation Ser23Stop chez les deux autres familles F4 et F5 et c'est assez probable puisqu'on sait déjà que les gènes GPIIb/IIIa et GPIIX chez les patients de ces deux familles ne contiennent pas de mutation.

L'intérêt de l'identification d'une mutation fondatrice vient du fait qu'elle peut aider les médecins à éviter des diagnostics erronés. En effet, Sachs *et al* ont étudié des patients allemands, non apparentés, avec des thrombopénies et des histoires de saignements modérés. Trois patients avaient été diagnostiqués pour un purpura thrombocytopenique auto-immun noté (ITP) et ont été traités avec des stéroïdes. Ces trois patients ne montraient aucune réponse au traitement. Le séquençage des gènes GPIIb/IIIa, GPIIb/IIIa et GPIIX, chez ces derniers, a montré

la présence de la mutation Asn45Ser du gène GPIIX à l'état homozygote. Cette mutation a été déjà décrite dans la littérature dans plus de dix familles, d'origines différentes, atteintes par le syndrome de Bernard Soulier. Ce défaut génétique est considéré comme le plus décrit dans la population européenne (nord et centre). Afin d'éviter les erreurs de diagnostic et la confusion entre l'ITP et le BSS, Sachs *et al* proposent que le génotypage de la mutation Asn45Ser pourrait aider dans le diagnostic différentiel [19].

Du moment où Asn45Ser a été identifié chez environ dix patients dans la population européenne de 400 millions habitants et que nous avons identifié la mutation Ser23Stop chez trois patients de deux gouvernorats tunisiens (moins de un millions d'habitants), nous évoquons l'idée de mutation fondatrice et nous suggérons qu'elle pourrait aider dans le diagnostic.

CONCLUSION

La détermination d'une nouvelle mutation chez des familles tunisiennes atteintes par le BSS et non apparentées est d'une importance capitale. En effet, la mutation Ser23Stop identifiée au niveau du gène GPIIb/IIIa, dont nous suggérons fortement qu'elle ait un effet fondateur dans la population tunisienne, peut être très utile lors du diagnostic des nouveaux cas cliniques d'autant plus qu'elle est identifiable par une simple PCR-RFLP.

REFERENCES

1. Kunishima S, Matsushita T, Ito T, Kamiya T, Saito H. Novel nonsense mutation in the platelet glycoprotein Ib beta gene associated with Bernard-Soulier syndrome. *Am J Hematol* 2002; 71(4): 279-284.
2. Suzuki K, Hayashi T, Yahagi A, Akiba J, Tajima K, Satoh S *et al*. Novel point mutation in the leucine-rich motif of the platelet glycoprotein IX associated with Bernard-Soulier syndrome. *Br J Haematol* 1997; 99(4): 794-800.
3. López JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, Berndt MC. Bernard-Soulier Syndrome. *Blood* 1998; 91: 4397-4418.
4. Kahn ML, Diacovo TG, Bainton DF, Lanza F, Trejo J, Coughlin SR. Glycoprotein V-deficient platelets have undiminished thrombin responsiveness and do not exhibit a Bernard-Soulier phenotype. *Blood* 1999; 94: 4112-4121.
5. Lanza F. Bernard-Soulier syndrome (Hemorrhagic thrombocytopenia). *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006;1:46.
6. Uff S, Clemetson JM, Harrison T, Clemetson KJ, Emsley J. Crystal Structure of the Platelet Glycoprotein Ib N-terminal Domain Reveals an Unmasking Mechanism for Receptor Activation. *J Biol Chem* 2002; 277(38): 35657-35663.
7. Hadjkacem B, Ben Amor I, Smaoui M, Maalel L, Gargouri J, Gargouri A. Bernard Soulier Syndrome: A Rare Bleeding

Disorder with a Wide Range of Genetic Defects. Journal of coagulation disorders 2010 (sous presse).

8. Trzeciak MC, Bordet JC, Dechavanne M. Exploration de l'hémostase primaire. Edit. Sampol J, Arnoux D et Boutière B. Manuel d'hémostase Elsevier. Collection option/Bio, 1995:109-146.

9. Miller JL, Lyle VA, Cunningham D. Mutation of Leucine 57 to phenylalanine in a platelet glycoprotein Ib leucine tandem repeat occurring patients with an autosomal dominant variant of Bernard-Soulier disease. Blood 1992; 79: 439-446.

10. Savoia A, Balduini CL, Savino M, Noris P, Del Vecchio M, Perrotta S et al. Autosomal dominant macrothrombocytopenia in Italy is most frequently a type of heterozygous Bernard-Soulier syndrome. Blood 2001; 97(5): 1330-1335.

11. Moran N, Morateck PA, Deering A, Ryan M, Montgomery RR, Fitzgerald DJ et al. Surface expression of GPIb alpha is dependent on GPIb beta: evidence from a novel mutation causing Bernard-Soulier syndrome. Blood 2000; 96:532-539.

12. Kroll H, Michaelides K, Tuddenham EG, Vanhoorelbeke K, Ward CM. A common ancestral glycoprotein (GP) 9 1828A>G (Asn45Ser) gene mutation occurring in European families from Australia and Northern Europe with Bernard-Soulier Syndrome (BSS). Thromb Haemost 2005; 94:599-605.

13. Lopez JA, Chung DW, Fujikawa K, Hagen FS, Davie EW, Roth GJ. The α and β chains of human platelet glycoprotein Ib are both transmembrane proteins containing a leucine-rich amino acid sequence. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85:2135-2139

14. Hadjkacem B, Elleuch H, Gargouri J, Gargouri A. Bernard Soulier syndrome: novel nonsense mutation in GPIbbeta gene affecting GPIb-IX complex expression. Ann Hematol 2009;88(5):465-472.

15. Kunishima S, Lopez JA, Kobayashi S, Imai N, Kamiya T, Saito H et al. Missence mutation of the glycoproteine (GP)Ib gene impairing the GPIb disulfide linkage in a family with giant platelet disorder. Blood 1997; 89(7): 2404-2412.

16. Kunishima S, Yamazaki T, Matsushita T, Sako M, Hamaguchi M, Saito H. Variant Bernard-Soulier syndrome caused by compound heterozygous mutations in the GPIb beta gene. Platelets 2004; 15:374-375.

17. Hadjkacem B, Elleuch H, Trigui R, Gargouri J, Gargouri A. The same genetic defect in three Tunisian families with Bernard Soulier syndrome: a probable founder stop mutation in GPIbbeta. Ann Hematol 2010; 89:75-81.

18. Liang HP, Morel-Kopp MC, Clemetson JM, Clemetson KJ, Kekomaki R, Kroll et al. A common ancestral glycoprotein (GP) 9 1828A-G (Asn45Ser) gene mutation occurring in European families from Australia and Northern Europe with Bernard-Soulier Syndrome (BSS). Thromb Haemost 2005;94:599-605.

19. Sachs UJ, Kroll H, Matzdorff AC, Berghofer H, Lopez JA, Santoso S. Bernard-Soulier syndrome due to the homozygous Asn-45Ser mutation in GPIIX: an unexpected, frequent finding in Germany. Br J Haematol 2003;123(1):127-131.

LES ESSAIS DE BIOEQUIVALENCE : CONCEPTS ET PARAMETRES D'EVALUATION

HANEN GOZZI¹, ZOUHEIR SAHNOUN¹, SERRIA HAMMAMI¹, AHMED HAKIM¹, LOBNA BEN MAHMOUD¹, ABIR ZENAZEN², KHALED MOUNIR ZEGHAL¹

1-Laboratoire de pharmacologie - Faculté de médecine de Sfax, Université de Sfax, Tunisie

2-Laboratoire de bactériologie – CHU Habib Bourguiba de Sfax, Université de Sfax, Tunisie

Résumé

Afin de démontrer que deux ou plusieurs médicaments contenant le même principe actif sont équivalents du point de vue thérapeutique, le procédé le plus direct consiste à réaliser un essai clinique d'efficacité et de tolérance. En pratique, un tel essai s'avère délicat à mettre en œuvre tant par son coût, le nombre important de sujets nécessaires, sa durée, que par son fondement éthique. Aussi est-il devenu usuel de remplacer cette approche directe par des études de bioéquivalence pharmacocinétique. Il existe plusieurs définitions relatives à la bioéquivalence qui seront détaillées dans cette mise au point. L'étude de bioéquivalence est l'étape primordiale de tout dossier d'AMM d'un médicament générique. Il existe des exemptions pour la réalisation des études de bioéquivalence pour les produits qui répondent à certains critères.

Mots clés : bioéquivalence, médicament générique, paramètres de mesures

Summary

In order to show that two or several drugs containing the same active ingredient are therapeutically equivalent, the direct process consists in carrying out a clinical trial of safety and efficacy. In practice, such trial proves to be delicate to do as well by its cost, the significant number necessary of subjects, its duration, as by its ethical basis. Also it became usual to replace this direct approach by bioequivalence studies. There are several definitions relating to bioequivalence which will be detailed in this report. Bioequivalence study is required for Marketing Authorisation Applications of any generic drug. But there are exemptions for the realization of these bioequivalence studies for generic medicinal products with some criterions.

Keywords : bioequivalence, generic drug, measurement parameters

ملخص

لإثبات المعادلة العلاجية بين أدوية تحتوي على نفس العنصر الفعال، يتوجب علينا اعتماد إجراء تجربة سريرية للتأكد من فعالية وسلامة الدواء الجديد باعتباره الأسلوب الأكثر مباشرة. و لكن مثل هذا الاختبار يصعب تنفيذه بسبب تكلفته، وتطلبه لعدد كبير من الأشخاص، لطول مدته ولضرورة احترام أسسه الأخلاقية. ولذلك أصبح من المتفق عليه أن يحل محل هذه الدراسات المباشرة و المكلفة دراسة التكافؤ الحيوي بين الدواء الأصلي و الدواء الجنييس. هناك تعريفات عدة للتكافؤ الحيوي مفصلة في هذا التقرير. دراسة التكافؤ الحيوي خطوة حاسمة لأي ملف للحصول على إذن بتسويق الدواء الجنييس. و لكن هناك استثناءات للمطالبة بتقديم دراسة للتكافؤ بالنسبة للمنتجات التي تلبي معايير محددة.

HISTORIQUE

La notion de biodisponibilité du principe actif est née du constat d'une inéquivalence thérapeutique entre des spécialités qui ont été considérées comme interchangeables car ayant en commun le même principe actif, la même dose unitaire et la même forme galénique. Divers incidents ou accidents, que ce soit par inefficacité ou toxicité, ont amené les fabricants et les pouvoirs publics à s'interroger sur les quantités de principe actif véritablement absorbées [1].

Les concepts de biodisponibilité biologique des médicaments n'ont été pris en considération qu'à la fin des années soixante, dès l'arrivée des génériques. Grâce aux progrès réalisés à cette même époque dans le domaine de l'analyse, il était devenu possible de mettre en évidence une éventuelle différence des cinétiques et d'expliquer ainsi l'origine des problèmes thérapeutiques liés à la substitution de l'original par la copie. En effet à l'expiration du brevet de l'oxytétracycline des laboratoires Pfizer, de nombreux fabricants ont mis sur le marché des spécialités à base de l'oxytétracycline. L'étude de la biodisponibilité de lots de cette cycline provenant de fournisseurs différents a montré une diminution (jusqu'à 50 %) des taux sériques d'oxytétracycline par rapport au lot de référence de Pfizer [2, 3, 4]. De la même façon, d'autres spécialités génériques à base de nitrofurantoïne ou d'œstrogène [5] ont montré leur inéquivalence par rapport aux produits de référence correspondants.

Des accidents toxiques dus à des changements de formulation galéniques ont accéléré la prise de conscience des laboratoires industriels et pouvoirs publics. Dans la plupart des cas il s'agit de produit à marge thérapeutique étroite, telles que la phénytoïne [6], la digoxine [7, 8, 9] et la quinidine [10]. En effet en 1967, la modification des comprimés de phénytoïne en remplaçant l'excipient (le sulfate de Ca²⁺ par le lactose) a entraîné des conséquences désastreuses (intoxication grave de plusieurs personnes). Des expertises cinétiques avaient conclu que le lactose avait permis une trop grande absorption de la diphénylhydantoïne [11]. Par conséquent, il est apparu nécessaire de ne laisser sur le marché que des formes de biodisponibilité identique.

A la suite de ces travaux, le Food and Drug Administration (FDA) a exigé en 1974 le retrait de ces spécialités et la réalisation d'un essai croisé entre la spécialité initiale et la nouvelle spécialité,

tout en précisant le nombre et l'horaire des prélèvements sanguins.

CONCEPT DE BIOEQUIVALENCE

Afin de démontrer que deux ou plusieurs médicaments contenant le même principe actif sont équivalents du point de vue thérapeutique, le procédé le plus direct consiste à réaliser un essai clinique d'efficacité et de tolérance. En pratique, un tel essai s'avère délicat à mettre en œuvre tant par son coût, le nombre important de sujets nécessaires, sa durée, que par son fondement éthique. Aussi est-il devenu usuel de remplacer cette approche directe par des études de bioéquivalence pharmacocinétique.

Cette orientation repose sur le principe fondamental que deux ou plusieurs formulations d'une molécule, générant pour un individu donné, des concentrations plasmatiques de substance active identique « équivalence biologique » produisent des concentrations similaires aux niveaux du site d'action, entraînant ainsi des effets cliniques semblables.

L'hypothèse de bioéquivalence suppose une relation entre les concentrations plasmatiques circulantes et l'effet clinique. Il s'agit d'un consensus général qui considère la bioéquivalence comme substitut à l'efficacité thérapeutique.

DEFINITIONS

Il existe plusieurs définitions relatives à la bioéquivalence. Malgré une tendance croissante à l'harmonisation internationale, il existe des différences entre le point de vue de la communauté européenne et la FDA [12-23].

Biodisponibilité

Définition européenne

La biodisponibilité qualifie la vitesse et l'intensité à laquelle la substance active ou l'entité thérapeutique est absorbée à partir d'une forme pharmaceutique et devient disponible au niveau du site d'action. Dans la majorité des cas, les principes actifs ont pour vocation de produire un effet thérapeutique systémique. Une définition plus pratique peut être alors donnée, prenant en compte le fait que le principe actif dans la circulation générale est en échange avec le principe actif au

niveau du site d'action : la biodisponibilité doit être identifiée comme la vitesse et l'intensité à laquelle le principe actif ou l'entité thérapeutique est délivré à partir d'une forme pharmaceutique dans la circulation générale [16, 17, 18].

Définition américaine

La biodisponibilité correspond à la vitesse et à l'intensité à laquelle l'élément actif ou l'entité thérapeutique est absorbé à partir d'un médicament et devient disponible au niveau du site d'action. Pour les produits non destinés à être absorbés, la biodisponibilité peut être évaluée par des mesures ayant pour but de refléter la vitesse et l'intensité à laquelle le principe actif ou l'entité active devient disponible au niveau du site d'action [21].

« Bioavailability means the rate and extent to which the active ingredient or active moiety is absorbed from a drug product and becomes available at the site of action. For drug products that are not intended to be absorbed into the bloodstream, bioavailability may be assessed by measurements intended to reflect the rate and extent to which the active ingredient or active moiety becomes available at the site of action. » [21]

La définition européenne diffère en ce sens qu'elle substitue la notion de concentration dans la circulation à celle au niveau du site d'action, non mesurable expérimentalement, dans la très grande majorité des cas, du moins chez l'Homme. De ce fait, elle exclut les produits non systématiquement absorbés (préparations d'application locale). En revanche, la définition du FDA est plus générale et indique que les paramètres de biodisponibilité doivent être appréciés par des mesures adéquates. Elle prévoit donc différentes approches pour établir la bioéquivalence de deux produits.

Equivalents pharmaceutiques

Définition européenne

Des équivalents pharmaceutiques sont considérés comme équivalents s'ils contiennent la même quantité de la même substance active sous présentations identiques qui satisfont à des critères analogues ou semblables [18].

Définition américaine

Des équivalents pharmaceutiques sont des produits qui renferment des quantités égales du même principe actif, le même sel ou ester de la même entité thérapeutique, sous des présentations semblables. Mais, ils ne sont pas obligatoirement constitués des mêmes éléments inactifs et présentent des propriétés similaires d'identité, de concentration, de qualité, de pureté, d'efficacité et, si besoin, d'uniformité du contenu, du temps de désintégration et/ou de vitesse de dissolution [21].

« Pharmaceutical equivalents means drug products in identical dosage forms that contain identical amounts of the identical active drug ingredient, i.e. , the same salt or ester of the same therapeutic moiety, or, in the case of modified release dosage forms that require a reservoir or overage or such forms as prefilled syringes where residual volume may vary, that deliver identical amounts of the active drug ingredient over the identical dosing period; do not necessarily contain the same inactive ingredients; and meet the identical compendial or other applicable standard of identity, strength, quality, and purity, including potency and, where applicable, content uniformity, disintegration times, and/or dissolution rates. » [21]

L'équivalence pharmaceutique n'implique pas nécessairement la bioéquivalence puisque des différences d'excipients et/ou de procédé de fabrication peuvent conduire à des profils de dissolution et/ou d'absorption différents.

« FDA considers drug products to be pharmaceutical equivalents if they meet these three criteria:

They contain the same active ingredient(s)

They are of the same dosage form and route of administration

They are identical in Strength or concentration

Pharmaceutically equivalent drug products may differ in characteristics such as:

shape

release mechanism

labeling (to some extent)

scoring

excipients (including colors, flavors, preservatives) » [22]

Alternatives pharmaceutiques

Définition européenne

Des formes pharmaceutiques sont jugées comme des alternatives si elles comprennent la même entité thérapeutique mais différent dans la forme

chimique de cette entité (sels, esters), la présentation ou le dosage [17,18].

Définition américaine

Des alternatives pharmaceutiques présentent une entité thérapeutique identique, mais pas nécessairement les mêmes sels ou ester et proportions ou formulations. Chacun de ces produits remplit, individuellement, soit des critères de même nature, soit ses propres critères d'identité, de concentration, de qualité, de pureté, d'efficacité et, si nécessaire, d'uniformité du contenu, de temps de désintégration et/ou de vitesse de dissolution [21].

« Pharmaceutical alternatives means drug products that contain the identical therapeutic moiety, or its precursor, but not necessarily in the same amount or dosage form or as the same salt or ester. Each such drug product individually meets either the identical or its own respective compendial or other applicable standard of identity, strength, quality, and purity, including potency and, where applicable, content uniformity, disintegration times and/or dissolution rates. » [21]

Bioéquivalence

Définition européenne

Deux médicaments sont dits bioéquivalents s'ils sont des équivalents ou des alternatives pharmaceutiques et si leurs biodisponibilités respectives (vitesse et intensité d'absorption), après administration à la même dose molaire, sont comparables à un degré tel que leurs effets, aussi bien en terme d'efficacité que de sécurité, sont essentiellement similaires [17].

Définition américaine

Deux produits pharmaceutiques sont considérés comme bioéquivalents si leurs profils des concentrations en fonction du temps, à partir de la même dose molaire, sont similaires au point qu'ils ne sauraient vraisemblablement produire des différences d'effets thérapeutiques et/ou imprévus cliniquement pertinentes [21].

« Bioequivalence means the absence of a significant difference in the rate and extent to which the active ingredient or active moiety in pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives becomes available at the site of drug

action when administered at the same molar dose under similar conditions in an appropriately designed study. Where there is an intentional difference in rate (e.g., in certain extended release dosage forms), certain pharmaceutical equivalents or alternatives may be considered bioequivalent if there is no significant difference in the extent to which the active ingredient or moiety from each product becomes available at the site of drug action. This applies only if the difference in the rate at which the active ingredient or moiety becomes available at the site of drug action is intentional and is reflected in the proposed labeling, is not essential to the attainment of effective body drug concentrations on chronic use, and is considered medically insignificant for the drug. » [21]

Produits essentiellement similaires et produits génériques

Définition européenne

Un produit est qualifié d'essentiellement similaire vis à vis d'un autre s'il présente les mêmes compositions qualitative et quantitative, en terme de principe actif, et forme pharmaceutique et si, nécessaire, la bioéquivalence avec le produit de référence a été démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. Des spécialités essentiellement similaires à une spécialité innovatrice sont usuellement désignées sous le terme de génériques. Un produit est innovant si son autorisation de commercialisation a été obtenue sur des bases d'un dossier complet [16].

En France, l'ordonnance du 24 avril 1996, sur la maîtrise des dépenses de soins, donne une définition très voisine d'un générique :

Un générique d'une spécialité princeps est un produit qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la forme de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité [16].

Définition américaine

L'administration américaine développe la notion très voisine de produits (génériques) interchangeables. Un médicament est interchangeable avec un médicament innovant ou pionnier s'il se présente comme un équivalent pharmaceutique et bioéquivalent [14].

La présente définition exclue les alternatives pharmaceutiques.

En 2009, l'administration américaine substitue le terme « produits interchangeables » par un nouveau terme : médicament ayant la même formulation ou « *Same drug product formulation* » [21].

« Same drug product formulation means the formulation of the drug product submitted for approval and any formulations that have minor differences in composition or method of manufacture from the formulation submitted for approval, but are similar enough to be relevant to the agency's determination of bioequivalence. » [21].

Le terme générique est défini dans le glossaire de la FDA comme étant un même produit que le produit innovant [22].

« A generic drug is the same as a brand name drug in dosage, safety, strength, how it is taken, quality, performance, and intended use. Before approving a generic drug product, FDA requires many rigorous tests and procedures to assure that the generic drug can be substituted for the brand name drug. The FDA bases evaluations of substitutability, or "therapeutic equivalence," of generic drugs on scientific evaluations. By law, a generic drug product must contain the identical amounts of the same active ingredient(s) as the brand name product. Drug products evaluated as "therapeutically equivalent" can be expected to have equal effect and no difference when substituted for the brand name product.»[22].

L'OMS utilise le terme de « médicaments multisources » qui sont définis comme des médicaments équivalents du point de vue pharmaceutique, mais pas nécessairement du point de vue thérapeutique [14]. Lorsqu'ils sont des équivalents thérapeutiques par rapport au produit de référence, les produits multisources deviennent interchangeables. Selon l'OMS, les produits génériques sont des produits multisources interchangeables.

Définition tunisienne

En Tunisie, le législateur reconnaît le terme générique et il le définit dans l'article 6 de l'arrêté du ministère de la santé publique du 10 septembre 1996 fixant les modalités d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain, son renouvellement et sa cession.

Art. 6. - Pour les médicaments dits génériques, (copie ou formule jugée équivalente d'une

spécialité pharmaceutique ayant été utilisée d'une manière suffisante par l'homme), le fabricant peut présenter une documentation bibliographique, tenant lieu de compte rendu des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques, lorsque les effets de ce médicament, y compris ses effets indésirables, sont suffisamment connus et figurent dans la documentation présentée.

Cette disposition ne s'applique pas :

- lorsque la spécialité ou le principe actif présente une faible marge thérapeutique, ou des caractéristiques pharmacocinétiques particulières
- lorsque la spécialité est constituée par une association nouvelle de principes actifs connus
- lorsque la spécialité présente de nouvelles indications thérapeutiques.

Equivalents thérapeutiques

Définition européenne

Un produit est jugé thérapeutiquement équivalent à un autre s'il présente, à la fois, le même principe actif ou entité thérapeutique et cliniquement le même profil d'efficacité et d'innocuité que le produit pour lequel ces notions ont été établies.

En pratique, la démonstration de bioéquivalence constitue, généralement, le moyen le plus approprié pour établir l'équivalence thérapeutique entre des spécialités pharmaceutiques qui sont des équivalents ou des alternatives pharmaceutiques ; encore faut-il qu'elles contiennent des excipients reconnus comme inoffensifs et soient destinées à une utilisation identique. Cependant, dans certains cas d'observation de différences de vitesse d'absorption, dénuées de toute incidence thérapeutique, les produits – pourtant non bioéquivalents – peuvent être admis comme thérapeutiquement équivalents. Il importe, toutefois, de souligner que la bioéquivalence n'implique pas obligatoirement l'équivalence thérapeutique puisque les excipients peuvent engendrer des problèmes de sécurité. Par conséquent, ces derniers doivent être bien caractérisés et sûrs.

Définition américaine

Des équivalents thérapeutiques font référence à des équivalents pharmaceutiques, de sursoit bioéquivalents, comportant le même label que le produit de référence, conçus conformément aux bonnes pratiques de fabrication en vigueur et

destinés à produire les mêmes effets cliniques et profil de sécurité, quand ils sont administrés à des patients selon les conditions définies dans le label [22].

« Drug products classified as therapeutically equivalent can be substituted with the full expectation that the substituted product will produce the same clinical effect and safety profile as the prescribed product. Drug products are considered to be therapeutically equivalent only if they meet these criteria:

They are pharmaceutical equivalents (contain the same active ingredient(s); dosage form and route of administration; and strength.)

They are assigned by FDA the same therapeutic equivalence codes starting with the letter "A." To receive a letter "A", FDA designates a brand name drug or a generic drug to be the Reference Listed Drug (RLD).

Assigns therapeutic equivalence codes based on data that a drug sponsor submits in an ANDA to scientifically demonstrate that its product is bioequivalent (i.e., performs in the same manner as the Reference Listed Drug). » [22]

Etapes conditionnant la biodisponibilité

La désintégration de la forme pharmaceutique et surtout la dissolution du principe actif sont les deux paramètres qui conditionnent la résorption des médicaments. Il convient en outre de tenir compte des rapports des vitesses de résorption et de dissolution. Si cette dernière est plus grande que la vitesse de résorption, elle n'interviendra pas dans la biodisponibilité. Par contre si la vitesse de dissolution est plus faible que la vitesse de résorption, elle sera le facteur limitant la résorption et, ainsi, le premier facteur déterminant la biodisponibilité [24].

La vitesse de dissolution est donc un paramètre essentiel dont la mesure par des tests *in vitro* est nécessaire. Parmi les tests de dissolution qui ont été proposés, le plus utilisé est celui de la mesure du temps nécessaire de dissolution dans des conditions standardisées [24].

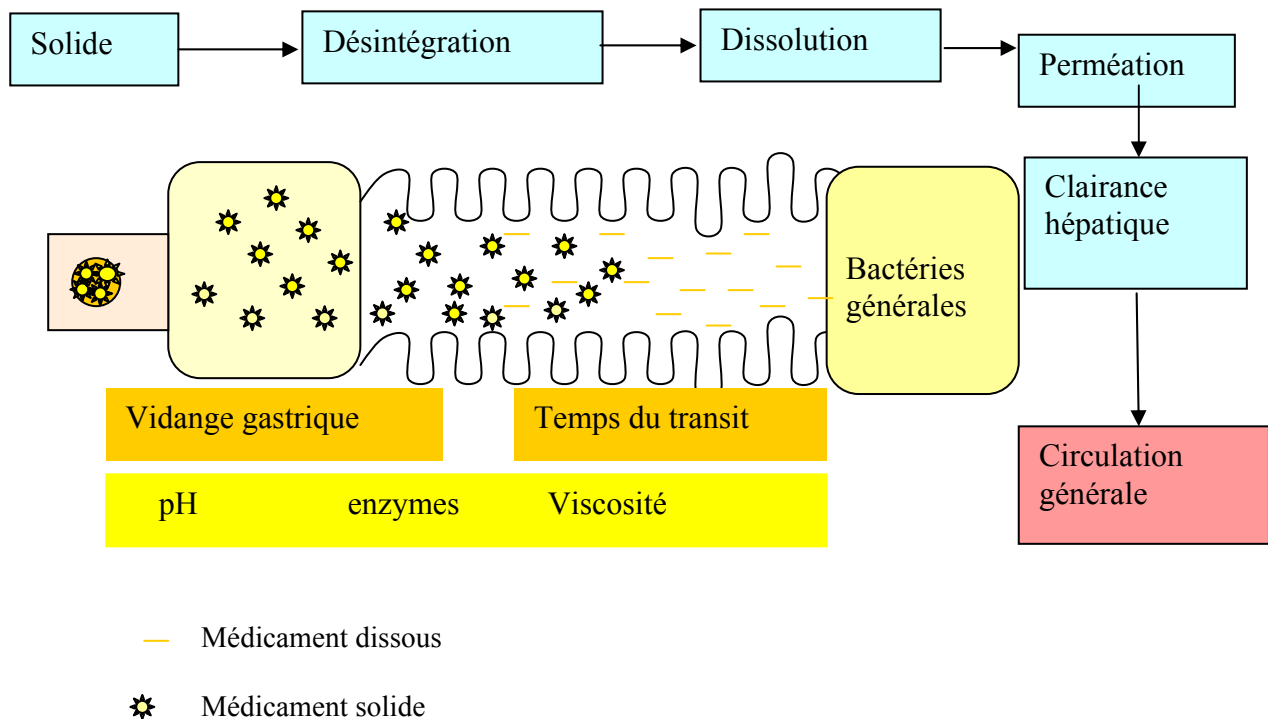


FIGURE 1 : ETAPES CONDITIONNANT LA BIODISPONIBILITE

Principaux facteurs influençant la biodisponibilité

La biodisponibilité dépend de facteurs liés :

- Au médicament
- A la voie d'administration utilisée
- Au sujet

Facteurs liés au médicament

Ces facteurs concernent d'une part, le principe actif et, d'autre part, la forme galénique au sein de la quelle celui-ci est incorporé [24-28]

Caractéristiques physico-chimiques des molécules

Taille des particules

La vitesse de dissolution dépend de la surface de contact entre le solide et le milieu, d'où l'importance de la taille des particules. Quand la taille diminue, la surface d'échange augmente. La micronisation a permis d'augmenter la vitesse de dissolution et donc la biodisponibilité du médicament. Ce procédé a amélioré la biodisponibilité de certains médicaments comme la griséofulvine et la spironolactone [24].

polymorphisme

Une substance chimique est dite polymorphe lorsqu'elle existe sous deux ou plusieurs formes cristallines. A chacune de ces formes correspond une solubilité. Un exemple est fourni par le chloramphénicol qui existe sous trois formes cristallines dont les solubilités sont très différentes [26].

Etat d'hydratation et de salification

L'hydratation modifie la solubilité. La forme anhydre est généralement plus soluble comme le cas de l'ampicilline.

La salification modifie la vitesse de dissolution des acides et des bases faibles. Dans le cas de la phénytoïne, l'absorption de sodium est moins complète que celle de l'acide. Des deux spécialités DIHYDAN* et SOLANTYL*, seule la première (phénytoïne acide) est restée à ce jour sur le marché [6].

Dans le cas d'un ester, la nature de l'acide utilisé conditionne la biodisponibilité. La concentration plasmatique d'érythromycine est 6 à 8 fois plus

importante avec l'estolate qu'avec l'éthylsuccinate [26].

Pour améliorer la biodisponibilité de l'ampicilline, plusieurs modifications chimiques ont été utilisées. L'amoxicilline dont la formule ne diffère que par un hydroxyle, a une biodisponibilité bien supérieure [28].

Ionisation

Le degré d'ionisation de la molécule aux différents pH (site d'administration, sang) influence la biodisponibilité de cette molécule [24].

La forme galénique : Rôle des excipients

Les formes pharmaceutiques destinées à la voie orale peuvent être classées en fonction de la rapidité de l'absorption du principe actif en solution suspension, poudre, gélule, comprimé nu et comprimé enrobé [26].

Plus la forme est complexe, moins le principe actif est résorbé rapidement. Ceci est dû en grande partie à la présence d'excipients [26].

Tableau I : Rôle des excipients

	Rôle	Exemples
Diluants	Augmente le poids et le volume du comprimé si le principe actif ne suffit pas	Lactose, Amidon, Sels minéraux
Liants	Favorisent la compression	Gommes, méthyl cellulose, PEG
Lubrifiants	Accélèrent la dispersion du principe actif	Amidon, mélanges effervescents
Tampons	Améliorent la dissolution du principe actif ou la tolérance	Carbonate de Ca ²⁺
Colorants édulcorants aromatisants	Améliorent les caractères organoleptiques	

Un excipient en apparence inerte peut modifier de façon importante l'absorption du principe actif. Certains excipients ou procédés de fabrication ont pour finalité de retarder ou modifier l'absorption du principe actif. Il peut s'agir de formes gastro-résistantes destinées à protéger le principe actif de

l'hydrolyse en milieu gastrique ou à améliorer la tolérance d'un produit irritant. Il s'agit le plus souvent de formes dites retard où à libération prolongée, qui sont élaborées pour diminuer le nombre de prises, exemple : la théophylline [24].

La mise au point de ces formes est très délicate car si la libération du principe actif est trop lente, le médicament quittera le tube digestif sans être absorbé. Par ailleurs, ces formes sont encore plus sensibles aux variations inter- ou intra-individuelles. Le mode de libération du principe actif fait que l'absorption devient plus lente que l'élimination et constitue l'étape limitante de la cinétique. Ce phénomène appelé « flip-flop » entraîne une demi vie apparente plus longue que la demi vie d'élimination réelle. Par exemple, la nifédipine a d'abord été commercialisée sous forme de capsules molles, puis des comprimés ont été réalisés à partir d'une forme cristalline du principe actif. Cette formulation multiplie la demi vie apparente par 3 ou 4 permettant un rythme d'administration plus adapté au traitement de fond de l'hypertension artérielle [24].

Facteurs liés à la voie d'administration

Le médicament est d'abord au contact du milieu biologique du site d'administration. Celui-ci est extrêmement variable d'un site à un autre : d'une part, par son volume (par exemple : voies orale/rectale) qui influence les vitesses de libération et de dissolution, et d'autre part par ses propriétés physicochimiques (pH ; enzymes, ...) qui influencent la stabilité du principe actif [24].

Le principe actif est ensuite confronté à une barrière biologique qu'il faut franchir. La présence ou l'absence dans cette barrière de transporteur spécifiques détermine le type de transfert (passif ou actif) et sa vitesse. La surface de la barrière joue un rôle majeur dans la vitesse d'absorption. Le flux sanguin irriguant la barrière modifie, dans certains cas, la vitesse d'absorption.

La durée du séjour du médicament au niveau du site d'administration peut influencer l'intensité d'absorption [24].

La présence d'un organe d'élimination entre le sang irriguant et la barrière de la circulation générale peut enfin constituer un facteur essentiel de réduction de la dose disponible, c'est le cas du foie après administration par voie orale [24].

Facteurs liés au sujet

La présence ou non d'un bol alimentaire : influence le pH, la vidange gastrique et les sécrétions biliaire et pancréatique.

L'âge du sujet influence la motilité gastro-intestinale et la durée du transit ainsi que le flux sanguin local.

La polymédication influence le flux sanguin local, le pH et la vidange gastrique. Elle modifie la durée du transit [24]...

Domaine d'application

Produits génériques

L'étude de bioéquivalence est l'étape primordiale de tout dossier d'AMM d'un médicament générique. L'étude de bioéquivalence est indispensable s'il s'agit d'un fabricant différent ou si l'on sait que le médicament pose certains problèmes [14, 29] :

- *Les essais cliniques ont mis en évidence des effets thérapeutiques non comparables.*

- *Le principe actif a une marge thérapeutique étroite.*

- *Les propriétés physico-chimiques des matières premières sont en faveur d'une mauvaise biodisponibilité. Cela est le cas quand :*

*Le principe actif a une mauvaise solubilité dans l'eau inférieure à 5g/ml.

*La vitesse de dissolution du principe actif est inférieure à 50% en 30 minutes dans l'eau à 37°C.

*La granulométrie et la surface spécifique sont déterminants au niveau de la biodisponibilité.

*Les propriétés structurales de la substance active influencent la solubilité.

*La proportion d'excipient est élevée par rapport à celle du principe actif (supérieur à 5 pour 1).

Autres intérêts

Produits en développement

- La formulation qui sera commercialisée est différente des versions utilisées lors des essais cliniques en raison, de modification dans la production, d'exigences de marketing (couleur, forme) ou de changement dans la teneur en substance active (optimisation de la compliance).

- L'usage d'un composé chez des populations spéciales (usage pédiatrique par exemple). L'évaluation de l'absence d'interférence de l'alimentation avec l'absorption du médicament.
- L'absence d'interaction médicamenteuse d'ordre cinétique.
- L'influence du rythme circadien, de la maladie ou de l'âge du patient.
- La linéarité du système avec des doses couvrant les posologies utilisées en thérapeutique.

Produit commercialisé

Un médicament, qu'il soit innovant ou générique, peut subir après sa commercialisation, des changements de nature à justifier la démonstration du maintien des caractéristiques de qualité et de performance, afin de garantir la reproductibilité de la qualité, durant toute la période de commercialisation.

Spécification des limites des tests de dissolution in-vitro

Une autre application intéressante est la spécification des limites de dissolution in-vitro. Les bornes inférieures et supérieures sont spécifiées de telle sorte que les lots de production les plus extrêmes, soient bioéquivalents. Cette approche implique que le test in-vitro permette de détecter des différences significatives des cinétiques d'absorption in-vivo. Toute modification de libération du principe actif in-vitro peut alors être mise en parallèle avec une variation de l'absorption in-vivo. Des lots, correspondants aux limites, peuvent être spécialement fabriqués. Après vérification de la bioéquivalence, la méthode in-vitro ainsi validée, assure l'équivalence « lot à lot » évitant des tests multiples in-vivo [30]

exemptions

On peut éviter des études de bioéquivalence pour les produits qui répondent à l'un des critères suivants [31-33]:

- Lorsque son dossier est une simple duplication du dossier d'AMM de la spécialité de référence, et que l'établissement pharmaceutique de fabrication, les procédés de fabrication et l'origine du principe actif sont les mêmes que ceux de la spécialité de référence.
- Lorsque la biodisponibilité de la future spécialité compte tenu de sa forme pharmaceutique et de son

mode d'administration n'est pas susceptible de différer de celle de la spécialité de référence (IV, application topique, voie orale sans résorption tel que antiparasitaire ou pansement gastrique).

- Lorsque la forme pharmaceutique ne diffère que par la teneur en principe actif sous réserve que certaines conditions soient toutes remplies :

La pharmacocinétique est linéaire.

La composition qualitative est identique.

Le rapport entre principe actif et excipients et pour les faibles dosages, le ratio entre les excipients est semblable.

Les deux médicaments sont générés par le même fabricant sur un seul site de production.

Une étude de biodisponibilité ou de bioéquivalence a été entreprise sur le produit de référence.

Un test de dissolution in vitro, réalisé dans les conditions identiques, montre les résultats semblables pour les deux formes.

Lorsque les conditions de fabrication ou la composition de la spécialité ont été légèrement modifiées dans des proportions telles que la biodisponibilité de la nouvelle forme ne se trouve pas altérée. La biodisponibilité du produit original est connue et les vitesses de dissolution in vitro sont équivalentes.

Lorsque la forme pharmaceutique est une solution orale constituée du même principe actif, à la même concentration, sous une forme identique (sirop, élixir) sans excipient susceptible de modifier la vidange gastrique ou l'absorption.

Lorsqu'une corrélation acceptable entre les vitesses de dissolution in vivo et in vitro a été mise en évidence et le profil de dissolution in vitro de la nouvelle forme se superpose à celui du produit déjà approuvé. Les tests in-vitro vérifient que le principe actif d'un générique sera délivré dans l'organisme de la même manière qu'il l'est à partir de la forme pharmaceutique de la spécialité de référence. Une différence significative relevée à ce niveau est synonyme de modification de la cinétique d'absorption par rapport à la substance de référence et peut éventuellement conduire à l'étude de bioéquivalence. Cependant selon certains auteurs [31], même s'il existe une bonne corrélation entre les tests in vitro et les mesures effectuées chez l'homme, les premiers ne peuvent que dans des cas particuliers remplacer les seconds. En effet si une forme pharmaceutique accomplit avec succès les épreuves de dissolution il n'est pas

pour autant garanti que le principe actif sera bien résorbé.

Ces dernières années ; les réglementations ont beaucoup évolué en matière de corrélation in vitro/in vivo. En effet, l'introduction de la classification biopharmaceutique des médicaments dans le guide de la FDA [32] est une étape majeure pour établir la corrélation in vitro et in vivo. Cette classification des propriétés biopharmaceutiques des médicaments est basée sur l'importance de leur absorption (perméabilité) et de leur dissolution (solubilité). Plusieurs facteurs doivent être considérés.

Tableau II : Corrélation in-vitro/in-vivo selon la classification biopharmaceutique des médicaments.

Classe	Solubilité	Perméabilité intestinale	Corrélation CIVIV
I	Haute	Haute	CIVIV si la vitesse de dissolution est plus faible que le vitesse de vidange gastrique.
II	Faible	Haute	CIVIV si la vitesse de dissolution in-vitro est identique à la vitesse de dissolution in-vivo.
III	Haute	Faible	Pas de corrélation
IV	Faible	Faible	Pas de corrélation

Solubilité haute : une dose importante se dissout dans moins de 250 ml d'eau dans un rang de pH variant entre 1 et 8. Haute perméabilité : la quantité absorbée est supérieure à 80%.

Une extension de la classification biopharmaceutique avec considération de la variabilité pharmacocinétique (haute/faible variabilité) après absorption, de la variabilité pharmacodynamique (haute/faible variabilité) et de la fenêtre thérapeutique (large/étroite) a été faite par l'OMS. La consultation de la classification biopharmaceutique établie par l'OMS permet de classer chacun des principes actifs selon les recommandations indiquées sur les tableaux. Selon l'OMS, 67% des principes actifs ont une grande solubilité et la bioéquivalence par dissolution in vitro est applicable à la majorité des médicaments essentiels décrits à l'OMS [33].

8- Paramètres pharmacocinétiques de biodisponibilité

Les paramètres de biodisponibilité tels que la concentration au pic (C_{max}), le temps correspondant à ce pic (T_{max}) et l'aire sous la courbe totale (AUC_{tot}) sont obtenus directement à partir de la représentation graphique des concentrations plasmatiques en fonction du temps.

Par définition ces mesures sont indirectes puisqu'elles ne sont pas des mesures pures de la vitesse d'absorption [34]. De ce fait, elles n'ont pas d'unité de vitesse et contiennent un minimum d'information quant au processus d'absorption lui-même. Cependant, ce sont ces mesures indirectes qui sont recommandés par la FDA et la PHRMA [14, 35, 36]

8-1- Paramètre relatif à la quantité absorbé : AUC_{tot}

L'AUC est reconnue comme le paramètre de choix pour l'évaluation de la quantité absorbée. C'est un paramètre robuste, mais il dépend de la quantité absorbée et de la clairance. Les clairances sont supposées constantes entre les deux périodes de l'essai. En effet, les phénomènes d'élimination sont indépendants de la formulation administrée (encore faut-il que la cinétique soit linéaire). D'autre part, l'étude est standardisée de manière à garantir des conditions reproductibles.

La biodisponibilité F des formes test (t) et référence (r) pour des doses identiques est exprimée par la formule suivante :

$$F = \frac{F_t}{F_r} = \frac{AUC_t}{AUC_r} \times \frac{Cl_r}{Cl_t} = \frac{AUC_t}{AUC_r}$$

Deux types d'AUC peuvent être calculés : AUC_{tot} et AUC_{0n}. Des difficultés pour estimer l'AUC_{tot} de manière sûre peuvent arriver dans l'extrapolation depuis le dernier point quantifiable jusqu'à l'infini. Bois FY et al [37] ont démontré que pour accéder à la bioéquivalence en terme de quantité absorbée, la meilleure mesure d'aire sous la courbe était l'AUC jusqu'à la dernière concentration mesurable, sans extrapolation à l'infini.

Marzo et al [38] considèrent AUC_{0n} comme la meilleure procédure en terme de bioéquivalence entre deux formulations à libération prolongées, ou de médicaments avec mauvaise absorption ou à demi-vie très longue ou quand l'étude contient des sujets métaboliseurs lents, ou quand il existe des problèmes de sensibilité dans la méthode de dosage analytique.

8-2- Paramètres relatifs à la vitesse d'absorption

L'évaluation de la vitesse d'absorption s'avère nettement plus délicate et fait l'objet de nombreuses réflexions significatives d'une large controverse. Il existe en effet, de nombreux paramètres susceptibles de fournir indirectement une information sur cette composante d'absorption.

Aucun n'apparaît réellement satisfaisant. Le choix est alors guidé par le type d'administration et surtout le mode de libération des formulations étudiées.

8-2-1Tmax

Le temps qui correspond au pic de concentration plasmatique, Tmax, correspond au temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale du produit après l'administration. Au Tmax, l'absorption est maximale et la vitesse d'absorption est exactement égale à la vitesse de distribution et/ou d'élimination du produit. L'absorption va continuer même après que le Tmax soit atteint mais à une vitesse plus lente. La valeur du Tmax va devenir plus petite lorsque la vitesse d'absorption du produit va devenir plus rapide [39]. Le Tmax peut être un bon indicateur de la vitesse d'absorption parce qu'il dépend uniquement de la vitesse et pas de la quantité absorbée. Mais le Tmax est également influencée par la phase de disposition (distribution et élimination) [39]. Cependant, ce paramètre dépend énormément de la qualité du schéma de prélèvement. C'est une valeur observée qui affiche, par nature, une variabilité importante. De plus, le Tmax est une variable discrète et statistiquement analysée à l'aide d'une méthode non paramétrique et les intervalles de confiance de ce paramètre sont généralement trop étendus pour être utiles dans les tests de bioéquivalence. La puissance statistique du Tmax était généralement très faible du fait que le Tmax est une variable discrète et qu'il est très difficile de mettre en évidence une différence au niveau du Tmax entre différents produits et ce spécialement lorsque les produits présentent de faibles valeurs de Tmax. Mais le manque de clarification en matière de vitesse d'absorption dans les études de bioéquivalence rend judicieux l'utilisation de Tmax. Lorsque l'échantillonnage sanguin est régulier entre les temps zéro et trois Tmax, dans ces conditions le Tmax est une bonne évaluation de la vitesse d'absorption pour des études de bioéquivalence [26, 39, 40].

8-2-2Cmax

La concentration au pic Cmax représente la concentration plasmatique maximale du produit obtenue après administration. La Cmax peut donner également des indications éventuelles sur la réponse thérapeutique et les niveaux de toxicité du produit. La Cmax est toujours plus petite après administration extravasculaire qu'après

administration par voie intraveineuse de la dose [40].

8-2-3- Autres paramètres

D'autres paramètres sont également décrits pour évaluer la vitesse d'absorption du médicament. On cite en particulier le rapport Cmax/AUCtot qui est couramment utilisé (41).

En conclusion, pour certains autres auteurs, aucun des paramètres pharmacocinétiques suscités décrivant le processus d'absorption n'est approprié pour la comparaison de deux spécialités en tant que garant d'une part de la qualité pharmaceutique et d'autre part de l'efficacité et de la tolérance clinique. De nouvelles orientations suggèrent l'intérêt de l'AUC en tant que caractéristique de l'exposition totale au principe actif et la forme de la courbe des concentrations pour les produits à effet rapide (42-46).

REFERENCES :

1. Mindel JS. Bioavailability and generic prescribing. *Surv Ophthalmol* 1976; 21(3): 262-275.
2. Wood JH, Flora KP, Duma RJ. Tetracycline. Another example of generic bioequivalence. *JAMA* 1978; 239(18): 1874-1876.
3. Antal EJ, Jaffe JM, Poust RI, Colaizzi JL. Bioequivalency of doxycycline products. *J Pharm Sci* 1975; 64(12): 2015-2018.
4. Meyer MC, Dann RE, Whyatt PL, Slywka GW. The bioavailability of sixteen tetracycline products. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1974; 2(4): 287-297.
5. Adams WP, Hasegawa J, Johnson RN, Haring RC. Conjugated estrogens bioequivalence: comparison of four products in postmenopausal women. *J Pharm Sci* 1979; 68(8): 986-991.
6. Borst SI, Lockwood CH. Plasma level studies on different brands of sodium diphenylhydantoin (DPH) and primidone. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1975; 12(3): 309-314.
7. Bansinath M, Ghosh SS, Shukla VK, Chopra KS, Mathur VS. Assessment of bio(in)equivalence of deriphyllindigoxin in human volunteers. II. Evaluation of rabbits as qualitative animal model. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1986; 8(5): 303-307.
8. Rietbrock N, Vohringer HF, Kuhlmann J, Maertin K. Isomerisation and bioavailability of beta- and alpha-acetyldigoxin. *Klin Wochenschr* 1977; 55(13): 641-646.
9. Rietbrock N. Therapeutic equivalence and inequivalence of chemically identical substances using cardiac glycosides for an example. *Arzneimittelforschung* 1976; 26(1A): 135-146.
10. Meyer MC, Straughn AB, Lieberman P, Jacob J. Serious bioavailability problems with a generic prolonged-release quinidine gluconate product. *J Clin Pharmacol* 1982; 22(2-3): 131-134.

11. Colaizzi JL, Lowenthal DT. Critical therapeutic categories : a contrindication to generic substitution. *Clin Ther* 1986; 8(4): 370-379.
12. Chen ML, Shah V, Patnaik R, Adams W, Hussain A, Conner D, Mehta M, Malinowski H, Lazor J, Huang SM, Hare D, Lesko L, Sporn D, Williams R. Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview. *Pharm Res*. 2001 Dec;18(12):1645-1650.
13. Ahr G, Voith B, Kuhlmann J. Guidance related to bioavailability and bioequivalence : European industry perspective. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2000; 25 (1) : 25-27
14. Blume HH, Mcgilveray IJ, Midha KK. BIO-international 94, Conférence on Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic Studies Pre-conference satellite on in vivo/in vitro correlation. *Eur J Pharm Sci* 1995; 3 : 113-124.
15. Blume HH, Midha KK. Bio-International 92, conference on bioavailability, bioequivalence, and pharmacokinetic studies. *J Pharm Sci* 1993; 82(11): 1186-1189.
16. Devissaguet JP. biodisponibilité et bioéquivalence. *Actualités pharmaceutiques* 2000; 388 : 13-18.
17. Houin G. Analyse des essais de bioequivalence : de l'analytique aux essais statistiques. *Thérapie* 1993; 48 : 289-295.
18. Morais JA, Lobato Mdo R. The new European Medicines Agency guideline on the investigation of bioequivalence. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010; 106:221-225.
19. Kimanami E, Stipinski D, Curtis G, Stiles M, Heessels P, Logan S, Nelson K. A contract research organization's response to the new FDA guidances for bioequivalence / bioavailability studies for orally administered drug products. *J Clin Pharmacol* 2000; 40 : 1102-1108.
20. Steijnijans VW, Neuhäuser M, Bretz F. Equivalence concepts in clinical trials. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2000; 25 (1) : 38-40.
21. CRF- Code of Federal Regulations. Title 21, volume 5, 1April 2009. FOOD and Drugs Chapter I- Food and Drug Administration Department of Health and Human Services Subchapter D- Drugs for Human Use - Part 320 Bioavailability and Bioequivalence requirements.
22. Drugs@FDA Glossary of Terms.
23. Midha KK, McKay G. Bioequivalence; its history, practice, and future. *AAPS J*. 2009;11(4):664-670.
24. Kaus LC, Gillespie WR, Hussain AS, Amidon GL. The effect of in vivo dissolution, gastric emptying rate, and intestinal transit time on the peak concentration and area-under-the-curve of drugs with different gastrointestinal permeabilities. *Pharm. Res* 1999; 16 (2): 272-280.
25. Venkata RS. Regulatory perspectives on in vitro (dissolution) / in vivo (bioavailability) correlations. *J Control Rel* 2001; 72 : 127-132.
26. Schall R, Luus HG. Comparison of absorption rates in bioequivalence studies of immediate release drug formulations. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992; 30(5): 153-159.
27. Spino M, Tsang YC, Pop R. Dissolution and in vivo evidence of differences in reference products: impact on development of generic drugs. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2000; 25 (1): 18-24.
28. Welling PG, Huang H, Koch PA, Craig WA, Madsen PO. Bioavailability of ampicillin and amoxicillin in fasted and nonfasted subjects. *J Pharm sci* 1976; 66:549-552.
29. Vallée JP. Génériques et droit de substitution. *La Presse Médicale* 1999; 28(10) : 535-8.
30. Pabst G. Revaluation of the in vitro specification limits after an in vitro-in vivo correlation. *Arzneimittelforschung* 1998; 48(5A): 584-8.
31. Amidon GL. Dissolution studies as surrogate for bioequivalence. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2000; 25 (1) : 65.
32. Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res*. 12(3):413-420, 1995.
33. Jennifer B.WORLD HEALTH ORGANIZATION. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the WHO model list of essential medicines. Immediate release, solid oral dosage forms. Working document QAS/04.109/Rev.1.octobre 2005.
34. Marzo A, Ceppi Monti N. Acceptable and unacceptable procedures in bioavailability and bioequivalence trials. *Pharmacol Res* 1998; 38(5): 401-414.
35. Barrett JS, Batra V, Chow A, Cook J, Gould AL, Heller AH et al. Update PhRMA perspective on population and individual bioequivalence. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 571-572.
37. Steijnijans VW, Sauter R, Jonkman JH, Schulz HU, Stricker H, Blume H. Bioequivalence studies : single vs multiple dose. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27(5): 261-266.
38. Bois FY, Tozer TN, Hauck WW, Chen ML, Patnaik R, Williams RL. Bioequivalence : performance of several measures of extent of absorption. *Pharm Res* 1994; 11(5): 715-722.
39. Marzo A, Monti NC, Vuksic D. Experimental, extrapolated and truncated areas under the concentration-time curve in bioequivalence trials. *Eur J Clin. Pharmacol* 1999; 55 : 627-631.
40. Lacey LF, Keene ON, Duquesoy C, Bye A. Evaluation of different indirect measures of rate of drug absorption in comparative pharmacokinetic studies. *J Pharm Sci* 1994; 83(2): 212-215.
41. Bois FY, Tozer TN, Hauck WW, Chen ML, Patnaik R, Williams RL. Bioequivalence: performance of several measures of rate of absorption. *Pharm Res* 1994; 11(7): 966-974.
42. Endrenyi L, Fritsch S, Yan W. Cmax/AUC is a clearer measure than Cmax for absorption rates in investigations of bioequivalence. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991; 29(10):394-399
43. Chen ML, Lesko L, Williams RL. Measures of exposure versus measures of rate and extent of absorption. *Clin Pharmacokinetic* 2001; 40(8): 565-572.
44. Endrenyi L, Csizmadia F, Tothfalusi L, Chen ML. Metrics comparing simulated early concentration profiles for the determination of bioequivalence. *Pharm Res* 1998; 15(8):1292-1299
45. Marston SA, Polli JE. Evaluation of a direct curve comparison metrics applied to pharmacokinetic profiles and relative bioavailability and bioequivalence. *Pharm Res* 1997; 14(10):1363-1369
46. Mauger DT, Chinchilli VM. An alternative index for assessing profile similarity in bioequivalence trials. *Stat Med* 2000; 19(20):2855-2866
47. Polli JE, McLean AM. Novel direct curve comparison metrics for bioequivalence. *Pharm Res* 2001; 18(6):734-741

LE RETARD DE CROISSANCE INTRA UTERIN : DEFINITION, EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE : PARTICULARITES DU GOUVERNORAT DE SFAX

JEDIDI JIHEN¹, YAICH SOUROUR¹, FEKI HABIB¹, KASSIS MONDHER¹,
GUERMAZI MOHAMED², GARGOURI ABDELLATIF³, DAMAK JAMEL¹

¹ Service de médecine communautaire et d'épidémiologie CHU Hedi Chaker Sfax, université de Sfax, Tunisie.

² Service de Gynécologie et obstétrique CHU Hedi Chaker Sfax, université de Sfax, Tunisie.

³ Service de néonatalogie CHU Hedi Chaker Sfax, université de Sfax, Tunisie.

Résumé

Le retard de croissance intra utérin est défini pour les nouveau-nés dont le poids à la naissance se situe au dessous de la limite inférieure de la normale pour l'âge gestationnel (10^{ème} percentile des courbes de référence). En l'absence de courbes locales, les courbes de références de Lubchenko sont utilisées dans les maternités de Sfax. D'autre part, L'OMS définit le RCIU pour un poids de naissance inférieur à 2500 g quel que soit le terme. Le but de ce travail est de déterminer les taux de RCIU dans le gouvernorat de Sfax selon les deux définitions possibles, discuter les limites de chacune des définitions et d'étudier les facteurs étiologiques associés au RCIU. Il s'agit d'une étude analytique exhaustive portant sur tous les accouchements aux hôpitaux de Sfax entre Janvier et Mars 2006. Nous avons inclus les grossesses uniques avec un âge gestationnel de plus de 28 semaines d'aménorrhées. Pour la définition du RCIU, nous avons en premier lieu adopté la limite de poids de 2500 gr (chez les nouveaux nés à terme). Par la suite, nous avons converti les poids de naissance (quelque soit l'âge gestationnel) en percentiles en se référant aux courbes de Lubchenco. Pour vérifier l'adéquation de ces courbes de référence à la population de Sfax, nous avons comparé le taux de retard de croissance trouvé au pourcentage théorique de 10%. De même, nous avons comparé la valeur du 10^{ème} percentile des poids de naissances enregistrés avec la valeur théorique retenue par l'OMS (2500gr) à l'aide du test de comparaison d'une moyenne théorique à une moyenne observée. Le seuil de significativité a été fixé à 5%.

A l'analyse des poids de naissance selon les courbes de Lubchenco et compte tenu de l'âge gestationnel à l'accouchement, nous avons trouvé 206 cas de poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile, soit un taux de 10,8% . La comparaison de ce taux à la valeur théorique de 10% n'a pas été statistiquement significative ($t= 0,06$, $p : ns$). Parmi les nouveaux nés à terme (1795 cas), la proportion de ceux ayant un poids inférieur à 2500 gr a été de 6,1%. Pour ceux-ci, le 10^{ème} percentile a été de 2670g, significativement différente de 2500 g ($p<0,001$). L'analyse multi variée des facteurs de risque de retard de croissance intra utérin nous a permis de retenir les antécédents de retard de croissance intra utérin (OR=2,47, IC(1,22 ; 4,9), $p=0,011$) et la survenue d'une hypertension artérielle pendant la grossesse (OR=5, IC (3,2 ; 7,8), $p<0,001$) comme facteurs de risque et le niveau socio-économique élevé (OR= 0,21 ; IC (0,08;0,5) ; $p=0,002$) et la pauci parité (OR=0,43, IC (0,23 ; 0,79), $p=0,006$) comme facteurs protecteurs.

En conclusion, L'OMS adopte pour la définition de retard de croissance intra utérin une limite de 2500 gr quelque soit le terme. Cette définition, bien que simple, reste imprécise et inappropriée à notre population. Par contre, l'utilisation des courbes de référence de Lubchenko peut être acceptée jusqu'à la conception de courbes nationales ou locales.

Mots clés : retard de croissance intra utérin, définition, facteurs de risque

Summary

The low birth weight is defined for the new-born babies whose weight at the birth is at the lower part of the lower limit of the normal for the age gestationnel (10^{2nd} percentile of the curves of reference). In the absence of local curves, the curves of references of Lubchenko are used in maternities of Sfax. In addition, WHO defines the low birth weight lower than 2500 G whatever the term. The goal of this work was to determine the rates of low birth weight in the gouvernorat of Sfax according to two possible definitions', to discuss the limits of each definition and to study the etiologic factors associated with the RCIU.

It was about an analytical and exhaustive study of observation carried on all births between Janaury and Marh 2006 in hospitals of Sfax. The files with data of weight or missing gestationnel age were excluded. We included the single pregnancies with a gestationnel age of more than 28 weeks of amenorrhoeas. For the definition of the low birth weight, we initially adopted the weight limit of 2500 gr. Thereafter, we converted the weights of birth (some is the age gestationnel) into percentiles while referring to the curves of Lubchenco.

To check the adequacy of the curves of reference of Lubchenko to the population of Sfax, we compared the rate of delay of growth found with the theoretical percentage of 10%, In the same way, we compared the value of the 10 percentile of the weights of births recorded with the theoretical value retained by WHO (2500gr) using the test of comparison of a theoretical average with an observed average.

With the analysis of the weights of birth according to curves' of Lubchenco, we found 206 cases of weight of birth lower than the 10^{2nd} percentile, that is to say a rate of 10,8

The comparison of this rate to the theoretical value of 10% was not statistically significant (T = 0,06, p: NS).

Among the new born ones in the long term (1795 case), the proportion of those having a weight lower than 2500 gr. was 6,1. For those, the 10th percentile was of 2670g, significantly different from 2500 gr (p<0,001).

The multi varied analysis of risk factors of delay of low birth weight enabled us to retain the antecedents of delay of growth will intra uterine (OR=2,47, IC(1,22; 4,9), p=0,011) and occurred of an arterial hypertension during pregnancy (OR=5, IC (3,2; 7,8), p<0,001) like factors of risk and the high socio-economic level (OR = 0,21; IC (0,08;0,5); p=0,002) and the pauci parity (OR=0,43, IC (0,23; 0,79), p=0,006) like protective factors.

Key words : low birth weight, definition, etiologic factors

INTRODUCTION

Le poids fœtal est un marqueur du bien être fœtal, l'altération de la dynamique de la croissance fœtale définit le retard de croissance intra utérin (RCIU) et se manifeste par une cassure de la courbe de croissance. Le poids de naissance permet non seulement d'estimer - a posteriori - la croissance harmonieuse in utero, mais il pourrait être également un marqueur déterminant de risque de maladie à l'âge adulte. Afin d'apprécier correctement la taille et surtout le poids de naissance, il importe donc d'avoir des courbes de références adaptées. Les courbes de référence adoptées à la naissance sont des courbes transversales, établies à partir de fœtus nés à des âges gestationnels variables [1]. En l'absence de courbes locales, les courbes de références de Lubchenko sont utilisées dans les maternités de Sfax. On définit le RCIU pour les nouveau-nés dont le poids à la naissance se situe au dessous de la limite inférieure de la normale pour l'âge gestationnel.

En pratique, la limite inférieure de la normale est le 10ème percentile des courbes de références [2]. Toutefois, il existe des différences importantes entre les courbes de référence, non seulement d'un pays à l'autre (jusqu'à 640 g de différence entre les 10ème centiles selon les pays), mais aussi au sein d'un même pays : jusqu'à 447 g entre les 10ème centiles de trois courbes françaises (Bréart, Leroy et Mamelles)[1]

D'autre part, L'OMS définit le RCIU pour un poids de naissance inférieur à 2500 g quel que soit le terme [3].

Nous avons réalisé cette étude dans le but de déterminer les taux de RCIU dans le gouvernorat de Sfax selon les deux définitions possibles, discuter les limites de chacune des définitions et d'étudier les facteurs étiologiques associés au RCIU.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude analytique exhaustive portant sur tous les accouchements aux hôpitaux de Sfax entre Janvier et Mars 2006 dans le service de gynécologie et obstétrique de Sfax (niveau 3) et dans les trois hôpitaux régionaux de Sfax (niveau 2). Les dossiers avec des données de poids ou d'âge gestationnel manquantes ont été exclus.

Nous avons inclus les grossesses uniques avec un âge gestationnel de plus de 28 semaines d'aménorrhées. Les données ont été recrutées à partir du dossier médico - obstétrical. Les poids de

naissance, les périmètres crâniens et les tailles des nouveaux nés ont été pris par les sages femmes lors des premiers soins après la naissance.

L'activité maternelle a été estimée selon la profession de la mère.

Le niveau socio économique a été estimé selon la profession de la mère et du père.

Nous avons considéré que la grossesse a été bien suivie si le nombre de consultations prénatales était supérieur ou égale à 4.

Pour la définition du RCIU, nous avons en premier lieu adopté la limite de poids de 2500 gr (chez les nouveaux nés à terme). Par la suite, nous avons convertis les poids de naissance (quelque soit l'âge gestationnel) en percentiles en se référant aux courbes de Lubchenko, et nous avons considéré comme RCIU tout poids de naissance inférieur au 10ème percentile.

En statistique, le 10ème centile d'une série de mesures est la valeur par rapport à laquelle 10% des mesures sont inférieures et 90% sont supérieures, ainsi si les courbes de référence sont adaptées à notre population, cela suppose que la proportion de poids inférieurs au 10ème centile ne soit pas significativement différente de 10%, nous avons vérifié ceci grâce à la comparaison faite par le test de comparaison d'un pourcentage observé à un pourcentage théorique).

De même, nous avons comparé la valeur du 10ème percentile des poids de naissances enregistrés dans notre échantillon avec la valeur théorique retenue par l'OMS (2500gr) à l'aide du test de comparaison d'une moyenne théorique à une moyenne observée).

La saisie et l'analyse des données a été faite par le logiciel EPI INFO 6.

Concernant les facteurs de risque, l'analyse univariée a été faite par le test de chi 2, et l'analyse multi variée a été faite par le test de régression logistique binaire. Le seuil de significativité a été fixé à 5%.

RESULTATS

Nous avons mené notre étude sur une série de 1905 naissances.

L'âge des parturientes a été compris entre 15 et 47 ans avec une médiane de 30 ans.

La parité et la gestité médianes ont été de 2, avec 28% de primipares, 34,4% de 2^{ème} pare et 22% de 3^{ème} pare. Les grossesses ont été bien suivies dans 43,3% et non suivies dans 1,5% des cas. Les caractéristiques des parturientes ont été résumées dans le tableau I

Tableau 1 : Caractéristiques des parturientes

		Nombre	Pourcentage (%)
Origine géographique	Sfax ville	1152	60,5
	Mahrès	116	6,1
	Bir Ali	108	5,7
	Agareb	74	3,9
	Djebeniana	156	8,2
	Henchâ	142	7,5
	Kerkennah	48	2,5
	Menzel chaker	76	4
	Skhira	33	1,7
Niveau socio économique	faible	909	47,7
	moyen	838	44
	élevé	158	8,3
Profession de la femme	femme au foyer	1611	84,6
	élève étudiante	15	0,8
	ouvrière	91	4,8
	cadre moyen	181	9,5
	cadre supérieur	7	0,36
Antécédents médicaux	diabète	10	0,5
	HTA	8	0,4
	Cardiopathie	12	0,6
	Asthme	16	0,8
	Anémie	17	0,9
	Autres	57	3
Antécédents chirurgicaux	Césarienne	301	15,8
	Pathologie gynécologique	27	1,4
	Stérilité	149	7,8
	Autres	33	1,73
	Antécédents obstétricaux	ATCD de RCIU	130
	ATCD de TG	44	2,3
	ATCD de FCSR	17	0,9

Les données concernant le tabagisme actif ou passif et aux autres toxiques n'ont été mentionnées dans aucun dossier.

La survenue d'une pathologie au cours de la grossesse a été notée dans 15,53% des cas (N=296), dont 5% de toxémie gravidique, 2,3% de HTA gravidique, 2,3% de diabète gestationnel, 2,2% d'infections urinaires et 2,1% de menace d'avortement.

La prise de médicaments au cours de la grossesse a été notée chez 7,4% des cas, et la prise d'anti agrégants plaquettaires a été notée chez 54 parturientes (2,8%).

A l'accouchement, l'âge gestationnel moyen a été de 39 semaines d'aménorrhée avec une médiane de 39 semaines d'aménorrhée, 2 jours. L'accouchement prématuré a été noté dans 17,9% des cas.

Le taux d'accouchement par césarienne a été de 28,3% (540 cas), les extractions instrumentales ont été notées dans 3,8% des cas.

Concernant les nouveaux nés, le sexe ratio a été de 1,005. Un score d'apgar inférieur à 7 a été noté dans 1,6% des cas.

La mort fœtale in utero a été notée pour 20 cas (1,12%), la mort per natale pour 4 cas (0,2%) et la naissance d'un nouveau né morphologiquement suspect de malformation pour 12 cas (0,6%).

Pour les mensurations des nouveaux nés à la naissance, le poids de naissance moyen a été de 3220gr avec une médiane de 3250gr et un écart type de 560 gr, avec un poids moyen plus élevé chez les nouveaux nés de sexe masculin (3299gr vs 3166gr, $p < 1\%$). La moyenne des périmètres crâniens a été de 34,14 cm avec une médiane de 34cm et un écart type de 1,55 cm et la moyenne des tailles a été de 50 cm avec un écart type de 2,39 cm.

Parmi les nouveaux nés à terme (1795 cas), la proportion de ceux ayant un poids inférieur à 2500 gr a été de 6,1%. Pour ceux-ci, le 10^{ème} percentile a été de 2670g et le 3^{ème} percentile de 2350gr. La comparaison de ce poids (2670 gr) avec la valeur théorique retenue par l'OMS (2500 gr) a été statistiquement significative ($p < 0,001$).

A l'analyse des poids de naissance selon les courbes de Lubchenco et compte tenu de l'âge gestationnel à l'accouchement, nous avons trouvé 206 cas de poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile, soit un taux de 10,8% .

La comparaison de ce taux à la valeur théorique de 10% n'a pas été statistiquement significative ($t = 0,06$, $p : ns$)

L'analyse des facteurs de risque liés à la femme et aux conditions de déroulement de la grossesse a été résumée dans le tableau II

Tableau II : Répartition du RCIU selon les délégations, le niveau socio- économique, le suivi, l'âge maternel, la profession de la mère, la parité et les antécédants

		% RCIU	p
	Sfax ville	8,6	
	Bir Ali	18,3	
	Agareb	16,2	
	Hench	15,5	
DELEGATIONS	Djebeniana	11,5	p<0,004
	Mahrès	14,7	
	Kerkennah	6,4	
	Menzel Chaker	15,8	
	Skhira	9,4	
NSE*	FAIBLE	13,2	0,03
	MOYEN	8,7	
	ELEVE	5,3	
SUIVI	<4 CONS	12,4	0,019
	≥ 4 CONS	8,8	
AGE maternel	15 - 24	10,8	0,19
	25 - 34	9,7	
	≥ 35	12,9	
PROFESSION MERE	FF**	10,8	0,54
	OUVRIERE	11,4	
	CADRE	8,1	
PARITE	PRIMIPARE	13,7	0,026
	PAUCIPARE	9,4	
	MULTIPARE	12,4	
ATCD MDC***	OUI	11,4	0,8
	NON	10,8	
ATCD RCIU****	OUI	16,9	0,001
	NON	8	
ATCD FCRS*****	OUI	11,1	0,5
	NON	10,8	
PATH GR*****	SANS PATH	10,5	0,006
	HTA/TG	18,2	
	A. PATH		
Prise médicamenteuse	Oui	16,3	0,001
	non	7,6	

*niveau socio économique **femme au foyer
 antécédents médicaux *antécédents de retard de croissance intra utérin *****antécédents de fausses couches spontanées à répétition *****Pathologies survenues au cours de la grossesse

L'analyse multi variée nous a permis de retenir les antécédents de RCIU (OR=2,47, IC(1,22 ; 4,9), p=0,011) et la survenue d'une hypertension artérielle pendant la grossesse (OR=5, IC (3,2 ; 7,8), p<0,001) comme facteurs de risque et le niveau socio-économique élevé (OR= 0,21 ; IC (0,08;0,5) ; p=0,002) et la pauci parité (OR=0,43, IC (0,23 ; 0,79), p=0,006) comme facteurs protecteurs.

DISCUSSION

Un nouveau-né ayant un retard de croissance intra-utérine est un nouveau-né dont le poids est insuffisant compte tenu de son âge gestationnel [4]. L'OMS retient la limite de 2500 gr quel que soit le terme, cette définition, simple mais imprécise, a été utilisée par plusieurs auteurs dans différents pays. Les taux enregistrés ont été très différents selon les pays (Tableau 3).

Tableau 3: Taux de RCIU enregistrés dans différents pays

	Espagne [5] 1998	Allemagne [6] 1990	Japan [7] 2000	Togo [8] 2000
Taux (%)	6,1	5,5	8,3	11,7

La différence enregistrée entre les différents pays du monde est expliquée par des disparités concernant l'ethnie, la race, le niveau socio économique, les habitudes alimentaires ... [6]. Ces disparités expliquent qu'on ne peut fixer une même limite de poids qui définit le RCIU pour des populations ayant des conditions géographiques, socio-économiques et ethniques différentes et avec une répartition différente des facteurs de risque de RCIU (taux de grossesses multiples, pathologies maternelles, prévalence de certaines pathologies dans certaines ethnies (toxémie dans la population noire des Antilles). [1]

Ainsi, nous avons trouvé dans notre population que le dixième percentile est de 2670 gr qui diffère significativement de 2500 gr (p<0,001).

D'autre part, L'équipe de Lubchenco publiait en 1963 des courbes de référence données semaine par semaine, à partir d'une cohorte de 7 000 enfants, nés vivants, entre la 28e semaine d'aménorrhée

(SA) et la 42e SA, avec, pour chaque semaine, les percentiles des poids de naissance [4]. À partir de ces courbes, on a établi une frontière qui délimite une croissance normale d'une croissance retardée, exprimée en centile du poids de naissance selon l'âge gestationnel et le sexe, le seuil du 10^e centile est généralement retenu pour le retard de croissance intra-utérine (Arbuckle et Sherman, 1989) [4]. Ces courbes ont été utilisées dans notre étude par défaut de courbes locales, la comparaison des taux trouvés à partir de ces courbes avec la valeur théorique de 10% n'a pas montré de différence significative. L'utilisation de ces courbes dans notre région peut donc être acceptée jusqu'à la conception de courbes nationales ou locales.

À l'échelle individuel, l'enfant présente un RCIU s'il ne peut réaliser son potentiel génétique de croissance, soit parce que des anomalies de la grossesse l'empêchent de réaliser ce potentiel, soit parce que des phénomènes génétiques ou extérieurs modifient ce potentiel. Dans notre étude, nous nous sommes intéressés aux seuls facteurs liés à la mère et son environnement.

Notre étude a montré que les taux de RCIU diffèrent selon les régions d'étude, plusieurs facteurs complexes interfèrent pour expliquer cette différence, Lishner et al ont trouvé que les femmes habitant les zones rurales ont un taux de RCIU plus bas que celles habitant les zones urbaines [9], cette constatation ne peut être confirmée par notre étude que si on procède à des corrélations avec les taux de pollution dans chaque région, ce qui dépasse le cadre de cette enquête.

Concernant le niveau socio économique, Djadou [8] a trouvé que le poids du fœtus était influencé significativement par la profession du père, celle-ci est également déterminante sur le poids maternel en fin de grossesse, indicateur de l'état nutritionnel de la mère pendant la grossesse. Cet état joue un rôle indiscutable dans la survenue d'un RCIU, mais difficile à préciser. En effet, il faut une carence nutritionnelle très importante et prolongée pour qu'elle retentisse sur le poids de l'enfant. Des études réalisées pendant les périodes de famine ont permis de montrer que même avec des régimes très pauvres en calories, le poids de naissance n'était réduit que d'environ 10 % et uniquement si la privation intervenait au cours du 3^e trimestre [4].

D'autre part, il est estimé que 40% du poids de naissance est influencé par des facteurs héréditaires et génétiques, Ounsted et Ounsted ont trouvé une association significative entre le poids de naissance du nouveau né et celui de sa mère et que le poids

de naissance de la mère influe plus que celui du père.

De même, la taille maternelle est corrélée avec le poids de l'enfant ($p < 0,05$) [6], Tietche a trouvé que Chez les mères d'hypotrophes, la moyenne des tailles était de $160,97 \pm 6,8$ cm contre $165,70 \pm 5,4$ cm dans le groupe témoin ($P < 0,05$).

Le poids et l'indice de masse corporelle maternels sont encore corrélés significativement avec le poids et la taille de l'enfant (8). Ainsi, les femmes de poids inférieur à 50 kg ou d'indice de masse corporelle inférieur à 20 kg/m^2 ont un risque statistiquement augmenté d'avoir un enfant avec un RCIU.

Concernant l'obésité de la mère, Reime [6], n'a pas prouvé d'augmentation significative du risque pour les femmes obèses. Djadou [8] a montré que les femmes de forte corpulence avec un indice de masse corporelle supérieure à 25 kg/m^2 ont un risque diminué d'avoir un enfant avec un RCIU (risque relatif = $0,38$ [0,21–0,67], $p < 0,01$).

Pour l'activité maternelle, nous n'avons pas trouvé d'association entre la profession de la mère et le taux de RCIU. De même, Djadou [8] et Reime, n'ont pas trouvé de liaison significative entre l'emploi de la mère pendant la grossesse et les données anthropométriques du nouveau-né à la naissance.

Le niveau scolaire maternel est l'un des facteurs qui influencent significativement la croissance fœtale [8], une étude réalisée au Cameroun a trouvé que 36,8% des mères d'hypotrophes n'avaient pas dépassé le niveau primaire contre 13,7 % dans le groupe témoin ($p < 0,05$) [10].

L'âge maternel est significativement corrélé à tous les paramètres anthropométriques de l'enfant hormis la taille de naissance [8]. Djadou a trouvé que les femmes âgées de plus de 18 ans ont un risque statistiquement diminué d'avoir un enfant avec un RCIU (RR= $0,35$, IC : [0,24–0,52]) et leurs enfants avaient en moyenne un index pondéral plus élevé [8]. Il a conclu que l'incidence du RCIU augmente pour les deux âges extrêmes de procréation (15 à 19 ans et plus que 35 ans). Ceci peut être expliqué par des facteurs biologiques et / ou socio-économiques [8]. Ces constatations n'ont pas été vérifiées dans notre étude.

Les antécédents médicaux tels que L'HTA chronique, les néphropathies chroniques, les désordres métaboliques... ont été reconnus dans la littérature comme des facteurs prédisposant au RCIU ($p < 0,001$) [6].

Finck et al ont trouvé que les néphropathies chroniques augmentent le risque de RCIU

(OR=5,3). Le régime anti diabétique, l'hypoglycémie et l'insulinothérapie, du fait de l'hyper insulïnisme iatrogène, sont à l'origine de l'élévation du taux de RCIU. De même, il a été démontré que les fluctuations des taux de glucose sont accompagnées d'une augmentation du risque de RCIU [5].

Les maladies cardiaques et respiratoires tel que les cardiopathies cyanogènes, l'asthme, les anémies maternelles sévères, les insuffisances respiratoires sévères et l'hypoxie chronique résultant d'une anémie maternelle chronique ou d'une résidence en altitude peuvent encore être corrélés à un RCIU [5], ainsi, les enfants nés à 3 000 m d'altitude pèsent en moyenne 250 g de moins que les enfants nés au niveau de la mer [4]. Une étude réalisée en Bretagne entre 2001 et 2003 a trouvé une différence significative entre les taux de RCIU enregistrés chez des femmes asthmatiques traitées par des corticoïdes inhalés et des broncho-dilatateurs et chez des femmes non asthmatiques (respectivement 43% et 27% , $p = 0,011$) [11].

La thrombophilie et les maladies auto immunes sont encore des facteurs de RCIU, le lupus érythémateux disséminé augmente la fréquence de RCIU d'environ 30 à 50 % [5]. Dans notre série, les femmes présentant des antécédents médicaux ont présenté un taux de RCIU plus important mais la différence n'a pas été statistiquement significative.

Des antécédents obstétricaux sont encore associés au RCIU ($p < 0,001$) [6], les malformations utérines sont corrélés à des taux élevés de RCIU et de prématurité [5], les antécédents de RCIU ou de mort foetale in utero sont des facteurs de risque connus de retard de croissance intra-utérin [12].

Ceci a été confirmé par notre étude puisque nous avons trouvé une différence significative entre les femmes qui présentent et celles qui ne présentent pas des antécédents de RCIU.

La primiparité a été reconnue comme un facteur de risque de RCIU ($p < 0,001$) [5] et de prématurité. Il est actuellement admis que le 2^{ème} et le 3^{ème} fœtus gagnent plus de poids que la première grossesse, mais à partir du 4^{ème} grossesse le risque de RCIU ré augmente [5]. Ceci a été confirmé dans notre étude ($p = 0,026$). Par ailleurs, la toxémie étant plus fréquemment associée à la primiparité pourrait être un biais de confusion.

Les antécédents de fausses couches spontanées à répétition avec 3 avortements spontanés successifs sont à l'origine de RCIU et possèdent un RR de 1,5 [5], Reime [6] a confirmé cette relation ($p < 0,001$). Mendelson et al ont trouvé que les

avortements induits ne sont pas associés à une augmentation du risque [5].

L'intervalle entre deux grossesses constitue un autre déterminant de la croissance fœtale, Reime[6] a trouvé que le court intervalle inter génésique est associé à des taux élevés de RCIU ($p < 0.01$) [5].

Le stress psycho social est aussi considéré comme un déterminant de RCIU ($p < 0.001$) (3), (OR= 1,4) [5].

Concernant le suivi inadéquat de la grossesse, Tietche a trouvé qu'un suivi de moins de 3 consultations prénatales était significativement associé au RCIU et ceci a été confirmé par Reime ($p < 0.001$) [6] et par notre étude ($p = 0,019$).

L'HTA gravidique et la prééclampsie, responsables d'une réduction du flux sanguin placentaire, sont corrélés significativement au RCIU, chez des patientes ayant fait une prééclampsie sévère au 2^e trimestre de leur grossesse, le risque d'avoir un enfant de poids inférieur au 10^e percentile à la grossesse suivante est de 23 % [12]. Tietche a trouvé que chez les mères d'hypotrophes, la survenue d'HTA ou de toxémie gravidique a été notée dans 34,2% contre 3,9% dans le groupe témoin ($P < 0,05$). Par ailleurs, il a été montré que la pré éclampsie est plus prédictive de RCIU que l'HTA surtout chez les femmes de race blanche [5]. De même, la baisse de la pression artérielle, obtenue médicalement chez des patientes, peut compromettre la croissance fœtale. Cet effet ne s'observe pas si le médicament est donné seulement en fin de grossesse. Ainsi, la tension artérielle ne doit pas être trop abaissée, car la perfusion placentaire pourrait être compromise ; von Dadelszen et al ont montré qu'une baisse de 10 mmHg est associée à une diminution de 145 g de poids de naissance [4].

Les infections urinaires ont été retenues par Tietche [10] comme facteurs de risque, il a trouvé un taux d'infections urinaires de 21,1 % chez les mères d'hypotrophes contre 3,9% chez le groupe témoin ($P < 0,05$).

D'autre part, plusieurs études associent le saignement pendant les premières semaines de grossesse avec un taux élevé de RCIU (RR=2.1) [5], Tietche a trouvé que les hémorragies de 1^{er} et du 2^{ème} trimestre ont été observés dans 5,3 % des grossesses donnant des bébés hypotrophes et dans 2% des cas dans le groupe des témoins [10].

Les facteurs toxiques sont aussi des facteurs essentiels déterminants du RCIU, elles seraient à l'origine d'environ 5 % des RCIU [4]. Les femmes exposées dans leur travail ou leur habitat aux organochlorés, au dioxyde de soufre et aux

formaldéhydes sont particulièrement menacées de RCIU [5].

La toxicité tabagique est un déterminant essentiel ($p < 0.001$) [6], les études ont montré que la femme fumeuse est exposée au risque de baisse du poids de naissance de son enfant de 500grammes si elle fume plus de un paquet par jour.

Pour les femmes non fumeuses, telles que la plupart de nos femmes, elles sont exposées au tabagisme passif et présentent une augmentation de 17 % pour le risque de petit poids de naissance et une diminution moyenne du poids de naissance d'environ 20 à 100 g, c'est-à-dire correspondant à la diminution moyenne de poids de naissance secondaire à l'exposition d'un tabagisme actif de 1 à 5 cigarettes par jour [13]. Par ailleurs, les effets dépendent de la dose et de la date : les effets sont en effet confinés à la seconde partie de la grossesse et particulièrement au 3^e trimestre. Ainsi, l'arrêt du tabac en première partie de grossesse supprime l'effet sur la croissance fœtale et le fait de commencer à fumer en seconde partie de grossesse réalise les effets attendus [4].

CONCLUSION

L'OMS adopte pour la définition de retard de croissance intra utérin une limite de 2500 gr quelque soit le terme. Cette définition, bien que simple, reste imprécise et inappropriée à notre population. Par contre, l'utilisation des courbes de référence de Lubchenko peut être acceptée jusqu'à la conception de courbes nationales ou locales.

REFERENCES

1-Y Coantec , F Kieffer , Y Masson , M Voyer et D. Valleur-Masson

Particularités du devenir neurologique de nouveau-nés prématurés de moins de 32 semaines, présentant un retard de croissance intra-utérin www.lesjta.com

2- Protocoles Franco- Moldaves, Urgences Pédiatriques Elaborés en 2000 AFPA Humanitaire, Université Moldave.

3- World Health Organization (WHO). Definitions and recommendations. International Statistical Classification of diseases. 10th revision. Geneva WHO 1990.

4- A. Fournié, S. Kessler

Hypotrophie, retard de croissance intra-utérin, souffrance fœtale chronique

EMC Gynécologie-Obstétrique August 2004 Volume 1, Issue 3, Pages 97-126

5 - Javier Valero de Bernabé^a, Trinidad Soriano^b, Romana Albaladejo^c, Margarita Juarranz^b, María Elisa Calle

Risk factors for low birth weight: a review European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 10 September 2004, Volume 116, Issue 1, Pages 3-15

6 -Birgit Reime

The role of mediating factors in the association between social deprivation and low birth weight in Germany April 2006 Volume 62, Issue 7, , Pages 1731-1744

7- Hidemi Takimoto

Increase in low-birth-weight infants in Japan and associated risk factors, 1980–2000 *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, August 2005, Volume 31 Issue 4 Page 314-322,

8 - K. Djadou^{a, b}, K. Sadzo-Hetsu^c, K. Tatagan-Agbi^d, K. Assimadi^d, K. Sodzi^e and A. Lapillonne

Paramètres anthropométriques, fréquence et facteurs de risque du retard de croissance intra-utérin chez le nouveau-né à terme dans la région du Nord-Togo *Archives de Pédiatrie* September 2005, Volume 12, Issue 9, Pages 1320-1326

9 - Marianne M. Hillemeier

Individual and Community Predictors of Preterm Birth and Low Birthweight Along the Rural-Urban Continuum in Central Pennsylvania *The Journal of Rural Health* Winter 2007, Volume 23 Issue 1 Page 42-48,

10 - F. TIETCHE

Facteurs étiologiques associés au retard de croissance intra utérin à Yaoundé (Cameroun) : étude préliminaire, *Médecine d'Afrique Noire* : 1998, 45 (6)

11 -Clark jm

Effect of maternal asthma on birthweight and neonatal outcome in a British inner-city population, *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007 Mar;21(2):154-162.

12-Véronique LEJEUNE

Épidémiologie de la pathologie vasculaire placentaire *Annales de Médecine Interne* Octobre 2003 Vol 154 - N° 5-6 – pages310-315.

13 – M Collet, C Beillard

Conséquences du tabagisme sur le développement fœtal et le risque de RCIU ou de MFIU *J gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* Avril2005 vol 34 pages 135-145.

MULTIVALVULAR INFECTIVE ENDOCARDITIS CLINICAL FEATURES, ECHOCARDIOGRAPHIC DATA AND OUTCOMES

L. ABID, B. JERBI, I. TRABELSI, A. ZNAZEN*, S. KRICHÈNE, D. ABID, M. AKROUT, S. MALLEK, F. TRIKI, M. HENTATI, A. HAMMAMI*, S. KAMMOUN.

Cardiology department, Hedi Chaker hospital, Sfax University -Tunisia

** Microbiological laboratory, Habib Bourguiba university Hospital, Sfax University -Tunisia*

Summary

Little information is available concerning patients with multivalvular endocarditis (MVE) that simultaneously affects at least two cardiac valves. Current understanding of MVE is primarily based on sporadic case reports 6-9 and rarely on systematic retrospective investigation.

Our aim was to investigate clinical and echocardiographic characteristics, microbiological profile, management and outcomes of multivalvular endocarditis in a Tunisian tertiary-care centre.

This retrospective study included 225 patients admitted between 2001 and 2005 for the management of infective endocarditis as determined by the Duke criteria. Subsequently, they were divided into two groups: Group 1: multivalvular endocarditis patients (29 patients), Group 2: monovalvular endocarditis patients (196 patients).

Group 1 patients were younger. Male sex was predominant in the two groups. Most of the patients of the two groups had underlying heart disease, essentially rheumatic heart disease. In group 1, there was more mitral insufficiency, more aortic insufficiency ($p=0.002$), but less aortic stenosis. Groups 2 patients had more mechanical valve prostheses ($p=0.004$). The majority of the patients of the two groups have fever. The dental procedures are the most frequent infectious side entry in the two groups. The most frequently involved germ was the staphylococcus in the case of multivalvular disease (46.7% vs 37.3%) and streptococcus in the case of monovalvular disease (26.7% vs 38.2%), but without a significant difference. The localization of vegetations in multi valvular IE were: mitro aortic in 25 cases, Based on the TTE and the TEE, there were more vegetations in group 1 ($p=0.048$). Vegetations sized between 10 and 15 mm were more frequent in the group 1 ($p=0.019$). Valvular perforations ($p=0.070$), valvular abscess formation ($p=0.414$), and acute pericardial effusion ($p=0.051$) were more frequent in group 1. During their hospital period, urgent surgical indication was more frequent in group 1 (62, 1% vs. 51, 3%; $p=0.279$), with more frequent hemodynamic indication (acute left heart failure) (72, 2% vs. 47%; $p=0.049$). Hospital mortality was higher in the group 1 (21, 4% vs. 17, 2%; $p=0.586$), but without a statistical significance.

Our data suggest that complications of multi-valvular endocarditis, and those of uni-valvular endocarditis are similar except for heart failure. Heart failure is statistically more common in multi-valvular endocarditis but without great influence on mortality.

Keywords : Multivalvular endocarditis, Univalvular endocarditis, Surgery, Staphylococcus

INTRODUCTION

Infective endocarditis (IE) involving multiple cardiac valves is uncommon. The majority of echocardiographically demonstrated endocarditis occurs in a single valve; the involvement of two valves occurs much less frequently, and triple- or quadruple- valve involvement is extremely rare [1–2]. Demonstration of multi-valvular involvement in patients with suspected IE is important. Mortality rate is more likely to be higher in patients with infection of two or more valves than a single valve and these patients might require early operations for the management of complications [3]. However, despite its clinical importance, it has not been studied as a separate clinical entity. In the absence of guidelines based on prospective randomised studies, the optimal therapeutic strategy is still being widely discussed. Thus, whereas some authors still believe in an exclusively medical approach to, a majority agrees to consider a combined medical and surgical approach to be the best attitude.

The aim of our study was to describe clinical, echocardiographic and microbiological characteristics of patients with multivalvular endocarditis and their short-term and long-term outcomes compared with single valve endocarditis.

METHODS

2.1. Patient population

The medical records of all adult patients with documented native valve IE were reviewed. The diagnosis of endocarditis was qualified as definite or possible according to the DUKE criteria [8]. Patients were admitted to the Hédi-Chaker University Hospital between January 2001 and December 2005. Of 225 patients who met the Duke criteria for IE, 29 patients had multi-valvular endocarditis. Subsequently, our population was divided into two groups: Group 1: multivalvular endocarditis patients (29 patients), Group 2: monovalvular endocarditis patients (196 patients) Of 29 cases of multi-valvular endocarditis reviewed, various parameters were collected for each patient, including the predisposing heart condition, initial clinical presentation, biological data, results of microbiological tests (we typically performed three to six sets of aerobic and anaerobic blood cultures. When blood cultures remained negative, specific analyses were performed including additional sets for blood cultures on

enriched media and serological tests for *Coxiella burnetii*, *Brucella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydiae* spp, fungi, *Aspergillus* and *Bartonella*), echocardiographic features, duration of antibiotic treatment, treatment strategies, time and type of surgery, as well as the short- and long-term evolution. These data were analyzed and compared with 196 uni-valvular endocarditis.

2.2. Definitions

Endocarditis was considered to be active if the patient had positive blood cultures, operative findings of acute inflammation, or positive cultures or Gram stain of excised tissue. Endocarditis was considered to be healed if the operation occurred more than 6 weeks after the initial diagnosis, a course of antibiotics was completed, blood cultures were negative at the time of the operation, and cultures and Gram stains of intraoperatively excised tissue were negative. Culture-negative endocarditis was defined by the absence of positive culture in patients presenting with clinical signs of endocarditis. The diagnosis was confirmed at operation by the presence of surgical findings of endocarditis (presence of vegetations, leaflet perforation, valvular or perivalvular tissue destruction...). All resected surgical specimens were cultured.

2.3. Treatment

For all patients in the medically treated group, antibiotic treatment was initiated at admission and continued intravenously for at least four weeks. The initial choice of antibiotics was directed by the clinical context and suspected causative organisms. All operated patients were initially treated with antibiotics. Indications for surgery included refractory heart failure related to valvular dysfunction, persistent bacteriemia or fungal infection despite intensive medical therapy, myocardial or perivalvular abscess, peripheral systemic emboli, large vegetations seen on echocardiography and perivalvular leak for PVE.

2.4. Statistical analysis

The statistical analysis was performed using the SPSS 15.0 statistical package. Continuous variables were presented as means \pm standard deviations (SD) and categorical variables as percentages. Continuous variables were compared with Student's *t* tests, and categorical variables

with the student's square test or Fisher's exact test, where expected values were <5 . A two-sided p value of 0.05 was established as the level of statistical significance for all tests.

RESULTS

- Clinical characteristics

Of 225 IE patients reviewed, 29 patients (13%) had multiple-valve involvement. The patients' age range was 1–73 years (mean age was 31.27 years). The sex ratio was 1.41. 25 cases of multi-valvular endocarditis involved mitro- aortic valves (Table I). Predisposing factors, which were found in various combinations in 24 out of 29 patients (82,7%), were rheumatic heart disease in 14 patients (50%), degenerative heart disease in one patient and congenital heart disease in 3 patients (10,7%). There was not a significant differentiation between the two groups regarding the underlying cardiopathy. Patients in Group I had more frequently native valves disease. The predisposing valvular diseases were aortic stenosis (2 patients; 7.4%), mitral regurgitation (8 patients; 27.6%), aortic insufficiency (10 patients; 35.7%), mechanical prosthesis (1 patient). Recent dental procedure was found in five patients (17.2%). None was addicted to intravenous drugs. A large proportion of the patients was in New York Heart Association functional classes III (18 patients (62%)).

Clinically, a new or changing murmur was detected in seven of the 14 patients (50%). Most patients (82.8%) had fever at admission. Systolic murmur was present in 22 patients (75.9%). Osler's nodes (3.4%), Janeway lesions (3.4%), or petechiae (3.4%) were not detected in the majority of our patients. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was elevated in all patients (100%) with a range of 22–140 mm/h.

Table I: Comparison of clinical characteristics in the two groups.

	Group 1 (n=29)	Group 2 (n= 196)	P
Mean Age (years)	31.27±17.64	42.17±17.69	0.002
Male sex n (%)	17 (58.6%)	112 (57.1%)	0.006
Rheumatic heart disease n (%)	14 (50%)	76 (38.8%)	0.187
Congenital heart disease n (%)	3 (10.3%)	27 (13.7%)	0.643
Degenerative valve disease	1 (3.4%)	19 (9.6%)	0.289
NYHA functional class			
II	4 (13.7%)	19(9.6%)	0.634
III	18 (62%)	78 (39%)	0,04
Aortic regurgitation n (%)	10 (35.7%)	26 (13.5%)	0.003
Aortic stenosis n (%)	9 (4.8%)	2 (7.4%)	0.525
Mitral regurgitation n (%)	8 (28.6%)	34 (17.3%)	0.126
Prosthetic valve n (%)	1 (3.6%)	54 (27.7%)	0.004

- Microbiology

While staphylococcus was the most common microorganism which occurred in 46.7% of multivalvular endocarditis patients versus 37.3% in case of single endocarditis, Streptococcus was more frequent in monovalvular disease (26.7% vs 38.2%), but without a significant difference. We had no methicillin-resistant strains among patients infected with Staphylococcus aureus.

The infective agents found in these 29 patients were Staphylococcus aureus in seven patients

followed by streptococci viridians (e.g. Streptococcus mutans, Streptococcus sanguis, and Streptococcus mitis) in five patients; acinetobacter baumannii in one patient and brucella in one case. Culture-negative endocarditis occurred in 15 patients (51.7%). In cases of prosthetic endocarditis, the frequent bacterial agent identified in the monovalvular group was staphylococcus aureus (10 patients; 40%). In the multivalvular group, Brucella endocarditis was the only case diagnosed.

- *Echocardiographic data*

All patients underwent transthoracic echocardiography (TTE), with addition of transesophageal echocardiography (TEE) in 22 patients (45,8%).

Definite vegetations were found in 19 patients (65.5%), and vegetations were found in 10 patients (34.5%). Vegetations are more frequently described in patients with multivalvular disease. They have greater dimensions, and they are more mobile. They are frequently associated with valvular mutilation and acute pericardial effusion.

The comparison of clinical, microbiological and echocardiographical characteristics between the two groups is summarized respectively in table I, table II and table III.

The in hospital complications (table IV) were more frequent in patients with multi-valvular IE compared with uni-valvular endocarditis but without a statistical difference. In hospital complications included acute renal failure, septic embolism, cerebral vascular accident, and congestive heart failure. No prosthesis desinsertion was diagnosed in our series. Among the complications, only congestive heart failure was statistically more common in the multivalvular versus the univalvular group (P=0.01). The early valve replacement surgery and mortality were not significantly different in both groups. Early surgery in patients with multivalvular IE, does not significantly decrease mortality (11, 8% vs. 36, 4%; p=0,164) (11, 8% vs. 22, 4%; p=0,275) (table V). Thirty percent of the patients (9 patients) were discharged after successful medical management alone and 55% (16 patients) underwent valve replacement. Mean follow-up was 29.52 months (range 3 to 147 months). Recurrences occurred in 10 among the 94 survivors, with a mean delay of 21, 7 months. Late surgery was needed in 22 patients (24% of the survivors), none of them in an urgent setting for recurrent endocarditis (table VI). The reasons for late surgery were severe aortic stenosis in six cases, mitral regurgitation in eight cases and aortic regurgitation in seven cases.

Table II: Comparison of microbiological characteristics in the two groups.

	Group 1 (n=29)	Group 2 (n= 196)	P
Staphylococcus Aureus n (%)	7 (46.7%)	38 (37.3%)	0.484
Streptococcus n (%)	4 (26.7%)	39 (38.2%)	0.386
Other germs n (%)	3 (10.3%)	27 (13.7%)	0.702
Culture negative endocarditis n (%)	15 (51.72%)	92 (48.4%)	0,611

Table III : Comparison of echocardiographical characteristics in the two groups.

TTE: Transthoracic echocardiography,
TEE: Transesophageal echocardiography

	Group 1 (29)	Group 2 (196)	P
Vegetations TTE n (%)	24 (82.7%)	127(75.1%)	0.048
Vegetations TEE n (%)	26 (89.6%)	128 (75.57%)	0.084
Vegetation size: 10-15 mm n (%)	13 (52%)	46 (28.6%)	0.019
Mobile vegetations n (%)	8(44.4%)	25 (25%)	0.091
Valvular perforation n (%)	4 (16%)	8 (5.3%)	0.07
Annular abscess n (%)	4 (22.2%)	15 (15%)	0.443
Pericarditis n (%)	1 (3, 6%)	3 (1, 8%)	0.465

Table IV: Complications of univalvular and multivalvular endocarditis.

	Group 1 (n=29)	Group 2 (n= 196)	P
In hospital death n (%)	6 (20, 6%)	32 (16, 3%)	0.567
Cardiogenic shock	7 (24, 1%)	27 (14, 5%)	0.049
Congestive heart failure n (%)	21 (72%)	79 (40%)	0,01
Acute renal failure	10 (31%)	54 (29%)	0,51
Septic embolism n (%)	1 (5.6%)	7 (7%)	1
Neurological complications	33 (17, 7%)	7 (24, 1%)	0.442
Early surgery n (%)	18 (62.1%)	49 (51.3%)	0.279

Table V: Correlation between early surgery and mortality in the two groups.

	Group 1 (n=29)	Group 2 (n=196)	P
Mortality after early surgery n (%)	2 (11, 8%)	2(22, 4%)	0,275
Mortality after only medical therapy n (%)	4 (36, 4%)	30(15.3%)	0,04
In hospital death n (%)	6 (20, 6%)	32 (16,3%)	0.567

Table VI: Late surgery and endocarditis recurrence in the two groups.

	Group 1 (n=23)	Group 2 (n=137)	p
Late surgery n (%)	18 (78.2%)	9 (6.5%)	< 0.001
Endocarditis recurrence n (%)	9 (39.1%)	3 (2.1%)	< 0.001

DISCUSSION

The occurrence of multi-valvular endocarditis is uncommon. The majority of IE cases involve a single valve, and demonstration of double-, triple-, or even quadruple-valve involvement by echocardiography is less frequent [1–3]. We reviewed the medical records of patients who were admitted to our hospital over a 4-year period with documented IE to determine the incidence and presentation of multi-valvular endocarditis using the Duke criteria. In this study we report here that among 225 patients with documented IE reviewed, there were 29 patients (13%) who had multi-valvular endocarditis and 196 with uni-valvular endocarditis. The incidence of multivalvular endocarditis was 18% in the series reported by Kim and colleagues [4] and 31% in that of David and colleagues [5]. Twenty five patients had mitro aortic valves IE had been demonstrated, and one case of right heart valve IE. Three patients had three valve involvements in our series. There was no quadruple-valve IE. All patients had two- valve IE in the experience of Kim and colleagues [4]. The most common etiologic micro-organism in patients with multi-valvular endocarditis was staphylococcus (46.7%), Staphylococci, are able to infect previously normal heart valves and usually cause an acute illness [6] [4]. All the strains of *S. aureus* were methicillin sensitive. Streptococcus

viridans was the most frequent cause of native multivalvular endocarditis in the population of Yao *et al* [7], which was consistent with the report by Mihaljevic and colleagues [8] but was different from the report by Kim and colleagues [4]. Since the 1960s, the percentage of cases caused by viridans streptococci has decreased to about 35% [9]. Two patients (14%) in our series had enterococci as the etiologic agent. Enterococci normally inhabit the gastrointestinal and genitourinary tracts and are the causes in 5–10% of patients with IE [11]. 3 cases of congenital heart disease were noted. IE was used to diagnose the disease. As many people live in rural areas where poverty and lack of health care is prevalent, it is not until endocarditis develops that CHD is diagnosed. Biventricular involvement of multiple valves in these patients can be attributed to left-to-right ventricular communication. The infection on one side of the heart could easily spread through the left-to-right shunt. In the series of Yao [7], MVE was diagnosed preoperatively by TTE in only 50.0% of patients and by preoperative TEE in 77.3%. Fortunately, MVE was confirmed through surgical exploration in all patients. The same author found that two basic principles are important for the successful demonstration of MVE. First, the use of TEE is extremely helpful for demonstration of multivalvular involvement before surgery when the TTE images are not optimal. The use of TEE increases sensitivity and specificity to about 90% [10]. Second, careful intraoperative exploration plays a significant role in confirming the diagnosis of MVE, especially in patients with risk factors such as severe aortic root abscess, predisposing CHD with shunt, intravenous drug use, and so on. Although there are reports that suggest that patients with either infection of the aortic valve or infection of two or more valves are more likely to die or require early operation for management of complications [3], the mortality rate in our series was 21.4%, which is similar to that of single-valve IE (17.2%). This hospital mortality of 12.4% compares favorably with that in Kim's series [4], Mihaljevic's series [8], and Yao's series [7] which reported operative mortalities of 21%, 16% and 12, 5%, respectively (table 7). Mitral and aortic valve replacement was the only technique used in our series. Feringa and coworkers thought that when feasible, mitral valve repair is preferred for the surgical treatment of infective endocarditis affecting the mitral valve [11], [7]. For aortic valve endocarditis, Aranki and coworkers [12] reported

excellent results using standard prosthesis replacement.

Among the complications, only congestive heart failure was statistically more common in the multi-valvular versus the uni-valvular group in our series. Embolic events were rare probably due to the frequency of early surgery in our series. Recurrent endocarditis was 39% in our series, which was not similar to those reported for single valve endocarditis and for Yao's population [7]. This high rate can be avoided by the radical resection of all infected tissues in patients with MVE, the necessity of additional intraoperative interventions depending on the operative pathologic status [7]. Thus, we can produce satisfactory in-hospital and long-term results, similar to those in patients with a single infected heart valve.

Table VII: Review of the different series in the literature dealing with multivalvular endocarditis.

	Muller (1999)	Mihaljevic (2001)	Letranchant (2002)	Yao (2009)	Our series
N (patients)	35	63	42	48	29
Age (years)	47	49	58	42	31.27
Male Sex (%)	72	62	74	83	58.6
Predisposing cardiopathy (%)	72	-	45	85	75
Prosthesis (%)	11	37	9	0	3.7
Heart failure (%)	44	49	57	100	24.1
Embolic events (%)	12	-	43	16	24.1
Streptococcus (%)	70	28	69	29	26.7
Staphylococcus (%)	16	31	14	18,7	46.7
Vegetations (%)	-	61	71	-	92.9
Valvular surgery (%)	100	100	71	100	62.1
Inhospital mortality (%)	4	16	26	12,5	21.4

CONCLUSION

The incidence of multi-valvular endocarditis occurred in 13% of our series of IE, with involvement of mitral and aortic valves being most common. Staphylococci are the most common etiologic microorganisms identified in patients with multivalvular IE. Only congestive heart failure was found to be statistically more common in multivalvular than uni-valvular endocarditis.

REFERENCES

- Rippe JM, Curley F, Paraskos JA, Schoen FJ, Cohn LH, Alpert JS. Triple-valve endocarditis with unusual echocardiographic findings. *Am Heart J* 1984; 107: 598–605.
- Kong R, Mebazaa A, Heitz B *et al.* Case of triple endocarditis caused by *Rothia dentocariosa* and results of a survey in France. *J Clin Micro* 1998; 36: 309–310.
- Chambers HF, Korzeniowski OM, Sande MA. *Staphylococcus aureus* endocarditis: clinical manifestations in addicts and nonaddicts. *Medicine* 1983; 62: 170–177.
- Kim N, Lazar JM, Cunha BA, Liao W, Minnaganti V. Multi-valvular endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6:207-212.
- David TE, Gavra G, Feindel CM, Regesta T, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133:144-149.
- Lazar JM, Smith RH. Echocardiographic detection of vegetations in infective endocarditis. *Infect Dis Pract* 1996; 20: 38–39.
- F Yao, L Han, Z Xu, L Zou, S Huang, Z Wang, Y Yao. Surgical treatment of multivalvular endocarditis: Twenty-one-year single center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137:1475-1480
- Mihaljevic T, Byrne JG, Cohn LH, Serraf A, Gruber P, Mace L, *et al.* Long-term results of multivalve surgery for infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001; 20:824-826.
- Saccante M, Cobbs CG. Clinical approach to infective endocarditis. *Cardiol Clin* 1996; 14: 351–362.
- Flachskampf F, Daniel WG. Role of transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Heart* 2000; 84:3-4.
- Feringa HH, Shaw LJ, Poldermans D, Hoeks S, Van der Wall EE, Dion RA, *et al.* Mitral valve repair and replacement in endocarditis: a systematic review of literature. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:564-571.
- Aranki SF, Santini F, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, Kinchla NM, *et al.* Aortic valve endocarditis: determinants of early survival and late morbidity. *Circulation* 1994;90 (Pt 2):II175-182.

LE CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME AGÉE ÉPIDÉMIOLOGIE ET CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

JEDIDI JIHEN¹, AMOURI HABIB², TOUMI NABIL³, YAICH SOUROUR¹, CHTOUROU SLIM²,
TRABELSI KHALED², FRIKHA MOUNIR³, GUERMAZI MOHAMED², DAMAK JAMEL¹

¹ Service de médecine communautaire et d'épidémiologie CHU Hedi Chaker Sfax, université de Sfax, Tunisie

² Service de Gynécologie et obstétrique CHU Hedi Chaker Sfax, université de Sfax, Tunisie

³ Service de carcinologie médicale hôpital Habib Bourguiba Sfax, université de Sfax, Tunisie

Résumé

Notre objectif a été d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, et pronostiques du cancer du sein chez la femme âgée, ainsi que les particularités du traitement chirurgical. La comparaison de ces caractéristiques avec celles de la femme jeune a été possible grâce à une revue de la littérature.

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 68 cas de cancer du sein chez les femmes âgées traitées et suivies aux services de gynécologie obstétrique, de carcinologie médicale et de radiothérapie des CHU de Sfax, sur une période de 10 ans allant de 1995 à 2004. Nous avons inclus les femmes âgées de plus de 65 ans selon la définition américaine.

La moyenne de l'âge de nos patientes a été de 70 ans. Le délai moyen de consultation a été de 11,2 mois. Les manifestations cliniques ont été dominées par le syndrome tumoral. Le diagnostic a été porté au stade T4 dans 23,2% des cas. Le traitement chirurgical a été réalisé après une chimiothérapie néo adjuvante dans 5,9% des cas pour des cancers localement évolués.

Les complications de la chirurgie ont été observées dans 11% des cas.

A la date de mise à jour, 60,3% des patientes étaient vivantes et 26,5% décédées. La survie globale à 2 ans et 5 ans a été respectivement de 88% et 65%.

La comparaison des caractéristiques du cancer du sein chez la femme âgée avec celles de la femme jeune a montré que les femmes âgées consultent généralement dans un délai plus long, la découverte d'un nodule du sein a été le motif de révélation le plus fréquent chez les deux groupes, les tumeurs des femmes âgées de semblent être localement plus avancées, par contre la présence d'adénopathies axillaires était moins fréquente.

Pour le bilan radiologique, la sensibilité et la valeur prédictive positive de la mammographie étaient plus importantes, l'échographie mammaire apporte moins d'information chez la femme âgée.

Les taux des récepteurs hormonaux positifs étaient plus fréquents.

Concernant la prise en charge thérapeutique, la chirurgie du cancer du sein, en dehors des risques anesthésiques ne conduit pas en elle-même, à plus de complications chez la femme âgée, et d'une façon globale, nos résultats ont confirmé le meilleur pronostic des cancers du sein de la femme âgée par rapport à la femme jeune.

Summary

Our objective was to analyze the characteristics of the breast cancer at the old woman. The comparison between these characteristics and those of the young woman was possible by a review of the literature.

We made a retrospective study relating to 68 cases of breast cancer among old women treated and followed to the services of obstetric gynaecology, medical cancerology and radiotherapy of the CHU of Sfax, over one 10 years period going of 1995 to 2004. We included the old women of more than 65 years according to the American definition.

The average age of our patients was 70 years. The average time of consultation was 11,2 months, the clinical demonstrations were dominated by the nodule. The diagnosis was carried at the stage T4 in 23, 2% of the cases. The surgical treatment was carried out after an auxiliary néo-chemotherapy in 5,9% of the cases for cancers locally advanced.

The complications of the surgery were observed in 11% of the cases

On the date of update, 60, 3% of the patients were alive and 26,5% died. Total survival at 2 years and 5 years was respectively 88% and 65%.

The comparison of the characteristics of the breast cancer at the old woman with those of the young woman showed that the old women generally consult within a longer time, the discovery of a nodule of the centre was the most frequent reason for revelation at the two groups, the tumours of the old women seem to be locally more advanced, on the other hand the presence of adenopathies axillaires was less frequent.

For the assessment of extension, the sensitivity and the positive predictive value of the mammography were more significant, echography mammaire brings less information at the old woman, the rates of the positive hormonal receivers were more frequent.

Concerning the therapeutic assumption of responsibility, the surgery of the breast cancer, apart from the anaesthetic risks does not even lead in it, with more complications at the old woman, and in a total way, our results confirmed the best forecast of the breast cancers of the old woman compared to the young woman.

INTRODUCTION

Le cancer du sein est une affection fréquente et grave. Il représente la première cause de mortalité et de morbidité par cancer chez la femme dans toutes les tranches d'âge. La quasi-totalité des études cliniques ont montré une augmentation linéaire de l'incidence de ce cancer avec l'âge. Ainsi et devant l'augmentation de l'espérance de vie de la femme tunisienne et l'amélioration de la qualité de vie des sujets âgées, le cancer du sein chez la femme âgée devient un problème majeur de santé publique.

Notre étude a été menée dans le but de décrire les aspects sus-cités et de les comparer aux caractéristiques du cancer du sein chez la femme jeune.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons mené une étude descriptive rétrospective portant sur la totalité des cas de cancer du sein des femmes âgées d'au moins 65 ans et traités au service de gynécologie obstétrique du CHU Hédi chaker de Sfax entre 1995 et 2004. Les patientes n'ayant pas eu de traitement chirurgical ont été exclues de l'étude. Nous avons réalisé une mise à jour des dossiers au mois de mai 2005, en se référant à une consultation proche, à l'appel téléphonique des familles des patientes ou en se déplaçant aux domiciles des patientes pour quelques cas.

Cliniquement, la taille de la tumeur a été mesurée par les membres d'une équipe multidisciplinaire. Pour classer les tumeurs, nous avons opté la classification TNM de 1989. Le bilan écho mammographique et un bilan d'extension ont été réalisés systématiquement chez toutes les patientes. Le protocole et les indications thérapeutiques ont été décidés dans tous les cas de façon multidisciplinaire, nous ne nous sommes intéressés qu'au traitement chirurgical dans le détail du traitement.

L'analyse informatique des différentes variables a été réalisée par le logiciel Epi info. Les mesures d'associations ont été faites selon le test chi deux (χ^2). Les estimations des survies ont été réalisées selon la méthode de Kaplan-Mayer.

RESULTATS

La médiane et la moyenne des âges ont été de 70 ans, avec des extrémités allant de 65 à 93 ans avec 4,4% d'âge supérieur à 80 ans, l'origine

géographique a été urbaine dans 66%, la couverture sociale a été de type indigent dans 44,7 et assurance sociale dans 44,7% des cas.

Concernant le terrain, l'HTA a été notée chez 74,4% des patientes et le diabète chez 52,9%. Des Antécédents familiaux de cancer du sein ont été notés dans 13,23% des cas, et des antécédents personnels de cancer de l'endomètre ont été notés dans 4,41%. Le score de l'OMS a été de 0 dans 10,3%, de 1 dans 77,6%, de 2 dans 10,3% et de 3 dans 1,8% des cas.

Pour ce qui est statut hormonal, l'âge moyen à la puberté a été de 11,1 avec 8,6% de puberté avant 12 ans et 5,2% après 15 ans. Le nombre moyen de grossesses a été de 6,4. La nulliparité a été notée dans 13% des cas. L'âge moyen à la première grossesse a été de 20,5 ans avec un âge supérieur à 35 ans dans 1,7% des cas. La notion d'allaitement au sein a été notée chez 80% des patientes ayant eu des enfants. L'âge moyen à la ménopause a été de 49,2 ans avec un âge à la ménopause supérieur à 55 ans dans 10,8% des cas. Aucune patiente n'a reçu de traitement inducteur de l'ovulation ni de traitement hormonal substitutif (THS).

Le motif de consultation a été la découverte d'un nodule du sein à l'autopalpation dans 77,9% des cas (53 cas), Le délai moyen de consultation a été de 11,2 mois avec une médiane de 4 mois. La bilatéralité a été observée chez une seule patiente (1,5%). La taille tumorale moyenne estimée à l'examen clinique a été de 44,8 mm avec des extrêmes allant de 5 à 150 mm. Les lésions cutané- mamelonnaires ont été observées dans 45,6% des cas (soit 31 patientes). Les adénopathies axillaires homolatérales étaient mobiles dans 91,2% des cas.

Selon la classification TNM, la majorité des tumeurs (47,8%) ont été classées T2. Les formes classées T4 ont représenté 23,2% des tumeurs, dont 14 cas classés T4b et 2 cas T4d. La taille tumorale a été ≤ 3 cm dans 25% des cas. Les lésions cutanées ont été observées pour 39 cas. Les ADP axillaires homolatérales ont été diagnostiquées pour 33 cas. Les métastases à distance ont été d'emblée diagnostiquées chez 6 patientes dont 4 localisations osseuses et 2 cas d'envahissement des ganglions axillaires controlatéraux. (Tableau I).

Tableau I : Caractéristiques des patientes à l'examen clinique

Motif de consultation		
nodule à l'autopalpation	53	77,9%
modifications cutanées	15	22%
écoulement mamelonnaire	7	10,29%
mastodynies	5	7,35%
ADP	1	1,47%
examen systématique	3	4,4%
Délai de consultation		
< 3mois		39,4%
3 à 6 mois		25,8%
7 à 12 mois		19,8%
> 12mois		15%
Classification TNM		
T0/T1/T2/T3/ T4/Tx* (%)	5,8/4,3/47,8/17,4/23,2/1,4	
N0/N1/N2 (%)	51,5/45,6/2,9	
M0/M1(%)	91,2/8,8	

*Une tumorectomie préalable a été réalisée

Concernant le bilan d'extension, la mammographie a été réalisée dans 100% des cas. Les dimensions radiologiques de la tumeur ont varié de 12 à 100 mm avec une taille moyenne de 31,6 mm. La taille échographique de la tumeur a varié de 10 à 76 mm avec une taille moyenne de 29 mm. L'épaississement cutané a été trouvé dans 29,3% des cas (17 patientes).

Tableau II : Caractéristiques para cliniques des patientes

Aspect mammographique		
Nodule	58	95,1
Micro calcification	23	37,7
Image stellaire	26	42,6
Rétraction cutanée	18	29,5
Ectasie galactophorique	2	3,3
Aspect échographique		
évocateur		
Non évocateur		

* 2 ou plusieurs signes peuvent s'associer.

La radiographie du thorax et l'échographie abdominale ont été pratiquées dans 100% sans anomalies détectées. La scintigraphie osseuse a été réalisée pour 67 patientes et a objectivé des hyperfixations osseuses suspectes pour 12 cas toutes infirmées par d'autres examens spécifiques (TDM et IRM).

Le taux de CA 15 – 3 a été initialement dosé chez 80,8 % des patientes (55 cas). Il était pathologique chez 9 patientes (16,4%).

Concernant l'acte chirurgical, la chirurgie première a intéressé 64 femmes (94,1%), elle a fait suite à une chimiothérapie néo adjuvante pour seulement 4 patientes (5,9%) diagnostiquées à un stade évolué. La mastectomie avec curage axillaire selon PATEY a été réalisée dans la majorité des cas (73,9%) avec une chirurgie bilatérale chez une patiente, un traitement conservateur a été réalisé dans 17,4% des cas, alors que la mastectomie de propreté a été réalisée dans 8,7% des cas.

L'examen extemporané a été indiqué et pratiqué dans 73,9% des cas (51 patientes). Cet examen était concluant dans la totalité des cas.

L'évaluation post opératoire de la tumeur a conduit à une taille macroscopique qui varie de 10 à 160 mm avec une taille moyenne de 38,3 mm (tableau III).

Tableau III : Comparaison des estimations cliniques, mammographiques, échographiques et macroscopiques des tumeurs

	Moyenne	Extrêmes
Estimation clinique	44,8 mm	5 à 150 mm
Estimation mammographique	31,6 mm	12 à 100 mm.
Estimation échographique	29 mm.	10 à 76 mm
Taille vraie	38,3 mm	10 à 160 mm.

Nous avons trouvé que la tumeur était bifocale dans 4,3% des cas (3 cas) et multifocale dans 5,8 % des cas (4 cas).

Le type histologique le plus fréquent était le carcinome canalaire infiltrant (84% des cas). Il était pur (56,6% des cas) ou associé à d'autres types histologiques (27,4% des cas) (Tableau IV)

Tableau IV: Les différents types histologiques retrouvés

Grade SBR		
Grade I	6	10
Grade II	34	56,7
Grade III	20	33,3
Nombre de ganglions envahis		
0	29	45,3
1 à 3	20	31,3
≥ 3	15	23,4
Types d'embolies vasculaires		
Lymphatiques	10	62,5
Sanguins	2	12,5
Les deux	4	25
Récepteurs hormonaux		
Positifs à l'oestrogènes	33	64,7%
Positifs à la progestérone	27	52,9%

Le curage ganglionnaire a été indiqué et réalisé pour 64 cas (92,8 %), il a été positif dans 35 cas (54,68%). Le nombre moyen des ganglions prélevés était de 11,8 avec un nombre maximal de 26 ganglions. Le nombre moyen des ganglions envahis était 2,7 avec des extrêmes allant de 1 à 18. La sensibilité de l'examen clinique a été de 72,7% et la spécificité de 67,7% (tableau V)

Tableau V: Comparaison N clinique, N histologique

	N -	N +	Total
N0	21	10	31
N1	9	24	33
Total	30	34	64

Les complications de la chirurgie ont été observées dans 11% des cas, dont 3 cas de lymphocèle, 1 cas d'hématome et 1 cas de nécrose cutanée. L'évolution après le traitement de première intention a été marquée par l'apparition de récidives loco régionales (RLC) et/ ou métastatiques (RM) chez 15 cas (22% des cas) (Tableau VI)

Tableau VI : Evolution

	M ₀ au moment du diagnostic		M ₁ au moment du diagnostic	
	N (/62)	%	N (/6)	%
RM	7	11,3%	1	16,66
RLC ET RM	3	4,8%	3	50
Cancer du sein controlatéral	1	1,61%	0	0
Total	11	17,74%	4	66,66%

A la date de mise à jour, le recul moyen a été de 59,7 mois : 41 patientes étaient vivantes (60,3%), 18 étaient décédées (26,5%) et 9 étaient perdues de vue (13,2%). La médiane de survie des patientes a été de 33 mois. La moyenne était de 38,7 mois. Le taux de survie globale a été de 88 % à 2 ans, 80% à 3 ans et 65% à 5 ans. La moyenne de survie sans récurrence a été de 34 mois. La survie sans récurrence à 5 ans a été de 66%.

DISCUSSION

Le cancer du sein représente en Tunisie 30,1% des cancers à l'exclusion des carcinomes de la peau (1). L'âge est le facteur de risque le plus connu du cancer en général et du cancer du sein en particulier : Aux USA, 50% des cas de cancers du sein sont diagnostiqués chez des femmes âgées de plus de 65 ans (2). En Europe, pour les femmes âgées de 50 à 54 ans, l'incidence de cancer du sein est de 210 par 100.000, montant à plus de 300 par 100.000 femmes à l'âge de 70 ans et à plus de 430 par 100.000 femmes pour celles âgées de plus de 80 ans (3). Concernant les antécédents familiaux et la prédisposition génétique, le cancer du sein dit héréditaire est rare chez la femme âgée (4,5). En effet, il survient à un âge moyen de 43 à 47 ans alors que le cancer sporadique survient à un âge moyen de 63 ans (6). Claus (7) a trouvé un risque de 33% attribuable à une origine génétique pour les femmes âgées de 20 à 29 ans versus 2% pour les femmes de plus de 70 ans. Dans notre série, le taux relativement élevé des antécédents familiaux de cancer du sein (13,23%) pourrait être expliqué par le nombre important de mariages consanguins dans la région de Sfax surtout dans la première moitié du 20^{ème} siècle.

Pour le statut hormonal, le cancer du sein est un cancer hormono-dépendant. La plupart des études épidémiologiques incriminent la puberté précoce comme un facteur de risque de cancer du sein (RR = 2) (4,8,9,10). James (11) a trouvé qu'après 65 ans, une ménarche précoce inférieure à 12 ans n'augmente pas le risque de cancer du sein alors

qu'une puberté tardive confère une protection. Concernant l'âge des premières naissances, A. Lesur (12) a plutôt étudié l'intervalle entre l'âge à la puberté et l'âge à la première grossesse, il a noté chez les femmes âgées de plus de 62 ans un risque de développer un cancer du sein de 2,4 versus 1,2 pour la tranche d'âge 51-61 ans et 0,9 pour les moins de 51 ans lorsque cet intervalle est supérieur à 14 ans. Dans notre série le taux élevé de femmes ayant eu leur première grossesse à terme avant l'âge de 20 ans (66,8%) s'explique par l'âge du mariage très jeune pour les femmes nées vers les années 1930. De même, la nulliparité a été retenue dans la littérature comme un facteur de risque de cancer du sein même chez les femmes âgées (13). L'étude des antécédents personnels a montré que l'obésité est considérée comme facteur de risque en particulier pour les femmes ménopausées (14); Ceci est dû à l'aromatation des androgènes en oestrone au niveau du tissu adipeux provoquant la prolongation de la durée d'exposition du tissu mammaire aux oestrogènes (15). D'autre part, la présence de tares chez les femmes âgées est responsable de la limitation du choix thérapeutique et d'une survie moindre par rapport aux femmes plus jeunes (16).

Concernant le rôle du traitement hormonal substitutif de la ménopause, Il a été montré que pour la femme âgée, la prise d'un THS est un facteur de risque de cancer du sein d'autant plus important que la durée du traitement est plus longue et plus particulièrement en cours du traitement (17).

Une étude a été réalisée par Khanfir (18) au service d'oncologie médicale du CHU H. Bourguiba de Sfax- Tunisie entre janvier 1995 et décembre 2002 et a consisté à comparer les caractéristiques du cancer du sein chez la femme jeune (<35 ans) avec celles de la femme âgée non ménopausées (35 à 50 ans). Etant donné qu'il s'agit de la même population et devant l'effectif faible de femmes n'ayant pas eu de traitement chirurgical (8,33%), nous nous sommes permis de comparer nos résultats avec ceux rapportés dans ce travail (la réalisation des tests statistiques étant impossible, nous rapportons les données dans un but descriptif):

Tableau VII : Comparaison des caractéristiques des femmes de moins de 35 ans avec les femmes de plus de 65 ans

	Âge ≤ 35 ans	Âge : 36–50 ans	age ≥ 65 ans
Délai moyen de consultation	5 mois	6,9 mois	11,2 mois
Motif			
Nodule (%)	81,4	87,7	77,9
Mastodynie (%)	24,3	17	7,4
Modifications cutanées			22
Écoulement (%)	10	7	10,3
Adénopathies (%)	8,5	7,5	1,5
Systématique (%)	0	1,6	4,4
Taille tumorale ≤ 3 cm	36,5 %	24,5 %	25 %
<i>Classification TNM</i>			
T0/T1/T2/T3 (%)	1,3/2,7/32/13,8	2/5/38/18	5,8/4,3/47,8/17,4
T4b/T4c/T4d/Tx (%)	8,3/2,7/5,5/29	14,6/1,5/6/13,5	20,3/0/2,9/1,4
N0/N1/N2/Nx (%)	27,7/45,8/2,7/2 3	25/60/5/9	51,5/45,6/2,9/0
M1 au diagnostic (%)	7	14,6	8,8%
Grade SBR I			10%
Grade SBR II	62,9%		56,7
Grade SBR III	37%		33,3
RH+ à l'oestrogène	47,7%		64,7%
RH+ à la progestérone	63,6%		52,9%
Curage axillaire positif	45%		
≥ 3 ganglions envahis	31%		23,4%
Evolution			
Récidives et métastases (après traitement)	47%		22%
Survie globale à 5 ans	57%		65%

La comparaison des délais moyens de consultation montre que les femmes âgées consultent généralement dans un délai plus long que les femmes jeunes. Ce fait peut être expliqué par les problèmes psychologiques de la femme âgée, l'insuffisance de l'information des femmes âgées sur l'utilité du diagnostic précoce et du dépistage malgré les efforts déployés dans ce sens, les difficultés économiques et la dépendance de la personne âgée limitant l'accès aux centres de soins. Ce retard de diagnostic pourrait expliquer le stade avancé au moment du diagnostic.

La découverte d'un nodule du sein a été le motif de révélation le plus fréquent dans notre série (81,4%), de même pour les femmes jeunes (77,9%) (18). L'examen systématique a intéressé 4,4% des femmes âgées contre 0% des femmes jeunes. Martin (19) a trouvé que les patientes âgées de 70 à 74 ans ont découvert elles-mêmes le nodule dans 51 % des cas contre 30% pour les femmes âgées de 75 à 85 ans. Ben Ahmed (20) a montré que l'auto examen des seins chez la femme tunisienne passe de 41,5% à l'âge de 30 ans à 0% après 60 ans.

La comparaison de la taille tumorale moyenne mesurée chez nos patientes (44,8 mm) avec les séries occidentales montre que les tumeurs des femmes âgées de notre série semblent être localement plus avancées (21) ; (Tableau VIII). Ces constatations témoignent de l'insuffisance du diagnostic précoce des cancers du sein en Tunisie.

Tableau VIII : Taille tumorale selon les différents auteurs

	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
JUHAN (21)	12,7	13	51,9	9,3	13
MARTIN (19)	2	12	41	22	23
Notre Série	5,8	4,3	47,8	17,4	23,2

De même nous avons noté que le pourcentage des tumeurs de moins de 3cm a été plus important chez les femmes jeunes (18). Juhan (21) a trouvé que la moyenne des tailles tumorales est plus importante chez les femmes âgées de plus de 70 ans que chez celles âgées de 50 à 69 ans (30mm versus 25mm). Concernant la présence d'adénopathies, nous avons noté la présence d'adénopathies axillaires dans 48,3%, contre 71,5% pour les femmes jeunes (18). Les données de la littérature montrent que les adénopathies axillaires cliniquement suspectes sont moins fréquentes chez les femmes âgées de plus de 70 ans que les femmes plus jeunes (22).

En ce qui concerne l'extension à distance, le pourcentage des stades d'emblée métastatiques varie dans la littérature de 8 à 16% (23,24).

Pour le bilan d'extension, chez la femme âgée, les particularités mammographiques tiennent essentiellement à l'involution adipeuse qui rend le sein radio transparent et permet une visualisation plus aisée de la moindre anomalie [25]. Ainsi, la sensibilité et la valeur prédictive positive de la mammographie dans la détection des cancers mammaires augmentent avec l'âge [26]. Todd [27] a trouvé une sensibilité de 97% et une valeur prédictive positive de 70% contre 28% dans la population générale. Ainsi, et en raison de l'excellente performance de la mammographie, l'échographie mammaire apporte moins d'information chez la femme âgée que chez la femme jeune.

Nous avons trouvé un grade SBR I dans 10% des cas (contre 0% pour les femmes jeunes) et un grade SBRIII dans 33% des cas (contre 37% pour les femmes jeunes). David [28] a trouvé un grade SBR élevé chez les femmes jeunes non ménopausées dans 67,1 %, chez les femmes âgées non ménopausées dans 52% et chez les femmes âgées ménopausées dans 39,9%.

En ce qui concerne les récepteurs hormonaux, nous avons trouvé des récepteurs positifs à l'œstrogène dans 64,7% des cas (contre 47,7 % pour les femmes jeunes) et des récepteurs positifs à la progestérone dans 52,9% des cas (63,6 % pour les femmes jeunes). La majorité des auteurs trouvent chez la femme âgée des taux des récepteurs hormonaux positifs plus fréquents. [20-21].

Concernant l'envahissement ganglionnaire, Fisher et Jaquemier [29-30] ont observé un envahissement ganglionnaire moins fréquent dans la population des femmes âgées de plus de 70 ans en les comparant avec celles de moins de 40 ans. Par contre Juhan [21] en comparant deux groupes des femmes âgées de plus et de moins de 70 ans, n'a pas trouvé de différence d'envahissement ganglionnaire pour les cancers infiltrants. Dans notre série, nous avons trouvé un taux d'envahissement ganglionnaire de 54,7% (55% pour les femmes jeunes) avec plus de 3 ganglions envahis dans 23,4% des cas (31 % pour les femmes jeunes).

Concernant la prise en charge thérapeutique, avant de proposer une conduite thérapeutique d'un cancer du sein chez la femme âgée, il semble utile de considérer certains éléments tels que l'espérance de vie [12], l'âge physiologique et les conditions physiques (supposées plus faible chez les femmes

âgées [31]). Plusieurs études ont montré que la femme âgée n'est pas traitée de façon standard et ceci n'est pas toujours influencé par la comorbidité [31, 32, 33]. Toutefois, la chirurgie du cancer du sein, en dehors des risques anesthésiques ne conduit pas en elle-même, à plus de complications chez la femme âgée [34], ceci implique qu'une consultation pré-anesthésique est indispensable. Concernant le traitement conservateur, malgré des résultats similaires à celles observées chez les femmes plus jeunes [35], le taux du traitement conservateur diminue avec l'âge à stade égal de la maladie [47]. Solin [36], n'a pas trouvé de différence en matière de survie globale et de récurrences loco-régionales dans le traitement conservateur chez les femmes de plus et de moins de 65 ans. Il a conclu que ce type de traitement doit être considéré comme un standard même chez les femmes âgées. Concernant le curage axillaire, la diminution de la pratique du curage axillaire chez la femme âgée est une tendance générale. Lafargue [37], en comparant quatre groupes de femmes âgées respectivement de 50-59 ans, 60-69 ans, 70-79 ans et de plus de 80 ans, a trouvé que la proportion des patientes N+ est équivalente dans les quatre groupes, tandis que le nombre moyen des ganglions enlevés est significativement plus faible dans le groupe des femmes âgées de plus de 80 ans (12,6 avant 80 ans versus 4,5). Bland [38] a montré que l'absence systématique de geste axillaire chez la femme âgée est associée à une diminution significative de la survie à 10 ans même dans le sous-groupe des femmes âgées.

Concernant les complications post-chirurgicales, elles ne sont pas plus fréquentes chez la femme âgée [39]. Elles dépendent de l'extension du curage, de l'association à la radiothérapie, mais sont indépendantes de l'âge. De même pour le curage axillaire, il est aussi bien toléré par les patientes âgées que par les plus jeunes [40]. Toutefois, certaines complications du curage axillaire peuvent être particulièrement invalidantes chez la femme âgée dont l'autonomie est parfois précaire et toujours précieuse [41].

Dans notre série, la survie globale à 2 ans, 3 ans et 5 ans a été respectivement de 88%, 80% et 65% contre respectivement 75%, 70% et 57% pour les femmes jeunes [18]. Ces données confirment le pronostic péjoratif des cancers du sein de la femme jeune [18].

CONCLUSION

Nous avons procédé dans ce travail à analyser les caractéristiques cliniques épidémiologiques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein chez la femme âgée, en se limitant au traitement chirurgical. Nous avons trouvé que nos patientes ont consulté souvent tardivement avec un délai moyen de 11,2 mois et que le diagnostic a été porté au stade T4 dans 23,2% des cas.

L'analyse de nos résultats et une revue de la littérature nous a permis de proposer certaines recommandations qui nous paraissent utiles pour la prise en charge du cancer du sein chez la femme âgée afin d'améliorer le pronostic. Ainsi, nous avons détecté la nécessité d'insister sur l'information des équipes soignantes et de la population sur l'intérêt de l'examen clinique annuel des seins chez la femme âgée et de prescrire une mammographie de dépistage tous les 2 ans chez les patientes à risque même chez les femmes âgées. Le facteur âge ne doit pas être à lui seul un critère de décision thérapeutique, une compréhension des multiples facettes de l'état de santé physique et psychologique de la patiente et de son environnement médical, social et familial doit être prise en compte.

REFERENCES

- 1-Sellami A., Hsairi M., Achour N. et al. Registre du cancer du sud tunisien. Incidence des cancers années 1997-1999. C.H.U. Habib Bourguiba et Institut National de la Santé Publique, Edition 2002.
- 2-Robert J, Kenn MC. Clinical aspect of cancer in the elderly. *Cancer* 1994 ;74 : 2107-2117.
- 3-Arpana M .Naik,M.D.,Kathy Joseph,M.D.,Marcia Harris,M.D.,Christine Davis,Richard Shapiro,M.D.,Karen L.Hiotis,M.D. Indigent breast cancer patients among all racial and ethnic groups present with more advanced disease compared with nationally reported data. *The American Journal of Surgery* 2003; 186: 400-403.
- 4-Espie M., Tournant B., Cuvier C, et al. Epidémiologie des lésions malignes du sein. *Encycl Med chir,Paris, Gynécologie*, 840 A 15, 2001.
- 5-Lasset C, Bonadona V. Prise en charge des femmes à risque héréditaire de cancer du sein : indications et modalités du dépistage par mammographie. *Bull Cancer* 2001 ; 88 : 677-686.
- 6-Marcus J, Watson P, Page D et al. Heredity breast cancer: pathology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996; 77: 697-709.

- 7-Claus EB, Schildkraut J, Thompson WD, Risch NJ. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer* 1996 ; 77 : 2318-2324.
- 8-Hamilton AS, Mack TM. Puberty and genetic susceptibility to breast cancer — a case – control study in twins. *N Engl J Med* 2003;348:2313-2322.
- 9-MacPherson K, Stal CM, Dixon JM. ABS of breast cancer diseases Breast cancer : epidemiology, risk factor and genetic. *Br Med J* 2000 ; 321 : 624-628.
- 10-Plu-Bureau C, Touraine P, Kutteen F. Sein et hormones. *Encycl Med Chir, Paris, Gynécologie, 810 A 10, 2002.*
- 11-James BK, Whittmore AS, Paffenbarger RS. Combined effect of childbearing, menstrual events and body size on age-specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 962-979.
- 12-Lesur-Shwander A, Rios M. Epidémiologie descriptive du cancer du sein de la femme de plus de 70 ans. Dans: 19èmes journées nationales de la SFSPM. Paris: Arnette 1997 : 23 - 33.
- 13-sasco AJ., Gendre I. Le cancer de la femme de plus de 70 ans. Facteurs de risques. In : cancer du sein de la femme de plus de 70 ans. XIX ème Journées de la SFSPM Avignon. Paris : Arnette 1997 : 35-49.
- 14-Yong L, Brown C, Schatzkin A, Schairer C. Prospective study of relative weight and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1996; 106: 985-995.
- 15-Santen RJ, Leszczynski D, Tilson-Mallet N, et al. Enzymatic control of estrogen production in human breast cancer : relative significance of aromatase versus sulfatase pathways. *Ann N Y Acad Sci* 1986;464:126-137
- 16-Louwman W.J., Janssen-Heijnen M.L.G., Houterman S., and al. Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: A population-based study. *European Journal of Cancer* 41 ; 2005 : 779-785.
- 17-Graham A, Colditz MB, Walter C et al. Family history, âge, and risk of breast cancer. *JAMA* 1993 ; 270 : 338-343.
- 18- A. Khanfir, M. Frikha, F. Kallel et al. Le cancer du sein de la femme jeune dans le sud tunisien *Cancer/Radiothérapie, Volume 10, Issue 8, December 2006, Pages 565-571*
- 19-Martin LM, Le Pechoux C, Calitchi E et al. Management of breast cancer in the elderly. *Eur J Cancer*; 30A : 590-596.
- 20-Ben Ahmed S, Njah M, Hergli R et al. La pratique de l'auto-examen des seins en Tunisie à travers une enquête chez les consultantes en première ligne. *Rev Fr Gynécol Obstét* 1994 ; 89 : 198-201.
- 21-Juhan V. Cancer du sein de la femme âgée de plus de 70 ans. Thèse Med. Marseille 1997.
- 22-Bonnier P., Pian L. Tumeurs du sein : Epidémiologie, Anatomopathologie, dépistage, diagnostic évolution, pronostic, principes du traitement. *Rev. Prat.* 1992 ; 42 : 109-119.
- 23-Murray Law T., Murray Low MD., Poul J. et al. Breast cancer in elderly women : Presentation, survival and treatment option. *Surg. Clin.North Am.* 1996 ; 76, N°2.
- 24-Sonja E, Singletary MD, Rick Shallenberger MP et al. Breast cancer in the elderly. *Ann Surg* 1993 ; 218 : 667-671.
- 25- Marchal C, Spaeth D, Verhaeghe JL et al. Particularités diagnostiques et thérapeutiques du cancer du sein de la femme âgée. *Presse Med* 1996 ; 25 : 1636-1642.
- 26- Faulk RM, Sicles EA, Solitto RA et al. Clinical efficacy of mammographic screening in the elderly. *Radiol.* 1995 ; 194 : 193-197.
- 27- Todd E, Wilson MD, Mark A, Helvie MD, David A, August MD. Breast cancer in the elderly patient: early detection with mammography. *Radiology* 1994; 190: 203-207.
- 28- David P, Robert T, Herman R. The national cancer data base report on breast carcinoma characteristics and outcome in relation to age. *Cancer* 1996 ; 78 : 1838-1843.
- 29- Fisher CJ, Egan M, Smith P, wiks K, Millis R, Fentiman IS. Histopathology of breast cancer in relation to age. *Br J Cancer* 1997; 75 : 593-596
- 30 - Jaquemier J. Anatomie pathologique et cancers du sein des femmes de plus de 70 ans. Dans: 19èmes journées nationales de la SFSPM. Paris: Arnette 1997 : 97-100.
- 31-Bergman L, Dekker M, Flora E et al. The effect of age on treatment choice and survival in elderly breast cancer patients. *Cancer* 1991; 67: 2227-2234.
- 32- Nicole H, Brisson J, Latreille J, Blanchette C, Deschenes L. Compliance with consensus recommendations for the treatment of early stage breast carcinoma in elderly women. *Cancer* 1999 ; 85 : 1104-1113.
- 33- Pierga J.-Y.; Girre V., Laurence V. and al. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of âge. *The Breast* 2004 ;13 : 369-375
- 34- Ivin D, Fleming MD, Martin D. Breast cancer in elderly women. Cancer data base study of patterns of omission and implication for survival. *Am J Surg* 1999 ; 188 : 586-596.
- 35- Grube BJ, Hansen NM, Ye W, Herlong T, Giuliano AE. Surgical management of breast cancer in the elderly patient. *Am J Surg* 2001;182:359-364.
- 36- Solin LJ, Schultz DJ, Fowble BL. Ten-year results of the treatment of early stage breast carcinoma in elderly women using breast conserving surgery and definitive breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 45-51.
- 37- Laffargue F, Giacalone PL, Daurès JP, Gouzes C, Zimbris L. Les approches thérapeutiques chirurgicales. Dans : 19^{èmes} journées nationales de la SFSPM. Paris: Arnette 1997: 129-136.
- 38- Bland K, Scott-Conner C, Menk H, Winchester D. Axillary dissection in breast conserving surgery for stage I and II breast cancer: A national cancer patterns of omission and implication for survival. *Am J Surg* 1999 ; 188 : 586-596.

39- Kissin M, Querci G, Rovere D et al.
Risk of the lymphoedema following the treatment of breast
cancer.
Br J Surg 1986 ; 73 : 580-584.

40- Martin LM, Le Pechoux C, Calitchi E et al.
Management of breast cancer in the elderly.
Eur J Cancer; 30A : 590-596.
41- Morrow M.
Breast disease in elderly women.
Surg Clin North Am 1994; 74 : 145-161.

PREDICTORS OF MITRAL VALVE REPLACEMENT AFTER PERCUTANEOUS MITRAL VALVULOPLASTY

L.ABID, R.HAMMAMI, D.ABID, M.HADRICHE, S.KRICHEN, S.CHTOUROU, B.JERBI, M. AKROUT
F.TRIKI, S.MALLEK, M.HENTATI, S.KAMMOUN.

Cardiology department Hedi Chaker hospital, Sfax University -Tunisia

Summary

Percutaneous mitral valvuloplasty (PVM) is an effective therapy for mitral stenosis in selected patients. Nonetheless, mitral valve replacement (MVR) may be still required after PVM in some cases. The aim of this analysis is to assess predictors of MVR after PVM. Our retrospective study includes 354 patients enrolled in our department (1996-2002). Thirty seven (10, 34%) of 354 patients underwent MVR at a mean interval of 13, 6±9,3 months after PVM. No major differences were apparent in the demographic features of patients who did or did not undergo surgery. Five patients (13%) underwent surgery within the first month after PVM while 32 patients (87%) were operated later. On univariate analysis several predictors were brought out: rheumatic antecedents, commissurotomy history, atrial fibrillation, severe mitral regurgitation before PVM or its aggravation after PVM, high echocardiography score, calcification, small mitral area, mitral gradient, diastolic and systolic arterial pulmonary pressure before PVM. However, on multivariate analysis only mitral area, diastolic and systolic arterial pulmonary pressure could be predictors for surgery. Certainly, PVM is an excellent treatment option in mitral stenosis. It is minimally invasive, well-tolerated and has a high success rate. But the need of surgery after PVM is not uncommon, so if a mitral valve restenosis occurred in patients with predictors of surgery, do we repeat PVM or directly perform RMV?

Key words : Percutaneous mitral valvuloplasty, mitral stenosis, mitral valve replacement

INTRODUCTION

Percutaneous mitral valvuloplasty (PVM) is an effective therapy for mitral stenosis in selected patients. In generally the procedure is well tolerated with a high success rate. Nonetheless, mitral valve replacement (MVR) may be still required after PVM either for procedural complications such as acute mitral regurgitation [1] or for postprocedural indication such as a restenosis of the mitral orifice or increasing severity of mitral regurgitation [2]. Accordingly, the purpose of this analysis was to perform an analysis of patients undergoing PVM at a single department in order to assess predictors of MVR after PVM.

MATERIAL AND METHODS

Patients

Our retrospective study included 354 patients undergoing PVM for the first time, between January 1996 and December 2002 in the Cardiology Department of Sfax. There wasn't exclusion criteria. Baseline demographic and clinical data were obtained from medical file.

Echocardiography

Patients underwent M-mode, two dimensional, and Doppler transthoracic echocardiography short time before the procedure to evaluate mitral valvular and subvalvular morphology, and especially to define the transmitral pressure gradient, arterial pulmonary pressure and mitral area. Mitral valve morphology was quantitated using the "echo score" of Wilkins and colleagues[3], derived by grading valve calcification, subvalvular morphology, valve thickness, and valve mobility on a scale from 0 (normal) to 4 (severely abnormal).

Patients underwent also a stomatologic check up and transoesophageal echocardiography prior to PVM to exclude the presence of left atrial thrombus, one of contraindication of PMV. Transthoracic echocardiographic measurement of valve area and transmitral pressure gradient was repeated one or two days after PMV.

We had usually used in our department during the procedure, the Inoue technique [4]. After atrial transeptal puncture, a transeptal catheter was advanced into the left atrium and the mean gradient across the mitral valve was obtained by simultaneous recordings of the left atrial and left

ventricular pressures. The mitral valve was subsequently dilated using an Inoue balloon catheter. Valve dilatations were repeated until there was a satisfactory increase in mitral valve area, a reduction in the left atrial pressure or transmitral pressure gradient, or an increase in the severity of mitral regurgitation. The design of the Inoue balloon allows safe and fast positioning across the valve. In addition, it is pressure extensible, allowing for the performance of a stepwise dilatation.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences version 13.0 for windows (SPSS). Independent predictors of cardiac surgery were identified by multivariate analysis with stepwise Cox proportional hazards regression, using entry variables with a p value 0.05 or less on a univariate Cox analysis. Data are presented as mean _ SD and were considered statistically significant at p less than 0.05.

RESULTS

Thirty seven (10,34%) of 354 patients including 8 men and 29 women underwent MVR at a mean interval of 13,6±9,3 months after PVM. The mean age was 34,6±13,4 years. No major differences were apparent in the demographic features of patients who did or did not undergo surgery (baseline clinical data are shown in table I). Five patients (13%) underwent surgery within the first month after PVM while 32 patients (87%) were operated later.

UNIVARIATE ANALYSIS

On univariate analysis several predictors were brought out : rheumatic antecedents, commissurotomy history, atrial fibrillation, severe mitral regurgitation before PVM or its aggravation after PVM, high echocardiography score defined by a score >=8, calcifications, small mitral area defined by an area, mitral gradient, diastolic and systolic arterial pulmonary pressure before PVM (tableII).

MULTIVARIATE ANALYSIS

However, when multivariate analysis was confined to predictors defined on univariate analysis; only mitral area, diastolic and systolic arterial pulmonary pressure were independent predictors for surgery after PVM (table III).

Table I : patient demographics characteristics

	Non surgical(n=317)	Surgical(n=37)	p VALUE
Age(years)	33,8 ±1 3,32	34,68±13,4	0,69
Female sex	259 (81, 7%)	28(76%)	0,37
Palpitation	107 (33, 76%)	14(36%)	0,62
PRE PVM NYHA CLASSIII	278 (88%)	34 (93%)	0,35
ATRIAL FIBRILLATION	66 (21, 7%)	15 (40,5%)	0,01
TRICUSPID VALVE DISEASE	117(36, 9%)	20(54%)	0,043
AORTIC VALVE DISEASE	126(39, 74%)	12(32%)	0,504

TableII : Univariate analysis: predictors of MVR after PVM.

	Non surgical (N=317)	Surgical (N=37)	P Value
Rheumatic antecedents	62,77 %	83,78 %	0,01
Commissurotomy history	9,4%	32,43%	0,01
Tricuspid valve disease	36,9 %	54,05 %	0,043
Atrial fibrillation	21,7 %	40,5 %	0,01
Calcification	0,3 %	16,21 %	0,001
Severe mitral regurgitation before PVM	0,12 %	24,32 %	0,0001
Aggravation after PVM	9,4 %	23,07 %	0,032
Résiduel stenosis	6,4%	24,32%	0,001
echocardiography score>8 (wilkins)	20,50%	59,45%	0,01
Mitral area after PVM(on 2D)	1,9±0,36	1,67±0,33	0,001
Mitral gradient	8,1±3,73	13,44±3,77	0,002
Systolic arterial pulmonary pressure	49,43±16,74	54,8±23,19	0,03
Diastolic arterial pulmonary pressure	44,29±13,6	51,09±15,55	0,02

Table III : Multivariate analysis: predictors of MVR after PVM.

	p VALUE	Hazard ratio with 95% confidence intervals
mitral area	0,015	2,52(1,01;3,46)
diastolic arterial pulmonary pressure	0,016	1,92 (1,26;2,24)
systolic arterial pulmonary pressure	0,003	2,23(1,34;3,58)

SURGICAL DATA

The main clinical indications for surgery after PMV were an acute or an aggravation of mitral regurgitation (~21%), a recurrent mitral stenosis (~27%) or others valve diseases associated (~53%). Moreover a septal defect occurred in one patient, requiring surgery on emergency. In all patients we used mechanical leaflets valves.

Comment

Percutaneous mitral balloon valvulotomy (PMV) was introduced in 1984 by Inoue et al [4] and has since evolved as a safe and effective procedure in the management of patients with rheumatic mitral stenosis (MS). However, symptomatic MS develops in 7% to 21% of PMV patients [5]. Surgical mitral valve replacement (MVR) could be an alternative treatment options for these patients. So, we performed this study to define factors before or after the PVM that could predicts intervention.

This analysis has shown that approximately one of ten patients went on to have surgery after PVM in our population; however, only a small proportion (13%) had procedure within the first month. The majority (64%) underwent surgery outside of the first year. The main indication was coalition of others valve diseases, while in literature, the main indication is the acute mitral regurgitation [1]. On one hand, this may be explained by the prevalence of acute articular rheumatism which is the first cause of mitral stenosis in our country, and which affected many valves on the same time, on the other hand, 221 patients (62%) undergoing PVM had a pure mitral stenosis in our population so there is a low risk of severe mitral regurgitation after PVM.

On multivariate analysis, 3 factors emerged after PVM as predictors of surgery: small mitral area, high systolic or diastolic arterial pressure after PVM. These findings are similar to literature data.

In fact many studies reported that mitral valve area is predictor of event free survival, of restenosis following PVM and so of surgery [6]. Thus could be explained by the major risk of complication when very small area, especially valve regurgitation by torn valve cusp.

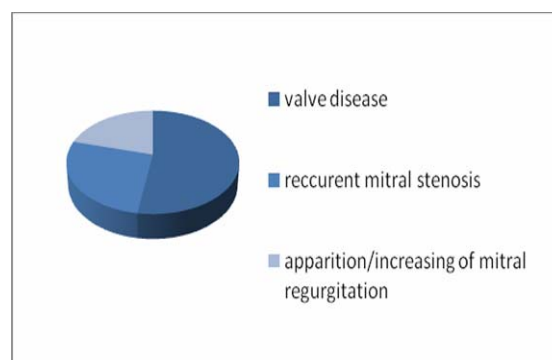
High systolic and diastolic pulmonary pressure are also predictors of VMR as they reflects a severely stenotic valve, one that may not be initially suitable for PVM, and a persisting of high pressures after PVM reflects lack of success of the procedure. So, RVM in that situation is rational as we know that

persistent, severe mitral stenosis and recurrent mitral stenosis after PVM were indications commonly encountered in the surgical group [7].

Some factors that normally might be expected to increase the need for surgery, for example, NYHA class (NYHA=II, $p=0,35$) or massive calcifications ($p=0,62$) [7], didn't seem to be predictors of MVR in our patients. This is may be due that NYHA class is a subjective data and patients especially women (78% of patients undergoing surgery in our population) overestimate symptoms. For calcification, many operators had performed echocardiography and only someone had indicated the importance of calcification. Moreover, an important result of our study that number of dilatations was not predictors of surgery ($p=0,09$). Even though the surgery group did have more dilatations on average, this did not be statically significant. Although, increased number of dilatation increase the post PVM regurgitation [7] this has no independent bearing on the need for surgery.

Finally, our data suggest that the indications for percutaneous mitral commissurotomy should be reconsidered, since there are unlikely to be satisfactory. In such cases, mitral valve replacement might be indicated after a short period of observation. And postponement of mitral valve replacement in elderly people may result in them coming to surgery in a worse physical condition than at the initial screening, because of functional deterioration after PVM as a primary procedure. Moreover, in this subset of patients, we have more expenditure, since the cost of balloon mitral commissurotomy, needs to be added to the cost of mitral valve replacement a few years later.

Fig 1: Indication of RMV



CONCLUSION

Certainly, PVM is an excellent treatment option in mitral stenosis. It is minimally invasive, well-tolerated and has a high success rate. But the need of surgery after PVM is not uncommon and further studies are needed to determine what combination of events or variables may lead to an increased risk of surgery after PMV, and whether or not these can be flagged for possible early surgical intervention or even surgery in the first instance to avoid any other morbidity associated with the PMV

REFERENCES

1. Mazur W, Parilak LD, Kaluza G, DeFelice C, Raizner AE. Balloon valvuloplasty for mitral stenosis. *Curr Opin Cardiol* 1999;14:95–103.
2. Meneveau N, Schiele F, Seronde MF, et al. Predictors of event-free survival after percutaneous mitral commissurotomy. *Heart* 1998; 80:359–364.
3. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Bloch PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilation. *Br Heart J* 1988;60:299 – 308.
4. Inoue K, Owaki T, Nakamura T, Kitamura F, Miyamoto N. Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87:394–402.
5. Iung B, Cormier B, Ducimetiere P, Porte JM, Nallet O, Michel PL, Acar J, Vahanian A. Functional results 5 years after successful percutaneous mitral commissurotomy in a series of 528 patients and analysis of predictive factors. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:407– 414.
6. N Meneveau, F Schiele, M-F Seronde, V Breton, S Gupta, Y Bernard, J-P Bassand Predictors of event-free survival after percutaneous mitral commissurotomy *Heart* 1998;80:359–364
7. Adam D. Zimmet, MBBS, Aubrey A. Almeida, FRACS, Richard W. Harper, MBBS, Joseph J. Smolich, MBBS, PhD, Jacob Goldstein, FRACS, Gilbert C. Shardey, FRACS, and Julian A. Smith, FRACS Predictors of Surgery After Percutaneous Mitral Valvuloplasty *Ann Thorac Surg* 2006;82:828 –833

IATROGENIC LEFT MAIN CORONARY ARTERY STENOSIS AFTER AORTIC VALVE REPLACEMENT: A CASE REPORT

L. ABID, L. LAROUSSE, CH. HAMZA, S. KRICHÈNE,
D. ABID, M. AKROUT, S. MALLEK, F. TRIKI, M. HENTATI, S. KAMMOUN

Cardiology department, Hedi Chaker hospital, Sfax University -Tunisia

Summary

Iatrogenic left main coronary artery stenosis after mitral and aortic valve replacement is an infrequent but potentially life-threatening complication.

A 56-year-old woman who had normal coronary arteries documented by preoperative coronary angiogram, and who developed severe stenosis of the left main coronary artery after aortic and mitral valve replacements is presented.

Coronary lesions were clinically manifested 6 months after the first operation. The diagnosis was confirmed by coronary angiography.

She underwent Coronary artery bypass grafting, mitral and aortic prostheses surgery. Unfortunately, she died 3 days after operation.

Keywords : Iatrogenic left main coronary artery stenosis; Aortic and mitral valve replacement; Coronary artery bypass grafting

INTRODUCTION

Iatrogenic left main coronary artery (LMCA) stenosis after aortic valve replacement (AVR) is an infrequent but life-threatening complication because of coronary perfusion related trauma to the vessel wall with cannulation of the coronary ostia [1-2] It was first described by Roberts and Morrow [3] in 1967.

We present a case of severe LMCA stenosis after aortic and mitral valve replacement; normal coronary arteries were documented by preoperative coronary angiogram.

CASE REPORT

A 56-year-old woman with a history of aortic and mitral valve surgical commissurotomy in 1989 was admitted because of increasing exertional dyspnea and palpitation 12 years after operation.

She had atrial fibrillation. Physical examination and cardiac catheterization revealed severe mitral valve stenosis (mitral valve area: 1.2 cm², maximal diastolic gradient: 27mmHg), grade II mitral valve regurgitation, severe calcific aortic valve stenosis (peak systolic gradient: 50mmHg aortic valve area: 0.83m²), and severe pulmonary hypertension (systolic pressure of 70mmHg). Preoperative coronary angiogram was normal.

In March 2001, she underwent mitral and aortic valve replacements with Saint-Jude mechanical prostheses (27 and 17 mm in size, respectively). She had undergone operation with antegrade delivery of cold blood cardioplegia and direct cannulation of both coronary ostia. An important mitral para prosthetic regurgitation associated with fever was treated as endocarditis 7 days after surgery despite the negativity of the hemoculture.

The patient had complete recovery. She was discharged by oral anticoagulant prescription. Seven months later, she was admitted to our hospital for severe acute coronary syndrome without ST elevation with a 1- month history of increasing severe chest pain and dyspnea on exertion. On admission, blood pressure was 150/80 mmHg and pulse rate was 91 beats/min and irregular.

Electrocardiogram showed ST depression of 2 mm in leads V5, V6, DI, aVL, II, III, and aVF. Physical examination revealed normal prosthetic valve sounds, rales on the base of the lungs, systolic ejection murmur at the right second intercostal space and a systolic murmur at the left fifth intercostal space by auscultation. There was no pedal edema.

An echocardiographic study showed dysfunction of the prosthetic valves: mitral para prosthetic regurgitation grade III, stenosis of aortic

prosthesis. Left ventricular ejection fraction was 65%. Her repeat coronary angiogram showed severe (90%) ostial stenosis of the left main coronary artery. (Fig.1)

The patient underwent emergency reoperation despite this morbid situation due to the difficulties of early reoperation. A redo median sternotomy was performed. She underwent aortocoronary bypass with two grafts to the anterior descending and circumflex branches and replacement of the prostheses. Unfortunately, the patient died 3 days after surgery because of cardiogenic shock and renal failure.

DISCUSSION

Iatrogenic coronary ostial stenosis (ICOS) after aortic valve replacement is a potentially life-threatening complication owing to its proximal location and rapid evolution. Prompt diagnosis and treatment are essential for the patient's survival. The usual clinical picture includes severe angina, ventricular arrhythmias, congestive heart failure and sudden death. It usually appears within the first six months but may occur up to thirty months after the procedure [4]. The incidence of this complication has been estimated to be less than 3% [3], but the real incidence is not known, considering that cases of undiagnosed sudden death following aortic valve replacement could be attributed to iatrogenic main coronary stenosis. In a published retrospective study, dating from 1987 to present [6], seven cases of iatrogenic left main coronary stenosis were observed at the Montreal Heart Institute, after 2158 AVR, representing 0.3% of all the cases. The interval between AVR and symptoms ranged from 4 to 11 months (mean: 7.3). The symptoms were usually severe unstable angina [5]. The LMCA was involved in all cases with the stenosis ranged from 55 to 75% and one occlusion and, the RCA in only two cases. It is believed that the occurrence of ostial stenosis is the result of a strong hyperplastic reaction of the vessel wall, in response to micro-injuries from the catheters used for cardioplegia administration. The micro-injuries are related to the infusion pressure of the cardioplegic fluid and overdistension of the vessel by the catheter tip [6]. Recently, Funada et al [7] concluded by using virtual histology that iatrogenic coronary ostial stenosis following AVR may be caused by fibrous tissue formation, and therefore be distinct from conventional atherosclerosis. The safest technique for morphological and functional preservation of the coronary artery endothelial and

muscular layers remains to be established, but the smallest soft catheters inserted gently with intermittent administration of cardioplegia at low pressure (100 mmHg) should be the preferred choice, if antegrade cardioplegia is necessary. However, left main ostial stenosis has been described after aortic valve replacement, without selective administration of cardioplegia via the coronary ostia, as the result of extension of fibrosis from the aortic annulus. It seems likely that certain individuals may have a predisposition to a strong hyperplastic reaction following injuries. It has been noted that the presence of apolipoprotein-E genotype 4 is much more common in patients who have left main ostial stenosis following aortic valve replacement [5].

Although the problem of left main ostial stenosis after aortic valve replacement was described in the 60s and 70s, it remains a problem even today, in spite of the developments in the manufacture of catheters for selective cardioplegia solution infusion and in techniques for myocardial preservation. Cardioplegia administration by other means, such as via the coronary sinus, reduces the need for manipulation of the coronary ostia and could perhaps provide a solution [8, 9].

In view of the location of the new stenosis in the left main coronary artery, the rapid progression of the hyperplastic lumen encroachment during the first months following surgery and the existence of hypertrophic myocardium with increased oxygen demand, treatment of this entity requires immediate reperfusion.

This case shows that LMCA stenosis following ostial cannulation at the time of AVR is a rare yet morbid complication. Reoperation for this condition is fraught with a high operative morbidity rate. Then Aortocoronarybypass is not without problems, considering the temporal proximity to the first operation and the difficulty of protecting the myocardium adequately, and it may result in a high incidence of perioperative infarction. Beating heart aortocoronary bypass surgery seems to offer some survival benefit to patients who have undergone previous cardiac surgery, but it is not certain whether it is superior to aortocoronary bypass surgery under extracorporeal circulation with an arrested heart in patients with left main coronary artery stenosis.

Balloon angioplasty, without stenting, has been reported in three patients with left main coronary artery stenosis following aortic valve replacement. All had a good outcome [10]. At long term follow-up (4, 6, 11 years, respectively) no clinical or

angiographic signs of restenosis were seen. Despite those good results the authors recommended that PCI only be considered in patients who would otherwise be deemed inoperable, or who refused re-operation but were willing to undergo PCI. In recent years PCI has been used more frequently as revascularization therapy for unprotected left main coronary artery stenosis. Although long-term follow-up may sometimes reveal angiographic restenosis, the need for repeat revascularization, or even cardiac death, in selected patients with normal LV function and large reference vessel diameter the long-term

prognosis has been reported to be favorable. In such carefully selected cases coronary stenting of unprotected LMT stenosis is a safe and effective alternative to bypass surgery. In addition, SES implantation for unprotected LMT stenosis may be even more effective in preventing restenosis because of the stent's immunosuppressive effects [14]. Among the case reports describing use of PCI for ICOS [11,10,12], several have reported good mid- and long-term outcomes. Recently, Funada et al [11] found that percutaneous coronary intervention is a possible alternative treatment in the absence of other options. They thought that this histopathological difference may be responsible at least in part for the good outcome. Further clinical studies of the long-term outcomes in more patients will be required to evaluate the role of PCI for ICOS in the

future. Our patient could be an ideal candidate for the PCI. Unfortunately she was operated with bad outcome. If she had had PCI, she would have survived?

CONCLUSION

Iatrogenic left main coronary ostial stenosis following aortic valve replacement should be avoided by limiting the manipulation of the ostia of coronary vessels as much as possible during the surgical procedure. This complication should be diagnosed and treated immediately, with either aortocoronary bypass or angioplasty. In view of the high incidence of complications associated with aortocoronary bypass under extracorporeal circulation with an arrested heart, beating heart surgery or angioplasty with stenting should be considered as possible alternatives.

Fig. 1. Coronary angiogram showing severe stenosis of the left main coronary artery.



REFERENCES

- 1- Sethi GK, Scott SM, Takaro T. Iatrogenic coronary artery stenosis following aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;77:760-767.
- 2- Winkelmann BR, Ihnken K, Beyersdorf F, Eckel L, Skupin M, Marz W, Herrmann G, Spies H, Schrader R, Sievert H. Left main coronary artery stenosis after aortic valve replacement: genetic disposition for accelerated arteriosclerosis after injury of the intact human coronary artery? *Coron Artery Dis* 1993; 4: 659-667.
- 3- Roberts WC, Morrow HG. Late postoperative pathological findings after cardiac valve replacement. *Circulation* 1967;35-36(Suppl 1):48-62.
- 4- Midell AI, De Boer A, Bermudez G: Postperfusion coronary ostial stenosis: incidence and significance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 72: 80-85.
- 5- Pande AK, Gosselin G. Iatrogenic left main coronary artery stenosis. *J Inv Winkelmann BR, Ihnken K, Beyersdorf F, et al: Left main coronary artery stenosis after aortic valve replacement: genetic disposition for accelerated arteriosclerosis after injury of the intact human coronary artery? Coron Artery Dis* 1993; 4: 659-667.
- 6- Chavanon O, Carrier M, Cartier R, Hebert Y, Pellerin M, Perrault LP. Early reoperation for iatrogenic left main stenosis after aortic valve replacement: a perilous situation. *Cardiovasc Surg* 2002;10:256-263. *asive Cardiol* 1995;7:183-187.
- 7- Funada A, Mizuno S, Ohsato K, et al. Three Cases of Iatrogenic Coronary Ostial Stenosis After Aortic Valve Replacement. *Circ J* 2006; 70: 1312-1317
- 8- Lemole G, Beesam C, McNicholas K, Serra AJ, Shapira N: New technique for infusion of cardioplegic solution in aortic valve incompetence. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1991; 32: 555-556.
- 9- Menasche P, Kural S, Fauchet M, et al: Retrograde coronary sinus perfusion: a safe alternative for ensuring cardioplegic delivery in aortic valve surgery. *Ann Thorac Surg* 1982; 34(6): 647-658.

10. Marti V, Auge JM, Garcia PJ, Guiteras P, Ballester M, Obrador D. Percutaneous transluminal coronary angioplasty as alternative treatment to coronary artery bypass surgery in iatrogenic stenosis of the left main coronary artery. *J Interv Cardiol* 1995; 8: 229–231.

11. Placci A, Balducelli M, Casanova R, Maresta A. Percutaneous treatment of the left main coronary artery ostial obstruction following aortic valve replacement. *Ital Heart J* 2005; 6: 775– 777.

12. Balbi M, Olivotti L, Scarano F, Bertero G, Passerone G, Brunelli C, et al. Percutaneous treatment of left main coronary stenosis as a late complication of Bentall operation for acute aortic dissection. *Cathet Cardiovasc Interv* 2004; 62: 343– 345.

14. Park SJ, Kim YH, Lee BK, Lee SW, Lee CW, Hong MK, et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: Comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 351 – 356.

DUAL CHAMBER PACE MAKER IMPLANTATION THROUGH A PERSISTENT LEFT SUPERIOR VENA CAVA: CASE REPORT

L. LAROUSSE, L. ABID, S. KRICHENE, M. HENTATI, M. AKROUT, D. ABID, S. MALLEK, F. TRIKI, S. KAMMOUN

Cardiology department Hedi Chaker hospital, Sfax University -Tunisia

Summary

Persistent left superior vena cava is an anomaly of the systemic venous return occurring in 0, 5% of the general population and in 3 to 10% if congenital heart disease is associated.

We report a case of persistent left superior vena cava (LSVC) incidentally recognized during a dual chamber pace maker implantation.

We describe the manner in which we dealt with this problem and we also propose a plan of management to be applied when faced with persistent LSVC during the introduction of a transvenous electrode.

Although the technical difficulties associated, persistent LSVC, does not prevent successful placement of central venous lines or device implantation.

INTRODUCTION

Persistent left superior vena cava is an anomaly of the systemic venous return occurring in 0, 5% of the general population and in 3 to 10% if congenital heart disease is associated. It usually remains asymptomatic and is an unexpected finding during pacing lead implantation.

CASE REPORT

A 35 year old man, caucasien, suffering from syncope was admitted to our department in March 2009. Baseline ECG (fig1) revealed an alternating bundle branch block. We decided to treat the patient in emergency with a permanent endocardial dual chamber pace maker (indication class I level C) [1]. At operation, we have used for the right ventricle a bipolar active fixation electrode. This lead was introduced via the left cephalic vein into the left subclaviar vein. Under fluoroscopic control, it was found that the course taken by the electrode was through a persistent left superior vena cava draining into the coronary sinus. A subclavian venography was performed confirming the presence of an anomalous left superior vena cava draining into the coronary sinus. The electrode was again introduced via the left superior vena cava and the coronary sinus into the right atrium.

Advancement of right ventricular lead through the tricuspid annulus was technically challenging due to acute angle between coronary sinus ostia and right atrium. By further manoeuvring and after the formation of a loop in the right atrium, the electrode tip was advanced to the right ventricular and fixed in the position of pulmonary infundibulum. As satisfactory pacing was obtained with a threshold of 0, 7V for stimulation and 19 mV for detection, it was decided to leave the leads in this position for permanent pacing (fig 2). The second lead was introduced in the right atrium and fixed to its lateral wall. ECG and chest radiography performed after implantation was satisfactory (fig 3). Echocardiography was performed after the implantation of the Pace Maker to confirm the diagnosis of a persistent left superior vena cava and to search an associated congenital heart disease. Echocardiography showed the presence of a marked dilated coronary sinus (fig 4), demonstrated the presence of LSVC to the left of the aorta and confirmed the presence of the electrode in the right ventricular and in the coronary sinus (fig 5). The diagnosis of persistent left superior vena cava associated with a right superior vena cava was confirmed by a simple contrast injection into the left antecubital vein and the right antecubital vein (fig 6 and fig 7).



Fig 1: the initial ECG (left) demonstrates normal sinus rhythm with left bundle branch block alternating with a right bundle branch block. An ECG obtained one day later (right) demonstrates a right bundle branch block

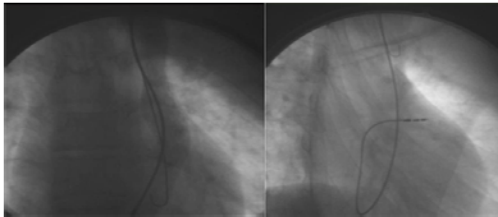


Fig 2: Anteroposterior view Venography detecting a left superior vena cava, Fluoroscopic image in RAO view showing ventricular pacing lead traversing left superior vena cava, coronary sinus and entering the right ventricle after the formation of a loop in the right atrium

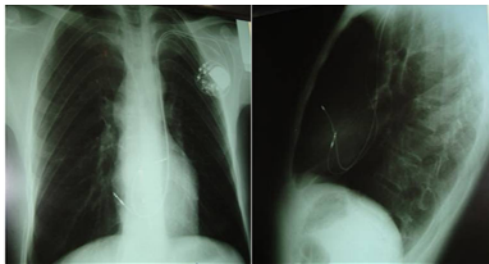


Fig. 3: Poster anterior chest radiograph showing the transvenous electrode tip in the right ventricle after traversing a left superior vena cava and the coronary sinus with the formation of a loop in the right atrium,

Lateral chest radiograph showing the unusual course taken by the electrode which traverses the left superior vena cava, coronary sinus, and right atrium to reach the right ventricle

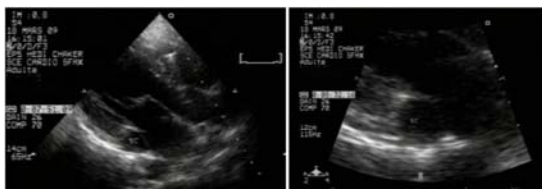


Fig 4: Transthoracic echocardiography (TTE): an image obtained from the parasternal long axis view note the presence of a large coronary sinus

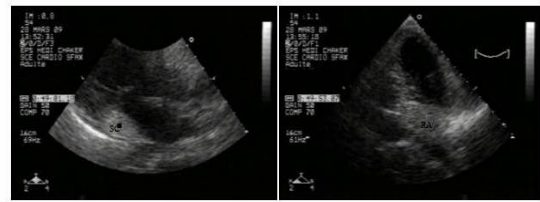


Fig 5: Two-dimensional echocardiogram obtained from an apical four chamber view showing the pathway of the electrode from the coronary sinus to the right atrium and the right ventricle

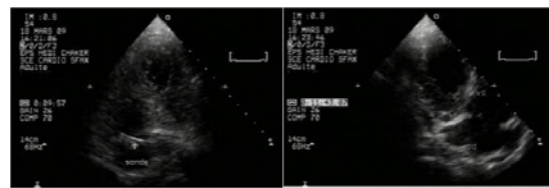


Fig 6: Agitated saline (creating air-filled micro bubbles by shaking saline solution in a syringe), used for a contrast agent was injected through the left catheter. The coronary sinus (SC), the right atrium (RA), and the right ventricle were visualized. This examination confirmed an anomaly of the venous return, consistent with a persistent left superior vena cava (PLSVC) entering the coronary sinus.



Fig 7: Agitated saline was injected through the right catheter. The right atrium (RA) and the right ventricle (RV) were visualized directly. This examination confirmed the presence of a right superior vena cava associated to the left vena cava.

DISCUSSION

The persistence of the left superior vena cava (PLSVC) is a congenital anomaly resulting from failure of degeneration of the left cardinal vein.

PLSVC is the most frequent variation in the thoracic venous system (the prevalence is 0,5% of the general population and 3 to 10% if a congenital heart disease is associated). However, an absent right superior vena cava (RSVC) is very unusual (approximately 0.1%).

Zerbe et al [1] reported 4 patients of 661 with PLSVC whereas Biffi and his colleagues [2] reported 6 of 1250 patients with this anatomical variant.

During a device implantation, the possibility of a PLSVC should be kept in mind whenever a guiding wire takes a left downward course.

The presence of a persistent left superior vena cava makes transvenous leads implantation challenging or even impossible in some cases. We propose that the following steps should be taken when the operator is faced to anomaly during endocardial pace maker.

When using the left-sided approach: Perform venography to demonstrate the presence or absence of a venous connection to the right side and a right SVC [3]. In approximately 75% of these cases there is hypoplasia or agenesis of the left innominate vein, and therefore there is no connection to the right side [4]. Advance the electrode through the coronary sinus into the right atrium and, by manipulating it, again determine the presence of a right SVC entering the right atrium [5]. Try to manipulate the tip of the electrode into the apex of the right ventricle. This step can be achieved only with the aid of a loop in the right atrium. Satisfactory threshold measurement is the evidence for good lodgment of the tip [1]. If repeated attempts at entry into the right ventricle fail, and a right SVC was previously demonstrated, the left-sided approach should be abandoned and a formal right-sided approach adopted [2]. If entry to the right ventricle was not achieved and a right SVC is absent, the only remaining possibility is an epicardial implantation.

CONCLUSION

In the era of increasing device implantation, cardiologists should be aware of the possibility of persistent LSVC when a guide wire or catheter takes an unusual left sided course crossing to the right at the level of the coronary sinus.

Although the technical difficulties associated, persistent LSVC, in general does not prevent successful placement of central venous lines or device implantation.

-Patient Consent section : "Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal."

-A competing interests section : The authors declare that they have no competing interests.

-Authors' Contributions section : L L, L A, S K, S K analyzed and interpreted the patient data and treat it. All authors were major contributors in writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript."

REFERENCES

1. Zerbe F, Bornakowski J, Sarnowski W. Pacemaker electrode implantation in patients with persistent left superior vena cava. *Br Heart J* 1992; 67: 65–66.
2. Biffi M, Boriani G, Frabetti L, Bronzetti G, Branzi A. Left superior vena cava persistence in patients undergoing pacemaker or cardioverterdefibrillator implantation. *Chest* 2001; 120: 139–144.
3. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy ESC 2007
4. Franciszek Zerbe, Jacek Bornakowski, Wojciech Sarnowski: Pacemaker electrode implantation in patients with persistent left superior vena cava. *Heart* 1992; 67;65-66
5. Jeroen Walpot, MD,* W. Hans Pasteuning, MD,* and Jan van Zwienen, MD†: persistent left superior vena cava diagnosed by bedside echocardiography .*The Journal of Emergency Medicine* 2008.05.022

TRICUSPID VALVE ENDOCARDITIS WITH LARGE VEGETATION IN A NON DRUG ADDICT PATIENT

L. ABID, L. LAROSSI, S. CHTOUROU, CH. HAMZA, S KRICHÈNE, D. ABID, M. AKROUT, S. MALLEK, F. TRIKI, M. HENTATI, S. KAMMOUN

Cardiology department, Hedi Chaker hospital, Sfax University -Tunisia

Summary

We report a case of streptococcal tricuspid valve endocarditis in a patient with no history of intravenous drug abuse. Echocardiography revealed large vegetation on the septal cusp and complicating a ventricular septal defect. The evolution was very rapid and the patient died at 48 hours because of respiratory and heart failure with breathlessness and rebel septic shock.

Key Words : Tricuspid valve endocarditis, vegetation, ventricular septal defect, streptococcus

INTRODUCTION

Tricuspid valve endocarditis (TVE) accounts for 5% to 10% of all cases of infective endocarditis and most commonly occurs in intra venous drug users. Congenital cardiac lesions associated with left to right shunt (ventricular septal defect and patent ductus arteriosus) also predispose to TVE.

We report a case of streptococcal tricuspid valve endocarditis associated with large vegetation in a non drug addict patient in whom we found a fortuitous ventricular septal defect.

CASE REPORT

A 42 year – old woman, with no history of cardiac disease, was admitted to our department in September 2008 with fever and weight loss. On admission, she had fever (39°), the pulse was regular with a rate of 140/min and the blood pressure was 240 / 100 mmHg.

A bad dental hygiene was found. Auscultation revealed a systolic murmur at the left sternal edge and a systolic murmur at the tricuspid. The Rivero-Carvalho maneuver was positive. Signs of global heart failure were noted. Laboratory tests showed leukocytosis , normocytic anemia, the C – reactive protein was positive and the erythrocyte sedimentation rate (ESR) was 15mm/h. Platelets number (286000/ul) and renal function (66 umol/l) were normal (table I).

Electrocardiographic showed a regular sinus tachycardia and a right bundle block. The chest X-Ray film showed cardiomegaly with opacity in the right upper lung field. Transthoracic and transesophageal echocardiography showed very mobile vegetation attached to the septal cusp of the tricuspid valve and an important tricuspid regurgitation. The vegetation was especially large with a diameter of 19*13mm. This endocarditis complicated an asymptomatic ventricular septal defect partially closed by a membranous pseudoaneurysm (fig 1). A septic aortic valve localization was also noted (fig 2). Blood cultures isolated a streptococcus mitis. The diagnosis of streptococcal endocarditis of the tricuspid valve complicating a restrictive ventricular septal defect partially closed by perimembraneus pseudoaneurysm was made. We started an intravenous penicillin (2g every four hours) and gentamicin (80 mg every 12 hours) therapy. A systematic computed tomography angiography was performed and showed a spleen infarction, a big liver but no signs of acute pulmonary embolism. Because of the characteristics of the tricuspid vegetation (mobility and size), to prevent the risk of septic pulmonary embolism and right ventricular inflow obstruction by tricuspid vegetation, we discussed the option of surgery (tricuspid vegetectomy), if there would be no amelioration. Unfortunately, the evolution was very rapid and the patient died in 48 hours because of respiratory and heart failure with breathlessness and severe septic shock

DISCUSSION

Tricuspid valve endocarditis is considerably less frequent than left-sided disease and accounts for 5-10% of all cases of infective endocarditis. The most common micro organism isolated in TVE is staphylococcus aureus (50-80%) and streptococcal TVE is rare. Therefore, the present case is very rare. Congestive heart failure signs are the usual presenting complaints. Pneumonia or septic pulmonary emboli resulting from dislodgement of vegetative material are common. TVE usually carries a better prognosis and less frequently requires surgical intervention. Death of adults with TVE most frequently results from pulmonary regurgitation and respiratory distress syndrome caused by recurrent septic pulmonary emboli. Uncontrolled sepsis, severe right ventricle failure, and involvement of left-sided valves are less common causes of death. Our case was different by unusual congestive heart failure, cardiogenic shock, bad evolution with medical therapy, requiring emergent valve surgery not achieved unfortunately. Indications for surgery: TVE has a better prognosis and less frequently requires surgical intervention. The greatest management problem in patients with TVE is whether and when they need surgical intervention. Severe congestive heart failure and persistent sepsis are the two major indications for surgery. The definition of persistent sepsis is variable; some investigators consider sepsis as persistent after one or two weeks of antibiotic treatment. Others however insist as long as 6 to 8 weeks of antibiotic treatment before considering surgery. Douglas et al (1), insist to exclude other causes of fever such as drug hypersensitivity, hepatitis or AIDS related infections. Without a positive blood culture, sepsis cannot be regarded as persistent. Many studies Ginzton et al (2), Robbins et al (3), Wong et al(4), Durack et al(5)) have confirmed that the finding of large tricuspid vegetations (greater than 1cm by echocardiography) combined with persistent fever is an indication for surgery. Another study yielded by Lutas et al (6) showed that the size of the vegetation is not an indication of surgery by itself. Chan et al tried to resume surgical indications in case of TVE in table II (7). For the Surgical options, tricuspid valvectomy without prosthetic replacement was the method of choice in treating TVE.

CONCLUSION

TVE has become more common with increased numbers of intravenous drug abusers. Our case is original because TVE complicate partially closed congenital ventricular septal defect. The clinical variability and complexity of TVE makes standardization and comparison of patients difficult and also leads to the necessity of individualized, patient-tailored assessment and therapy. Valve replacement is now accepted as a feasible and often life saving intervention during active endocarditis. The relatively benign prognosis for patients with TVE compared with that of patients with left-sided endocarditis is well documented in the literature. Our case emphasize this idea, the bad prognosis is because of associated left-sided endocarditis.

TABLE I : LABORATORY FINDINGS ON ADMISSION

<i>Hematology</i>	
White blood cell/ μ l	14600
Red blood cell $\times 10^4$ / μ l	273
Hemoglobin (g/dl)	6,9
Hematocrite (%)	21,5%
Platelets (10^3 / μ l)	286
<i>Biochemistry</i>	
Na+ (mEq/l)	129
K+ (mEq/l)	3,7
Cl- (mEq/l)	96
Blood urea nitrogen (mg/dl)	5,08
Creatinine (mmol/l)	66
Glucose (mmol/l)	8,73
<i>Serology</i>	
C- reactive protein (mg/dl)	87
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)	15

Table II: indications for surgery in patients with infectious tricuspid valve endocarditis

<p>Definite</p> <p>Persistent sepsis</p> <p>Significant congestive heart failure</p>
<p>Probable</p> <p>Large vegetation size</p> <p>Involvement of left-sided heart valve(s)</p> <p>Gram-negative organisms or Candida</p>
<p>Not indication by itself</p> <p>Fever</p> <p>Recurrent pulmonary embolizations</p> <p>Polymicrobial infection</p>

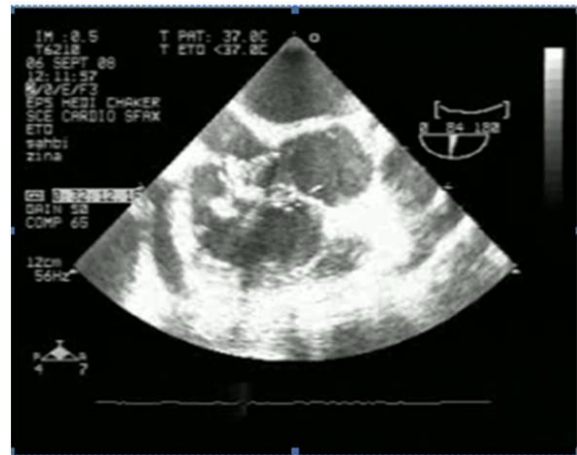


Fig 1B

Fig 1 (A: four Chamber view, B: shot axis view): transesophageal echocardiography showed very mobile vegetation attached to the septal cusp of the tricuspid valve. The vegetation was especially large with a diameter of 19*13mm. This endocarditis complicated an asymptomatic ventricular septal defect partially closed by a membranous pseudoaneurysm.



Fig 1A



Fig 2

Fig 2: A septic aortic valve localization.

REFERENCES

1. Douglas A, Moore-Gillan J, Eykyn S. fever during treatment of infective endocarditis. *Lancet* 1986; 1:1341.
2. Ginzton LE, Siegel RJ, Criley JM. Natural history of tricuspid valve endocarditis: a two-dimensional echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1982; 49:1853.
3. Robbins MJ, Frater RWM, Soeiro R, Frishman WH, Strom JA. Influence of vegetation size on clinical outcome of right-sided infective endocarditis. *Am J Med* 1986; 80:165.
4. Wong D, Chandraratna PAN, Wishnow RM, Dusitnanond V, Nimalasuriya A. Clinical implications of large vegetations in infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1983; 143:1874.
5. Durack DT. Experimental bacterial endocarditis. IV. Structure and evolution of very early lesions. *J Pathol* 1975; 115:81.
6. Lutas EM, Roberts RB, Devereux RB, Prieto LM. Relation between the presence of echocardiographic vegetations and the complication rate in infective endocarditis. *Am Heart J* 1986; 112:107.
7. Chan P, Ogilby JD, Sgal B. tricuspid valve endocarditis. *Am Heart J* 1989; 1140: 1146.
8. Coats AJ: Ethical authorship and publishing. *Int J Cardiol* 2009;131:149-150

A NEOVASCULARIZED LEFT ATRIAL MASS ASSOCIATED TO MITRAL STENOSIS

L. ABID, R. HAMMAMI, S. MALLEK, M. ELLOUZ, S. KRICHÈNE, D. ABID, M. AKROUT, F. TRIKI, M. HENTATI, S. KAMMOUN

Cardiology department, Hedi Chaker hospital, Sfax University -Tunisia

Summary

The discovery on echocardiography, of a large left atrial mass obliges the clinician to perform a differential diagnosis including tumor versus thrombus.

a 43 years old man without any cardiac antecedent, reported dyspnea and palpitation since 10 months. The cardiac auscultation revealed an irregular rhythm with diastolic murmur at the apex. The electrocardiogram showed an atrial fibrillation. The transthoracic echocardiography revealed a severe mitral stenosis with a left atrial huge mass, confirmed on transesophageal echocardiography. After 4 weeks of an efficient anticoagulant treatment, the mass persisted on echocardiography. So we decided to resect the mass and to achieve a mitral valve replacement. The preoperative coronarography showed neovascularization among the mass and fistula from the circumflex artery. A vascular tumor was suggested especially myxoma, but the histological exam concluded at an organized thrombus. *Conclusion:* coronary neovascularization is a specific sign for left atrial thrombus in mitral stenosis, but surgery is the best option to confirm diagnosis.

Keywords : left atrial mass, thrombus, mitral stenosis, neovascularization.

INTRODUCTION

The discovery on echocardiography, of a large left atrial mass obliges the clinician to perform a differential diagnosis including tumor versus thrombus. In fact, magnetic resonance imagery could be useful to identify the mass but it couldn't distinguish tumor from organized thrombus. Certainly, surgery is the diagnosis key, but what about angiographic coronary? Hasn't any place to recognize this mass?

OBSERVATION

A 43 years old man, without a definite history of rheumatic fever was admitted in our department in October 2008, for dyspnea and palpitation evolving since 10 months. Physical examination revealed an irregular pulse, at a rate of 100 beats/min, and polypnea at 30cycles/min. A prominent diastolic murmur continuing to the first sound was noted at the apex. The electrocardiogram revealed an atrial fibrillation with a right bundle block. The chest X-ray film showed an enlarged left atrium and a pulmonary congestion.

A transthoracic echocardiography was performed (Figure 1), and had showed a critical mitral stenosis, with a mitral valve area of 0,7cm² by planimetry and 1 cm² by pressure half time.

The peak/mean gradients across the mitral valve were 16/8 and there was mild regurgitation. There was severe pulmonary arterial hypertension (70 mmHg) and mild functional tricuspid regurgitation. The mitral valve appeared rheumatically deformed, with moderately thickened leaflets, and commissural fusion, but there weren't calcifications. Other valves were normal. The left atrium was enlarged with an area of 40 cm². A huge intra atrial mass was apparent on two dimensional mode echocardiography. This mass was well-circumscribed, surfacing 10 cm², heterogeneous, sticking to the atrial wall. On transesophageal echocardiography (Figure 2), we found that the mass was located on left atrial appendage which was enlarged too, than extended to the left atrial. Moreover, this one contained an important spontaneous contrast. The sub_valvular chordae were thickened and shortcut but without calcifications. As it was about a severe mitral stenosis, with an enlarged atrium and an atrial fibrillation, we thought that it was a thrombus. So, the patient had benefited from an efficient anticoagulant treatment for 4 weeks. But, on the echocardiographic control, we noted the persistence of the mass. A transthoracic tomography was performed to identify the mass limits and connections (Figure 3). It showed the presence in the left atrium of a tissular mass,

measuring 6 cm of long axis, with an ovular form, and regular borderlines. Therefore, a surgical resection of the mass and a mitral valve replacement were indicated. Because our patient was aged more than 40 years, an angiographic coronary was realized before surgery. There weren't coronary lesions but we discovered neovascularizations arising from a branch of the left circumflex artery (LCX) with fistula formation manifested by a dense mass stain and squirring of contrast material into the left atrial cavity. Considering the clinical and paraclinical data, we suggested two diagnosis: a thrombus or a vascular tumor mainly myxoma as it was located on the left atrium, and it was ovular and well-circumscribed. Given the systemic embolism risk, a decision to carry out an emergency operation was made. The surgery was accomplished through a conventional median sternotomy and full cardiopulmonary bypass with ascending aortic perfusion and bi-caval drainages. A standard left atrial incision through the interatrial groove was performed after aortic clamping. The mass was easily enucleated, friable and dark red coloured. The fistula was found to open at the atrium and arising from circumflex artery. So, it was sutured. The mitral valve was replaced with mechanic prosthesis. Mitral valve repair was not undertaken because of excessive leaflet thickening and shortness of chordae to both the anterior and posterior leaflets (fig 5). Postoperatively, the patient made an uncomplicated recovery. The histological exam concluded at an organized thrombus associated to rheumatic mitral disease.

DISCUSSION

Thrombosis within the left atrium is a common place phenomenon in rheumatic heart disease, the genesis of which is influenced by the type of mitral valve dysfunction, dilatation of the left atrium and the presence of atrial fibrillation.

Detection of such thrombi by trans-thoracic or trans-esophageal echocardiography is very specific (99%) [1] and important as they are potential sources of thromboemboli. In fact, the treatment is based on heparinotherapy associated to aspirin for at least 4 weeks and surgical resection will be indicated every time an efficient anticoagulant treatment failed. But, in our case, we were not sure that it was a thrombus and not a tumor.

Myxoma is the main differential diagnosis suggested in our patient, as we know that this kind of tumor is located in 90% on left atrium.

It is in general well circumscribed and has an ovular form. Moreover, angiographic demonstration of abnormal vessels arising from the coronary arteries has been for long time reported as an isolated congenital cardiac anomaly, concomitant with cardiac tumors, especially myxomas [2].

The magnetic resonance imagery (RMI), is very contributive to differentiate thrombus from myxoma. After gadolinium injection, myxoma is lifting up on periphery whereas thrombus is unchanged. However, thrombus could also lift up on periphery when it is organized [3, 4].

Angiographic coronary could be helpful to make diagnosis. On literature, many studies suggested that neovascularity and fistula formation from coronary arteries to the left atrium was usually associated to organized atrial thrombosis in patients with mitral valve disease.

The first publication was reported by Marshall et al. in 1965 [5] ; He described a "tumor vascularity" demonstrated during selective coronary angiography in a patient with unsuspected left atrial myxoma. Later et al. observed similar findings in a patient with mitral stenosis and severe coronary atherosclerosis. Although a large left atrial thrombus was found at operation, the presence of neovascularity was related not to the thrombus but to coronary artery disease, at that time. Standen used selective coronary angiography in 1975 [6], described "tumor vascularity" with abnormal vessels arising from the left circumflex artery to the left atrium in a patient with severe mitral stenosis. A left atrial thrombus was found at surgery.

Colman et al. in 1981[7], had performed a retrospective study including 507 patients with mitral valve diseases. The preoperative coronary angiograms were reviewed. Atrial thrombosis was present in 15% (76 patients). Among 30 patients having angiographic neovascularity and fistula formation, the thrombi were always arising from the circumflex coronary artery. These coronary findings had a specificity of 98,8% and a sensibility of 33% for the diagnosis of thrombus in left atrium. No relation was found between these signs and the size and the histologic age of the thrombi. Morgan et al. [8] had retrospectively enrolled, 75 patients with severe mitral stenosis between 1984 and 1986. They reviewed echocardiograms and coronarograms before mitral valve replacement. They showed that coalition of left atrial mass on echocardiography to neovascularization on coronarography is specific of thrombosis (99-100%).



Fig 5A



Fig 5b

**Figure 5: Surgery findings: (a) Left atrial mass
(b) Thickened mitral leaflets**

REFERENCES

1. Juey-Jen H, Jin-Jer C, Shen-Chang L, Yung-Zu T, Peiliang K, Wen-Pin L, Fang-Yue L, Shu-Hsun C, Chi-Ren H, and Shu-Wen H. Diagnostic Accuracy of Transesophageal Echocardiography for Detecting Left Atrial Thrombi in Patients with Rheumatic Heart Disease Having Undergone Mitral Valve Operations. *Am J Cardiol* 1993;72:677-881.
2. Burns A, Osula S, Harley A and Rashid A. Left Circumflex Coronary Artery to Left Atrial Fistula in a Patient With Mitral Regurgitation After Excision of a Left Atrial Myxoma. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1732-1733.
3. Kim DH, Choi SI, Choi JA, et al. Various findings of cardiac thrombi on MDCT and MRI. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30:572-577.
4. Srichai MB, Junor C, Rodriguez LL, et al. Clinical, imaging, and pathological characteristics of left ventricular thrombus: a comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging, transthoracic echocardiography, and transesophageal echocardiography with surgical or pathological validation. *Am Heart J*. 2006;152:75-84.
5. Marshall WH Jr, Sleiner RM, Werlexler L. "Tumor vascularity" in left atrial myxoma demonstrated by selective coronary arteriography. *Radiology* 1969;93:815-816.
6. Standen JR. "Tumor vascularity" in left atrial thrombus demonstrated by selective coronary arteriography. *Radiology* 1975;116:549-550.
7. Colman T, de Ubago JLM, Figueroa A, Pomar JL, Gallo I, Mortera C, Pajaran A, Doran CMG. Coronary arteriography and atrial thrombosis in mitral valve disease. *Am J Cardiol* 1981;47: 973-977.
8. Morgan F, Jui-Sung H, Ching-Ben L, Wen-Jin C, Cheng-Wen C, Fun-Chung L, and Delon W. Coronary Neovascularization as a Specific Sign for Left Atrial Appendage Thrombus in Mitral Stenosis. *Am J Cardiol* Volume 67 May 15, 1991.

PRISE EN CHARGE TRANSFUSIONNELLE DE LA BETA-THALASSEMIE

I.BEN AMOR

Centre Régionale de Transfusion Sanguin de Sfax
Université de Sfax, Tunisie

PRISE EN CHARGE TRANSFUSIONNELLE DE LA BETA-THALASSEMIE

I. BEN AMOR
CRTS Sfax

4

1- Introduction

- Amélioration de la sécurité transfusionnelle (CGR phénotypés et déleucocytés, amélioration des tests de dépistage des marqueurs infectieux...)
- Complications:
 - Immunologiques,
 - Infectieuses,
 - **Surchage martiale:** cause majeure de mortalité et de morbidité chez les thalassémiques à l'âge adulte.

5

1- Introduction

- Le traitement conventionnel de la thalassémie majeure:
 - La transfusion sanguine
 - La chélation du fer
 - La splénectomie
- Greffe de cellules souches hématopoïétiques
- thérapie génique

5

2- Traitement transfusionnel de la maladie de Cooley

2-1- Indications:

- Précoce: dans la majorité des cas dès la première année de vie.
- Taux d'Hb < 8 g/dl de façon permanente.
- Troubles de la croissance avec des déformations craniofaciales ou squelettiques importantes, même si le taux d'Hb est supérieur à 8 g/dl.
- Hypersplénisme du à l'augmentation rapide du volume de la rate, même si le taux d'Hb est supérieur à 8g/dl.

3

1- Introduction

- La transfusion sanguine a transformé le pronostic vital de la maladie de Cooley.
- **La qualité du traitement:**
 - Décès dans les premières années de vie sans traitement.
 - Espérance de vie de 30 à 50 ans chez les malades recevant transfusion et chélation de fer.

6

2- Traitement transfusionnel de la maladie de Cooley

2-2- Modalités:

Protocole transfusionnel: transfusions régulières toutes les 3 à 4 semaines.

Objectif : Maintenir en permanence un taux d'Hb:

- au dessus de 10 g/dl chez l'enfant.
- et de 8 - 9 g/dl après 15 ans.

2- Traitement transfusionnel de la maladie de Cooley

- Permet:
 - des activités scolaires, ludiques ou professionnelles normales.
 - Réduire les troubles de développement et l'hyperplasie responsable des déformations osseuses.

À NE PAS DÉPASSER : COMPLICATIONS

2- Traitement transfusionnel de la maladie de Cooley

- **Quantité de sang à transfuser:**
 - 15 ml/Kg toutes les 3 semaines
 - 20 ml/Kg toutes les 4 semaines
- **Débit de la transfusion:**
 - Si absence de problème cardiaque: en 3 à 4 heures
 - Si insuffisance cardiaque ou anémie majeure (< 6 à 5 g/dl): < 2 ml/kg/h

2- Traitement transfusionnel de la maladie de Cooley

- **Avant l'inclusion dans le protocole transfusionnel:**
 - Groupage sanguin ABO et RH1
 - Phénotypage érythrocytaire: RH, Kell, Kidd, Duffy, MNS...
 - Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)
 - Sérologies virales: VHB, VHC, VIH...
 - Prévention des complications infectieuses (vaccination contre l'hépatite B)

2- Traitement transfusionnel de la maladie de Cooley

2-3- Surveillance du traitement transfusionnel:

- **Efficacité transfusionnelle:**
 - Clinique
 - Biologique: rendement post-transfusionnel
 - Consommation annuelle
- **Complications transfusionnelles:**
 - Immunologiques
 - Infectieuses
 - Surcharge en fer

2- Traitement transfusionnel de la maladie de Cooley

- **Les produits sanguins transfusés:**
 - CGR
 - ABO, RH et Kell compatibles (circulaire 49/05)
 - Phénotypés dans les autres systèmes en cas d'alloimmunisation
 - Déleucocytés

2- Traitement transfusionnel de la maladie de Cooley

2-3-1- Efficacité transfusionnelle:

2-3-1-1- Surveillance clinique:

- Activité ludique, scolaire, un appétit, un sommeil et une insertion sociale normaux
- Croissance staturo-pondérale et morphologie normales
- Diminution ou disparition de la splénomégalie

13

2-3-1- Efficacité transfusionnelle:
2-3-1-2- Surveillance biologique:

Rendement transfusionnel: évaluation du taux d'Hb pré et post-transfusionnel:

- 2 heures
- et 24 heures après la transfusion

$$RTE = \frac{(\text{taux HB après transfusion}) - (\text{taux Hb avant transfusion})}{\text{quantité d'HB transfusée / VST du patient}} \times 100$$

- VST = volume sanguin total
- Taux d'Hb exprimé en g/l.
- Quantité d'Hb transfusée exprimée en grammes
- VST exprimé en litres

16

2-3-1- Efficacité transfusionnelle:
2-3-1-3- Consommation annuelle de sang :

- Consommation annuelle normale:
 - Taux d'Hb annuel moyen de 12 g/dl
 - 150 - 200 ml/Kg/an de CGR-SAGM
- Consommation > 200 ml/Kg/an:
 - Hypersplénisme
 - Allo et/ou auto-immunisation anti-érythrocytaire
 - Augmentation du volume sanguin par hyperplasie érythroblastique

14

2-3-1- Efficacité transfusionnelle:
2-3-1-2- Surveillance biologique:

Inefficacité transfusionnelle : RTE inférieur à 80 %

↓

- Hypersplénisme
- Augmentation du volume sanguin en rapport avec l'hyperplasie érythroblastique
- Auto et/ou alloimmunisation érythrocytaire

17

2-3- Surveillance du traitement transfusionnel:

2-3-2- Complications transfusionnelles:

- **Complications Immunologiques**
- **Complications Infectieuses**
- **Surcharge en fer**

15

2-3-1- Efficacité transfusionnelle:
2-3-1-3- Consommation annuelle de sang:

- Les apports transfusionnels:
 - Enregistrés: fiche transfusionnelle
 - et analysés annuellement
- Calculer la consommation annuelle en CGR (en ml/kg/an)
- Dépister les consommations excessives

18

2-3-2- Complications transfusionnelles:
2-3-2-1- Allo-immunisation anti-érythrocytaire:

- Hémolyse post-transfusionnelle, Impasse transfusionnelle
- Fréquence: → 20 %
- Transfusion de sang phénotypé ABO, RH et Kell compatible
- **Spécificité des alloanticorps anti-érythrocytes:**
 - RH: 40 % à 50 %
 - Kell: 30 %
 - Autres systèmes

19

2-3-2- Complications transfusionnelles:**2-3-2-1-Allo-immunisation anti-érythrocytaire:**

- Elle semble être liée:
 - au type de produit transfusé (phénotypé ou standard)
 - à l'âge du receveur au moment des premières transfusions:
 - ◊ Risque plus faible lorsque le traitement transfusionnel débute tôt dans l'enfance:
 - ◊ Immaturité immunologique
 - ◊ Induction d'une tolérance aux antigènes érythrocytaires par des transfusions précoces répétées

22

- Allo-Ac: 5 cas (16,66 %) :
 - Anti-D: 1 cas
 - Anti-E: 2 cas
 - Anti-c + anti-E: 1 cas
 - Anti-K: 1 cas
- Pas de corrélation significative entre l'alloimmunisation et la consommation de CGR (p=0,8)

20

2-3-2- Complications transfusionnelles:**2-3-2-1-Allo-immunisation anti-érythrocytaire:**

- Prévention:
 - CGR phénotypés (RH-Kell)
 - Recherche d'agglutinines irrégulières:
 - ◊ Avant chaque épisode transfusionnel
 - ◊ 7 - 21 jours après transfusion

23

2-3-2- Complications transfusionnelles:**2-3-2-2-Auto-immunisation anti-érythrocytaire:**

- 25 - 33 %
- Particulièrement:
 - Chez les patients splénectomisés
 - Polytransfusés avec du sang non déleucocytés
 - Ou ayant développé des allo-Ac
- Mécanisme: altération de la membrane du GR avec apparition de néo-antigènes

21

Suivi immuno-hématologique au CRTS de Sfax

- Période: 1994-2009
- 30 patients (18 de sexe masculin, 12 de sexe féminin)
- Âge moyen: 6,7 ans (extrêmes: 1 - 28 ans)
- 2526 CGR
 - ABO-RH1 compatibles (922)
 - 2006: RH-Kell compatibles (1604)
 - Compatibilisés (technique en Coombs indirect)
- RAI: avant chaque épisode transfusionnel
- TCD: mauvais rendement transfusionnel

24

2-3-2- Complications transfusionnelles:**2-3-2-2-Auto-immunisation anti-érythrocytaire:****Suivi immuno-hématologique au CRTS de Sfax**

- 30 thalassémiques :
 - Taux d'auto-immunisation: 33,33 %
 - Relation significative entre l'auto-immunisation et la consommation de CGR (p < 0,001)

25

2-3-2- Complications transfusionnelles:
2-3-2-3- Complications infectieuses:

- Bactériennes
- Virales: VHB, VIH, VHC
 - Couverture vaccinale
 - Amélioration croissante des tests de dépistage sérologique

28

2-3-2- Complications transfusionnelles:
2-3-2-3- Surcharge en fer:

- **Estimation de la surcharge en fer:**
 - Nombre de CGR (fiche transfusionnelle)
 - Ferritinémie
 - Ponction-biopsie hépatique
 - Imagerie par résonance magnétique

26

2-3-2- Complications transfusionnelles:
2-3-2-3- Surcharge en fer:

- Complication majeure:
 - Met en jeu le pronostic vital : complications cardiaques
 - Conditionne l'indication de la greffe de CSH
- Mécanismes:
 - Hyperabsorption digestive (dysérythropoïèse)
 - Transfusion

29

2-3-2- Complications transfusionnelles:
2-3-2-3- Surcharge en fer:
Traitement chélateur de fer:

- Associé à la transfusion
- Quand?
 - Ferritinémie > 800 – 1000 ng/ml
 - Après une vingtaine de transfusions
- L'objectif: Maintenir la ferritine sérique au dessous de 500 ng/ml en permanence
- La déféroxamine (Desferal)
- Chélation orale: déféripone
 deferasirox: Exjade

27

2-3-2- Complications transfusionnelles:
2-3-2-3- Surcharge en fer:

- Corrélée au nombre de CGR transfusés
- 150 à 250 mg de Fer/CGR
- Pour un apport de 150 à 200 ml/kg: accumulation de 0,75 à 1g de Fe/kg en 10 à 12 ans
- Les principaux organes cibles: foie, glandes endocrines, cœur:
 - Complications hépatiques
 - Complications endocriniennes
 - Complications cardiaques

30

3- Traitement transfusionnel dans la thalassémie homozygote intermédiaire

- Production d'Hb: 7 à 10 g/dl
- Pas de transfusion mensuelle
- Indications:
 - **Transfusion ponctuelle:**
 Aggravation de l'anémie chronique (infection, érythroblastopénie, hypersplénisme, grossesse, carence en folates)
 - **Transfusion régulière /3 mois:**
 Signes d'intolérance de l'anémie chronique

31

4- Recommandations au cours de la grossesse

- Pronostic maternel et fœtal: lié à l'anémie et à l'hémossidérose (cardiopathie: CI grossesse)
- Par prudence, arrêt du traitement chélateur en début de grossesse
- Stabilisation de la ferritine: hémodilution, consommation fœtale du fer
- Protocole transfusionnel systématique : Hb > 10 g/dl
- Risque de surcharge volémique brutale et de défaillance cardiaque maternelle
- Pas de sur-risque de pathologie vasculaire ni d'accouchement prématuré

32

4- Recommandations au cours de la grossesse

- Prise en charge anesthésique :
 - Se méfier de l'anémie (Hb > 10 g/dl)
 - Déformations osseuses : Risque d'intubation difficile
 - Se méfier de la cardiopathie de surcharge (risque de troubles du rythme)
- Oxygénation parfaite
- Éviter les drogues aux propriétés oxydantes susceptibles de créer une hémolyse

33

5- Conclusion

- La transfusion sanguine associée à la chélation du fer a transformé le pronostic vital de la bêta-thalassémie
- Traitement:
 - Astreignant,
 - coûteux,
 - Effets secondaires potentiellement graves
- Chélateurs oraux
- Alternatives à la transfusion:
 - La greffe de CSH
 - La thérapie génique

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.