



Faculté de Médecine de Sfax



# Journal de l'Information Médicale de Sfax

J

## *Sommaire*

Mises Au Point .....	1 – 21
Articles Originaux.....	22– 59
Cas Cliniques.....	60 – 72
Recommandations aux auteurs.....	73 – 74

J

M

SFAX

N° 24  
OCTOBRE 2016

e-mail : [jimsfaxfms@gmail.com](mailto:jimsfaxfms@gmail.com)

Site Web : [www.fmsf.rnu.tn](http://www.fmsf.rnu.tn)

**Directeur de publication**

Jalel Gargouri

**Rédacteur en chef**

Jalel Gargouri

**Rédacteurs en chef adjoints**

Najmeddine Affes, Karim Rekik,

Mohamed Zribi

**Comité de Rédaction et de Lecture**

Dorra Abid, Leila Abid, Jihene Aloulou, Ali Amouri, Ikram Ben Amor, Kais Chaabene, Fatma Cheikhrouhou, Jamel Chelly (France), Imed Gargouri, Lamia Gargouri, Sameh Ghroubi, Sondos Haddar, Mourad Haj Slimen, Ahmed Hakim, Bouthaina Hammami, Mahmoud Kharrat, Zouhair Khemakhem, Jean-Pierre Michel (Suisse), Hela Mnif-Trigui, Chakib Marrekchi, Zied Triki et Sourour Yaich.

**Attachée de rédaction**

Amira Feki

**Traduction**

- **Arabe** : Jalel Gargouri, Zouhair Khemakhem

- **Français** : Jalel Gargouri, Karim Rekik

- **Anglais** : Imen Ben Ghazlen

**ISSN 2534-8264**

**Octobre 2016**

**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

**- MISE AU POINT**

\*Les rachitismes

L. GARGOURI et al. 1

\*Les atteintes oculaires au cours du syndrome des apnées du sommeil

S. BEN AMOR et al. 10

\* Aspects éthiques et médico-légaux de la chirurgie bariatrique dans la prise en charge de l'obésité morbide

M. ZRIBI et al. 15

**- ARTICLES ORIGINAUX**

\*Effet de l'anticoagulant et de la conservation des échantillons sanguins sur les tests d'exploration de la coagulation

N. LOUATI et al. 22

\*Epidemiological characteristics, etiological spectrum and management of valvular heart disease: about 959 cases

F. TRIKI et al. 34

\* Criminalité chez le jeune adulte : A propos de 97 cas d'expertise psychiatrique pénale.

I.FEKI et al. 42

**- ARTICLES ORIGINAUX**

\* Evaluation de la fonction thyroïdienne après lobectomie.

I.ACHOUR et al. 49

\* Severe acute liver failure related to viral, toxic or autoimmune hepatitis : A review of 27 cases

L. GARGOURI et al. 55

**- CAS CLINIQUE**

\*Non-bacterial thrombotic endocarditis revealed by pulmonary embolism in a patient with a pancreatic cancer

F. TRIKI et al. 60

\* Pavillon rouge et douloureux

I.ACHOUR et al. 63

\* Multiple cerebral cryptococcomas in an immunocompetent patient treated with voriconazole

B.KHMEKHEM HAMMAMI et al. 67

\*Une cause rare d'exophtalmie intermittente : les varices orbitaires

I.ACHOUR et al. 70

## **EDITORIAL**

Le Journal de l'Information Médicale de Sfax a pris un nouveau virage, celui de la voie de l'indexation. Nous avons ainsi :

- élargi le comité de lecture à de nouveaux experts (France et Suisse) et continuerons à le faire,
- obtenu un ISSN auprès des autorités compétentes,
- révisé et complété les recommandations aux auteurs
- et, enfin, changé le rythme de parution qui passe du mode biannuel à celui trisannuel : Octobre, Février et Juin.

Nous resterons, bien sûr, attentifs à toutes vos suggestions pour une meilleure qualité de notre journal et de ce qu'il propose.

**La rédaction**

# LES RACHITISMES

## RICKETS

L. GARGOURI<sup>1,3,\*</sup>, I. EL AOUD<sup>1,3</sup>, Y.HENTATI<sup>2,3</sup>, B.MAALEJ<sup>1,3</sup>, M.WALI<sup>1,3</sup>, W. FEKI<sup>2,3</sup>,  
Z.MNIF<sup>2,3</sup>, A. MAHFOUDH<sup>1,3</sup>

1 : Service de pédiatrie, urgence et réanimation pédiatriques, Hôpital Hédi Chaker, Sfax-Tunisie

2 : Service de radiologie, Hôpital Hédi Chaker, Sfax-Tunisie

3 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

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

### Résumé

Le rachitisme est une maladie du squelette de l'enfant en croissance. Il doit être considéré comme un problème de santé publique prioritaire avec une augmentation de la prévalence partout dans le monde. Il s'agit d'un syndrome clinique et radiologique qui répond à plusieurs étiologies. La cause la plus fréquente est la carence en vitamine D correspondant au rachitisme carenciel dont le meilleur traitement est la prévention qui doit être systématique. Les rachitismes vitamino-résistants, plus rares, sont secondaires à des anomalies génétiques ou acquises du métabolisme phosphocalcique non prévenus par la prophylaxie habituelle du rachitisme carenciel.

**Mots clés :** rachitisme ; déformation osseuse ; vitamine D ; enfant

### Abstract

Rickets is a disease of the skeleton of the child in growth. It must be considered as a priority public health problem regarding the increase of its prevalence all over the world.

It is about a clinical and radiological condition that may be caused by several etiologies.

The most frequent cause is the deficiency in vitamin D and it corresponds to the deficiency rickets that the best treatment is actually prevention.

The vitamino-resistant rickets, rarer, are secondary to genetic or acquired abnormalities of the phosphocalcic metabolism that cannot be prevented by the usual prophylaxis of carenciel rickets.

**Key words:** rickets; bone deformation; vitamin D; child

### ملخص

الرخد أو الكساح هو مرض يصيب الهيكل العظمي للطفل و هو في طور النمو. يجب أن ينظر إليه بوصفه مشكلة صحة عمومية عاجلة مع زيادة انتشار في جميع أنحاء العالم. و يتمثل هذا المرض في كونه متلازمة سريرية واشعاعية تتوافق مع العديد من المسببات.

و السبب الأكثر شيوعا هو الرخد الناجم عن نقص فيتامين د و الموافق للرخد العوزي حيث يجب أن تكون الوقاية المنهجية هي العلاج الأفضل. يعتبر الرخد المقاوم للفيتامينات أكثر ندرة و هو ناجم عن تشوهات وراثية أو مكتسبة من عملية الأيض أو الاستقلاب المعدني الفسفوري الكلسي و هو لا ينقاد للوقاية المعتادة مثل ما هو الحال للرخد العوزي.

**الكلمات المفاتيح:** الرخد أو الكساح ; تشوه العظام ; فيتامين (د) ; الطفل.

## I- INTRODUCTION

Le rachitisme doit être considéré comme un problème de santé publique prioritaire [1] avec une augmentation de la prévalence partout dans le monde [2]. Il peut être défini comme une maladie du squelette de l'enfant en croissance due à un défaut de sa minéralisation en rapport avec une altération de l'homéostasie phosphocalcique [2, 3]. Il est caractérisé par un défaut de minéralisation et une hypertrophie anarchique du cartilage de croissance des régions métaphyso-épiphysaires [4].

### Il existe deux sortes de rachitisme :

Les rachitismes carenciels : sont les plus fréquents et sont liés principalement à un déficit en vitamine D. La prévention est facile et peu coûteuse par une bonne prophylaxie à la vitamine D et à l'ensoleillement.

Les rachitismes vitamino-résistants qui résultent d'anomalies génétiques ou acquises du métabolisme phosphocalcique [2].

## II- Rappel physiologique du métabolisme phosphocalcique :

Le rôle fondamental joué par le calcium et le phosphore dans l'organisme impose le maintien de la concentration extracellulaire du calcium ionisé dans des limites étroites et stables et l'adaptation de la concentration des phosphates aux besoins de l'organisme. Cette homéostasie phosphocalcique s'effectue grâce à un contrôle ionique et hormonal complexe qui porte à la fois sur l'entrée intestinale et la sortie rénale de ces deux ions et sur leur mobilisation si besoin à partir du squelette [5].

Les régulateurs impliqués dans le contrôle du métabolisme phosphocalcique sont la vitamine D, l'hormone parathyroïdienne (PTH), la calcitonine et le fibroblast growth factor 23 (FGF23).

### Vitamine D :

La forme naturelle de la vitamine D est le cholécalférol. Sa biosynthèse s'effectue essentiellement dans la peau sous l'effet des ultraviolets à partir d'un précurseur le 7-déhydrocholestérol. Le cholécalférol est ensuite libéré dans la circulation sanguine et il subit 2 étapes d'activation : [6]

L'étape hépatique d'activation fait intervenir la 25-hydroxylase formant ainsi le 25-hydroxycholécalférol (25-OH-D<sub>3</sub>)

La deuxième étape d'activation se fait au niveau rénal sous l'action d'une 1 $\alpha$ -hydroxylase. Cette hydroxylation se fait de manière spécifique sur la 25-(OH)D<sub>3</sub> et entraîne la formation de la forme active de la vitamine : le 1,25-dihydroxycholécalférol ou calcitriol (1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>).

Le facteur principal de la régulation de la synthèse de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> est la PTH qui stimule l'activité de la 1 $\alpha$ -hydroxylase rénale. En retour, le calcitriol exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de la PTH [2, 6].

### Hormone parathyroïdienne (PTH) :

Cette hormone représente un facteur essentiel pour le contrôle du métabolisme phosphocalcique et osseux. En effet, elle diminue la réabsorption des phosphates dans le tubule rénal proximal, augmente la réabsorption de calcium dans le tubule distal ce qui favorise la montée de la calcémie, stimule la synthèse rénale du 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> et stimule la résorption osseuse activant ainsi le renouvellement osseux [2,6]. De faibles variations de la calcémie entraîne une réponse importante de la PTH maintenant ainsi la calcémie dans des limites étroites. [7]

### Calcitonine :

Il s'agit d'un agent hypocalcémiant et a une action anti-résorption osseuse.

Le fibroblast growth factor 23 (FGF23)

FGF 23 est un facteur circulant synthétisé par l'os. Il inhibe la minéralisation osseuse et augmente l'élimination urinaire des phosphates diminuant ainsi la phosphatémie [8].

## III- Physiopathologie :

L'ossification nécessite la présence in situ, au niveau de l'os, de concentrations suffisantes de calcium et de phosphore dont l'absorption intestinale nécessite des taux suffisants de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [6,9]. La carence de l'un ou de l'autre de ces trois éléments peut être alors à l'origine du rachitisme [2,6].

Dans les états du déficit en vitamine D, l'absorption de calcium n'est que de 10-15% au lieu de 30-50% chez l'enfant en bonne santé [10]. La conséquence sera de ce fait une hypocalcémie générant ainsi un état d'hypoparathyroïdie secondaire et une augmentation de la résorption

osseuse avec une fuite tubulaire des phosphates, de bicarbonate et d'acides aminés [2,3,6].

#### IV- Etude clinique du rachitisme carentiel

##### 1- Signes cliniques :

Classiquement, les manifestations du rachitisme carentiel sont surtout observées après l'âge de 6 mois. Les signes osseux dominent la symptomatologie clinique mais peuvent s'accompagner d'un retard de croissance et de signes neuromusculaires, respiratoires, et dentaires. La fréquence de ces signes varie en fonction de l'âge de survenue.

##### 1.1- Syndrome osseux :[4]

Le craniotabès n'est observé que dans le 1<sup>er</sup> semestre de la vie. Une pression digitale ferme au niveau de l'écaïlle occipitale entraîne une dépression de la table externe de l'os qui disparaît aussitôt la pression relâchée. Ce signe est très évocateur du diagnostic, cependant sa présence n'est pas pathognomonique. Il est physiologique avant l'âge de 3 mois en raison de la minceur des os du crâne à cet âge.

Les nouures épiphysaires facilement palpables et parfois visibles sous la peau correspondent à l'hypertrophie du cartilage de croissance et au tissu ostéoïde en excès.

Ces nodosités réalisent des bourrelets qui doivent être recherchés là où les extrémités osseuses sont superficielles : extrémité inférieure de l'avant bras (figure 1) ou extrémité inférieure de la jambe ou au niveau des jonctions chondrocostales antérieures appelées « chapelet costal ».

Les déformations osseuses sont liées aux effets de la pesanteur et des tractions musculaires sur des os d'une malléabilité excessive.

Au niveau du crâne : on peut observer un aplatissement occipital ou pariétal au niveau des zones d'appui habituelles, un bombement frontal et un retard de fermeture de la grande fontanelle.

Au niveau du thorax, une protrusion sternale antérieure donnant un thorax en carène et une dépression sous mamelonnaire des côtes avec évasement du rebord inférieur du thorax peuvent être notées.

Au niveau des membres inférieurs, les déformations osseuses sont plus sévères quand la station debout et la marche sont acquises avec une déformation en varus des cuisses et des jambes, une déformation des genoux en genou varum ou en genou valgum.

Les déformations rachidiennes à type de cyphoses et de scoliozes se voient seulement dans les formes sévères et d'évolution prolongée.

Des fractures spontanées indolores peuvent s'ajouter aux malformations. [2]

##### 1.2-Signes musculaires et respiratoires :

Une hypotonie musculaire s'associe au rachitisme occasionnant un retard des acquisitions posturales, une distension abdominale et une atteinte des muscles respiratoires. Cette dernière combinée au manque de rigidité du squelette thoracique contribue à l'apparition du poumon rachitique. [4]

##### 1.3-Les lésions dentaires :

Elles associent un retard d'éruption dentaire et des altérations de l'émail de la 1<sup>ère</sup> dentition.

##### 1.4-Signes cliniques de l'hypocalcémie :

Il peut s'agir de signes neurologiques, cardiaques ou respiratoires pouvant être à l'origine de la découverte de la carence surtout dans les 6 premiers mois de la vie. Ils peuvent être sévères mettant en jeu le pronostic vital.

Les convulsions hypocalcémiques sont les accidents les plus fréquents à type de crises généralisées brèves ; elles ont généralement un bon pronostic [4].

Les accidents cardiaques peuvent être à type de troubles de rythme sévères qui peuvent être à l'origine d'arrêt cardiaque, une cardiomyopathie dilatée ou une défaillance cardiaque

Un laryngospasme : exceptionnel

##### 2- Signes radiologiques :

Les radiographies du squelette ont une place majeure dans le diagnostic. Les anomalies radiologiques sont plus précoces que les manifestations cliniques du syndrome osseux.

**2.1-Dans les régions métaphysaires**, on note une déformation en cupule ou en toit de pagode avec deux éperons qui prolongent, latéralement, la ligne métaphysaire. Cette dernière est irrégulière frangée mal dessinée

Les noyaux épiphysaires paraissent flous petits et irréguliers avec augmentation de la distance entre le noyau épiphysaire et la ligne métaphysaire, une diminution de la densité osseuse avec des corticales mal dessinées.

Les radiographies des os longs peuvent montrer des déformations essentiellement au niveau des 2 membres inférieurs (figure 2).

**2.2-Radiographie du thorax :** Un élargissement de la jonction chondro-costale donnant un aspect en « bouchon de champagne » est noté et correspond cliniquement au « chapelet costal » (figure 3).

**2.3-Les signes radiologiques liés à l'hyperparathyroïdie secondaire** associent une déminéralisation osseuse diffuse à des érosions multiples (Figure 2), l'aspect en sel et poivre à la radiographie du crâne et des calcifications rénales [11].

### 3- Signes biologiques :

La calcémie peut être normale ou diminuée alors que la phosphatémie est généralement basse.

La calciurie est basse et la phosphaturie est augmentée.

La PAL est augmentée (signe l'accélération du renouvellement osseux secondaire à l'hyperparathyroïdie secondaire) [3,4].

Le taux sérique de 25(OH)D est bas.

La PTH est normale au début puis le taux devient élevé avec l'évolution[3,4].

### 4- Classification de Fraser :

L'évolution clinique, radiologique et biologique du rachitisme carenciel peut être divisé en 3 stades de sévérité croissante (tableau I)

Le stade 3 montre l'inefficacité secondaire de la parathormone car les réserves en calcium mobilisables sont épuisées. La PTH est augmentée associée à une déminéralisation osseuse majeure et une carence profonde en vitamine D.

## V- Formes cliniques :

### 1-Formes cliniques du rachitisme carenciel :

#### 1.1-Formes symptomatiques :

a-Stade précoce = tétanie hypocalcémique : Il survient chez le nourrisson au cours des 6 premiers mois. *Cliniquement*, les signes neuromusculaires sont au premier plan (convulsion hypocalcémiques, hyperexcitabilité, trémulation) alors que les signes osseux sont discrets.

*Biologiquement*, une calcémie diminuée est associée à une phosphorémie normale, des PAL modérément augmenté et une PTH normale.

b-Stade de rachitisme sévère : il résulte d'une carence d'apport prolongée chez un enfant âgé de plus de 2 ans. C'est le stade de déminéralisation osseuse et déformation des membres.

*Cliniquement*, les déformation des membres sont manifestes avec une incurvation diaphysaire surtout des membres inférieures en coxa vara avec une marche en « canard » et un genou varum avec des jambes en parenthèse.

*Biologiquement*, on note une hypocalcémie ; hypophosphorémie ; PAL augmentée et PTH augmentée.

c-Rachitisme associé à une atteinte hématologique :

Associé à une anémie carencielle

Le syndrome de Von Jaksch-Luzet [4] qui associe une splénomégalie, une hépatomégalie, une anémie, une hyperleucocytose avec myélocytose et parfois myéloblastose réalisant une pseudoleucémie myéloïde chronique. Il existe une hypoplasie médullaire avec une hématopoïèse assurée au niveau hépato-splénique.

### 1.2- Formes selon le terrain : [4]

a-Rachitisme du prématuré : Le prématuré est exposé à un risque élevé de rachitisme carenciel puisqu'il est privé des réserves en vitamine D constituée en fin de grossesse.

b-Rachitisme du nouveau-né à terme : Très rare, il est la conséquence d'une carence maternelle en vit D sévère au cours de la grossesse. Il survient volontiers dans un contexte de malabsorption maternelle (maladie coelique).

c-Rachitisme tardif de l'enfant et de l'adolescent : Le tableau clinique est parfois trompeur constitué d'une fatigue, des douleurs des membres inférieurs, une baisse des résultats scolaires

### 1.3-Carences associées :

Le rachitisme carenciel peut être un des éléments d'une carence multiple :

Carence nutritionnelle globale

Carence en fer et en oligoéléments ( cuivre- zinc)

Carence en vit A et en vit C

#### 1.4- Autres rachitismes carentiels :

a-Le rachitisme par carence en calcium : Très rare, il complique un état nutritionnel très inhabituel dans lequel il existe un déficit calcique de l'organisme prolongé et sévère.

b-Le rachitisme par carence en phosphates : exceptionnel, en situation de nutrition parentérale exclusive.

#### 2- Le rachitisme vitamino-résistant :

On désigne par le rachitisme vitamino-résistant celui qui n'est pas prévenu par la prophylaxie habituelle du rachitisme carentiel [12,13].

##### 2.1-Rachitisme vitamino-résistant pseudo-carentiel :

Il s'agit d'anomalies primitives du métabolisme de la vit D. Ce sont des rachitismes génétiques de transmission autosomique récessive.

Le tableau clinique, radiologique et biologique le plus habituel est celui d'un rachitisme carentiel sévère avec hypocalcémie et à révélation précoce se développant malgré un traitement préventif par la vitamine D.

La vitamino résistance est confirmée par l'échec du traitement par la vit D.

Les rachitismes vitaminorésistants pseudocarentiels comprennent deux types:

a-Rachitisme pseudocarentiel de type I : pseudo-déficit en vit D : Le plus fréquent ; il résulte d'un déficit en 1- $\alpha$  hydroxylase [12].

Il se manifeste quasi exclusivement par un rachitisme typique avant l'âge de 2 ans. Les signes biochimiques sont similaires à ceux du rachitisme carentiel en dehors du taux de 25 (OH)D qui peut être normal ou même élevé si le patient a été traité auparavant.

Le critère diagnostique essentiel est l'absence de correction des anomalies biochimiques par des doses classiques de vit D alors que de très fortes doses égales à 100 à 300 fois la dose quotidienne recommandée peuvent corriger ce rachitisme.

b-Rachitisme pseudocarentiel de type II : Très rare

Il serait mieux défini par le terme « résistance à la 1,25(OH)2D ».

La présentation clinique est le plus souvent celle d'un rachitisme typique avant l'âge de 02 ans. Les signes radiologiques et biochimiques sont identiques au rachitisme carentiel.

En revanche, il n'y a aucune amélioration des symptômes après administration de vit D et les taux de 1,25(OH)2D3 sont extrêmement élevés avant et après le traitement (souvent 100 fois la valeur moyenne normale) signant la résistance périphérique au 1,25(OH)2D. [14,15]

Environ 2/3 des patients ont une alopécie plus ou moins complète qui apparaît dans les premiers mois de vie et n'est pas guérie par le traitement du rachitisme. Il est à noter que l'alopécie n'est observée que dans ce type de rachitisme et indique une forme sévère.

##### 2.2-Rachitisme hypophosphatémique :

Les carences en phosphates sont la cause principale des rachitismes vitamino-résistants. Les rachitismes par carence en phosphate sont caractérisés par une réaction parathyroïdienne très discrète et par une conservation de la masse osseuse [16].

Elle est évoquée à l'âge de la marche devant une déformation progressive des membres inférieurs et un retard de la croissance. D'autres signes sont plus tardifs :

Anomalies d'éruption dentaire

Abcès dentaire sans carie

Stigmates d'hypophosphatémie chroniques: encéphalopathie, myopathie, cardiomyopathie

Chez les jeunes enfants, il existe un risque de craniosténose, et chez les plus grands, il existe un risque de vertiges et de céphalées.

Les analyses biologiques montrent une hypophosphatémie, une hyperphosphaturie, une calcémie normale, des PAL augmentés, un taux de 25(OH)vitD anormalement bas ou normal, une taux de PTH normal.

Ces rachitismes hypophosphatémique peut être

Héréditaire : la plus fréquente est l'hypophosphatémie familiale liée à X.

Acquis secondaire à une intoxication (plomb, mercure, fer par voie IV)

Ou associé à une tubulopathie

Hypophosphatémie avec hypercalciurie

Maladie de Dent avec une protéinurie de faible poids moléculaire, une hypercalciurie et une nephrocalcinose [12].

Syndrome de De Toni-Debré-Fanconi idiopathique [12].

Maladies métaboliques ( tyrosinose, wilson...)

##### 2.3-Rachitisme par malabsorption digestive :

Il peut s'agir d'une maladie coeliaque, une mucoviscidose, ou une résection étendue du grêle.



Il s'agit d'une étiologie très rare de rachitisme puisque, la carence protéique et/ou l'insuffisance calorique sont souvent au 1<sup>er</sup> plan et ont pour conséquence un ralentissement ou un arrêt de la croissance.

Le rachitisme peut être, néanmoins, la première manifestation de la maladie coeliaque et doit aussi être suspecté en cas de non réponse à un régime sans gluten bien conduit[17].

Les dosages de 25-OH-D et des PAL sont utiles pour rechercher une anomalie biologique avant l'apparition des signes cliniques et radiologiques.

Mallet et al [18] ont démontré à travers une série de 41 cas la possibilité d'un rachitisme sévère chez une population à risque, survenant lors d'une période à risque telle que l'adolescence.

**2.4-Rachitisme secondaire à la cholestase :**

lié à la malabsorption de la vit D.

**2.5-Rachitisme des tubulopathies :**

Ils entraînent des troubles de la minéralisation par le biais de perturbations métaboliques. On distingue deux types :

a-Acidose tubulaire rénale primitive :Elle est responsable de rachitisme avec retard de croissance associé à une hypokaliémie, une hypophosphorémie, des réserves alcalines diminuées et une hypercalciurie.

b-Syndrome de De Toni-Debré-Fanconi : Comporte très fréquemment un rachitisme associé à un retard de croissance et à une polyurie. Le diagnostic est fait par la mise en évidence de signes d'insuffisance tubulaire rénale proximale : hypokaliémie, hypophosphatémie, acidose, glycosurie, hyperuricurie et hyperaminoacidurie.

**2.6-Rachitisme secondaire aux anticonvulsivants au long cours** (phénobarbital, hydantoïne) entraînant une induction enzymatique de la 25- hydroxylase inactivant la vit D

**VI- diagnostic différentiel des rachitismes :**

Ostéodystrophie rénale : il s'agit d'une complication des insuffisances rénales avancées en l'absence de traitement préventif adapté. L'aspect radiologique correspond à un aspect de rachitisme auquel s'associe des lésions de résorption osseuse en relation avec l'hyperparathyroïdie secondaire [4].

Les chondrodysplasies métaphysaires peuvent faire évoquer un rachitisme devant l'incurvation des

membres inférieurs et le défaut de minéralisation osseuse.

L'orientation diagnostique se fait par d'éventuels antécédants familiaux, un retard de croissance et l'absence d'anomalies biologiques.

Ostéogénèse imparfaite : Elle donne l'aspect de déminéralisation diffuse avec minceur des corticales associé à un taux normal de la calcémie, la phosphatémie et des PAL.

L'hyperparathyroïdie primitive (Exceptionnelle chez l'enfant) : Il existe une hypercalcémie importante avec une hypercalciurie associées à un taux de PTH augmenté.

L'hypophosphatémie : C'est la mise en évidence de PAL diminué qui doit évoquer le diagnostic. La calcémie et la phosphorémie sont normales.

**Tableau I: Stade de Fraser**

Stade 1	C'est le rachitisme précoce associant des signes osseux cliniques et radiologiques discrets avec une hypocalcémie. Il s'agit de la forme la plus fréquemment observée chez le jeune nourrisson de moins de 6mois.
Stade 2	Les signes osseux sont nets cliniquement et radiologiquement. La calcémie est normale, la phosphatémie est diminuée. Le passage du stade 1 au stade 2 correspond à l'apparition de l'hyperparathyroïdie secondaire
Stade 3	Les lésions osseuses sont majeures. Association d'une hypocalcémie sévère et d'une hypophosphatémie modérée.



**Figure 1 : - Nouures épiphysaires**



**Figure 2 :** Radiographie du poignet chez un nourrisson de 22 mois : flou des noyaux épiphysaires (aspect peigné) avec augmentation de la distance entre le noyau épiphysaire et la ligne métaphysaire



**Figure 3 :** Radiographie des membres inférieures chez un enfant de 4 ans : Déformation des 2 membres inférieurs « en parenthèse »



**Figure 4 :** aspect en chapelet costal chez un enfant de 4ans

## VII- Traitement :

### 1- Traitement du rachitisme carenciel :

#### 1.1-Traitement curatif : [4]

Le traitement du rachitisme carenciel repose sur l'administration de calcium par voie intraveineuse ou orale selon l'intensité de l'hypocalcémie. L'apport de calcium doit être assuré avant de débuter le traitement par la vitamine D car cette dernière va aggraver l'hypocalcémie par fixation osseuse rapide du calcium.

#### a-Apport en calcium :

En cas d'hypocalcémie importante  $< 2$  mmol/L et/ou symptomatique, l'objectif premier est la normalisation de la calcémie par perfusion de calcium élément  $1000 \text{ mg/m}^2/24\text{h}$  sous forme de gluconate de calcium véhiculé par du sérum glucosé isotonique (1 ampoule de 10 ml de gluconate de calcium contient 89 élément calcium et doit être diluée avec l'ajout de 40 ml de sérum glucosé isotonique).

Il faut maintenir la perfusion jusqu'à remontée de la calcémie au-delà de 2 mmol/L avec un relais par le calcium per os à la dose de  $1000\text{mg/m}^2/24\text{h}$  en 2 prises pendant 2 mois.

En cas de calcémie normale ou hypocalcémie  $> 2\text{mmol/L}$ , il faut une supplémentation calcique per os  $1000\text{mg/m}^2/24\text{h}$ . Cette supplémentation est maintenue d'autant plus longtemps (15 jours à 2 mois) que la dimérialisation osseuse est intense. Il convient en parallèle de s'assurer que l'alimentation est équilibrée et apporte un minimum de 500 mg de calcium par jour.

## **b-Apport en vitamine D :**

La vitamine D ne peut être administrée que lorsque la calcémie est au-delà de 2,1 mmol/L.

Une dose de charge unique de 100 000 unités de vitamine D est administré per os et est, éventuellement, renouvelée après 3 mois. [4,19]

Autrement, l'apport de vitamine D<sub>3</sub> peut être quotidien de 2000 à 5000 UI/j pendant 1 mois [19].

### **1.2-Traitement préventif : [2,4]**

La prophylaxie du rachitisme repose sur l'administration orale systématique de la vitamine D sous forme médicamenteuse à tous les nourissons y compris ceux allaités par leurs mères à une dose de 1000 à 1200UI/j pendant 2 ans.

Lorsque le milieu familial ne permet pas d'assurer cette régularité, une supplémentation périodique trimestrielle à la dose de 100 000UI tous les 3mois ou 200 000 tous les 6mois, paraît préférable pendant les 2 premières années de la vie.

Au-delà de l'âge de 2ans et jusqu'à l'âge de 5ans, une supplémentation par une dose de 200 000 UI est administrée au début du mois de Novembre.

## **2- Le traitement des autres causes du rachitisme : est fonction de l'étiologie :**

### **2.1-Traitement du rachitisme pseudocarentiel de type I : [13]**

Le traitement de choix est la thérapie substitutive par l'administration quotidienne à vie d'un dérivé  $\alpha$ -hydroxylé de la vit D :

1,25(OH)2D3 = Rocaltrol® : 0.5 à 1.5  $\mu$ g/j

1 $\alpha$  hydroxy vitD3 = Un-Alfa® : 1 à 3  $\mu$ g/j

### **2.2-Traitement de rachitisme pseudocarentiel de type II : [13]**

Le traitement se base sur l'apport de doses massives de vit D : 170mg/j, 25(OH)D3 : 75-250  $\mu$ g/j, 1 $\alpha$  hydroxy vit D : 6-90  $\mu$ g/j ou 1,25(OH)2D3 : 17  $\mu$ g/j avec la supplémentation calcique.

## **VIII- Evolution :**

### **1- Evolution biologique : [4]**

En cas d'hypocalcémie, la calcémie se normalise généralement dans un délai de 05 jours.

La normalisation de la phosphatémie et du taux de la PTH est obtenu en 5 à 10 jours.

En revanche, l'activité des PAL demande plusieurs semaines avant de se normaliser.

La normalisation des PAL signe la guérison et le rattrapage du défaut de minéralisation.

## **2- Evolution radiologique : [4,20]**

Les premiers signes radiologiques en réponse au traitement s'observe vers la fin de la 3<sup>ème</sup> semaine par l'apparition d'un liseré de calcification bordant les signes métaphysaires puis la constitution d'une frange de calcification dense dans le prolongement des métaphyses et tout le long des corticales.

La phase de réparation durent plusieurs mois avec la constitution de bandes métaphysaires transversales denses qui se déplacent au fur et à msure de la croissance.

Les déformation osseuses se corrigent lentement sur une période de 2 à 3 ans

## **IX- Conclusion :**

Le rachitisme est un syndrome clinique et radiologique qui répond à plusieurs étiologies dominées par la carence en vit D.

Le diagnostic positif de rachitisme carentiel par carence en vitamine D est basé sur l'anamnèse dévoilant la non prise de vitamine D et sur les données biologiques.

Ailleurs, il faut évoquer les rachitismes vitamino-résistants qui constituent un groupe hétérogène d'affections héréditaires ou acquises.

## **RÉFÉRENCES :**

[1] Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, and al .Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 394–415.

[2] Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. Lancet. 2014;383:1665-76.

[3] Glorieux FH, Pettifor JM. Vitamin D/dietary calcium deficiency rickets and pseudo-vitamin D deficiency rickets. Bonekey Rep. 2014;3:524

[4] Feillet F, Vidailhet M, Les rachitismes carentiels. In : Garabédian M, Mallet E, Linglart A, Leinhardt A, Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant, Paris, Médecine Sciences Publications (Lavoisier), 2<sup>ème</sup> édition 2011, 97-106.

[5] Lee JY, So TY, Thackray J. A review on vitamin D deficiency treatment in pediatric patients. J Pediatr Pharmacol Ther. 2013 ;18:277-91.

[6] Garabédian M, physiologie du métabolisme phosphocalcique et osseux et besoins en calcium, phosphore et vitamine D chez l'enfant. In : Garabédian M, Mallet E, Linglart A, Leinhardt A, Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant, Paris, Médecine Sciences Publications (Lavoisier), 2<sup>ème</sup> édition 2011, 9-12

## LES RACHITISMES

- [7] Courbebaisse M, Souberbielle JC. Phosphocalcic metabolism: regulation and explorations. *Nephrol Ther.* 2011 ;7:118-38
- [8] Hardcastle MR, Dittmer KE. Fibroblast Growth Factor 23: A New Dimension to Diseases of Calcium-Phosphorus Metabolism. *Vet Pathol.* 2015;52:770-84
- [9] Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398-417
- [10] Holick MR, Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J clin Invest*, 2006,116: 2062-2072.
- [11] Lumpkins L, Oestreich AE. Rickets as an Unexpected X-Ray Finding. *J Natl Med Assoc.* 1983; 75: 255–258.
- [12] Dumas R. Les rachitismes vitamino-résistants. *Arch Pédiatr* 1999 ; 6 : 715-90
- [13] Garabédian M, Rachitismes vitamino-résistants avec trouble du métabolisme de l'action de la vitamine D. In : Garabédian M, Mallet E, Linglart A, Leinhardt A, Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant, Paris, Médecine Sciences Publications (Lavoisier), 2ème édition 2011, 108-116.
- [14] Nguyen M, d'Alesio A, Pascussi JM, Kumar R, Griffin MD, Dong X et al. Vitamin D-resistant rickets and type 1 diabetes in a child with compound heterozygous mutations of the vitamin D receptor: dissociated responses of the CYP-24 and rel-B promoters to 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Bone Miner Res*, 2006, 21:886-894
- [15] Nguyen TM, Adiceam P, Kottler ML, Guillozo H, Rizk-Rabin M, Brouillard F et al. Tryptophan missense mutation in the ligand-binding domain of the vitamin D receptor causes severe resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res*, 2002,17: 1728-1737
- [16] Glorieux FH. Rickets, the continuing challenge. *N Engl J Med* 1991; 325: 1875-7.
- [17] Al-Sharafi BA, Al-Imad SA, Shamshair AM, Al-Faqeeh DH. Severe rickets in a young girl caused by celiac disease: the tragedy of delayed diagnosis: a case report. *BMC Res Notes.* 2014; 7: 701
- [18] Mallet E, Gaudelus J, Reinert P, Le Luyer B, Lecointre C, Leger J, et al. Le rachitisme symptomatique de l'adolescent. *Arch Pédiatr* 2004 ;11 :871-8
- [19] Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson J.-L, Briend A, Chouraqui J.-P, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pédiatr* 2012;19:316-28
- [20] Agarwal A, Talwar J. Radiographic changes in nutritional ricket hips in children in response to treatment. *Journal of Orthopaedic Surgery* 2014;22:368-73

# LES ATTEINTES OCULAIRES AU COURS DU SYNDROME DES APNEES DU SOMMEIL

## THE OPHTHALMIC DISEASES ASSOCIATED WITH SLEEP APNEA SYNDROME

S. BEN AMOR<sup>1,2\*</sup>, D. SELLAMI<sup>1,2</sup>, A. TRIGUI<sup>1,2</sup>, J. FEKI<sup>1,2</sup>.

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

2 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

\*E-mail de l'auteur correspondant : benamorsaloua@hotmail.fr

### Résumé

Le syndrome des apnées de sommeil est associé à des pathologies ophtalmologiques diverses : la neuropathie optique ischémique, le glaucome à angle ouvert, l'œdème papillaire, l'hyperlaxité palpébrale, et la chorioretinite séreuse centrale. Le but de ce travail est de préciser la prévalence, les mécanismes pathogéniques et les particularités des atteintes oculaires associées au syndrome des apnées de sommeil.

**Mots clés :** syndrome des apnées de sommeil ; œil ; neuropathies optiques

### Abstract

Several ophthalmic conditions are associated with Sleep Apnea Syndrome, including, glaucoma, nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, papilledema, floppy eyelid syndrome, and central serous chorioretinopathy. The purpose of this review is to precise the prevalence, mechanisms and particularities of the ophthalmic diseases associated with Sleep Apnea Syndrome.

**Key words :** Sleep Apnea Syndrome; eye; optic neuropathies

### ملخص

إن متلازمة توقف التنفس أثناء النوم ترتبط بإعتلالات عينية مختلفة، من بينها إعتلال عصب البصر، الزرق ذو الزاوية المفتوحة، وذمة حلزمية العصب البصري، تراخي الجفن، التهاب المشييمة والشبكية المركزي المصلي. الهدف من هذه الدراسة هو توضيح مدى إنتشار أمراض العين المرتبطة بمتلازمة توقف التنفس أثناء النوم، الآليات المتسببة فيها وخصوصياتها.

**كلمات مفاتيح:** متلازمة توقف التنفس ; العين ; إعتلالات عصب البصر

## INTRODUCTION

Le syndrome des apnées de sommeil (SAS) est une entité complexe, assez fréquente mais très souvent méconnue. Il est impliqué dans l'apparition et la progression d'un nombre important de pathologies cardiovasculaires, neurologiques, endocrinologiques et ophtalmologiques, responsables d'une morbidité et d'une mortalité accrues. Sa prévalence dans la population générale est de l'ordre de 2 à 7 % et de 18 % après 50 ans [1, 2]. La majorité des patients atteints (82 à 93 %) ne seraient pas diagnostiqués par méconnaissance des symptômes du SAS [3].

Le SAS est plus fréquemment observé chez l'homme en surpoids, âgé et hypertendu.

### Syndrome des apnées de sommeil :

Le SAS est caractérisé par la survenue, au cours du sommeil, d'épisodes répétés d'obstruction partielle ou complète des voies aériennes supérieures (VAS) avec un arrêt ou une diminution de la respiration de plus de 10 secondes, responsables d'une diminution de l'oxygénation pendant la nuit. La reprise de la ventilation, qui résulte d'efforts respiratoires intenses et de la décharge de catécholamines, s'accompagne d'une période très brève de réveil [1, 4].

En l'absence de surpoids, certaines caractéristiques anatomiques peuvent favoriser la survenue d'apnées en modifiant l'anatomie des VAS. Ces caractéristiques sont le cou large et court, la rétrogнатhie, la grosse langue, l'hypertrophie amygdalienne et de la luette.

Le tableau clinique associe des symptômes nocturnes avec éveils fréquents en sursaut associés ou non à une nycturie et des ronflements importants et des symptômes diurnes à type d'asthénie matinale avec ou sans céphalées et hypersomnolence [1].

La polysomnographie est l'examen de référence pour documenter les événements respiratoires anormaux survenant au cours du sommeil.

La figure 1 illustre les mécanismes pathogéniques des apnées de sommeil en cas de SAS expliquant les cycles de collapsus des VAS avec des séquences de désaturation/réoxygénation. En réponse à ces séquences, il se crée des mécanismes intermédiaires d'adaptation du système cardiovasculaire avec dysfonction endothéliale, inflammation systémique, stress oxydatif marqué, des anomalies de la coagulation, une hyperréactivité sympathique et des dysfonctions

métaboliques (diabète, dysfonction des HDL, ...). Les conséquences à ces réponses sont d'ordre cardiovasculaire (hypertension artérielle, trouble de rythme, ischémie...), neurologique (accident vasculaire cérébral), ophtalmologique, endocrinien...

Sur le plan ophtalmologique, le SAS est associé aux neuropathies optiques ischémiques antérieures aiguës, au glaucome primitif à angle ouvert (GPAO), au glaucome à pression normale (GPN), à l'hyperlaxité palpébrale, à la lagophtalmie nocturne et à la chorioretinite séreuse centrale [5].

La prise en charge d'un SAS associe des mesures hygiéno-diététiques avec perte de poids et diminution de la consommation d'alcool et d'hypnotiques (suffisants pour faire disparaître un SAS léger ou modéré), la ventilation mécanique non invasive en pression positive continue par masque nasal ou facial et la chirurgie (en cas d'intolérance à la ventilation nocturne). Cette prise en charge permet de diminuer les complications générales et la mortalité et d'améliorer la qualité de vie [3].

### Atteintes oculaires au cours du SAS :

#### Neuropathies optiques:

#### *NO ischémique antérieure aiguë (NOIAA):*

Une relation entre SAS et NOIAA a été suggérée par plusieurs auteurs avec une prévalence du SAS de l'ordre de 71 à 89 % [6, 7].

Les troubles de la régulation vasculaire au niveau de la tête du nerf optique, secondaires au SAS, semblent être impliqués dans l'apparition des NOIAA.

#### *Glaucome:*

L'association glaucome et SAS a été prouvée par plusieurs auteurs [4, 7]. En effet, le SAS est plus fréquent chez les patients glaucomateux que dans la population générale.

Le SAS est associé au GPAO avec une prévalence de 2 à 27 % et particulièrement au GPN avec une prévalence de 6 % et il existe une corrélation entre la sévérité du SAS et la sévérité du glaucome.

Il a été démontré que près de 80 % des patients atteints de GPN présentent un SAS lorsque la polysomnographie est réalisée systématiquement [8].

Dans le SAS, la microangiopathie, l'hypoxie et la dysrégulation vasculaire ont été incriminés dans

l'atteinte de la tête du nerf optique au cours du glaucome.

Par ailleurs, le SAS est associé à une atteinte du rythme circadien de la pression intra-oculaire (PIO) dans 72 % des cas, en absence de glaucome. ce rythme circadien de la PIO est normalisé dans 67 % des cas après traitement par pression positive continue [9].

Liu et al. démontrent dans une méta-analyse récente le SAS constitue un facteur de risque de glaucome toutefois un nombre plus important d'études serait nécessaire afin de préciser les mécanismes associant SAS et glaucome [10].

### **Œdème papillaire :**

Un œdème papillaire bilatéral est associé à une hypertension intracrânienne dans le SAS. Les mécanismes impliqués dans cette HTIC sont la vasodilatation cérébrale secondaire à l'hypercapnie, l'augmentation de la pression veineuse centrale par hyperpression thoracique et l'augmentation tensionnelle et de la fréquence cardiaque à la fin du cycle apnéique avec par conséquent une augmentation de la perfusion cérébrale [11, 12, 13].

### **Occlusion veineuse rétinienne :**

Plusieurs études ont trouvé un lien fort du SAS avec la prévalence des occlusions veineuses rétinienne (OVR) (figure 2). Toutefois, le SAS n'est pas un FDR indépendant des OVR car il est fortement lié au terrain cardiovasculaire et au surpoids qui constituent des facteurs de risque d'OVR [3, 14, 15].

Selon Glacet-Bernard [14], la prévalence du SAS parmi les patients atteints d'OVR est estimée entre 37 et 49 %.

Les perturbations hémodynamiques brutales, les modifications pressionnelles au niveau des VAS et au niveau intracrânien et les altérations métaboliques et pariétales chroniques induites par les apnées répétées jouent un rôle important dans le déclenchement de l'OVR au cours du SAS et permettent d'expliquer la survenue matinale de l'OVR.

Du fait des pathologies générales graves associées au SAS, il semble indispensable de rechercher par l'interrogatoire les signes orientant vers ce syndrome chez tout patient présentant une OVR, et de demander une polysomnographie en présence de signes évocateurs [3].

### **Floppy Eyelid Syndrome :**

C'est une entité rare, décrite pour la 1<sup>ère</sup> fois en 1981 by Culbertson et Ostler [16], caractérisée par l'association d'une hyperlaxité palpébrale et de signes d'irritation oculaire.

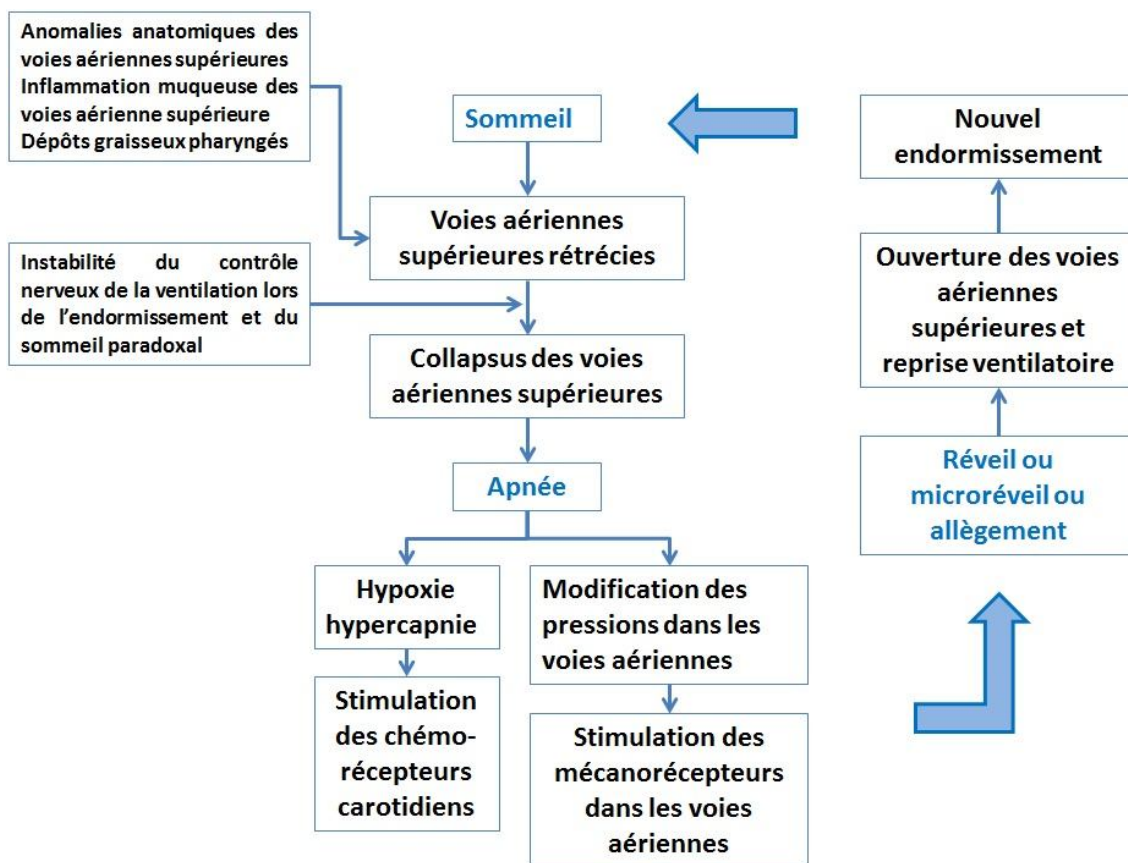
Pour de nombreux auteurs, le SAS fait partie intégrante du syndrome. Puisque la prévalence de SAS chez les patients présentant un floppy eyelid syndrome (FES) est de 96-100% [7].

La prévalence du FES chez les patients présentant un SAS est de 5%. Il est le plus souvent unilatéral, mais peut être bilatéral. Il se présente sous forme d'une conjonctivite chronique giganto-papillaire avec injection et irritation oculaire, la paupière est distendue, facile à éverser avec parfois éversion spontanée de la paupière. La latéralité correspond au côté duquel le patient dort habituellement. La symptomatologie est majeure au réveil, le patient se plaint de sensation de corps étranger et de brûlures oculaires avec sécrétions muqueuses abondantes. Le FES est lié à une éversion palpébrale nocturne d'origine mécanique exposant la conjonctive aux antigènes environnants avec irritation permanente et anomalies de la surface oculaire. L'étude anatomopathologique a noté une diminution des fibres d'élastine dans le tarse et l'orbiculaire pré-tarsal. Il a été aussi noté une dérégulation d'enzymes élastolytiques (MMP7-MMP9) probablement induite par les stress mécaniques répétés [17].

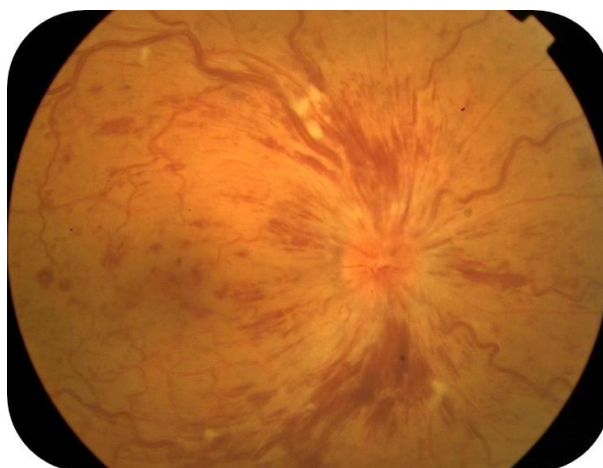
Le FES est considéré comme un marqueur de la sévérité des SAS. Tous les patients atteints d'un FES devraient bénéficier d'une polysomnographie pour diagnostiquer un éventuel SAS associé.

### **CONCLUSION**

Le SAS est associé à plusieurs atteintes oculaires potentiellement cécitantes. Devant l'augmentation de la morbidité et de la mortalité chez les patients atteints de SAS et l'efficacité du traitement par ventilation en pression positive continue, tout patient présentant une NOIAA, un GPAO, un GPN, une OVR ou un FES doit bénéficier d'une polysomnographie s'il présente des signes évocateurs de SAS.



**Figure 1 :** Physiopathologie des apnées en cas de syndrome des apnées de sommeil expliquant les séquences de désaturation-réoxygénation.



**Figure 2 :** Occlusion de la veine centrale de la rétine de l'œil droit chez un patient de 58 ans, hypertendu, diabétique et présentant des signes évoquant un syndrome des apnées de sommeil confirmé à la polysomnographie.



## REFERENCES

- [1] Khayi H, Romanet JP., Pepin JL, Chiquet C. Syndrome d'apnées du sommeil et neuropathies optiques. *Réalités ophtalmologiques* 2012;189:1-3.
- [2] Skorin L Jr, Knutson R. Ophthalmic diseases in patients with obstructive sleep apnea. *J Am Osteopath Assoc.* 2016;116:522-9.
- [3] Glacet-Bernard A, Lasry S, Leroux Les Jardins G. Apnées du sommeil et occlusion veineuse rétinienne. *Réalités ophtalmologiques* 2012 ; 192:1-4.
- [4] Blumen-Ohana E, Blumen M, Nordmann JP. Glaucome et syndrome d'apnées du sommeil. *Réalités ophtalmologiques* 2012 ; 197 : 1-5.
- [5] Jain AK, Kaines A, Schwartz S. Bilateral central serous chorioretinopathy resolving rapidly with treatment for obstructive sleep apnea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248:1037-9.
- [6] Palombi K, Renard E, Levy P, Chiquet C, Deschaux Ch, Romanet JP, et al. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy is nearly systematically associated with obstructive sleep apnoea. *Br J Ophthalmol*, 2006 ; 90 : 879-882.
- [7] Huon LK, Liu SY, Camacho M, Guilleminault C. The association between ophthalmologic diseases and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2016 May 26. [Epub ahead of print]
- [8] Renard E, Palombi K, Gronfier C, Pepin JL, Noel C, Chiquet C et al. Twenty-four Hour (Nyctohemeral) Rhythm of Intraocular Pressure and Ocular Perfusion Pressure in Normal-Tension Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:882–889.
- [9] Pépin JL, Chiquet C, Tamisier R, Lévy P, Almanjoui A, Romanet JP. Frequent loss of nyctohemeral rhythm of intraocular pressure restored by nCPAP treatment in patients with severe apnea. *Arch Ophthalmol.* 2010;128:1257-63.
- [10] Liu S, Lin Y, Liu X. Meta-Analysis of Association of Obstructive Sleep Apnea With Glaucoma. *J Glaucoma.* 2016;25:1-7.
- [11] Peter L, Jacob M, Krolak-Salmon P, Petitjean T, Bastuji H, Grange JD et al. Prevalence of papilloedema in patients with sleep apnoea syndrome: a prospective study. *J Sleep Res.* 2007;16 :313-318.
- [12] Fraser CL. Obstructive sleep apnea and optic neuropathy: is there a link? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14:465.
- [13] Javaheri S, Qureshi Z, Golnik K. Resolution of papilledema associated with OSA treatment. *J Clin Sleep Med.* 2011;7:399-400.
- [14] Glacet-Bernard A, Leroux les Jardins G, Lasry S, Coscas G, Soubrane G, Souied E et al. Obstructive sleep apnea among patients with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 2010; 128: 1533-1538.
- [15] Culbertson WW, Ostler HB. The floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1981. 92:568-75.
- [16] Wang P, Yu DJ, Feng G, Long ZH, Liu CJ, Li H, et al. Is floppy eyelid syndrome more prevalent in obstructive sleep apnea syndrome patients? *J Ophthalmol.* 2016; 2016, Article ID 6980281, 9 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6980281>

# ASPECTS ETHIQUES ET MEDICO-LEGAUX DE LA CHIRURGIE BARIATRIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'OBESITE MORBIDE

## ETHICAL AND MEDICO-LEGAL ASPECTS OF BARIATRIC SURGERY IN THE TREATMENT OF MORBID OBESITY

M. ZRIBI<sup>1, 2\*</sup>, G. MAUJEAN<sup>1</sup>, D. MALICIER<sup>1</sup>

1 : Institut médico-légal, CHU Edouard Herriot, Lyon France.

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

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

### Résumé

L'obésité est considérée depuis quelques années, comme un problème de santé publique majeur et a reçu le statut «épidémie mondiale» par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'obésité touche en France 6,9 millions de personnes en 2012. 550 000 personnes (1,2% de la population) souffrent d'une obésité dite morbide. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), 30 529 patients ont subi une chirurgie bariatrique en 2011. Le nombre d'interventions a ainsi doublé entre 2006 et 2011. Face à une progression importante tant sur le nombre d'actes que sur les évolutions techniques, l'objectif de ce travail est d'évaluer les enjeux éthiques et médico-légaux de cette pratique chirurgicale à risque.

**Mots clés :** Chirurgie bariatrique ; responsabilité ; éthique médicale ; médecine légale

### Abstract

Obesity is considered recently as a major public health problem and has been declared as "global epidemic" by the World Health Organization (WHO). Obesity affects in France 6.9 million people in 2012. 550,000 people (1.2% of the population) suffer from morbid obesity. According to the high Authority for Health (HAH), 30 529 patients underwent bariatric surgery in 2011. The number of operations had been doubled between 2006 and 2011. Facing a significant increase in both the number of acts and technical developments, the objective of this work is to assess the ethical and medico-legal aspects of this risky surgery.

**Key words:** Bariatric surgery; responsibility; medical ethics; forensic medicine

### ملخص

تعتبر السمنة في السنوات الأخيرة مشكلة صحية عامة رئيسية و تصنف "الوباء العالمي" من قبل منظمة الصحة العالمية. في فرنسا 6.9 مليون شخص يصابون بمرض السمنة في عام 2012. 550000 شخص (1.2% من السكان) يعانون من مرض السمنة. وفقا لمنظمة الصحة العالمية فان 30529 مريضا خضعوا إلى الجراحة لعلاج السمنة خلال سنة 2011. و قد تضاعف عدد العمليات بين سنة 2006 و 2011. نظرا لزيادة عدد التدخلات الجراحية و تطور التقنيات الجراحية لعلاج السمنة، من أهداف هذا العمل تقييم المخاطر الأخلاقية والطبية القانونية لممارسة الجراحة في علاج السمنة.

**الكلمات المفاتيح:** جراحة السمنة; مسؤولية; الأخلاقيات الطبية; الطب الشرعي

## INTRODUCTION

L'obésité est définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), comme un problème de santé publique majeur dans le monde [1,2]. En effet, dans le monde, environ 1,7 milliard de personnes sont en surpoids. En France, l'obésité touche 6,9 millions de personnes en 2012 [3]. 550 000 personnes, soit 1,2% de la population générale, souffrent d'une obésité dite morbide dont l'indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 40$  Kg/m<sup>2</sup> [3]. Face à cette prévalence préoccupante, la chirurgie bariatrique propose un traitement contre l'obésité efficace à long terme. Actuellement, en plein essor, cette chirurgie ne cesse d'évoluer et de progresser, en partie du fait de l'importante médiatisation dont elle bénéficie. Face à cette importante progression, tant sur le nombre d'actes réalisés que sur les évolutions techniques, l'objectif de ce travail est d'étudier les enjeux éthiques et médico-légaux de cette pratique chirurgicale à risque.

### Définition de l'obésité

Le surpoids et l'obésité sont définis comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle nuisible pour la santé [4]. L'IMC est une mesure simple couramment utilisée pour estimer le surpoids et l'obésité chez les individus adultes, il correspond au poids divisé par la taille au carré, exprimé en kg/m<sup>2</sup>. L'IMC est donc corrélé à la quantité de masse adipeuse et représente la mesure la plus utilisée pour évaluer le surpoids et l'obésité chez la population adulte, tout sexe et tout âge confondus. Il doit toutefois être considéré comme une indication approximative car il existe une certaine variabilité inter individuelle. L'OMS [1] définit le surpoids par un IMC entre 25 et 29,9 kg/m<sup>2</sup>, l'obésité de grade I par un IMC entre 30 et 34,9 kg/m<sup>2</sup>, l'obésité de grade II par un IMC entre 35 et 39,9 kg/m<sup>2</sup> et l'obésité de grade III dite morbide par un IMC égal ou supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup> [5].

### Epidémiologie de l'obésité en France et aux USA

D'après les données de l'enquête Obépi réalisée en France en 2009 [6], 31,9% des adultes de plus de 18 ans étaient en surpoids et 14,5% étaient obèses, représentant une augmentation de la prévalence de 10,7% par rapport à 2006. Les femmes sont à l'heure actuelle plus touchées que les hommes

(15,1% versus 13,9% en 2009). Aux USA, la prévalence de l'obésité représente 36% des adultes [7]. 15% des adultes souffraient d'une obésité de grade II et 6% d'une obésité de grade III dite morbide [7]. Cette épidémie est responsable d'une diminution de l'espérance de vie du fait des nombreuses comorbidités associées à l'obésité. De nombreuses modalités thérapeutiques ont été proposées dont la chirurgie bariatrique qui demeure le traitement le plus efficace à long terme. Aussi bien en France qu'en Amérique, la prise en charge de l'obésité est encadrée par des recommandations de bonne pratique, mises en place par la HAS, en France et en Amérique par deux associations : l'association américaine d'endocrinologie clinique et l'association américaine de chirurgie métabolique et bariatrique [4, 5].

### Place de la chirurgie bariatrique dans la prise en charge de l'obésité en France et aux USA

La chirurgie bariatrique est la seule mesure efficace à long terme sur les critères de la perte de poids, du contrôle des comorbidités et de l'amélioration de la qualité de vie en cas d'obésité morbide. Il a été prouvé qu'elle contribue à la diminution de la fertilité des femmes obèses [8], à l'amélioration des pronostics obstétrical et néonatal, à l'obtention plus fréquemment d'un accouchement eutocique [8] et à la diminution du risque de survenue de troubles métaboliques tels que le diabète de type 2, le diabète gestationnel par 2 à 3 [9, 10], les accidents cardiovasculaires, les apnées de sommeil et les différentes pathologies cancéreuses. Cependant, les patientes opérées d'anneau gastrique prenaient plus de poids pendant la grossesse que les patientes non opérées [8]. De plus, il est maintenant démontré qu'une opération couronnée de succès est capable de réduire significativement la mortalité [11]. La chirurgie bariatrique peut être indiquée secondairement après l'échec de tout traitement médical, bien conduit pendant au moins 6 mois. Les indications et les contre-indications de cette chirurgie sont clairement définies par les recommandations de la HAS [4].

En France, la chirurgie bariatrique par laparoscopie a été introduite en 1994 [3]. En 1997, 1700 anneaux gastriques avaient déjà été posés [3] et en 2001, 10 000 anneaux gastriques. Le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) rapporte que le nombre annuel d'actes de chirurgie bariatrique a été multiplié par 7 de 1997 à 2006 [12].

La chirurgie bariatrique a connu un développement rapide et reste largement médiatisée depuis une dizaine d'année. Selon la CNAMTS, la France compte 310 équipes pratiquant la chirurgie bariatrique [13]. La HAS [4] déclare qu'en 2011, 30529 patients ont été opérés pour leur obésité.

Aux USA, plus que 200 000 interventions de chirurgie bariatrique ont été réalisées à ce jour. L'intervention la plus fréquente est le court-circuit gastrique par l'intermédiaire d'une anse en Y sur une poche gastrique sous cardiale, créée par cloisonnement gastrique, et communément appelée by-pass gastrectomie [14].

Le plan national français de lutte contre l'obésité 2010-2013, ainsi que les recommandations de la HAS [4] précisent que l'indication d'une opération bariatrique chez l'adulte doit être décidée après une évaluation pluridisciplinaire. Cette indication est retenue en présence d'un IMC >35 kg/m<sup>2</sup> associé à des comorbidités de l'obésité ou en présence d'un IMC >= 40 kg/m<sup>2</sup> sans comorbidité associée. En plus de ces critères liés à l'IMC, la motivation du patient est également un critère déterminant pour la décision d'une intervention chirurgicale. L'échec de l'instauration d'un traitement conservateur est également une condition préalable pour envisager une chirurgie bariatrique. La chirurgie bariatrique ne peut être programmée que suite à l'échec d'un traitement médical bien conduit pendant au moins 6 mois. Les objectifs du traitement de l'obésité ne se limitent pas à la perte de poids mais comprennent également le traitement des complications. La prise en charge globale repose sur les conseils diététiques, l'activité physique, le traitement des troubles du comportement alimentaire et la prise en charge des comorbidités et des complications de l'obésité.

L'intervention chirurgicale doit être réalisée dans un centre certifié de chirurgie bariatrique, qui dispose d'une équipe multidisciplinaire suffisamment expérimentée (chirurgien, endocrinologue, psychiatre, diététicien spécialisé). Le patient doit impérativement accepter les contrôles réguliers pour une période minimale de 5 ans après l'intervention chirurgicale (engagement écrit requis). Ce consentement ne sera obtenu qu'après information complète, loyale et compréhensible du patient. Une documentation écrite décrivant l'intervention chirurgicale elle-même, ses complications possibles, les changements qu'elle provoque dans les habitudes alimentaires et l'organisation du suivi postopératoire sera remise au patient.

Le patient bénéficie d'un délai de réflexion minimal de 3 mois entre la première consultation et l'intervention [11]. Les recommandations françaises et internationales [4] s'accordent sur la nécessité de l'évaluation psychiatrique préopératoire et sur ses objectifs. Il est nécessaire d'évaluer la motivation du patient, sa capacité à mettre en œuvre les changements cognitifs et comportementaux nécessaires et sa participation à un programme de suivi post opératoire à long terme. L'évaluation préopératoire doit également permettre d'identifier les contre-indications psychiatriques à la chirurgie. Cette évaluation est recommandée en raison de la fréquence élevée de comorbidités psychiatriques chez les patients sévèrement obèses et de la nécessaire adaptation cognitivo-comportementale pour le succès de la chirurgie [4].

Chez l'adolescent mature, la chirurgie bariatrique est exceptionnelle et ses indications restent peu précises dans les recommandations. Chez le sujet de plus de 60 ans, le risque opératoire et nutritionnel semble plus important, de plus, il n'est pas démontré que la mortalité liée à l'obésité soit supérieure à la mortalité de la population générale [15].

Les recommandations américaines apportent quelques nouveautés par rapport aux recommandations françaises. Aux USA, selon « the Bariatric Surgery Clinical Practice Guidelines » [5], il existait 74 recommandations en 2013. Ces recommandations étaient au nombre de 164 en 2008. 56 recommandations ont été révisées et deux recommandations ont été nouvellement introduites (R30 et R59). La 30<sup>ème</sup> recommandation précise qu'avant toute chirurgie bariatrique, le patient doit être bien suivi par son médecin et que ce dernier doit dépister les risques de cancer chez son patient. La 59<sup>ème</sup> recommandation précise que le cuivre doit être inclus dans les solutions de supplémentation multivitaminique et que le taux de cuivre dans le sang doit être régulièrement contrôlé chez les patients qui souffrent d'anémie, de neutropénie et de myélonuropathie, le cuivre pouvant être administré par voie intraveineuse en cas de carence profonde [5].

Partout dans le monde, les interventions de la chirurgie bariatrique reposent sur deux grands mécanismes d'action : les techniques fondées sur une restriction gastrique avec la réduction de la capacité gastrique [12,16], telles que l'anneau gastrique ajustable et la gastrectomie longitudinale dite Sleeve gastrectomie, et les techniques mixtes

[17] qui associent la restriction gastrique et le principe de malabsorption intestinale par un système de court-circuit telles que le By-pass et la dérivation bilio-pancréatique.

L'anneau de gastroplastie est positionné autour de la partie proximale de l'estomac dans le but de créer une poche gastrique d'environ 20cc, qui se dilate lors de l'arrivée du bol alimentaire et qui déclenche un réflexe de satiété précoce et durable. La gastrectomie longitudinale ou Sleeve gastrectomie, consiste en une résection verticale de la grande courbure de l'estomac, sans interrompre la continuité digestive. Le by-pass gastrique, réalisé actuellement par laparoscopie, consiste à réaliser une poche gastrique verticale à la partie proximale de l'estomac, ainsi qu'une anastomose gastrojéjunale avec anse en Y et une anastomose au niveau du pied de l'anse par technique mécanique ou manuelle. La dérivation bilio-pancréatique, décrite en 1979, correspond à une résection gastrique partielle associée à un shunt digestif. Elle peut être réalisée avec ou sans switch duodéal. Actuellement, il n'existe pas de consensus établi au niveau des recommandations françaises ou internationales concernant le type d'intervention à réaliser en première intention. Le choix des techniques chirurgicales doit prendre en compte d'autres critères que la seule expérience des chirurgiens, notamment le rapport bénéfice/risque des différents types d'intervention ou d'autres critères comme l'âge, l'IMC, les troubles du comportement alimentaire...

Quelle que soit la technique utilisée, des complications d'ordre chirurgical, nutritionnel ou fonctionnel peuvent survenir en post opératoire de manière précoce ou tardive.

### Aspects médico-légaux

Le médecin légiste peut être confronté au cours de son activité expertale et autopsique au sujet de la prise en charge médico-chirurgicale de l'obésité. L'expertise médico-légale est un acte médical destiné à procéder à un certain nombre de constatations dans le but d'éclairer la justice, au niveau de la mise en jeu de la responsabilité médicale du praticien dans la prise en charge de l'obésité en cas d'atteinte involontaire à l'intégrité corporelle du patient. La mission du légiste est de préciser le dommage subi (séquelle ou décès), de chercher une faute dans les soins ou dans la prise en charge et de prouver le lien de causalité direct, certain et exclusif entre le dommage et la faute. Le médecin légiste peut être également sollicité par les

organismes de sécurité sociale afin de vérifier la bonne indication de la chirurgie bariatrique dans la prise en charge de l'obésité chez certaines personnes, pour un éventuel remboursement ultérieur.

Le taux de mortalité périopératoire varie selon le type d'intervention bariatrique. Il est de 0,1% pour l'anneau gastrique, de 0,2% pour la Sleeve gastrectomie, de 0,5% pour le by-pass et de 1% pour la dérivation biliopancréatique [18].

Les principales complications de la chirurgie bariatrique sont d'ordre technique, expliquant le fort niveau d'expertise requis. La fréquence et la nature des complications après chirurgie bariatrique varient selon le type de procédure et la voie d'abord. La morbidité la plus faible est observée après l'anneau gastrique ajustable (AGA) avec un taux de 11%. Elle est de 24% après le by-pass et de 27% après la Sleeve gastrectomie [4].

Les complications précoces sont peu fréquentes après AGA. Le taux de conversion est de 1,9% [4]; la complication précoce la plus fréquente, en dehors des conversions, est l'infection de la plaie chirurgicale (1,4%), le taux des autres complications ne dépassant pas 1%. A long terme, la complication la plus fréquente est le glissement de l'anneau avec un taux de 4 à 10% [18]. Cette complication peut mettre en jeu le pronostic vital du patient, soit par nécrose de la paroi gastrique, soit par les répercussions hydro électrolytiques liées à l'intolérance alimentaire. D'autres complications peuvent être à l'origine de complications graves, voire mortelles, comme la migration de la bande siliconée à l'intérieur de l'estomac, avec des taux moyens variant de 0,8% à 2,9%. Le taux d'œsophagite post opératoire varie de 3,7% à 6% [18].

Pour la Sleeve gastrectomie, le taux moyen des complications précoces est de 5,1%. Les plus fréquentes sont les fistules gastriques (0 – 3,7%) et les hémorragies de la tranche de section gastrique (0,95%) [4]. Les complications à long terme sont moins connues. Le reflux gastro-œsophagien a été décrit avec un taux qui peut atteindre les 30%. Les problèmes de carences ne semblent être retrouvés qu'en cas de vomissements réguliers [18].

Le by-pass est une chirurgie qui entraîne une morbidité de 11 à 26% [19, 20]. Le risque de fistule (2,5% au niveau de l'anastomose gastrojéjunale, plus rarement de l'anastomose au pied de l'anse) explique une partie de la mortalité. Sont également décrites des occlusions précoces ou tardives (7,3% d'occlusion du grêle, 8,9% de sténose de l'anastomose gastrojéjunale), des hémorragies (3-

4%), des complications pariétales (4,7%) [4] et des complications médicales liées à l'obésité, essentiellement thromboemboliques et pulmonaires (embolies pulmonaires, atélectasies postopératoires 4,4%) [21-22]. Il a été aussi rarement décrit dans la littérature, l'encéphalopathie de Wernicke après un by-pass, par malabsorption en thiamine. C'est une complication, généralement, diagnostiquée de façon tardive [23]. Autres complications neurologiques ont été décrites après le by-pass: la myélopathie, la neuropathie optique, la polyradiculopathie et la polyneuropathie [23].

Concernant la dérivation bilio-pancréatique, le taux de réintervention varie de 2,7% à 6,3% et les taux de fistules périopératoires varient de 0,1% à 2,7%. Le taux d'ulcère anastomotique est évalué à 10,8%. La dérivation bilio-pancréatique avec switch duodénal semble diminuer le risque de complications.

L'hypoglycémie est une complication rare avec un taux de prévalence estimée à 0,36%. Les épisodes d'hypoglycémie apparaissent le plus souvent après la première année postopératoire, presque toujours en postprandial.

Selon le panorama du GAMM concernant le risque médical sur l'exercice de 2011 [24], pour les 128 636 médecins sociétaires de la MACSF (toutes spécialités confondues et quel que soit le mode d'exercice, libéral ou salarié), 1 945 déclarations ont trait à des dommages corporels dont 279 déclarations concernant les chirurgiens sociétaires. Parmi ces 279 déclarations, 5 déclarations concernaient la chirurgie bariatrique. La première était une Sleeve gastrectomie qui a été réalisée après retrait d'un anneau gastrique chez une femme de 32 ans. Un choc septique a révélé une péritonite entraînant ainsi le décès de la patiente. La deuxième était une Sleeve gastrectomie sous cœlioscopie qui a été réalisée chez une femme de 47 ans. Un abcès sous-phrénique a été diagnostiqué à J7 post opératoire, du fait d'une fistule anastomotique œsogastrique. Une endo prothèse œsogastrique a été mise en place, le patient est décédé d'une infection nosocomiale sur cathéter central. La troisième était une plaie de l'estomac qui aurait été suturée suite à la tentative de mise en place d'un anneau gastrique chez une femme de 31 ans, décédée brutalement 48 heures plus tard d'une embolie pulmonaire. La quatrième était une Sleeve gastrectomie réalisée chez une femme de 51, durant laquelle un fragment résiduel de sonde gastrique a été laissé en place lors de l'agrafage entraînant un abcès sous-phrénique et une fistule post opératoire. La dernière était une Sleeve gastrectomie sous

cœlioscopie qui a entraîné un abcès révélant une fistule sous-cardiale nécessitant la mise en place d'une endo prothèse.

Selon le panorama du GAMM concernant le risque médical sur l'exercice de 2012 [25] pour les 130 761 médecins sociétaires de la MACSF (toutes spécialités confondues et quel que soit le mode d'exercice, libéral ou salarié), 2187 déclarations concernaient des dommages corporels dont 3 déclarations concernaient la chirurgie bariatrique. La première était une reprise d'un by-pass pour désunion anastomotique entraînant une hémorragie cataclysmique par rupture de lésion vasculaire et responsable du décès. La deuxième était une reprise d'un by-pass dans la nuit qui a suivi l'intervention suite à la découverte d'un hémopéritoine qui a entraîné un arrêt cardiaque et enfin le décès du patient. La troisième déclaration concernait une Sleeve gastrectomie avec biopsie hépatique qui s'est compliquée à J4 d'un état d'agitation puis d'un malaise nocturne. L'équipe médicale n'aurait pas pu se déplacer avant la survenue d'un arrêt cardiaque fatal.

Ainsi, la survenue de complications graves ou fatales au cours de la chirurgie bariatrique peut engager la responsabilité médicale des chirurgiens et les amener devant les tribunaux [26]. A l'issue de l'expertise médico-légale le médecin expert, auxiliaire de justice, examine plusieurs points permettant au juge de fonder sa décision.

Le praticien peut être fautif en cas de mauvaise indication de la chirurgie bariatrique. Les indications et contre-indications de cette chirurgie étant clairement définies dans les recommandations nationales établies par la HAS. Le compte rendu de la réunion de concertation pluridisciplinaire contenu dans le dossier clinique est d'une grande utilité pour l'expert, qui doit s'assurer que l'ensemble des conditions requises avant l'instauration de la prise en charge chirurgicale sont bien respectées. Ainsi, le dossier médical doit obligatoirement démontrer l'échec des prises en charges antérieures de l'obésité (médicale, nutritionnelle et psychothérapeutique). Le chirurgien doit respecter les contre-indications de la chirurgie bariatrique [4] comme la présence chez le patient de troubles mentaux sévères, ainsi que les contre-indications propres à l'anesthésie générale. Le défaut ou le manque d'information au patient peut également mettre en cause la responsabilité médicale du praticien: ce dernier doit fournir une information préopératoire aussi compréhensive, complète et exhaustive que possible portant sur les conditions de réalisation du

geste, sur les suites chirurgicales habituelles, les contraintes hygiéno-diététiques, mais aussi sur les complications chirurgicales possibles. Enfin, les patients doivent comprendre et accepter la nécessité d'un suivi médico-psychiatrique et chirurgical au long cours. Les documents d'information sont le meilleur moyen de preuve de la réalité de l'information délivrée mais il est indispensable qu'une information orale et personnalisée exposée en termes compréhensibles soit concomitamment effectuée.

Les fautes techniques restent fréquentes au cours de la chirurgie bariatrique [12], elles consistent en fautes de maladresse, d'imprudence, d'inattention, de défaut de surveillance... En matière chirurgicale, l'imprécision et la maladresse sont consécutives d'une faute au regard de l'obligation de moyens qui impose au chirurgien de tout mettre en œuvre, avec le maximum de précautions nécessaires afin d'obtenir le résultat médical attendu. Elles ne peuvent être considérées comme manifestation de l'aléa thérapeutique.

En 2009, un tribunal [27] a retenu la responsabilité de deux praticiens dans deux affaires pour maladresse et retard de diagnostic d'une complication: il s'agissait d'une perforation gastrique passée inaperçue suite à la pose d'anneau gastrique chez un patient de 42 ans et une femme âgée de 38 ans. Le diagnostic a été fait tardivement en post opératoire, les deux patients sont décédés suite à un choc septique.

### Aspects éthiques

Les personnes obèses sont demandeurs de moyens pour maigrir, souvent plus pour des raisons cosmétiques et pour l'image de soi que pour des raisons de santé. La chirurgie bariatrique bénéficie d'une très grande évolution de ses possibilités techniques et d'un fort engouement dans une société où le culte du corps est de plus en plus présent. Généralement, dans le domaine de la chirurgie, il convient de concilier l'indispensable protection des patient(e)s et leur dignité.

Le principe de bienfaisance oblige le médecin à agir pour le bien du patient, à rechercher les moyens pour le guérir, rétablir sa santé et promouvoir son bien-être [28]. Pour les patients qui souffrent d'obésité morbide, le principe éthique de bienfaisance exige que le médecin cherche à inverser les désordres physiques et psychologiques de son patient qui interfèrent avec son bien-être. Si les moyens non chirurgicaux, comme les régimes de restriction calorique, l'exercice physique, et la

thérapie cognitivo-comportementale sont efficaces pour atteindre une importante perte de poids avec le traitement des comorbidités, la bienfaisance serait favorable à ces approches.

Compte tenu des risques associés aux interventions chirurgicales, la bienfaisance garantit que les patients potentiels sont soumis à une évaluation approfondie de leurs paramètres métaboliques et de leur état psychologique. Tout au long de la prise en charge médicale, le patient devrait avoir la possibilité de se familiariser avec les options chirurgicales, y compris les risques et les avantages associés à chaque intervention. Le patient doit être informé des restrictions alimentaires nécessaires et de toutes autres instructions postopératoires afin d'atteindre les objectifs de perte de poids. Pour les patients qui obtiennent une perte durable de leur poids et la correction des comorbidités par le traitement non chirurgical, la bienfaisance privilégie le maintien du traitement médical. Pour la plupart des patients qui ne réussissent pas à perdre du poids, la chirurgie bariatrique défend le principe de la bienfaisance en cherchant à atténuer ses comorbidités, améliorant ainsi sa santé et son bien-être. Pour les âges extrêmes, la balance bénéfique/risque est plus difficilement évaluable. Le choix entre courir le risque d'une anesthésie générale non anodine et garder une obésité morbide handicapante chez un sujet âgé vulnérable à faible espérance de vie, est discutable.

Les risques de la chirurgie bariatrique, la probabilité d'atteindre ou non les résultats souhaités, et le risque de complications imprévues soulignent l'obligation de non malfaisance.

Le patient adulte souffrant d'obésité morbide peut, contrairement à l'adolescent, assimiler et comprendre les risques et les complications possibles de la chirurgie bariatrique ainsi que la nécessité de changement de son comportement surtout alimentaire en postopératoire.

L'obligation de respecter la volonté et l'autonomie du malade a été posée par les tribunaux français dès 1935. Cette obligation est maintenant inscrite à l'alinéa 2 de l'article 16-3 du Code civil.

### CONCLUSION

La demande croissante d'actes de chirurgie bariatrique est un phénomène de société qui peut s'expliquer par le besoin d'améliorer son image sociale, par les progrès et la qualité technique des actes chirurgicaux et aussi par un battage médiatique de plus en plus important.

Afin d'éviter les dérives liées à cette chirurgie pouvant entraîner des dommages pour les patients, le praticien doit obligatoirement respecter les recommandations nationales de la HAS ainsi que les règles éthiques de bonne pratique. La chirurgie bariatrique doit être considérée comme un acte thérapeutique et non esthétique.

## REFERENCES

- [1] Organisation mondiale de la santé. Le défi de l'obésité dans la région européenne de l'OMS et les stratégies de lutte. Genève: OMS; 2007
- [2] Ducarme G, Revaux A, Luton D. Bariatric surgery and obstetrics. *J Gynecol Obst et Biol Reprod* 2009;38(2):107-16.
- [3] Charles MA, Basdevant A, Eschwège E. Enquête épidémiologique nationale sur le poids et l'obésité. *ObEpi*; 2012.
- [4] La haute autorité de santé. Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte. Interventions initiales - Ré interventions. Janvier 2009
- [5] Jeffrey Mechanick and all. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and non surgical support of the Bariatric surgery patient. *Endocrine practice*;19,2;2013
- [6] Ob Epi - Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. Enquête INSERM/TNS HEALTHCARE/ROCHE 2009.
- [7] I. Quercia, R. Dutia, D.P. Kotler, S. Belsley, B. Laferrère. Gastrointestinal changes after bariatric surgery. *Diabetes Metab*; 2014;40:87-94
- [8] L. Fumery a, M. Pigeyre, C. Fournier, L. Arnalsteen, G. Rivaux, D. Subtil, P. Deruelle. Impact de la chirurgie bariatrique sur le pronostic obstétrical. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 41 (2013) 156–163
- [9] Burke AE, Bennett WL, Jamshidi RM, Gilson MM, Clark JM, Segal JB, et al. Reduced incidence of gestational diabetes with bariatric surgery. *J Am Coll Surg* 2010;211(2):169–75.
- [10] Wittgrove AC, Jester L, Wittgrove P, Clark GW. Pregnancy following gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg* 1998;8(4):461–4.
- [11] Swiss Society for the Study of Morbid Obesity and Metabolic Disorders (SMOB). Directives pour le traitement chirurgical de l'obésité. Mis en vigueur le 9.11.2010
- [12] L. Tuchtan et al. Responsabilité médicale dans le cadre de la chirurgie de l'obésité morbide par anneau gastrique ajustable : à propos de neuf cas expertisés. *Journal de Chirurgie Viscérale*(2013) 150, 416-422
- [13] la CNAMTS. Chirurgie de l'obésité : analyse des pratiques et de leur pertinence. 21 février 2013
- [14] Ph. de Mestier. L'obésité aux États-Unis : un peu d'amélioration grâce à la chirurgie et un semblant de modification des habitudes alimentaires. Le journal aux congrès. Congrès de l'American College of Surgeons, New Orleans, 10-14 octobre 2004
- [15] Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Le traitement chirurgical de l'obésité morbide. Mise à jour. Rapport préparé par RaoufHassen-Khodja et Jean-Marie R. Lance. *ETMIS* 2005;1(4).
- [16] M. Paita et al. La chirurgie bariatrique en France en 2011, et son évolution depuis 2006 : données nationales exhaustives de l'Assurance Maladie. *Diabète – Montpellier* 2013.
- [17] Hamdan K, Somers S, Chand M. Management of late post-operative complications of bariatric surgery. *Br J Surg* 2011; 98 (10):1345–55.
- [18] C. Ciangura, N. Corigliano. Chirurgie de l'obésité et ses complications. *La Revue de médecine interne* 33 (2012) 318–327
- [19] Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002;360(9328):237-45.
- [20] Onyike CU, Crum RM, Lee HB, Lyketsos CG, Eaton WW. Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2003; 158(12):1139- 47.
- [21] Lau DCW, Douketis JD, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM, Ur E. Lignes directrices canadiennes de 2006 sur la prise en charge et la prévention de l'obésité chez les adultes et les enfants [sommaire]. *CMAJ* 2007;176(8 Suppl):SF1-14.
- [22] Basdevant A. Plan d'action : Obésité- Etablissements de soins. Propositions d'actions pour l'amélioration des conditions de prise en charge des personnes obèses dans les établissements de santé. 2008.
- [23] Rawan O. Saab, Mansour I. El Khoury, Rosette A. Jabbour. Wernicke encephalopathy after Roux-en-Y gastric bypass and hyperemesis gravidarum. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, Volume 9, Issue 6, November–December 2013, Pages e105-e107
- [24] Le risque des professionnels de santé en 2011. Responsabilité civile professionnelle et protection juridique. Rapport d'activité
- [25] Le risque des professionnels de santé en 2012. Responsabilité civile professionnelle et protection juridique. Rapport d'activité
- [26] Rodde-Dunet MH, Marty M, Paita M, Fender P, Allemand H. La chirurgie de l'obésité en France : résultats d'une enquête prospective nationale. *Ann Chir* 2005; 130(5): 309-17.
- [27] Letouzey C, Gombault N. Analyse des décisions civiles, pénales et de CRCI ayant entraîné en 2009 la condamnation de chirurgiens. *Revue de formation sur le risque médical*, supplément au numéro 42.
- [28] Donna A. Caniano, MD, FACS, FAAP. Ethical issues in pediatric bariatric surgery. *Seminars in Pediatric Surgery* (2009) 18, 186-192



# EFFET DE L'ANTICOAGULANT ET DE LA CONSERVATION DES ECHANTILLONS SANGUINS SUR LES TESTS D'EXPLORATION DE LA COAGULATION

## EFFECT OF ANTICOAGULANT AND STORAGE OF BLOOD SAMPLES FROM CLOTTING EXPLORATION TESTS

N. LOUATI<sup>1,2\*</sup>, I. BEN AMOR<sup>1,2</sup>, G. DAOUED<sup>1,2</sup>, et J.GARGOURI<sup>1,2</sup>

1 : CRTS de Sfax -Tunisie

2 : Faculté de médecine, université de Sfax-Tunisie

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

### Résumé

La fiabilité des tests de l'hémostase est fortement dépendante du respect des conditions pré-analytiques. Nous avons évalué, sur 10 plasmas, l'impact de la concentration (3,2 % et 3,8 %) et de la proportion du citrate de sodium trisodique (3 rapports volume anticoagulant/sang : 1V/9V, 1V/8V et 1V/10V) ainsi que des conditions de conservation du prélèvement (délais et températures) sur les tests de la coagulation [taux de prothrombine (TP), temps de céphaline + activateur (TCA), dosage du fibrinogène (Fg), facteur V (FV) et facteur VIII coagulant (FVIIIc)]. **Résultats** : influence variable des différentes conditions pré-analytiques sur les tests de coagulation. Le citrate à 0,129 M donne des activités basses du FV. Les valeurs moyennes des TP, TCA, Fg, FV et FVIIIc ont été plus abaissées après conservation des plasmas pendant 28 jours à -20°C que celles obtenues après conservation pendant 28 jours à -70°C. Le choix de la concentration 3,2 % du citrate est préférable en termes de fiabilité des résultats. La conservation des plasmas à -70 °C assure une meilleure stabilité de l'activité des facteurs de la coagulation. Une étude sur une population plus large, plus diversifiée et incluant d'autres tests de l'hémostase permettra de consolider ces résultats et tester d'autres variables pré-analytiques.

**Mots clés** : anticoagulant ; conservation ; hémostase ; variables pré-analytiques.

### Abstract

The reliability of hemostasis testing is highly dependent on respect to pre-analytical variables. We evaluated, on 10 plasmas, the effect of sodium citrate concentration (3,2 % and 3,8 %) and proportion (3 ratios of anticoagulant to blood : 1V/9V, 1V/8V and 1V/10V) as well as sample storage conditions (time and temperatures) on the results of coagulation testing [prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), fibrinogen (Fg) concentration, factor V (FV) and VIII coagulant (FVIIIc) activities]. Results: variable influence of the different pre-analytical conditions on coagulation testing. 0,129 M citrate produced low activities of FV. The average values of PT, aPTT, Fg, FV and FVIIIc were lowered after the storage of plasmas for 28 days at -20°C than those obtained after storage for 28 days at -70°C. The choice of 3.2% citrate concentration is preferable in terms of results's reliability. Plasmas specimens kept at -70 °C had better stability of the activity of factors of coagulation. A study on a larger and more diversified population and including other hemostasis testing is required to consolidate these results and to test other preanalytical variables

**Key words**: anticoagulant; haemostasis; pre-analytical variables; storage.

### ملخص

موثوقية اختبار الارقاء تعتمد اعتمادا كبيرا على الامتثال لشروط ما قبل التحليل. قمنا بتقييم على 10 عينات بلازما لدراسة تأثير تركيز (3.2% و 3.8%) ونسبة سترات ثلاثي الصوديوم (3 إمكانيات حجم مضادة للتخثر / الدم: 1 من 8 و 1 من 9 و 1 من 10)، وكذلك ظروف تخزين العينة (الوقت ودرجة الحرارة) في اختبارات التخثر العامة و فحص الفيبرينوجين و العامل الخامس و الثامن للتخثر. النتائج: تأثير متغير لمختلف الأوضاع ما قبل التحليل في اختبارات التخثر. وسترات 0,129 يعطي انخفاض النشاط للعامل الخامس للتخثر. تم تخفيض متوسط قيم اختبارات التخثر أكثر بعد التخزين لمدة 28 يوما في البلازما عند درجة حرارة 20 درجة مئوية من تلك التي تم الحصول عليها بعد التخزين لمدة 28 يوما في 70 درجة مئوية. اختيار تركيز 3.2% سترات هو الأفضل من حيث الموثوقية. دراسة على عدد أكبر من الأشخاص وأكثر تنوعا تشمل اختبارات إرقاء أخرى تمكن من ترسيخ هذه النتائج واختبار متغيرات أخرى ما قبل التحليل.

**الكلمات المفتاحية:** تخثر ; تخزين العينة ; متغيرات ما قبل التحليل.

## 1. INTRODUCTION

La coagulation plasmatique a pour but la formation d'un thrombus solide qui vient renforcer le clou plaquettaire fragile afin d'arrêter l'hémorragie. L'exploration de la coagulation se fait in vitro par plusieurs méthodes destinées à l'étude, soit d'une phase de la coagulation, soit d'un facteur particulier. Les résultats de ces tests doivent refléter de façon fiable les valeurs in vivo. La fiabilité des résultats obtenus est fortement dépendante du respect des conditions pré-analytiques. Le non-respect ou la négligence de ces dernières serait à l'origine, d'une part, de coûts supplémentaires (en personnel, matériel, temps et énergie) en cas d'échantillon défectueux obligeant à refaire le prélèvement, et, d'autre part, de résultats inadéquats pouvant amener à des examens complémentaires inutiles et même à des conduites thérapeutiques erronées [1].

Les composantes de l'étape pré-analytique sont nombreuses. Il s'agit, notamment, du prélèvement sanguin (anticoagulant utilisé, amorce de coagulation, contamination...), de sa conservation (température, durée...), de son transport et de sa préparation avant son analyse technique (centrifugation, congélation /décongélation éventuelle). En 2007, le GEHT (Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose) a actualisé ses recommandations en précisant notamment que l'anticoagulant de référence est le citrate de sodium trisodique à 3,2% soit 0,109 M avec un rapport anticoagulant / sang de 1 pour 9 (1V/9V). Il recommande également un délai inférieur à 2 heures entre le prélèvement et l'exécution des tests d'hémostase [2].

Dans ce travail, nous nous sommes proposés d'évaluer l'impact de la concentration et de la proportion du citrate de sodium trisodique ainsi que des conditions de conservation du prélèvement sur les résultats des tests de la coagulation [taux de prothrombine (TP), temps de céphaline avec activateur (TCA), dosage du fibrinogène (Fg), facteur V(FV) et facteur VIII coagulant (FVIIIc)].

## 2. MATERIEL ET METHODES

Notre étude a porté sur 10 donneurs de sang (DDS) volontaires sains âgés de 20 à 25 ans et n'ayant pas, à l'interrogatoire pré-don, d'antécédents personnels ou familiaux de troubles de l'hémostase.

### 2.1. Prélèvements sanguins et traitement des échantillons

Pour chaque DDS, nous avons effectué un prélèvement de sang veineux périphérique sur 4 tubes :

1. un tube avec citrate de sodium 0,109 M (3,2%) à raison de 1V/9V.
2. un tube avec citrate de sodium 0,129 M (3,8%) à raison de 1V/9V.
3. un tube avec citrate de sodium 0,109 M (3,2%) à raison de 1V/8V.
4. un tube avec citrate de sodium 0,109 M (3,2%) à raison de 1 V/10V.

Tous les autres aspects de la phase pré-analytique ont respecté les recommandations du GEHT. Les tubes ont été centrifugés immédiatement après le prélèvement à la vitesse de 3000 tours/mn pendant 15 minutes pour obtenir le plasma pauvre en plaquettes (PPP). Les tests de coagulation ont été réalisés immédiatement pour tous les échantillons plasmatiques. De plus, chaque PPP prélevé sur citrate de sodium 0,109M à raison de 1V/9Va été décanté dans 2 tubes :

-le premier a été conservé à température ambiante puis testé après des délais de 6 heures, 12 heures et 24 heures après le prélèvement.

-le deuxième a été recentrifugé (3000 tours/mn pendant 15 minutes) puis décanté dans des aliquots conservés dans différentes conditions :

- congélation à -20°C puis réalisation des tests après des délais différents (J7, J14, J21, J28).
- congélation à -70°C pendant 28 jours.

### 2.2. Tests de coagulation

Nous avons mesuré le TP (en %), le TCA (en secondes), les taux du Fg et des FV et VIIIc de la coagulation par des techniques chronométriques au moyen du semi-automate ST-Art4 (DIAGNOSTICA STAGO). Les mesures du TP, du TCA et du taux de Fg ont été effectuées en utilisant, respectivement, les réactifs NEOPLASTINE® CI PLUS, CK-PREST®, et FIBRIPREST® (DIAGNOSTICA STAGO). Les facteurs V et VIII ont été dosés au moyen des réactifs STA®-DEFICIENT V et STA®-DEFICIENT VIII (DIAGNOSTICA STAGO) respectivement. Le principe du dosage consiste à mesurer, en présence de néoplastine pour le FV et

de céphaline et activateur pour le FVIIIc, le temps de coagulation d'un système où tous les facteurs sont présents et en excès à l'exception du facteur à doser qui est apporté par le plasma testé dilué au 1/10 en tampon OwrenKoller. Les résultats ont été exprimés en pourcentage d'activité par rapport à un plasma contrôle (UNICALIBRATEUR®) d'après une droite d'étalonnage.

Chaque échantillon a été testé en double au cours de la même réaction selon les recommandations du fabricant. Le taux considéré correspondait à la moyenne des 2 mesures.

### 2.3. Etude Statistique

Nous avons utilisé le test *t* de Student pour la comparaison des moyennes d'une variable quantitative. Le seuil de signification a été fixé à 0,05.

## 3. RÉSULTATS

Les résultats des tests de coagulation effectués chez les DDS, en fonction des divers supports de prélèvement et des différentes conditions de conservation sont résumés dans les tableaux I à V.

### 3.1. Résultats des tests d'hémostase en fonction de la concentration du citrate

Nous n'avons pas trouvé de différence significative des résultats du TP, TCA, Fg et FVIIIc entre les deux concentrations de citrate utilisées. Par contre, le taux du FV a été significativement plus bas avec le citrate 0,129M (Tableau N°I).

### 3.2. Résultats des tests d'hémostase en fonction des différents rapports volume anticoagulant /sang (1V/9V,1V/8Vet 1V/10V) :

La comparaison des résultats obtenus avec les rapports 1V/8V et 1V/10V a été faite par rapport au rapport 1V/9V du citrate 0,109M. Elle n'a pas montré de différence statistiquement significative pour l'ensemble des tests sauf pour les valeurs du TCA qui ont été significativement plus abaissées avec le rapport 1V/10V (Tableau N°II).

### 3.3. Résultats en fonction du délai de réalisation par rapport au prélèvement (immédiat, 6heures, 12heures et 24 heures) :

La comparaison des résultats obtenus après les différents délais de réalisation a été faite par rapport au temps immédiat (Tableau N°III). En gardant les plasmas à température ambiante pendant 24 heures, nous avons objectivé une baisse significative du TP et du FVIIIc au fil du temps

(de l'immédiat à 24 heures), un allongement significatif du TCA au bout de 24 heures de conservation et une absence de modification significative des taux du FV et du Fg.

### 3.4. Résultats des tests d'hémostase après conservation des plasmas à -20°C et à différents délais d'exécution

Après congélation des plasmas à -20°C, les taux du Fg ont été stables au cours du temps. Les valeurs du TP et du FV ont été significativement plus abaissées à J14 et J28 par rapport à l'immédiat alors que celles du FVIIIc ont été plus abaissées à J7 et J14 qu'aux J21 et J28. Il n'y avait pas d'allongement du TCA (Tableau N° IV).

### 3.5. Résultats des tests d'hémostase en fonction de la température de congélation des plasmas (Tableau N°V)

A durée égale de conservation (28 jours), les taux de FV, FVIIIc et du Fg n'ont pas été influencés par la température de conservation (-20 °C ou -70°C). Nous avons par contre constaté une baisse plus importante du TP des plasmas conservés à -20°C par rapport à ceux conservés à -70°C. De surcroît, la moyenne des TP des plasmas conservés à -20°C a été inférieure à la limite inférieure de la normale, soit 70 %.

Pour le FVIIIc, son activité a subi une baisse importante après conservation à -20°C alors qu'elle n'a pas été modifiée après congélation à -70°C pendant 28 j.

## 4. DISCUSSION

Notre étude a démontré la variation des résultats des tests de l'hémostase, aussi bien des tests globaux que des dosages spécifiques (FV et FVIIIc), en fonction de la concentration du citrate trisodique et de la température de conservation entre le prélèvement et la réalisation de l'analyse. L'effet sur les résultats est variable, certains tests étant plus sensibles que d'autres à ces variables pré-analytiques.

### 4.1. Influence de la concentration de l'anticoagulant sur les tests d'hémostase

Le citrate, anticoagulant de référence pour l'hémostase, existe sous différentes concentrations dont la plus recommandée est de 105 - 109 M (3,2 %) [3]. La concentration de citrate à 129 M (3,8 %) est également disponible dans le commerce et est considérée comme acceptable par l'Institut des Standards Cliniques et des Laboratoires (the Clinical Laboratory Standards Institute CLSI)

malgré des inconvénients non négligeables incluant un allongement du temps de Quick (TQ) et du TCA [4] et des discordances dans les valeurs de l'INR (International Normalized Ratio) [5]. En effet, selon les données de la littérature, le citrate 0,129M donne des TQ plus allongés que le citrate 0,109 M et ceci chez des patients sans et sous traitement anticoagulant oral [6]. Mais, cet allongement est plus marqué chez les patients sous traitement anticoagulant oral pouvant ainsi majorer l'INR d'environ 10 % [4, 6, 7]. Cette différence est expliquée par le fait que les ISI (International Sensitivity Index) des thromboplastines utilisés pour calculer l'INR soient déterminés à partir d'échantillons sanguins prélevés sur citrate 3,2 % selon les recommandations de l'OMS et, par conséquent, ne sont pas valides pour les échantillons collectés sur citrate 3,8 % (3) [6,8,9, 10, 11].

Actuellement, le GEHT et les recommandations américaines sont en faveur de l'utilisation de la concentration la plus faible (3,2%) pour laquelle, en plus, l'influence de l'hématocrite serait moindre [12,13,14]. Dans notre étude, il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les résultats des TP, TCA, Fg et FVIIIc obtenus avec les deux concentrations de citrate. Pour ce qui est du taux du FV, nous avons obtenu des valeurs significativement plus abaissées (écart de 12,5%) avec la concentration 0,129M. Le risque serait donc de diagnostiquer, par méconnaissance de l'effet du citrate 0,129 M, un déficit en FV.

#### **4.2. Influence du rapport volume (anticoagulant/sang) sur les tests d'hémostase**

Il est impératif de respecter strictement le rapport anticoagulant sur sang total qui doit être de 1 pour 9. En effet, on peut obtenir un allongement artificiel des temps de coagulation soit par excès, soit par insuffisance de calcium. Bien que le rapport anticoagulant sur sang total recommandé soit de 1 pour 9 [1,2,15], nous n'avons pas démontré dans notre étude des différences significatives avec les 2 autres rapports testés (soit 1/8 et 1/10) pour les TP, Fg, FV et FVIIIc. Pour le TCA, bien que la différence entre les valeurs trouvées avec le ratio 1V/10V par rapport à 1V/9V ait été significative, il n'y avait aucune conséquence pratique sur la décision clinique. Cette sensibilité du TCA aux conditions de remplissage par rapport aux autres tests d'hémostase a, également, été signalée par le

GEHT qui a démontré que le TCA est plus sensible que le TP à un mauvais remplissage du tube [2]. De même, l'étude de Adcock et al [16] confirme cette hypothèse en comparant à la fois l'influence du niveau de remplissage du tube d'hémostase (60%,70% et 100%) et de la concentration de citrate (3,2% vs 3,8%) sur les résultats des TCA et TP.

En outre, ce rapport est tributaire non seulement du bon remplissage du tube mais aussi de l'hématocrite (Ht) du patient. Les variations trop importantes de l'Ht (polyglobulies, anémies) constituent une cause d'erreur certaine du fait de la répartition de l'anticoagulant entre volume plasmatique et volume globulaire. En effet, un Ht élevé s'accompagne d'un rapport anticoagulant/volume de plasma plus élevé et inversement. En pratique, il convient d'ajuster la quantité de citrate pour les Ht supérieurs à 55% ou inférieurs à 20% voire 30%. Divers formules et abaques permettent de déterminer le volume nécessaire d'anticoagulant (McGann, Ingram, Koepke) [8,12,17].

#### **4.3. Influence du délai de réalisation après prélèvement sur les tests d'hémostase**

Le délai dans lequel les tests de coagulation doivent être pratiqués après le prélèvement ainsi que la température de conservation, pendant ce délai, constituent des variables pré-analytiques cruciales [18]. Il est parfaitement admis que les tubes d'hémostase doivent être maintenus à température ambiante et acheminés le plus rapidement possible au laboratoire et traités dans les plus brefs délais. D'ailleurs, compte tenu des contraintes de délai des examens d'hémostase, il est préférable de noter l'heure du prélèvement sur le tube ou sur la feuille de demande de l'examen. Toutefois, il est important de noter que les tests d'hémostase n'ont pas la même sensibilité à ces variables pré-analytiques. En effet, si certains tests comme le TP, le dosage des facteurs du complexe prothrombinique et du Fg apparaissent comme robustes, d'autres sont beaucoup plus sensibles (recherche de lupus anticoagulant, dosage du facteur Willebrand, marqueurs d'activation de l'hémostase, surveillance de traitement héparinique [8,15].

Pour la mesure du TP et du TCA, le délai de réalisation ne doit pas excéder 4 heures, les échantillons étant conservés à température ambiante [2,12,13]. Un délai de 6 heures peut être toléré pour le TP [19,20]. Le GEHT signale que le

TP peut rester stable pendant même 12 heures à température ambiante, que l'échantillon soit centrifugé ou non. Toutefois, cette constatation n'a pas été confirmée par notre étude où la baisse du TP a été très significative après 6 heures ( $t=-7,7\%$ ) et hautement significative après 12 heures et 24 heures avec  $t$  respectivement de  $-9,2\%$  et  $-10,9\%$ . Ces résultats pourraient être expliqués par une température ambiante un peu chaude sous nos climats le jour de l'analyse ayant entraîné une activation de l'hémostase dans le tube et, par la suite, un raccourcissement des temps de coagulation.

Le TCA est, à l'opposé, moins stable que le TQ. Ainsi, Khose et al. [21] ont noté que le TQ ne s'est allongé de façon significative ( $+7\%$ ) qu'après 24 heures à température ambiante, l'allongement atteignant  $+25\%$  en 72 heures. Pour le TCA, ces auteurs ont observé, après une première phase de raccourcissement ( $-10\%$ ) liée à l'activation des plaquettes et des facteurs de coagulation dans le prélèvement, un allongement ayant atteint  $+20\%$  au bout de 48 heures. Dans notre étude, le TCA a été inchangé après 6 et même 12 heures du prélèvement et ne s'est allongé de façon significative qu'après 24 heures. Certains auteurs rattachent cet allongement à la perte, temps dépendante, des facteurs labiles V et VIIIc, protéolysés par l'activation spontanée de la protéine C dans le prélèvement [2,8]. Barrowcliffe et al [22], ont rapporté une perte de  $50\%$  de l'activité du FVIIIc en 24 heures à température ambiante. De façon similaire, il y avait dans notre étude une baisse rapide et significative du taux du FVIIIc constatée dès la 6<sup>ème</sup> heure après le prélèvement et s'accroissant au cours du temps. C'est pour cette raison qu'il est recommandé, pour le dosage du FVIIIc, de conserver les échantillons à  $+4^{\circ}\text{C}$  et de réaliser l'analyse dans les 2 heures suivant le prélèvement, ou bien de congeler le plasma [1,23,24]. Ceci évitera la perte en activité du FVIIIc et l'allongement artificiel du TCA.

La baisse du TP au fil du temps (immédiat à 24 heures) constatée dans notre étude, contraste avec une stabilité du taux du Fg et du FV. Le GEHT recommande, pour le dosage du FV, soit un délai de 4 heures suivant le prélèvement après centrifugation rapide et conservation à température voisine de  $18-20^{\circ}\text{C}$ , soit de 6 heures si le tube est conservé à  $+4^{\circ}\text{C}$ [2].

#### 4.4 Influence de la température de congélation sur les tests d'hémostase

Si les tests de coagulation ne peuvent être réalisés sur plasma frais, ceux-ci doivent être congelés pour une exploration ultérieure, et ce pour préserver l'activité biologique des facteurs de coagulation. Néanmoins, il est important de noter que la stabilité de ces derniers est fortement dépendante des conditions de congélation. La conservation optimale pour assurer une bonne stabilité est la congélation en azote liquide (congélation rapide). Ce qui n'est pas toujours possible en raison de contraintes matérielles surtout dans les petits laboratoires. A défaut, les plasmas peuvent être congelés dans des congélateurs à  $-20^{\circ}\text{C}$  jusqu'à  $-80^{\circ}\text{C}$ . De façon globale, les valeurs moyennes des TP, TCA, Fg, FV et FVIIIc de notre étude ont été plus abaissées après conservation des plasmas pendant 28 jours à  $-20^{\circ}\text{C}$  que celles obtenues après conservation pendant 28 jours à  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Plumhoff et al [25] indiquent que le TQ et le TCA restent stables pendant 10 jours après congélation du plasma à  $-20^{\circ}\text{C}$  et pendant au moins 21 jours après congélation du plasma à  $-70^{\circ}\text{C}$ . Dans notre étude, nous avons constaté une baisse significative du TP passant de  $76,4\%$  à  $64,20\%$  au bout de 28 jours de conservation à  $-20^{\circ}\text{C}$ . Ceci contraste avec la modification minimale et non significative du TP après conservation à  $-70^{\circ}\text{C}$ . En ce qui concerne les valeurs TCA, nous n'avons pas constaté de modifications importantes aussi bien après congélation à  $-20^{\circ}\text{C}$  qu'à  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Quant à la stabilité des facteurs de la coagulation au cours de la congélation, plusieurs auteurs s'y sont intéressés puisque le dosage de ces facteurs se fait généralement en 2<sup>ème</sup> intention. Pour Plumhoff et al [25], le FV reste stable pendant 6 heures à  $+4^{\circ}\text{C}$ , la perte d'activité atteignant  $20\%$  après une semaine à  $-20^{\circ}\text{C}$  et  $10\%$  à  $-70^{\circ}\text{C}$ . Le FVIIIc apparaît dans toutes les études comme le plus labile: la perte d'activité atteint  $10\%$  après 4 heures à  $+4^{\circ}\text{C}$ ,  $40\%$  après 3 jours à  $-20^{\circ}\text{C}$  et  $20\%$  après 3 jours à  $-70^{\circ}\text{C}$  [2, 8,25].

Dans notre étude, l'activité du FVIIIc a été stable pendant 28 jours à  $-70^{\circ}\text{C}$  alors que la perte d'activité a atteint  $17\%$  après 28 jours à  $-20^{\circ}\text{C}$ . L'activité du FV a diminué de façon inégale après 28 jours, de  $1,5\%$  à  $-70^{\circ}\text{C}$  et de  $4,5\%$  à  $-20^{\circ}\text{C}$ . Le Fg a conservé des taux stables durant toute la période de congélation que ce soit à  $-20^{\circ}\text{C}$  ou  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Cela confirme la robustesse connue de ce facteur [8,15]. D'ailleurs, dans l'étude de Khose et al [21], le Fg apparait très stable, son taux initial étant conservé pendant 48 heures et ne diminuant que de 10% après 72 heures. Les conditions de conservation de l'échantillon n'ont pas été cependant précisées dans ce travail. Une autre étude faite chez 38 sujets sains prélevés sur tube citaté 3,8%, a montré que le taux de Fg peut rester stable à +4°C pendant 48h [26] tandis que dans une autre étude, on n'a pas trouvé de différence significative des taux de Fg que ce soit après conservation à -70°C pendant 1 semaine ou à +4°C pendant 30min [27]. Toutefois, il est parfois établi que le Fg congelé /décongelé perd une partie de son activité procoagulante [8].

## 5. CONCLUSION

Dans le domaine de la biologie en général et de l'hémostase en particulier, l'utilisation de méthodes analytiques de plus en plus sophistiquées et performantes met en première ligne les questions d'assurance de qualité des étapes pré-analytiques. Ces étapes ont une influence majeure sur les résultats et peuvent être une source importante d'erreur.

L'anticoagulant utilisé (concentration, proportion), la température de conservation du prélèvement ainsi que le délai d'exécution des tests de coagulation après prélèvement sont autant de variables à considérer. Elles ont fait l'objet de nombreuses recommandations par les groupes d'étude en hémostase (GEHT, CLSI).

Notre étude ne vient que confirmer dans une certaine mesure ces recommandations en démontrant que le choix de la concentration 3,2 % du citrate est préférable en termes de fiabilité des résultats, que la conservation des plasmas à -20 °C est inefficace pour assurer une stabilité satisfaisante des facteurs de coagulation pendant plus de 2 semaines et qu'il

est vivement recommandé de les conserver à -70 °C pour des durées plus longues.

Toutefois, une étude sur une population plus large, plus diversifiée (malades/ témoins) et incluant d'autres tests de l'hémostase est nécessaire pour consolider ces résultats et tester d'autres variables pré-analytiques.

TESTS D'EXPLORATION DE LA COAGULATION

**Tableau N°I : Résultats des tests d'hémostase en fonction de la concentration du citrate (0,109M et 0,129M).**

<i>Test</i>	TP(%)		TCA (sec)		Fg (g/L)		FV (%)		FVIIIc (%)	
	<i>TP<sup>1</sup></i>	<i>TP<sup>2</sup></i>	<i>TCA<sup>1</sup></i>	<i>TCA<sup>2</sup></i>	<i>Fg<sup>1</sup></i>	<i>Fg<sup>2</sup></i>	<i>FV<sup>1</sup></i>	<i>FV<sup>2</sup></i>	<i>FVIIIc<sup>1</sup></i>	<i>FVIIIc<sup>2</sup></i>
<b>Moyenne (ET)</b>	76,4 (5,79)	75,6 (4,64)	33,5 (1,58)	33,4 (1,26)	2,69 (0,26)	2,74 (0,43)	91,5 (12,48)	79 (8,43)	106 (46,71)	108 (45,23)
<b>Test t</b>	t= -0,8 NS		t= -0,1 NS		t= 0,05 NS		t= -12,5 HS		t= 2 NS	

**TP** : taux de prothrombine, **TCA** : temps de céphaline avec activateur, **Fg** : fibrinogène, **ET**: écart type ,

<sup>1</sup> : Citrate 0,109M avec un rapport 1V/9V,

<sup>2</sup> : Citrate 0,129M avec un rapport 1V/9V ,

**NS** : non significatif (p > 0,05), **HS** : hautement significatif (p<0,001).

**Tableau N°II : Résultats des tests d'hémostase en fonction du rapport anticoagulant/volume sanguin (1V/8V, 1V/9V et 1V/10V).**

<i>Test</i>	TP(%)			TCA (sec)			Fg (g/L)			FV (%)			FVIIIc (%)		
	<i>TP<sup>1</sup></i>	<i>TP<sup>2</sup></i>	<i>TP<sup>3</sup></i>	<i>TCA<sup>1</sup></i>	<i>TCA<sup>2</sup></i>	<i>TCA<sup>3</sup></i>	<i>Fg<sup>1</sup></i>	<i>Fg<sup>2</sup></i>	<i>Fg<sup>3</sup></i>	<i>FV<sup>1</sup></i>	<i>FV<sup>2</sup></i>	<i>FV<sup>3</sup></i>	<i>FVIIIc<sup>1</sup></i>	<i>FVIIIc<sup>2</sup></i>	<i>FVIIIc<sup>3</sup></i>
<b>Moyenne (ET)</b>	76,40 (5,79)	74,20 (5,67)	78,30 (5,67)	33,50 (1,58)	32,50 (2,79)	32,10 (2,84)	2,69 (0,26)	2,62 (0,38)	2,70 (0,46)	91,50 (12,48)	95,50 (12,12)	95 (7,81)	106 (46,71)	114 (45,26)	104 (57,97)
<b>Test t</b>		t= -2,2 NS	t= 1,9 NS		t= -1 NS	t = -1,4 S		t= -0,07 NS	t= 0,01 NS		t= 4 NS	t= 3,5 NS		t= 8 NS	t= -6,6 NS

**TP** : taux de prothrombine, **TCA** : tems de céphaline avec activateur, **Fg** : fibrinogène, **ET**: écart type ,

<sup>1</sup> : Citrate 0,109M avec un rapport 1V/9V,

<sup>2</sup> : Citrate 0,109M avec un rapport 1V/8V,

<sup>3</sup> : Citrate 0,109M avec un rapport 1V/10V,

**NS** : non significatif (p > 0,05), **S** : significatif (p entre 0,05 et 0,01).



TESTS D'EXPLORATION DE LA COAGULATION

**Tableau N°III: Résultats des tests d'hémostase en fonction du délai de réalisation par rapport au prélèvement (immédiat, 6 heures, 12 heures et 24 heures).**

<i>Test</i>		<b>Moyennes</b>	<b>(ET)</b>	<b>Test t</b>	
<i>TP (%)</i>	<i>TP<sup>1</sup></i>	76,40	(5,79)		
	<i>TP<sup>2</sup></i>	68,70	(5,67)	t= -7,7	TS
	<i>TP<sup>3</sup></i>	67,20	(4,27)	t= -9,2	HS
	<i>TP<sup>4</sup></i>	65,50	(3,53)	t= -10,9	HS
<i>TCA (sec)</i>	<i>TCA<sup>1</sup></i>	33,50	(1,58)		
	<i>TCA<sup>2</sup></i>	33,50	(1,71)	t= 0	NS
	<i>TCA<sup>3</sup></i>	33,70	(2,16)	t= 0,2	NS
	<i>TCA<sup>4</sup></i>	34,95	(2,94)	t= 1,45	S
<i>Fg (g/L)</i>	<i>Fg<sup>1</sup></i>	2,69	(0,26)		
	<i>Fg<sup>2</sup></i>	2,60	(0,28)	t= -0,021	NS
	<i>Fg<sup>3</sup></i>	2,66	(0,23)	t= -0,031	NS
	<i>Fg<sup>4</sup></i>	2,66	(0,23)	t= -0,031	NS
<i>FV (%)</i>	<i>FV<sup>1</sup></i>	91,5	(12,48)		
	<i>FV<sup>2</sup></i>	94	(11,74)	t= 2,5	NS
	<i>FV<sup>3</sup></i>	93	(12,52)	t=1,5	NS
	<i>FV<sup>4</sup></i>	90	(12,47)	t=-1,5	NS
<i>FVIIIc (%)</i>	<i>FVIIIc<sup>1</sup></i>	106	(46,71)		
	<i>FVIIIc<sup>2</sup></i>	89	(35,57)	t= -17	TS
	<i>FVIIIc<sup>3</sup></i>	81,50	(45,52)	t= -24,5	TS
	<i>FVIIIc<sup>4</sup></i>	74,60	(48,69)	t= -31,4	HS

**TP** : taux de prothrombine, **TCA** : tems de céphaline avec activateur, **Fg** : fibrinogène, **ET**: écart type

<sup>1</sup> : Citrate 0,109M réalisé immédiatement,

<sup>2</sup> : Citrate 0,109M réalisé à 6 heures,

<sup>3</sup> : Citrate 0,109M réalisé à 12 heures,

<sup>4</sup> : Citrate 0,109M réalisé à 24 heures,

**NS** : non significatif (p > 0,05), **S** : significatif (p entre 0,05 et 0,01),

**TS** : très significatif (p entre 0,01 et 0,001), **HS** : hautement significatif (p<0,001).

**Tableau N°IV : Résultats des tests d'hémostase après conservation à -20°C et à différents temps d'exécution.**

<i>Test</i>		<b>Moyennes</b>	<b>(ET)</b>	<b>Test t</b>	
<i>TP(%)</i>	<i>TP<sup>1</sup></i>	76,40	(5,79)		
	<i>TP<sup>2</sup></i>	72,50	(6,25)	t= -3,9	NS
	<i>TP<sup>3</sup></i>	68,60	(7,51)	t= -7,8	TS
	<i>TP<sup>4</sup></i>	71,80	(5,18)	t= -4,6	NS
	<i>TP<sup>5</sup></i>	64,20	(6,05)	t= -12,2	HS
<i>TCA (sec)</i>	<i>TCA<sup>1</sup></i>	33,50	(1,58)		
	<i>TCA<sup>2</sup></i>	33,75	(2,11)	t= 0,25	NS
	<i>TCA<sup>3</sup></i>	33,25	(1,76)	t= -0,27	NS
	<i>TCA<sup>4</sup></i>	33,05	(2,32)	t= -0,45	NS
	<i>TCA<sup>5</sup></i>	32,65	(2,08)	t= -0,85	S
<i>Fg(g/L)</i>	<i>Fg<sup>1</sup></i>	2,69	(0,26)		
	<i>Fg<sup>2</sup></i>	2,65	(0,27)	t= -0,037	NS
	<i>Fg<sup>3</sup></i>	2,73	(0,30)	t= 0,037	NS
	<i>Fg<sup>4</sup></i>	2,74	(0,33)	t= 0,054	NS
	<i>Fg<sup>5</sup></i>	2,62	(0,19)	t= -0,073	NS
<i>FV(%)</i>	<i>FV<sup>1</sup></i>	91,50	(12,48)		
	<i>FV<sup>2</sup></i>	80	(9,42)	t= -11,5	TS
	<i>FV<sup>3</sup></i>	76	(10,22)	t= -15,5	HS
	<i>FV<sup>4</sup></i>	79	(11,97)	t= -12,5	HS
	<i>FV<sup>5</sup></i>	87	(11,35)	t= -4,5	NS
<i>FVIIIc (%)</i>	<i>FVIIIc<sup>1</sup></i>	106	(46,71)		
	<i>FVIIIc<sup>2</sup></i>	61	(19,69)	t= -45	TS
	<i>FVIIIc<sup>3</sup></i>	52,10	(15,13)	t= -53,9	HS
	<i>FVIIIc<sup>4</sup></i>	107	(18,74)	t= 1	NS
	<i>FVIIIc<sup>5</sup></i>	87,50	(15,68)	t= -18,5	NS

**TP** : taux de prothrombine, **TCA** : tems de céphaline avec activateur, **Fg** : fibrinogène, **ET**: écart type,

<sup>1</sup> : conservation à T° ambiante et réalisation en immédiat,

<sup>2</sup> : congélation à -20°C et réalisation à J7,

<sup>3</sup> : congélation à -20°C et réalisation à J14,

<sup>4</sup> : congélation à -20°C et réalisation à J21,

<sup>5</sup> : congélation à -20°C et réalisation à J28,

**NS** : non significatif (p > 0,05), **S** : significatif (p entre 0,05 et 0,01),

**TS** : très significatif (p entre 0,01 et 0,001), **HS** : hautement significatif (p<0,001).

TESTS D'EXPLORATION DE LA COAGULATION

Tableau N°V : Résultats des tests d'hémostase après conservation à -20°C et -70°C pendant 28 jours.

<i>Test</i>	TP(%)			TCA (sec)			Fg (g/L)			FV (%)			FVIIIc (%)		
	<i>TP<sup>1</sup></i>	<i>TP<sup>2</sup></i>	<i>TP<sup>3</sup></i>	<i>TCA<sup>1</sup></i>	<i>TCA<sup>2</sup></i>	<i>TCA<sup>3</sup></i>	<i>Fg<sup>1</sup></i>	<i>Fg<sup>2</sup></i>	<i>Fg<sup>3</sup></i>	<i>FV<sup>1</sup></i>	<i>FV<sup>2</sup></i>	<i>FV<sup>3</sup></i>	<i>FVIIIc<sub>1</sub></i>	<i>FVIIIc<sub>2</sub></i>	<i>FVIIIc<sub>3</sub></i>
<b>Moyenne</b>	76,40	64,20	73,70	33,50	32,65	32,15	2,69	2,62	2,77	91,50	87	90	106	87,50	106
<b>(ET)</b>	(5,79)	(6,05)	(5,31)	(1,58)	(2,08)	(1,94)	(0,26)	(0,19)	(0,28)	(12,48)	(11,35)	(12,02)	(46,71)	(15,68)	(34,14)
<b>Test t</b>		t= -12,2 HS	t= -2,7 NS		t= -0,85 S	t= -1,35 TS		t= -0,073 NS	t=0,084 NS		t= -4,5 NS	t= -1,5 NS		t= -18,5 NS	t= 0 NS

**TP** : taux de prothrombine, **TCA** : tems de céphaline avec activateur, **Fg** : fibrinogène, **ET**: écart type,

<sup>1</sup> : conservation à T° ambiante et réalisation en immédiat,

<sup>2</sup> : congélation à -20°C et réalisation à J28,

<sup>3</sup> : congélation à -70°C et réalisation à J28,

**NS** : non significatif (p > 0,05), **S** : significatif (p entre 0,05 et 0,01), **TS** : très significatif (p entre 0,01 et 0,001),

**HS** : hautement significatif (p<0,001).

## REFERENCES

- [1] Schved JF, Sarlat C et Gris JC. Recommandations pratiques pour la réalisation des tests d'hémostase : du prélèvement au contrôle de qualité. *Rev Fr Lab*1995; 272:19-25.
- [2] Gris JC. Etapes préanalytiques en hémostase. *EMC. Biologie clinique* 2011; 90-20-0033.
- [3] Clinical and Laboratory Standards institute. Collection, transport and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays. Approved guideline-5<sup>th</sup>ed 2008; document H21-A5.
- [4] Adcock DM, Kressin DC, Marlar RA. Effect of 3,2% vs 3,8% sodium citrate concentration on routine coagulation testing. *Am J ClinPathol* 1997; 107: 105-110.
- [5] Chantarangkul V, Tripodi A, Clerici M , Negri B, Mannucci PM. Assessment of the influence of citrate concentration on the international normalized ratio (INR) determined with twelve reagent-instrument combinations. *Thromb Haemost.* 1998;80:258-262.
- [6] Duncan EM, Casey CR, Duncan BM, Lloyd JV. Effect of concentration of trisodium citrate anticoagulant on calculation of the international normalized ratio and international sensitivity index of thromboplastin. *Thromb Haemost* 1994; 72:81-88.
- [7] Horsti J. Preanalytical aspects of routine coagulation measurements. *Scan J Clin Lab Invest* 2001; 61:167-168.
- [8] Gris JC, Mercier E. Les constantes préanalytiques en hémostase. *Rev. Fr .Lab* 1999; 317:63-70.
- [9] Van den Besselaar AMHP, Chantarangkul V, Tripodi A. A comparison of two sodium citrate concentrations in two evacuated blood collection systems for prothrombin time and ISI determination. *Thromb Haemost* 2000 ;84:664-667.
- [10] Rizza, C.R. And Rhymes, I.L., "Coagulation Assay of VIIIc and IXc" In: *The Hemophilias. Methods in Hematology Series*, vol. 5. A. L. Bloom (ed.) New York: Churchill Livingstone, 1982; Chapter 2, pp. 18-38.
- [11] Massignon D. Les limites du bilan standard d'hémostase. *Rev Fr Lab* 2005;370:33-40.
- [12] Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). Les variables préanalytiques en hémostase. *S TV* 1998 ; 1-40.
- [13] Polack B, Schved JF, Boneu B; Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). Preanalytical recommendations of the "Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT)" for venous blood testing in hemostasis laboratories. *Haemostasis* 2001;31: 61-68.
- [14] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Collection, transport and processing of blood specimens for coagulation testing and performance of coagulation assays. Approved guideline second edition 1991; document H21-A2, vol 11, n°23.
- [15] Schved JF, Jude B, Boneu B. Les prélèvements sanguins veineux pour l'étude de l'hémostase à l'aide de tubes sous vide. *Ann Biol Clin* 2002; 60: 731-733.
- [16] Adcock DM, Kressin DC, Marlar RA. Minimum specimen volume requirements for routine coagulation testing: dependence on citrate concentration. *Am J Clin Pathol.* 1998 ; 109 : 595-599.
- [17] Duchassaing D, Elalamy I , Michotey O , Piemont Y. Assurance de qualité de la phase préanalytique : les centres de tri. *Rev Fr Lab*1998;299:29-37.
- [18] Thomson JM, Easton AC , Faraghev EB. The use of vacutainer for collection and storage of blood for coagulation testing. *Clin Lab Haematol* 1983; 5:413-421.
- [19] Morrissey JH, Macik BG, Neuenschwander PF, Comp PC. Quantitation of activated factor VII levels in plasma using tissue factor mutant selectively deficient in promoting factor VII activation. *Blood* 1993;81: 734-744.
- [20] Van Geest-Daalderop JH, Mulder AB, Boonman-de Winter LJ, Hoekstra MM, Van den Besselaar AM. Preanalytical variables and off-site blood collection : influences on the results of the prothrombin time /international normalized ratio test and implications for monitoring of oral anticoagulant therapy. *Clin Chem* 2005; 51:561 -568.
- [21] Khose KP, Wisser H. Storage stability of citrate blood samples for coagulation analyses. *ClinChem*1991;37:952.
- [22] Limin F, Ying Z, Hongcan Z, Zhixin S. Effects of storage time and temperature on coagulation tests and factors in fresh plasma. *Sci Rep* 2014; 4: 3868.
- [23] Mackie I, Cooper P, Lawrie A, Kitchen S, Gray E, Laffan M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the laboratory aspects of assays used in haemostasis and thrombosis. *Int J Lab Hematol.* 2013; 35:1-13.
- [24] Samama MM et collaborateurs. Hémorragie et thromboses : du diagnostic aux traitements. Elsevier Masson 2<sup>ème</sup> édition 2008; 16.
- [25] Plumhoff EA, Thomson CK., Fisher PK, Bowie EJ, Nichols WL. Effects of specimen storage and handling on coagulation. *Thromb Haemost* 1993;69:866.
- [26] RosensonRS, Staffileno BA, Tangney CC. Effects of tourniquet technique, order of draw, and sample storage on plasma fibrinogen. *Clin Chem*1998;44 :688-690.
- [27] Cushman M, Cornell E, Howard PR, Bovill EG . Laboratory methods and quality assurance in the cardiovascular health study. *Clin Chem* 1995; 41: 264 -270.



# EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS, ETIOLOGICAL SPECTRUM AND MANAGEMENT OF VALVULAR HEART DISEASE : ABOUT 959 CASES

## LES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES, ETIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUE DES VALVULOPATHIES : A PROPOS DE 959 CAS

F. TRIKI<sup>1,3\*</sup>, D. ABID<sup>1,3</sup>, J. JDIDI<sup>2,3</sup>, M. N. TABBABI<sup>1,3</sup>, M. HENTATI<sup>1,3</sup>, L. ABID<sup>1,3</sup>, S. KAMMOUN<sup>1,3</sup>

1 : Department of cardiology, Hédi Chaker Hospital, University of Sfax, Tunisia

2 : Department of epidemiology, Hédi Chaker Hospital, University of Sfax, Tunisia

3 : Faculty of medicine. University of Sfax, Tunisia

\*E-mail of corresponding author : trikifaten@yahoo.fr

### Abstract

Background: Valvular heart diseases (VHD) occur frequently in Nord Africa.

Patients and methods: The retrospective study included 959 consecutive patients with abnormal valvular structure who were screened by transthoracic echocardiography at a single department of cardiology from January 2010 to December 2013.

Results: Mean age was  $53 \pm 16$  years and the female/male ratio was 0.57. VHD was native in 77% of patients. Mitral stenosis was the most frequent lesion (44.1%), followed by multiple VHDs (22.3%). Rheumatic origin (66.6%) was the more frequent etiology in VHD followed by degenerative in 17.1%, ischemic in 8.1%, endocarditis in 1.4% and congenital in 0.9%. Postoperative mortality was 13.6% for all VHD.

Conclusion: This study showed that the main cause of VHD is rheumatic fever. Mitral stenosis and multiple valvular lesions are the most frequent VHDs in North Africa.

**Key words:** Cardiac Surgery; Heart Valve; rheumatic heart disease; Valvular Heart Disease

### Résumé

Introduction: Les valvulopathies sont très fréquentes dans notre contexte nord africain

Patients et Méthodes : Etude rétrospective monocentrique incluant 959 patients atteints de valvulopathies significatives confirmés par échocardiographie entre janvier 2010 et Décembre 2013.

Résultats : L'âge moyen des patients était de  $53 \pm 16$  ans, le sex ratio est de 0.57. La majorité des patients avaient une valvulopathie native (77%). Le rétrécissement mitral était la valvulopathie la plus fréquente (44.1%), suivi par les polyvalvulopathies (22.3%). L'origine rhumatismale était l'étiologie la plus fréquente (66.6%) suivie par l'étiologie dégénérative dans 17.1%, l'ischémique dans 8.1%, l'endocardite infectieuse dans 1.4% et l'origine congénitale dans 0.9%. La mortalité post opératoire était de 13,6% toutes valvulopathies confondues.

Conclusion : La majeure cause de valvulopathies dans notre contexte est rhumatismale. Le rétrécissement mitral et les valvulopathies multiples sont les valvulopathies les plus fréquentes en Tunisie.

**Mots clés :** valvulopathies ; chirurgie valvulaire ; valve cardiaque ; valvulopathies rhumatismales.

### ملخص

مقدمة: أمراض صمامات القلب شائعة جدا في سياقنا في شمال افريقيا. المرضى والطرق: نستعرض دراسة استيعابية مركزية واحدة شملت 959 مريضا يعانون من مرض كبير بصمام القلب أكده كشف صدى القلب بين جانفي 2010 وديسمبر 2013.

النتائج: كان متوسط عمر المرضى بين  $53 \pm 16$  عاما، ونسبة الجنس هي 0.57. وكانت الغالبية العظمى من المرضى الذين يعانون أمراض صمام الأصلي (77%). كان التضيق التاجي المرض الأكثر شيوعا (44.1%)، تليها التضيق الصمامية المتعددة (22.3%). كانت الروماتيزمية الأصل المسببات الأكثر شيوعا (66.6%)، يليها المسببات التنكسية في 17.1%، ثم الإقفارية الدماغية في 8.1%، والتهاب الشغاف في 1.4% و في الأخير النوع الخلفي في 0.9%. وكانت وفيات ما بعد الجراحة 13.6% لجميع الأمراض صمام.

والخلاصة: إن السبب الرئيسي للمرض الصمامي في سياقنا هو النوع الروماتيزمي. تضيق الصمام التاجي وأمراض صمامات متعددة هي المرض الصمامي الأكثر شيوعا في تونس.

**الكلمات المفاتيح:** أمراض صمامات القلب ; جراحة الصمام ; صمام القلب ; أمراض الصمامات الروماتيزمية

## INTRODUCTION

Valvular heart diseases (VHD) are the most common causes of mortality and morbidity after coronary artery disease, hypertension and heart failure [1]. The prevalence of VHD is 2.5% in developed countries [2]. In developing countries, rheumatic heart disease remains the primary cause of VHD [3]. There are no statistics available in the North of Africa with regard to the prevalence, treatment patterns and result of treatment of valvular heart disease.

The objective of the present study is to analyze the epidemiological profile of patients with abnormal valvular structure and function and to highlight the etiological spectrum and management of valvular heart disease (VHD) in a North African cardiovascular center.

## PATIENTS AND METHODS

The present retrospective study included 959 consecutive patients with abnormal valvular structure and function who were screened by transthoracic echocardiography (TTE) at the in-patient department of Hedi Chaker Hospital between January 2010 and December 2013. Data on baseline characteristics, potential etiology, and treatment strategies were collected from electronic medical records. A thirty-day follow-up was complete only for the patients who underwent an intervention.

The patients were selected in accordance with the criteria of "The European Heart Survey (EHS) on valvular heart disease" [4]. There were:

Age  $\geq$  18 years and:

- ◆ Primary and significant VHD as defined by echocardiography
- ◆ Aortic stenosis (AS) with a maximal jet velocity  $\geq$  2.5 m/sec,
- ◆ Or mitral stenosis (MS) with a valve area  $\leq$  2 cm<sup>2</sup>,
- ◆ Or mitral regurgitation (MR) with a grade  $\geq$  2/4,
- ◆ Or aortic regurgitation (AR) with a grade  $\geq$  2/4,
- ◆ Or diagnosis of suspected or definite endocarditis as assessed by Duke University criteria Stenotic VHD was defined as mild with a valve area  $\square$  1.5 cm<sup>2</sup>, as moderate with valve area 1-1.5 cm<sup>2</sup>, and as severe with valve area  $\square$  1.0 cm<sup>2</sup>.

Under standard echocardiographic criteria [5], rheumatic VHD was diagnosed on the basis of the medical history of acute rheumatic fever and/or precordial abnormalities, including the presence of a cardiac murmur. Degenerative VHD was defined according to echocardiographic criteria for calcific valve disease, and ischemic VHD was identified based on a medical history of ischemic heart disease.

A statistical analysis was carried out using SPSS soft-ware 18.0. All continuous variables were expressed as the mean  $\pm$  standard deviation. Categorical variables were expressed as percentages or ratios. For continuous variables, comparisons among the groups were made using the analysis of variance (ANOVA de Welch) test. Categorical variables were analysed using the chi-square de pearson test. Two-sided p values of less than 0,05 were accepted as significant.

## RESULTATS

### *Population :*

The study included 959 patients; the type of VHD was detailed in all patients. The type of VHD is shown on table I. Among the single native left sided valve disease, mitral stenosis (MS) was the most frequent (423 patients, 44.1%) followed by mitral regurgitation (MR) (198 patients, 20.6%), aortic stenosis (AS) (84 patients, 8.8%), and aortic regurgitation (AR) (40 patients, 4.2%). Multiple valve disease represented a significant sub-group (22.3%), 79.7% were double, 15.6% were triple and 4.7% involved quadruple valve disease.

The majority of previous interventions were conservative surgery (88.6%) and 73.3% of which were percutaneous balloon mitral valvuloplasty (PBV).

The only cause of MS is rheumatic. In MR, ischemic etiology was also most common followed by degenerative etiology, then rheumatic disease; endocarditis was present in 3.1%. In AS the etiology was mostly degenerative (86.9%). In AR, rheumatic etiology was also predominant, but degenerative origin was present in 25.5 % and endocarditis accounted for 5% (figure 1).

As regards the main clinical characteristics, the mean age was  $53 \pm 16$  years (range 18-97), 64% of patients were females. While AS increased with age, MS decreased.

The most important symptom was dyspnea (48.4 %). Syncope was common in AS (56%) and palpitation was frequent in MS (39 %).

**Investigations:**

The investigations performed are detailed in table II. Transoesophageal echocardiography was performed in 20.5 % of the total population. Coronary angiography was performed in 12.9 % of cases and 76.4 % in operated patients. It showed the presence of coronary artery disease in 16 % of cases: 1-vessel in 10%, 2-vessel in 4 % and 3-vessel in 2 %.

**Sub group of patients with severe valve disease**

Single valve native was severe in 589 patients, 140 with MS, 107 with MR, 78 with AS and 28 with AR. Out of the 589 patients, 161 (27.3%) underwent a valvular intervention during the study period.

At inclusion 22% of patients were in NHYA class I, 56.8% in class II, 15.8% in class III, and 5.2% in class IV.

Smoking was the most frequent accompanying major cardiovascular risk factor followed by hypertension. Smoking was less frequent in MS compared to other VHDs. Hypertension was less frequent in patients with multiple VHD or MS (table III).

**Type of intervention**

The type of intervention, either surgical or percutaneous, in patients with single valve disease is shown in table IV. Percutaneous balloon commissurotomy was used in 36.8% of patients with MS. For other valve diseases only a quarter underwent a valve intervention.

**Operative mortality and morbidity:**

Operative thirty-day mortality was in 13.6 per 100. Among the most frequent major perioperative complications were infective endocarditis (7.4%) followed by bleeding (1.26%) and tamponade (1.26%). Perioperative myocardial infarction and auriculo-ventricular block were rare (0.62%).

**Table I:** Type of valvular heart disease

	N	%
Mitral stenosis	423	44.1
Mitral regurgitation	198	20.6
Aortic stenosis	84	8.8
Aortic regurgitation	40	4.2
Multiple valve disease	214	22.3
Total	959	100

**Table II:** Investigations performed

	Mitral stenosis (N=423)	Mitral regurgitation (N=198)	Aortic stenosis (N=84)	Aortic regurgitation (N=40)	Multiple valve disease (N=214)	Total (N=959)
Transoesophageal echocardiography (%)	53.2	17.6	3	3.5	22.6	20.5
Coronary angiography (%)	6.4	11.6	26.2	15	21.5	12.9



**Table III:** the clinical and echocardiographic characteristics of the patients with severe valve disease

	All cases (n=589)	MS (N=179)	MR (N= 112)	AS (N=80)	AR (N=32)	MVD (N=186)	P
Female (%)	360; 61.1	144; 80.4	48; 42.9	39; 48.8	18; 56.3	111, 59.7	<0.001
Age (years, SD)	54.93 17.39	49.15 13.84	61.44 18.03	69.2 15.4	46.41 19.53	51.56 15.82	<0.001
Etiologies (%)							<0.001
Rheumatic	355(60.3)	179 (100)	18 (16.1)	5 (6.3)	17 (53.1)	136 (73.1)	<0.001
Degenerative	144 (24.4)	0	44 (39.3)	71 (88.8)	10 (31.3)	19 (10.2)	-
Endocarditis	12 (2)	0	6 (5.4)	0	4 (12.5)	2 (1.1)	-
Ischaemic	23 (3.9)	0	23 (20.5)	0	0	0	-
congenital	6 (1)	0	0	4 (5)	1 (3.1)	0	-
Other	21 (3.6)	0	21(18.8)	0	0	1 (0.5)	-
Multiples	28 (4.8)	0	0	0	0	0	-
		0				28 (15.1)	-
Fonctional capacity (%)		37 (20.7)			17 (53.2)		0.003
NYHA class I	130 (22)	113 (63.1)	18 (16)	15 (18.8)	13 (40.6)	43 (23.1)	
NYHA class II	335 (56.8)	20 (11.2)	56 (50)	47 (58.7)	2 (6.2)	106 (57)	0.085
NYHA class III	93 (15.8)	9 (5)	32 (28.5)	16 (20)	0 (0)	23 (12.4)	
NYHA class IV	31 (5.2)		6 (5.3)	2 (2.5)		14 (7.5)	<0.001
Comorbide risk factors (%)							
Hypertension	94 (16)	20 (11.2)	23 (20.5)	25 (31.3)	7 (21.9)	19 (10.2)	<0.001
DM	56 (9.5)	12 (6.7)	16 (14.3)	10 (12.5)	1 (3.1)	17 (9.1)	
Smoking	168 (28.5)	25 (14)	50 (44.6)	31 (38.8)	8 (25)	45 (29)	-
							<0.001
LVEF (%)	50.29 (±17.05)	55.41 (±12.53)	43.4 (±20.17)	50.34 (±13.23)	48.35 (±19.98)	49.83 (±18.23)	<0.001

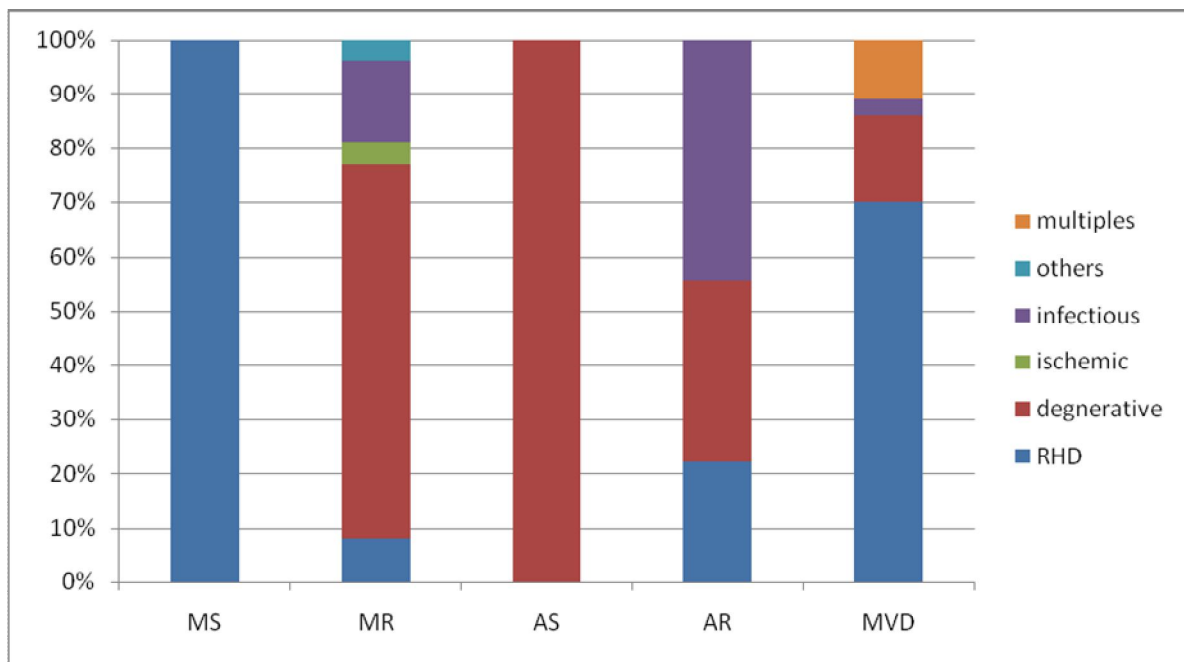
AS: aortic stenotic, AR: aortic regurgitation, DM: diabetes mellitus, LVEF: left ventricular ejection fraction, MR: mitral regurgitation, MS: mitral stenosis, MVD: multiple valvular disease, NYHA: New York Heart Association

VALVULAR HEART DISEASE

**Table IV :** Type of intervention in severe single native left-sided valve disease

	Total cases N=403	Mitral stenosis N=179	Mitral regurgitation N=112	Aortic stenosis N=80	Aortic regurgitation N=32
Mechanical prosthesis (N)	66	36	13	11	6
Bioprosthesis (N)	15	1	2	9	3
Valve repair (N)	11	0	11	0	0
Total surgical intervention(N)	92	37	26	20	9

**Figure 1:** The etiologies of valve diseases of the patients who underwent valve intervention



AR: aortic regurgitation; AS: aortic stenosis; MR: mitral regurgitation; MS: mitral stenosis; MVD: multiple valvular disease

## DISCUSSION

This study found that VHD was more common among young people, frequent among women, and that the most common cause of VHD was acute rheumatic fever (ARF).

Dyspnea was the most common symptom, and the most frequent valve diseases were MS and multiple VHDs.

PBV was the most common treatment modality in MS and mechanic prosthetic valve replacement was the most common treatment modality in other VHDs.

Our study indicated that the most frequent VHDs were MS (44.1%) and multiple VHD (22,3%) and the most frequent etiologies were ARF (66.6%) and degenerative causes (17.1%). Ischemic etiology was more frequent in MR than in other VHDs.

The euro heart valve survey study [4] demonstrated that the most frequent VHDs were degenerative AS (33.9%) and MR (24.8%). These findings might be explained by the socio economic development, indeed, in developed countries degenerative VHD predominates but in developing countries rheumatic etiology is prevalent.

In South Africa center [6], the prevalence of rheumatic VHD was reported at 72% between 2006 and 2007. In a Turkish survey that included 1300 patients hospitalized in 42 centers in 2009, rheumatic VHD accounted for 46% of all VHD patients with a mean age of 57 [7].

However, rheumatic VHD as a second cause of VHD was present in only 22% of patients according to a European epidemiological survey [8].

MS was more frequent in women than in men, and its most common cause was ARF [9]. It was reported in the EHS study that ARF was the cause of MS in 85.4% of patients, and that 81% of whom were women [4]. The present study revealed that ARF accounts for all cases of MS (100%) and that 80.4% of whom were women. The frequency of MS is 0.1% in USA, and 9% in Europe [4,10]. In Turkey the incidence of MS is 15% [7]. In this study MS was the more common VHD. This indicates that MS is more common in North Africa and Turkey than in the USA and Europe.

Rheumatic fever remains a serious public health problem throughout the world. Rheumatic heart diseases which are common in poor and densely population areas, are less common in countries where precautions are taken against rheumatic fever [11, 12, 13]. Our study showed that ARF is

the primary etiology of VHD in adults in North Africa.

While some surveys indicate that the frequency of VHD is similar in both genders, others show that MR is more common among men [14, 15, 16].

In our study MR is more common among men. However there is a higher prevalence of aortic valve stenosis in men than in women but, in our finding, frequency of AS is similar in both genders. Rheumatic heart disease is more frequent in women compared to men [2, 17,18,19]. Our findings are compatible with the latter (75%).

In Europe and USA it is indicated that the valve disease frequency increases with age [4, 14]. Our study just as in Turkish registry, also shows that while AS incidence increases with age MS decreases and there are not important differences among the other VHDs regarding age [7].

In the present study 77% of patients with severe valve diseases had NYHA class I-II symptoms indicating relatively an early diagnosis. These findings are compatible with the result of Turkish registry [7] where 64% of patients had NYHA class I-II

However, in the EHS study 29.5% of the patients had NYHA class II and 43.1% had class III symptoms [4,14].

Our study indicates that smoking (29%) and hypertension (16%) occur frequently in individuals with VHD but diabetes mellitus is less frequently associated with VHD (10%). However it was reported in the EHS study that smoking (38.7%), hypertension (49.1%); diabetes mellitus (15.3%), hyperlipidemia (35.5%) and family history (25.7%) frequently accompany VHD [4, 14].

Coronary angiography was the second most frequently performed investigation in our study (12.9% that is 20.8% to the severe valvulopathies). It is recommended in diagnostic work-up if there is a risk of coronary artery disease in patient with a symptomatic and significant VHD [9, 20].

In the EHS study the coronary angiography is performed in 43% of patients. This investigation was less commonly used in our trial because of a lower mean age of our patients and a fewer number of operated patients (16.7%).

Bioprosthetic valve replacement was preferred in AS patients more than 65 years old [4, 21, 22]. The mean age was greater among cases with a bioprosthetic valve replacement compared to cases with a mechanical valve replacement. Age has been reported as the most important factor in prosthetic valve implantation. In our study, there is a low

number of patients with bioprosthesis and in the majority of cases it is implanted in AS (45%).

The EHS study [4] indicated treatment of MR by surgical repair (46.5%), bioprosthetic valve replacement in elderly patients with AS, and mechanical valve replacement in other VHDs. PBV was applied in only 33.9% of MS cases. The lower rate of PBV in the EHS study might be attributed to old age, calcifications and deformation in the mitral valve [4, 14, 23]. Our study determined that PBV is used in 64% of MS cases. The reason for the difference between our results and the ESH study findings may be the increased incidence of rheumatic fever as the origin of VHD, the relatively young age of our MS study group, and valve structure. In literature, it has been reported that PBV is frequently preferred in treatment of rheumatic VHD [24] confirming our findings.

Our study indicates that valve repair is suggested for treatment of MR, which occurs with an incidence of 42%, not lower than reported by the EHS study. This finding can be explained by the common degenerative origin of MR (61.3%), which is suitable for repair.

The risk of valve replacement was low in the aortic position but the risk of intervention in MS was very low due the fact [4]. Our findings confirm the lower risk of valve replacement in the aortic position but in the MS, mortality was higher in our experience. Overall mortality and morbidity after intervention observed in our study are higher than in the EHS study. But in this survey the mortality and the morbidity after valve intervention are slightly lower than in the most surgical registry such as the STS database in the USA and the United Kingdom Cardiac Surgical Register [4, 25, 26, 27].

## LIMITATIONS OF THE STUDY

The main limitation of this study was the fact that it was a retrospective cohort study and that the findings are mostly based on a regional single center database.

Therefore, national multicenter epidemiological prospective surveys are needed to reduce selection bias and confirm these findings.

## CONCLUSION

The most frequent cause of valve disease in North Africa is ARF. MS and multiple VHD are the most common forms of valve disease. PBV and valve replacement are frequently suggested treatments in

MS. The effective primary prevention of rheumatic fever and increased awareness among the public would significantly decrease the burden of VHD in our country.

## REFERENCES

- [1] Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, Bonow RO. Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 483-500.
- [2] Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005-11
- [3] Mrijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Jani D, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *N Engl J Med* 2007; 357: 470-6
- [4] Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1231-43.
- [5] Kameswari M, Vera H. R, Maurice E S, and Robert O. Valvular Heart Disease: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* 2010 ; 85: 483–500.
- [6] Sliwa K, Carrington M, Mayosi BM, Zigiriadis E, Mvungi R, Stewart S. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the heart of Soweto study. *Eur Heart J* 2010; 31: 719-27
- [7] Demirbağ R, Sade LE, Aydın M, Bozkurt A, Acartürk E.. The Turkish registry of heart valve disease. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2013; 41: 1-10
- [8] Iung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol* 2014; 30: 962-70
- [9] Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;118:e523-661
- [10] Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11
- [11] Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, Bonow RO. Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2010;85:483-500
- [12] Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart* 2000;83:721-5.
- [13] Paar JA, Berrios NM, Rose JD, Cáceres M, Peña R, Pérez W, et al. Prevalence of rheumatic heart disease in children and young adults in Nicaragua. *Am J Cardiol* 2010;105:1809-14
- [14] Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:162-72
- [15] Mohty D, Orszulak TA, Schaff HV, Avierinos JF, Tajik JA, Enriquez-Sarano M. Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse. *Circulation* 2001;104:11-17
- [16] Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Mullany CJ, Bailey KR, Seward JB. Surgery for aortic regurgitation in women. Contrasting indications and outcomes compared with men. *Circulation* 1996; 94: 2472-8.

- [17] Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart* 2000;83:721-5
- [18] Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630-4.
- [19] Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol* 2011;3:67-84.
- [20] Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230-68
- [21] Taylor K. The United Kingdom Heart Valve Registry: the first 10 years. *Heart* 1997;77:295-6
- [22] Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1152-8
- [23] Jung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular heart disease in the community: a European experience. *Curr Probl Cardiol* 2007;32:609-61
- [24] Fawzy ME. Mitral balloon valvuloplasty. *Journal of the Saudi Heart Association* 2010;22:125-32
- [25] Ferguson TB Jr, Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL; STS National Database Committee. A decade of change-risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg* 2002, 73: 480-9.
- [26] Edwards FH, Grover FL, Shroyer AL et al. The Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database: current risk assessment. *Ann Thorac Surg* 1997;63:903-8. 43.
- [27] Jamieson WRE, Edwards FH, Bero J et al. Cardiac valve replacement surgery: the Society of Thoracic Surgeons national database experience. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:943-51.

# CRIMINALITE CHEZ LE JEUNE ADULTE : A PROPOS DE 97 CAS D'EXPERTISE PSYCHIATRIQUE PENALE CRIMINALITY AMONG YOUNG ADULT : ABOUT 97 CASES OF FORENSIC PSYCHIATRIC EXPERTISE

I. FEKI<sup>1,3</sup>, L. ZOUARI<sup>2,3</sup>, S. OMRI<sup>2,3</sup>, I. GASSARA<sup>2,3\*</sup>, M. MAALEJ<sup>2,3</sup>, N. CHARFI<sup>2,3</sup>,  
J. BEN THABET<sup>2,3</sup>, N. ZOUARI<sup>2,3</sup>, M. MAËLEJ<sup>2,3</sup>

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

2 : Service de psychiatrie "C", CHU Hédi Chaker ,Sfax-Tunisie

3: Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

\*E-mail de l'auteur correspondant : [imengassara@gmail.com](mailto:imengassara@gmail.com)

## Résumé

Cet article se propose de dresser le profil du jeune adulte délinquant à travers le bilan d'une activité de dix-huit ans d'expertises psychiatriques en droit pénal. L'échantillon se composait de 97 sujets. Nous avons trouvé que l'inculpé était, dans la majorité des cas, de sexe masculin et sans qualification professionnelle. Les principales infractions étaient : vol (36,1%), homicide ou tentative d'homicide (25,7%), coups et blessures (11,3 %) et délits sexuels (7,3%). Sur le plan nosographique, 49,5 % avaient une personnalité antisociale et 11,3% étaient des schizophrènes. La démence au sens légal a été retenue pour 29,9%. Au terme de notre étude, nous posons l'intérêt de la prophylaxie de la délinquance chez les jeunes, visant à prévenir et traiter les troubles psychiques. C'est une prévention légitime des comportements déviants chez les enfants, les adolescents et même les adultes.

**Mot clés :** Adolescent ; jeune adulte ; Crime ; Droit pénal ; Psychiatrie légale

## Abstract

This article aims to raise the profile of the criminal young adult through the balance of eighteen years of activity in forensic psychiatric experts. The sample consisted of 97 subjects. We found that the indicted were, in most cases, male, and without professional qualifications. The main offenses were: theft (36.1%), homicides or homicide attempts (25.7%), assaults and injuries (11.3%), and sexual offenses (7.3%).

Concerning the diagnosis, 49.5% had an antisocial personality disorder and 11.3% were schizophrenic. Lunacy was observed in 29.9% of the cases.

At the end of our study, we set the advantage of juvenile delinquency prevention, aiming to prevent and treat the mental health disorders; It is a legitimate prevention of any behavior changes that may affect children, teenagers and as well as adults.

**Key words:** Teen; Young adult; Crime; Criminal law; Forensic psychiatry

## ملخص

يهدف هذا المقال إلى تسليط الضوء على مظهر الشاب البالغ المنحرف من خلال مجموع النشاط لمدة ثمانية عشر عاما من الخبرة النفسية في القانون الجزائي. تكونت عينة الدراسة من 97 شخصا. وقد وجدنا أن المتهم كان، في معظم الحالات، من الذكور ودون أي مؤهل وظيفي. وكانت الجرائم الرئيسية: السرقة (36.1%)، القتل أو الشروع في القتل (25.7%)، والاعتداء البدني (11.3%) والجرائم الجنسية (7.3%).

و من ناحية تصنيف الأمراض، وجدنا نسبة 49.5% تنتمي لشخصية معادية للمجتمع و 11.3% كانت تنتمي لأمراض فصام الشخصية. تم الاحتفاظ بتشخيص الخرف بالمعنى القانوني بنسبة 29.9%.

في نهاية هذه الدراسة، نقترح المصلحة من الوقاية لمنع جنوح الأحداث، و تهدف لمنع وعلاج الاضطرابات النفسية. و هي وقاية شرعية من السلوكيات المنحرفة لدى الأطفال والمراهقين وحتى الكبار.

**الكلمات المفتاحية:** المراهق ; الشاب البالغ ; الجريمة ; القانون الجزائي ; الطب النفسي الشرعي

## INTRODUCTION

La criminalité en général et, plus particulièrement, la criminalité chez les jeunes suscite de plus en plus de crainte [1]. Les publications spécialisées tout comme la presse et les médias nous offrent périodiquement des débats sur la criminalité avec violence chez cette population dans les contextes situationnels les plus diversifiés [2]. La violence des jeunes est devenue ainsi, depuis quelques décennies un problème de santé publique [3].

La quête d'identité, la recherche d'indépendance, les conflits familiaux et personnels qui dominent l'adolescence sont propices à la commission de délits comme expression des difficultés de cette période de vie et comme exploration des limites morales et sociales [4].

L'objectif de notre étude était de dresser le profil du jeune délinquant et de mettre en exergue la spécificité de la délinquance chez l'adulte jeune et ce à travers le bilan d'une activité de dix-huit ans d'expertises psychiatriques en droit pénal.

## PATIENS ET METHODES

Notre étude était de type rétrospectif. Elle a porté sur 97 dossiers de sujets, âgés entre 16 ans et 20 ans révolus, qui ont été examinés, dans le cadre d'expertises psychiatriques en droit pénal, au service de psychiatrie « C », au CHU Hédi Chaker à Sfax en Tunisie, entre le 1<sup>er</sup> janvier 1994 et le 31 décembre 2012.

Pour chaque cas, nous avons transcrit sur une fiche les renseignements recueillis à partir des dossiers, concernant des données sociodémographiques (âge, sexe, état civil, situation professionnelle, zone de résidence, niveau d'études, contexte familial), cliniques (antécédents psychiatriques personnels, diagnostic nosographique selon la classification classique), procédurales (situation de l'inculpé au moment de l'expertise, questions posées à l'expert, délai infraction-expertise), criminologiques (Antécédents judiciaires personnels, nature des infractions, motifs des infractions) et médicologiques (conclusion de l'expertise).

La saisie des données et l'analyse statistique ont été réalisées par le logiciel SPSS (version 20). Pour l'étude descriptive, les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage, alors que les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes avec leurs écarts types.

## RÉSULTATS

Les inculpés jeunes adultes représentaient 13,76 % (97 cas) parmi les sujets examinés (705 cas) dans le cadre des expertises pénales effectuées entre le 1<sup>er</sup> janvier 1994 et le 31 décembre 2012.

### 1. Étude générale de la série

Dans la série étudiée, le sex-ratio H/F était de 18,4. La moyenne d'âge était de 19 ans 3 mois  $\pm$  0,98, avec des extrêmes de 16 et 20 ans. Le taux des célibataires était de 97,9 %. Soixante-quinze pour cent des sujets vivaient dans des zones urbaines ou semi-urbaines.

Quarante-trois (44,3 %) résidaient dans des quartiers populaires réputés être à haut degré de délinquance.

Le taux de ceux qui avaient des niveaux d'études primaires, secondaires et universitaires représentaient, respectivement, 57,7 %, 37,1 % et 5,2 % des cas. La notion de redoublement scolaire était retrouvée dans 74,2 % des cas.

Sur le plan professionnel, six étaient lycéens, treize étaient des ouvriers qualifiés et soixante-dix-huit étaient sans qualification professionnelle.

Une carence affective durant le jeune âge a été signalée par 12,4 %, avec un père décrit comme violent dans 16,5 % des cas.

Des antécédents de suivi psychiatrique ont été relevés chez 33 %, et 12,5 % avaient été hospitalisés en psychiatrie au moins une fois.

Des antécédents judiciaires ont été retrouvés chez 28,9 %, parmi eux 63 % avaient été incarcérés auparavant au moins une fois.

### 2. Données criminologiques

Au moment de l'expertise, 18,6 % étaient en liberté et 81,4 % étaient en détention. Les sujets en détention se distinguaient de façon statistiquement

significative de ceux en liberté par plus d'antécédents judiciaires ( $p=0,05$ ).

Le délai infraction-expertise était supérieur à un mois pour 43,3 %, et supérieur à 12 mois pour 18,6 %. Les infractions étaient contre les personnes dans 51,5 % des cas et contre les biens dans 39,2 % des cas (tableau I). L'infraction avait été réalisée de façon non préméditée pour 36,1 % ; son but était l'obtention d'un bénéfice particulier pour 38,1 %, la vengeance pour 11,3 % et sous l'influence de délire dans 3,1 %.

### 3. Données cliniques

Sur le plan nosographique (tableau II), 49,5 % étaient psychopathes, 24,7 % arriérés mentaux et 11,3 % schizophrènes. La schizophrénie était de type paranoïde dans 3 cas (27,3 %), héboïdophrénique dans 4 cas (36,3 %), dysthymique dans 1 cas (9,1 %) et hébéphrénique dans 3 cas (27,3 %).

### 4. Données médico-légales

Le taux de ceux qui ont été considérés en état de démence au sens légal au moment des faits était de 29,9 %. Tous les sujets atteints de schizophrénie ou de psychose maniaco-dépressive étaient déclarés déments au sens légal. Quatre psychopathes étaient déclarés déments au sens légal, ils avaient tous commis des infractions au cours de l'accomplissement du service national. Douze inculpés atteints de débilité mentale étaient déclarés déments au sens légal : la débilité mentale était moyenne pour 11 cas et profonde pour 1 cas.

## DISCUSSION

### 1. Limites de notre étude

Il nous a paru important d'élucider quelques limites de notre étude avant d'entamer la discussion des résultats. Tout d'abord, notre échantillon n'était pas représentatif de la population des jeunes adultes. En fait, il était constitué seulement des inculpés pour lesquels les juges ont vu la nécessité d'un examen psychiatrique. De plus, le mélange de faits de délinquance et d'actes criminels (homicides,

viols) rend la population très hétérogène et ne permet pas d'en tirer des informations pertinentes.

Concernant le diagnostic, l'expert de notre étude s'était basé essentiellement sur les données de l'examen psychiatrique et il n'avait pas eu recours aux différentes échelles utilisées couramment en criminologie. Enfin, pour le diagnostic, nous nous sommes référés à une seule classification celle classique et nous n'avons pas fait la correspondance avec celle américaine.

### 2. Caractéristiques sociodémographiques

Nous avons trouvé que l'inculpé adressé pour expertise était, dans la majorité des cas de sexe masculin. Bauer et al [5] notent que les acteurs des agressions et des violences urbaines sont toujours de jeunes mâles de 15 à 25 ans, dont le taux élevé de testostérone, dû à la puberté, explique un comportement d'autant plus violent qu'il est asocial, c'est-à-dire non canalisé par l'éducation ou l'école. Cependant, la délinquance des jeunes et des adolescents existe mais elle est peu décrite. Certaines études confirment que les filles sont plus souvent victimes qu'auteurs de violences. Les adolescentes commettent peu d'actes criminels graves. De plus, le répertoire de leurs actes répréhensibles ne se limite pas aux violations des lois criminelles. La violation des normes morales et sociales, c'est-à-dire la déviance, occupe une place tout aussi importante, sinon plus, dans ce répertoire de la marginalité [6]. Dans notre étude, on avait une prédominance de citadins. Ceci pourrait être expliqué en partie par le fait que la délinquance et le degré d'urbanisation ou de concentration de population sont intimement liés [7]. Le taux de ceux qui résidaient dans des quartiers populaires réputés être à haut degré de délinquance était non négligeable (44,3%). En fait, les groupes de pairs, agents majeurs de socialisation, constituent dans certaines situations des cadres d'initiation à la petite délinquance [8]. Les travaux de Le Blanc et Morizot [9] montrent que l'attachement aux pairs est source d'engagement envers ceux-ci, ces deux dimensions s'autoalimentent. De plus, l'impact de l'attachement et de l'engagement sur l'activité



délinquante est médiatisé par la nature des affiliations. S'il s'agit d'un groupe de pairs conventionnels, l'activité délinquante est rare ; par contre, si l'adolescent s'affilie avec des pairs délinquants, ces activités sont alors nombreuses, ceci indépendamment du niveau de délinquance antérieure du jeune.

Le niveau scolaire des sujets de notre étude était relativement limité avec un taux important de redoublement. L'école semble être un domaine peu investi par ces jeunes adultes et leur parcours scolaire est souvent marqué par les échecs, les abandons ou les renvois, un faible engagement dans les activités éducatives et un manque d'intérêt marqué pour l'instruction en général [10]. De plus, les risques de transgression peuvent être majorés par des carences intellectuelles et éducatives (échec scolaire, illettrisme, absentéisme, désengagement scolaire) [11]. L'importance de l'échec scolaire dans les processus de délinquance juvénile est bien décrit : les délinquants enregistrés comme tels ont de moins bons résultats, ils s'engagent moins dans les tâches scolaires, ils posent plus de problèmes disciplinaires, ils font plus l'école buissonnière [12].

Une carence affective durant le jeune âge a été signalée par 12,4 %, avec un père décrit comme violent dans 16,5 % des cas. A ce propos, Chopard J-L [13] souligne le rôle des perturbations de la petite enfance, des carences affectives ou de la crise de couple, et la forte corrélation entre victimisation et agression retrouvée chez les enfants et les adolescents dans le passage à l'acte. Mucchielli [14] soutient que le fait d'avoir grandi dans une famille marquée par des conflits est une caractéristique de la plupart des criminels. En fait, les adolescents qui présentent des conduites délinquantes font état d'une ambiance familiale négative caractérisée par des problèmes de communication avec les parents [15].

Un taux important d'antécédents judiciaires et d'incarcération était noté.

Dans ce sens, Bochereau et al [16] affirment que le facteur pronostique le plus important en matière de délinquance reste le fait d'avoir déjà commis un délit ce qui oblige à insister sur l'importance de la

prévention de cette récidive. De même, plus un jeune adulte fréquente des délinquants, plus il y a de risque qu'il devienne un jour délinquant, d'où le rôle aggravant que peut avoir une incarcération sur l'avenir social d'un adolescent (via la stigmatisation, la construction d'une " identité négative" et la rencontre d'adultes bien installés dans ce mode d'existence). D'une certaine manière, le fonctionnement de la justice et de l'administration pénitentiaire intervient comme cofacteur de la délinquance.

### 3. Données criminologiques :

Dans notre série, le vol était l'infraction la plus commise. Ce résultat rejoint les données de la littérature [16, 17] où le vol peut être commis dans un but utilitaire pour une soirée, impulsif, souvent vécu comme un simple " emprunt " ou bien il peut être considéré comme un " rituel initiatique " permettant de prouver sa témérité et de justifier de son appartenance à une bande [16]. Les motivations du vol chez ces jeunes sont infiniment plus complexes que leurs rationalisations secondaires. Beaucoup de psychiatres [18] estiment que le vol peut être lié à un certain « masochisme moral » : il s'agit du vol de celui qui n'a pas dépassé ses sentiments profonds de culpabilité liés à l'évolution œdipienne et liés au désir d'autopunition. La punition qui suit le vol est seule capable d'apaiser provisoirement la culpabilité.

Dans notre étude, 7,3 % des inculpés étaient des agresseurs sexuels. Les études portant sur la délinquance juvénile montrent que les adolescents « abuseurs sexuels » constituent un sous-groupe clinique particulièrement vulnérable, exposé à d'éventuelles perturbations (re-victimisation, toxicomanie, violence, prostitution, chantage, exploitation, etc.), à une aggravation plus ou moins sévère de leur santé psychique avec confirmation de leur psychopathologie sexuelle (dépression, suicide, toxicomanie, passages à l'acte, etc.) et à un plus grand risque de renforcement positif de leurs pulsions sexuelles (compulsion, répétition des agressions sexuelles, récidive, etc.). Non seulement ces adolescents manquent de repères fiables et/ou

souffrent de décrochage social, mais la plupart ont été victimes d'abus de diverse nature (psychologiques, physiques ou sexuels) à l'intérieur de leur cercle familial [19].

Dans notre étude, les actes de coups et blessures représentaient 11,3 % du total des infractions. Reneric et al [20] font remarquer que les comportements agressifs, actes destructeurs, altercations physiques sont fréquents chez les adolescents. Dans la majorité des cas, de tels comportements ne sont pas pathologiques : isolés ou ponctuels, contextuels, ils sont sans gravité. Ils peuvent s'inscrire dans le cadre d'un développement psychoaffectif normal, surtout chez les petits et à l'adolescence. Ces comportements peuvent néanmoins être problématiques : des interventions psychothérapeutiques ou psychosociales auprès de l'enfant et de sa famille, permettront d'éviter la répétition.

Cependant une minorité de ces adolescents resteront incapables de se maîtriser et de contrôler leur explosivité. Sur le plan psychologique, les actes de violence commis par l'adolescent ont longtemps été analysés sous des termes variés : les plus fréquents restent l'acting out, les passages à l'acte particuliers ou désignés par les termes raptus agressif ou raptus violent, qu'il soit verbal ou physique. La notion de répétition n'était pas nécessairement présente. Les actes étaient analysés comme s'intégrant à des troubles des conduites, comme l'expression transitoire d'une réponse d'intolérance à une frustration ou encore comme une recherche identitaire [21].

Les inculpés auteurs d'homicide ou de tentative d'homicide représentaient le quart de notre série.

Le passage à l'acte homicide est plus probable de se produire lorsque l'identité même de la personne (le Moi) est menacée. D'autres auteurs insistent sur les notions de perturbation du Moi ou de désintégration du Moi. Le passage à l'acte représente donc une tentative d'affirmation de l'adolescent par la restauration d'une image positive et juste de lui-même [22].

#### 4. Données cliniques :

La majorité des inculpés était atteinte de troubles mentaux. Cette constatation serait liée au fait que les juges, en Tunisie, soumettent à l'expertise psychiatrique surtout les inculpés chez lesquels ils suspectent l'existence d'une maladie mentale, en se basant sur des documents présentés ou sur le comportement de l'inculpé lors de l'instruction. L'existence d'une relation entre pathologie mentale et violence est connue depuis longtemps. Cependant, il est à noter que la constatation d'un lien entre troubles mentaux et criminalité doit être considérée comme un fait statistique et non d'emblée comme une relation causale, d'autant que l'étiologie des maladies mentales et de la criminogénèse est généralement complexe et multifactorielle [23].

Près de la moitié des inculpés de notre série était des psychopathes. Le Moi est constamment faible chez les adolescents psychopathes, faiblesse qui se traduit par une médiocre capacité de tolérance à l'angoisse, ce qui perturbe les capacités adaptatives du Moi. On note aussi une incapacité à contrôler les pulsions, une défaillance de la sublimation, dont le corollaire est le désintérêt pour ce qui n'est pas source de satisfaction immédiate. Cette faiblesse du Moi est un obstacle important aux capacités d'adaptation de l'individu à son environnement et à ses capacités d'établir des relations d'objets stables favorisant à la fois la mise en acte, le clivage (par exemple, passage d'un état affectif à un autre) et les autres mécanismes de défense qui y sont liés (l'idéalisation, l'identification projective) [24].

Dans notre série, le un quart des inculpés présentaient une débilité mentale. Les débiles sont suggestibles, ils se laissent facilement entraîner. Chez eux l'imitation est un facteur de délinquance. Ils sont aussi impulsifs et ne sont pas capables de contrôler leurs appétits, leurs désirs. L'étude des conditions de la délinquance des mineurs débiles mentaux montre l'importance des facteurs étrangers au sujet lui-même [25].

Dans notre série, onze (11,3 %) inculpés étaient atteints de schizophrénie. Les schizophrénies seraient le diagnostic psychiatrique le plus souvent cité dans la violence, les agressions, les agressions

violentes, la criminalité, la criminalité violente ou l'homicide. Le lien entre la schizophrénie et la violence serait directement lié à l'expression clinique de la maladie et une grande proportion d'actes violents aurait lieu directement sous l'influence d'hallucinations ou d'un délire, notamment, d'un délire de persécution ou de jalousie, ou d'hallucinations auditives [26].

### 5. Données médico-légales :

L'expert a conclu à la lucidité dans 70,1 % des cas. La réponse à la question de la responsabilité chez l'adolescent est souvent difficile pour l'expert est ce du fait de plusieurs éléments :

- Les caractéristiques psychologiques de l'adolescence, marquées par de grands changements allant de la transformation de l'image du corps jusqu'à l'instabilité et la propension au passage à l'acte du fait même des émergences pulsionnelles.
- L'environnement et l'importance des facteurs exogènes difficiles à maîtriser à cet âge, dans la genèse des actes, même si, d'un point de vue judiciaire, cette importance est relativisée.

Donc en tenant compte des facteurs d'environnement et des différents remaniements psychologiques propre à cet âge, il s'avère que la difficulté expertale découle de la difficulté de poser un diagnostic [27].

### CONCLUSION

Il ressort de notre étude que la délinquance chez les jeunes ne fait plus l'exception actuellement, ce qui nous renvoie à l'intérêt de sa prévention et ce à travers un soutien social, à l'organisation, non pas sans conflit, mais sans danger de l'espace de l'enfant et de l'adolescent, par des moyens sociaux et pédagogiques et par des mesures politico-sociales.

**Tableau I:** Répartition des inculpés selon la nature de l'infraction.

NATURE DE L'INFRACTION	N	%
Homicide et tentative d'homicide	25	25,7
Viol et tentative de viol	7	7,3
Coups et blessures	11	11,3
Provocation volontaire d'incendie	2	2,1
Vol	35	36,1
Désertion de l'armée	5	5,2
Atteinte aux bonnes mœurs	4	4,1
Escroquerie	8	8,2
<b>Total</b>	<b>97</b>	<b>100</b>

**Tableau II:** Répartition de la série selon la nosographie classique.

DIAGNOSTIC NOSOGRAPHIQUE	N	%
Psychopathie	48	49,5
Débilité mentale	24	27,4
Schizophrénie	11	11,3
Paranoïa	3	3,1
Dépression psychotique	1	1
Psychose maniaco-dépressive	1	1
Personnalité borderline	1	1
pas de trouble psychiatrique	8	8,8
<b>Total</b>	<b>97</b>	<b>100</b>

### REFERENCES

- [1] Frank J. Les crimes de violence commis par des jeunes. Tendances sociales canadiennes. 1992 ; 26 : 2-9.
- [2] Schweitzer M.G., Puig-Verges N. Discernement et passage à l'acte à l'adolescence. Évaluation et prise en charge des auteurs de transgression. Ann Méd Psychol. 2001 ; 159 : 726-30.
- [3] Jeammet P. La violence à l'adolescence : une défense identitaire. Neuropsychiatr Enfance Adolesc. 2002 ; 50 : 434-41.
- [4] Born M. Continuité de la délinquance entre l'adolescence et l'âge adulte. Criminologie 2002 ; 35 : 53-67.
- [5] Bauer A, Raufer X. Violences et insécurité urbaines. Paris: PUF; 2005.
- [6] Bergheul S. La délinquance des adolescentes : étude comparative entre une population canadienne et algérienne. Neuropsychiatr Enfance Adolesc. 2012 ; 60 : 446-453.

- [7] Robin M, Matheau-Police A, Couty C. Perception de la gêne environnementale en fonction de différents types d'unités urbaines françaises. *Eur Rev App Psychol.* 2009 ; 59: 101-12
- [8] Mucchielli L. La place de la famille dans la genèse de la délinquance. *Regards sur l'actualité* 2001 ; 268 : 31-42.
- [9] Le Blanc M, Morizot J. La personnalité des délinquants de la latence à l'âge adulte : stabilité ou maturation ? *Revue internationale de criminologie et de police technique et scientifique* 2001 ; 54: 35-68.
- [10] Stéphane P, Adamkiewicz B, Bolognini M, Plancherel B, Page M, Bernard M et al. Caractéristiques psychosociales d'adolescents souffrant de troubles du comportement. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc.* 2006 ; 54 :175-82.
- [11] Toutin T, Bénézech M. Problématiques de la violence urbaine et personnalité de ses auteurs. *Ann Med Psychol.* 2006; 164: 537-46.
- [12] Walgrave L. Délinquance systématisée des jeunes et vulnérabilité sociétale. Genève : Médecine et Hygiène ; 1992, 33-51.
- [13] Chopard JL. Réflexions sur le concept de dangerosité dans l'expertise psychiatrique pénale. *J. Méd. Lég. Droit Méd.* 1998 ; 41 : 599-605.
- [14] Mucchielli L. Monoparentalité, divorce et délinquance juvénile : une liaison empiriquement contestable. *Déviance et société* 2001; 25: 209-28.
- [15] Loeber R, Drinkwater M, Yin Y, Anderson SJ, Schmidt LC, Crawford A. Stability of family interaction from ages 6 to 18. *J Abnorm Child Psychol.* 2000; 28: 353-69.
- [16] Bochereau D, Corcos M, Jeammet P, Clervoy P. Délinquance infantojuvénile. *Encycl. Méd. Chir. Psychiatrie*, 37-216-G-10, 1998.
- [17] Marcelli D, Braconnier A. Adolescence et psychopathologie. Paris : Masson ; 2004.
- [18] Alexander F, Staub H. *Le criminel et ses juges.* Paris: Gallimard; 1938.
- [19] Haesevoets YH. Les adolescents transgresseurs sexuels : de la violence de l'interprétation au risque de la stigmatisation. *Evaluation et traitement. Evol Psychiatr* 2001 ; 66 : 399-420.
- [20] Reneric JP, Bouvard MP. Comportements agressifs et violents chez les adolescents. *Encephale.* 2009 ; 4 : 127-28.
- [21] Jeammet P. La violence à l'adolescence. Défense identitaire et processus de figuration. *Adolescence* 1997 ; 15 : 1-26.
- [22] Holcomb WR. Matricide: primal aggression in search of self-affirmation. *Psychiatry* 2002; 63: 264-87.
- [23] Brennan PA, Mednick SA, Hodgins S. Major mental disorders and criminal violence in a Danish cohort. *Arch Gen Psychiatry.* 2000; 57: 494-500.
- [24] Diatkine G. *Les transformations de la psychopathie.* Paris : PUF ; 1983.
- [25] Gutton P. Culpabilité et remords. *Adolescence* 2001 ; 38 : 805-12.
- [26] Vandamme MJ. Schizophrénie et violence : facteurs cliniques, infracliniques et sociaux. *Ann Med Psychol.* 2009 ; 167: 629-37.
- [27] Lakhali N, Eddhif S, Oumaya A, Ighrez M, Gallali S. Ethique et responsabilité pénale chez le mineur. *Revue Tunisienne de la Santé Militaire* 2001 ; 3 : 331-33.

## EVALUATION DE LA FONCTION THYROÏDIENNE APRES LOBECTOMIE

## THYROID FUNCTION EVALUATION FOLLOWING LOBECTOMY

I.ACHOUR<sup>1,2\*</sup>, B.HAMMAMI<sup>1,2</sup>, MA.CHAABOUNI<sup>1,2</sup>, S.AYADI<sup>1,2</sup>, A.CHAKROUN<sup>1,2</sup>,  
I.CHARFEDDINE<sup>1,2</sup>, A.GHORBEL<sup>1,2</sup>

1: Service ORL et chirurgie Cervico-faciale, CHU Habib Bourguiba. Sfax. Tunisie.

2: Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

\*E-mail de l'auteur correspondant : imenachour2@gmail.com

**Résumé**

**Buts :** Identifier les facteurs de risque clinico-pathologiques de survenue de cette complication.

**Patients et Méthodes :** Etude rétrospective incluant les patients ayant eu une lobectomie entre 2006 et 2014 avec analyse de l'âge, du sexe, de la valeur pré et post opératoire de la TSH et de l'examen histologique.

**Résultats :** L'hypothyroïdie est survenue chez 17,4% des 62 patients inclus. Cette complication est apparue au cours de la première année dans 68,8% des cas. La présence d'une thyroïdite a été associée à une majoration significative du risque d'apparition d'une hypothyroïdie ( $p = 0,024$ ). L'âge, le sexe, la valeur de la TSH pré opératoire n'étaient pas des facteurs de risque de survenue d'une hypothyroïdie. La dose moyenne de L-thyroxine administrée était de  $60 \pm 28$  microgrammes.

**Conclusion :** La présence d'une thyroïdite concomitante à l'examen histologique constitue un facteur de risque de survenue d'une hypothyroïdie post opératoire. Un suivi régulier au moins au cours des 12 premiers mois est préconisé en cas de lobectomie.

**Mots clés :** Hypothyroïdie ; Facteurs de risque ; Thyroïdite

**Abstract**

**Objectives:** Identify potential clinicopathologic risk factors associated with onset of biochemical hypothyroidism.

**Patient and Methods:** We conducted a retrospective review of all patients undergoing hemithyroidectomy from 2006 to 2014. Patients were analyzed for age, sex, pre and post operative thyroid stimulating hormone (TSH) and histologic diagnosis.

**Results:** Hypothyroidism was diagnosed in 17,4% of 62 patients. 68,8% of these cases developed within 12 months. These patients had significantly more frequent thyroiditis on histology ( $p = 0,024$ ). There were no significant differences in age, sex, preoperative TSH level. The mean thyroxine dose was  $60 \pm 28$  micrograms.

**Conclusions:** Patients with concomitant thyroiditis on histology were particularly vulnerable to subsequent biochemical hypothyroidism. All patients undergoing lobectomy should be monitored at least during the first year.

**Key Words:** Hypothyroidism; Risk factors; Thyroiditis

**ملخص**

**الأهداف:** التعرف على عوامل الخطر السريرية المرضية لحصول هذه المضاعفات المرضية والطرق: دراسة استيعابية بما في ذلك المرضى الذين خضعوا لاستئصال الفص بين عامي 2006 و 2014 مع تحليل العمر، والجنس، والقيمة قبل وبعد العملية للهرمون المنشط للغدة الدرقية والفحص النسيجي.

**النتائج:** حدث نقص في نشاط الغدة الدرقية لدى 17,4% من مجموع 62 مريضاً وقع إدراجهم في هذه الدراسة. وقعت هذه المضاعفة خلال السنة الأولى في 68,8% من الحالات. وارتبط وجود التهاب الغدة الدرقية مع زيادة كبيرة في مخاطر ضعف نشاط هذه الغدة الدرقية تطویر (ع = 0,024). العمر والجنس وقيمة الهرمون المنشط للغدة الدرقية قبل الجراحة لم تكن من عوامل الخطر لظهور قصور الغدة الدرقية. وكانت الجرعة المتوسطة من L-هرمون الغدة الدرقية تدار بكمية  $60 \pm 28$  ميكروغرام.

**الخلاصة:** إن وجود التهاب الغدة الدرقية المتزامن عند الكشف النسيجي هو أحد عوامل الخطر لحصول قصور الغدة الدرقية ما بعد الجراحة. ينصح الرصد المنتظم على الأقل خلال الأشهر الاثني عشرة (12) الأولى في حالات استئصال الفص.

**الكلمات المفاتيح:** قصور الغدة الدرقية ; عوامل الخطر ; التهاب الغدة الدرقية

## INTRODUCTION

La lobectomie thyroïdienne est une des chirurgies les plus fréquemment réalisées. Elle est indiquée en cas de nodule, goitre unilatéral qu'ils soient symptomatiques ou suspects de malignité [1]. Cependant, la majorité des nodules se révèlent bénins lors de l'examen histologique définitif [1]. Pour ces patients, il était commun de démarrer une hormonothérapie suppressive « prophylactique » en prescrivant des hormones thyroïdiennes afin de prévenir la survenue d'une récurrence nodulaire sur le lobe restant [2]. Cependant, l'efficacité de ce traitement a été remise en question [3], d'autant plus que les effets secondaires étaient non négligeables (fibrillation atriale, ostéoporose surtout chez les femmes ménopausées..) [2,4]. Depuis l'abandon de cette thérapie, l'apparition d'une hypothyroïdie post lobectomie a été constatée chez certains patients. Cette complication est justiciable d'une hormonothérapie substitutive afin d'éviter ses effets délétères sur la santé [5-8]. Cependant, l'incidence et le risque de survenue d'une hypothyroïdie post lobectomie demeurent variables et incertains.

Les objectifs de notre travail étaient d'évaluer l'incidence de l'hypothyroïdie post lobectomie chez nos patients ainsi que d'identifier les facteurs de risque de survenue de cette complication.

## PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 9 ans (2006-2014) incluant les malades hospitalisés dans notre service et qui ont eu une chirurgie partielle de la thyroïde.

Les critères d'inclusion étaient : un taux de TSH préopératoire normal, pas de prise de traitement hormonal ou antithyroïdien de synthèse en pré opératoire, pas de prescription systématique de traitement hormonal post opératoire et au minimum un dosage du taux de TSH en post opératoire.

Les patients chez qui on a découvert un cancer thyroïdien à l'examen histologique définitif ont été exclus de cette étude.

L'hypothyroïdie post opératoire a été définie par un taux de TSH > 5mUI/l.

Nous avons calculé le volume du lobe restant en considérant que le lobe a grossièrement une forme ellipsoïde. Une formule mathématique a été adoptée :  $\text{volume} = \pi/6 \times (a \times b \times c)$  où a, b et c représentent respectivement la longueur, la largeur

et l'épaisseur déterminées par l'échographie cervicale.

On a étudié l'âge, le sexe, le taux de TSH pré et post opératoire, la valeur des anticorps antithyroïdiens, le côté opéré, le résultat de l'examen anatomopathologique définitif, l'état du lobe restant, la durée du suivi et la dose d'entretien moyenne de L-thyroxine pour les patients ayant nécessité une supplémentation hormonale au cours du suivi.

L'étude statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 18. Nous avons utilisé le test de Ki-2 pour les variables qualitatives, le test de Student pour les variables quantitatives. Le test de Mann Whitney a été utilisé pour les variables non paramétriques.

Pour identifier les facteurs de risque d'hypothyroïdie post opératoire, nous avons réalisé une régression logistique.

Pour le calcul du risque de survenue de l'hypothyroïdie en fonction du temps nous avons utilisé le Kaplan Meier.

## RESULTATS

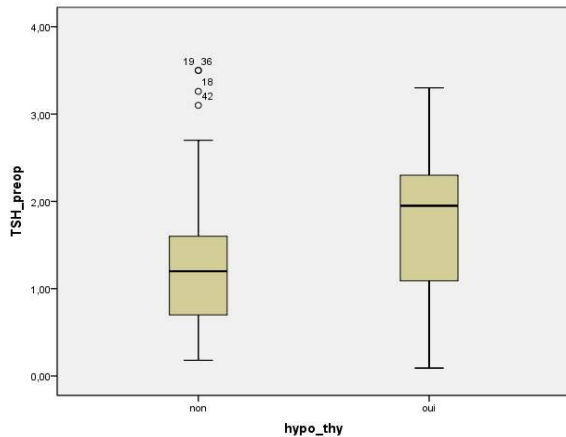
Notre population a comporté 62 malades. Parmi eux, dix-sept patients (17,4%) avaient développé au cours du suivi une hypothyroïdie post opératoire.

L'âge moyen dans le groupe des patients en euthyroïdie post opératoire et dans le groupe des patients en hypothyroïdie était respectivement de 42,06 et 43,11 ans (p : 0,33).

Le sex ratio H/F pour le groupe euthyroïdie et le groupe hypothyroïdie post opératoire était respectivement de 0,09 et 0,21 (p : 0,49).

La valeur de la TSH pré opératoire pour le groupe euthyroïdie et le groupe hypothyroïdie était respectivement de 1,2 et 1,9 mIU/L (p : 0,07) (Figure 1). Nous avons divisé les patients en 2 groupes en utilisant une TSH pré opératoire seuil de 2,5mIU/L. Nous n'avons pas trouvé de différence statistique entre les patients en hypothyroïdie et les patients en euthyroïdie post opératoire. Nous avons par la suite utilisé la courbe ROC pour connaître la valeur seuil de la TSH pré opératoire ayant le meilleur rapport entre la spécificité et la sensibilité. Ce taux était de 1,3 mIU/L. Cependant, la différence entre les différents groupes n'était pas statistiquement significative (p : 015).

EVALUATION DE LA FONCTION THYROÏDIENNE APRES LOBECTOMIE



**Figure 1 :** Répartition des patients en fonction de la valeur de la TSH pré opératoire

Le dosage des anticorps anti thyroïdiens (anti TPO et anti Tg) a été réalisé pour 5 patients uniquement. Il s'est révélé négatif dans tous les cas.

L'échographie cervicale avait identifié 5 cas de lobe restant hypertrophié, 14 cas de lobe restant nodulaire et 43 cas de lobe restant indemne de toute anomalie. L'état du lobe restant n'avait pas d'impact sur la survenue ou non d'une hypothyroïdie post opératoire.

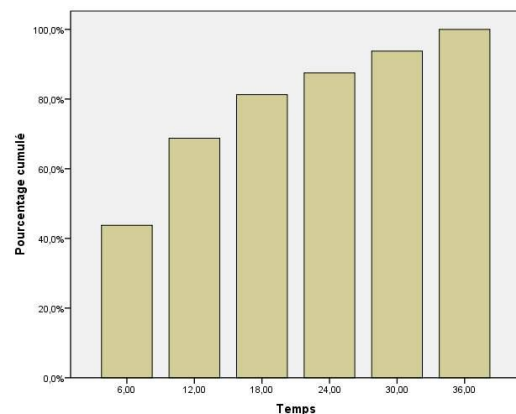
Vingt neuf patients ont eu une lobectomie droite et 33 une lobectomie gauche. Cependant, le côté opéré n'était pas un facteur prédictif de la survenue d'une hypothyroïdie post opératoire (p : 0,09).

L'examen anatomopathologique final de la pièce opératoire avait montré un adénome dans 8 cas, un goitre multi nodulaire (GMN) dans 54 cas. L'association à une thyroïdite lymphocytaire a été décrite dans 8 cas.

Le volume du lobe restant était de 4,25 mL pour les patients n'ayant pas développé une hypothyroïdie post opératoire contre 4,14 mL pour ceux qui l'ont développée au cours du suivi. Mais la différence n'était pas statistiquement significative (p : 0,89).

Seule la présence d'une thyroïdite lymphocytaire constituait un facteur prédictif de la survenue d'une hypothyroïdie post opératoire (p : 0,024) (tableau 1). En effet, les patients ayant une thyroïdite lymphocytaire associée, avaient un risque six fois plus élevé de développer une hypothyroïdie post opératoire (odd ratio : 6,32).

Concernant les patients ayant développé une hypothyroïdie post opératoire, elle a été diagnostiquée chez 43,8% lors du bilan réalisé au cours des 6 premiers mois et chez 68,8% des patients au cours de la première année de suivi (Figure 2). La médiane de survenue de cette complication a été estimée à 12 mois (IC 95%, 6,54-17,45).



**Figure 2 :** Délai d'apparition de l'hypothyroïdie

**Tableau I :** Facteurs étudiés pour prédire la survenue d'une hypothyroïdie

		Euthyroïdie	Hypothyroïdie	p	
N		45 (82,6%)	17 (17,4%)		
Age		5	3	0.33	
Sexe	Femme	41	14	0.49	
	Homme	4	3		
Facteurs échographiques du lobe restant	Hypertrophie	4	1	0.568	
	Nodulaire	11	3	0.698	
	sain	30	13	-	
	coté	droit	21	12	0.092
		gauche	24	5	
Volume		4.25	4.14	0.89	
Histologie	Adénome	5	3	0.49	
	GMN	41	13	0.118	
	Thyroïdite	3	5	<b>0.024</b>	

Le recul moyen de nos patients était de 19,7 +/- 11 mois. Pour les patients régulièrement suivis et ayant présenté une hypothyroïdie post opératoire, la dose moyenne substitutive hormonale était de 60 +/- 28 ug/j.

## DISCUSSION

La demi-vie de la thyroxine produite par la glande thyroïde est approximativement de 7 jours. Il est recommandé d'attendre au minimum 5 demi vies avant de mesurer le taux de TSH afin d'avoir une évaluation précise sur la production hormonale du lobe restant [9]. Au cours du suivi post opératoire, certains patients continuent à avoir une fonction thyroïdienne normale alors que pour d'autres, il apparaît une élévation modérée de la TSH qui peut se normaliser spontanément due à une compensation par le lobe restant. Ce mécanisme d'adaptation peut persister pendant 12 à 18 mois. Une hypertrophie compensatrice du lobe restant a été observée histologiquement après une lobectomie [10].

L'incidence de l'hypothyroïdie post lobectomie varie entre 5 à 49% avec la majorité des études rapportant des valeurs oscillant entre 15 et 30% [10]. Verloop et al [11] dans une méta-analyse incluant 32 études (4899 patients) ont conclu que le risque de développer une hypothyroïdie post lobectomie était de 22%. La plupart de ces patients ayant développé une hypothyroïdie infra clinique et un patient sur 25 avait développé une hypothyroïdie clinique. Dans notre étude, 17,5% de nos patients avaient développé une hypothyroïdie biologique post lobectomie. Cependant, cette complication peut être sur ou sous estimée parce que nous avons perdu de vue 37% de nos patients et que notre suivi moyen était de 20 mois.

Parmi les facteurs de risque de survenue d'une hypothyroïdie post lobectomie, on retrouve l'âge, le sexe, la concentration de la TSH pré opératoire, la présence d'anticorps antithyroïdiens, d'une thyroïdite auto-immune et le volume du lobe restant [10]. Par ailleurs, dans une méta-analyse récente, les facteurs retrouvés étaient une thyroïdite concomitante, des taux de TSH à la limite supérieure de la normale, et des anticorps anti TPO positifs. Le reste des autres facteurs décrits dans la littérature ne se sont pas révélés significatifs [11]. Dans notre série, la présence d'une thyroïdite concomitante a été le seul facteur prédictif de la survenue d'une hypothyroïdie post opératoire. Certains auteurs ont trouvé qu'en divisant les

patients en 2 groupes en utilisant une valeur seuil de la TSH pré opératoire de 2,5 mIU/l, les patients ayant des valeurs à la limite supérieure de la normale étaient plus à risque de développer une hypothyroïdie post opératoire [12, 13]. Nous n'avons pas trouvé de différence de la valeur de la TSH pré opératoire entre les patients qui ont développé une hypothyroïdie et les autres, ni en utilisant une valeur seuil de 2,5 mIU/L ni en utilisant la courbe ROC. Cependant, devant la taille relativement restreinte de notre population et la valeur de p (0,07) qui est proche de la significativité, nous pouvons présumer qu'en augmentant la taille de notre échantillon, la TSH pré opératoire pourrait constituer un facteur prédictif de survenue d'hypothyroïdie post lobectomie.

Le dosage des anticorps anti TPO pour les nodules et les goitres unilatéraux chez les patients en euthyroïdie clinique et biologique n'était pas de réalisation courante dans notre service. Cependant, il est considéré par certains comme un moyen simple et fiable permettant d'avoir une estimation du risque d'hypothyroïdie post opératoire avant de planifier la chirurgie [11].

En effet, la positivité des anticorps anti TPO était un facteur prédictif de survenue d'hypothyroïdie par plusieurs auteurs [12, 14]. Environ de 50% des patients ayant des anticorps anti TPO positifs développent une hypothyroïdie après la chirurgie [11].

Par contre, la positivité des anticorps anti Tg était moins fréquemment associée au risque d'hypothyroïdie [14].

Nous avons constaté, par ailleurs, que la présence histologique d'une thyroïdite lymphocytaire au niveau du lobe nodulaire réséqué était associée à un risque statistiquement plus important de développer une hypothyroïdie post opératoire.

L'infiltration lymphocytaire de la glande thyroïde peut entraîner la diminution de la fonction thyroïdienne et il a été constaté qu'une analyse semi-quantitative de cette infiltration reflète généralement le risque d'hypothyroïdie [14]. D'ailleurs, d'après une revue des données histologiques, il existe une corrélation entre le degré d'infiltration lymphocytaire et la présence de centres germinatifs (considérés comme un marqueur histologique qualitatif de l'activation immunologique) d'une part et un risque plus élevé de développer une hypothyroïdie post opératoire [15].



Le volume du lobe restant a été évoqué comme un facteur pouvant prédire la survenue d'une hypothyroïdie post opératoire. En effet, le risque de développer cette complication était 6 fois plus élevé lorsque le volume est inférieur à 4 mL [16]. Dans notre série, le volume du lobe restant était légèrement inférieur chez les patients ayant développé une hypothyroïdie post opératoire (4,14 versus 4,25 mL). Mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

Afin de prédire cette complication, certains auteurs ont établi des scores de risque. Un de ces scores a tenu compte de la TSH pré opératoire et du volume thyroïdien restant. L'incidence de survenue d'une hypothyroïdie post opératoire était respectivement de 5,3%, 12,1%, 51,7% et 85% pour des scores de 0, 1, 2 et 3 [17]. Alors qu'un deuxième score a pris en compte l'âge du patient et la valeur de la TSH pré opératoire. L'incidence de survenue d'une hypothyroïdie post opératoire était respectivement de 3%, 20%, 39% et 70% pour des scores de 0, 1, 2 et 3 [18]. Ce score a l'avantage de prédire ce risque en pré opératoire permettant d'en discuter avec le patient avant d'entamer la chirurgie.

Quand au délai d'apparition de cette complication, il était de 12 mois pour 68,8% de nos patients. Ceci concorde avec les résultats d'autres auteurs, pour qui l'hypothyroïdie post opératoire est une complication précoce survenant au cours de la première année de suivi [13, 19].

Concernant le suivi des malades opérés d'une lobectomie, il n'existe pas d'algorithme ou de consensus largement accepté. Il varie de l'absence de monitoring biologique hormonal sauf en cas d'apparition de signes cliniques d'hypothyroïdie poussant les malades à consulter jusqu'à un suivi à vie avec un contrôle à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois puis 1 à 2 fois par an [10]. Par ailleurs, Johner et al [15] ne recommandent plus de réaliser un dosage de la TSH au cours des 3 premiers mois puisqu'il existe une chute temporaire de la TSH secondaire à une adaptation de l'axe hypophyse thyroïde qui reprend son fonctionnement après cette période.

## CONCLUSION

Il semble raisonnable de surveiller cliniquement et biologiquement les patients opérés d'une lobectomie une à deux fois par an avec un premier contrôle à 6 mois durant les premières années après l'intervention. Le rythme de cette surveillance ainsi que la durée seront modulés en fonction de la

présence ou non de facteurs de risque de développer une hypothyroïdie post opératoire.

Remerciements :

Nous tenons à remercier le professeur Ahmed Rebai pour son aide technique et ses conseils concernant l'analyse statistique de nos données.

## REFERENCES

- [1] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-1214
- [2] Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998;128:386-94
- [3] Bstrup C, Nielsen JD, Gregersen G, Franch P. Preventive effect of levothyroxine in patients operated for non-toxic goitre: a randomized trial of one hundred patients with nine years follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:323-7.
- [4] Sawain CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331:1249-52.
- [5] Fatourech V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc* 2009;84:65-71.
- [6] Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 2005;165:2460-6.
- [7] Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-38.
- [8] Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P et al. Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:486-91.
- [9] McHenry CR, Slusarczyk SJ. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: incidence, risk factors, and management. *Surgery*, 2000, 128: 994-998.
- [10] Jandee Lee and Woong Youn Chung (2012). Hypothyroidism After Hemithyroidectomy: Incidence, Risk Factors, Natural History and Management, Hypothyroidism - Influences and Treatments, Dr. Drahomira Springer (Ed.), ISBN:978-953-51-0021-8, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/hypothyroidism-influences-and-treatments/hypothyroidism-after-thyroid-lobectomy-incidence-risk-factors-natural-history-and-management>.
- [11] Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JW, Dekkers OM. Risk of Hypothyroidism following Hemithyroidectomy: Systematic Review and Meta-Analysis of Prognostic studies. *J Clin endocrinol Metab* 2012; 97: 2243-2255.
- [12] Su SY, Grodski S, Serpel JW. Hypothyroidism Following Hemithyroidectomy: a retrospective review. *Ann Surg* 2009;250: 991-994

- [13] Chu KK, Lang BH, Clinicopathologic predictors for early and late biochemical hypothyroidism after hemithyroidectomy. *Am J Surg* 2012; 203:461-6.
- [14] Koh, YW, Lee SW, Choi EC, Lee JD, Mok JO, Kim HK et al. Prediction of hypothyroidism after hemithyroidectomy: a biochemical and pathological analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:453-457
- [15] Johner A, Griffith OL, Walker B, Wood L, Piper H, Wilkins G et al. Detection and management of hypothyroidism following thyroid lobectomy: evaluation of a clinical algorithm. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2548-54
- [16] De Carlucci D Jr, Tavares MR, Obara MT, Martins LA, Hojaij FC, Cernea CR et al. Thyroid function after unilateral total lobectomy: risk factors for postoperative hypothyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134:1076-9
- [17] Moon HG, Jung EJ, Park ST, Jung TS, Jeong CY, Ju YT et al. Thyrotropin level and thyroid volume for prediction of hypothyroidism following hemithyroidectomy in an Asian patient cohort. *World J Surg* 2008;32:2503-2508
- [18] Tomoda C, Ito Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Subclinical hypothyroidism following hemithyroidectomy: a simple risk-scoring system using age and preoperative thyrotropin level. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2011;73:68-71.
- [19] Miller FR, Paulson D, Prihoda TJ, Otto RA. Risk factors for the development of hypothyroidism after hemithyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006, 132:36-8.

## SEVERE ACUTE LIVER FAILURE RELATED TO VIRAL, TOXIC OR AUTOIMMUNE HEPATITIS : A REVIEW OF 27 CASES

### INSUFFISANCE HEPATIQUE AIGUE SEVERE SECONDAIRE A UNE HEPATITE VIRALE, TOXIQUE OU AUTO-IMMUNE : ETUDE RETROSPECTIVE DE 27 ENFANTS

L. GARGOURI<sup>1,3\*</sup>, F. TURKI<sup>1,3</sup>, B. MAALEJ<sup>1,3</sup>, L. CHTOUROU<sup>2,3</sup>, A. AMOURI<sup>2,3</sup>,  
N. TAHRI<sup>2,3</sup>, L. MNIF<sup>2,3</sup>, A. MAHFOUDH<sup>1,3</sup>

1: Department of Pediatrics, Pediatric Emergency and Intensive Care. Hedi Chaker Hospital, Sfax, Tunisia.

2: Department of Gastroenterology. Hedi Chaker Hospital, Sfax, Tunisia.

3: Faculty of Medicine. University of sfax-Tunisia

\*E-mail of corresponding author : [abdelhedigargourilamia@yahoo.fr](mailto:abdelhedigargourilamia@yahoo.fr)

#### Résumé

Introduction: L'insuffisance hépatique aigue sévère (IHAS) peut être secondaire à une hépatite aigue virale, toxique ou auto-immune partageant un tableau clinique similaire.

Patients et méthodes : Etude rétrospective menée de 2006 à 2013 colligeant tous les patients hospitalisés pour une IHAS secondaire à une hépatite aigue virale, toxique ou auto-immune.

Résultats : vingt sept patients ont été colligés. L'âge moyen est de 6 ans (extrêmes : 16 jours à 13 ans). La présentation clinique a été marquée par une asthénie et une anorexie (85%), un ictère (66%) et une fièvre (37%). Une encéphalopathie hépatique est survenue dans 44%. L'hépatite virale était l'étiologie la plus fréquente (74%) suivie de l'hépatite auto-immune (18,5%) puis l'hépatite toxique (7,5%). L'évolution était marquée par la guérison dans 74%. Une issue fatale a été notée dans 26% des cas.

Conclusion : L'enquête étiologique doit être urgente avec une prise en charge précoce et adaptée afin d'améliorer le pronostic.

**Mots clés :** insuffisance hépatique aigue ; encéphalopathie hépatique ; hépatite ; enfant.

#### Abstract

Introduction: Numerous etiologies of hepatitis may lead to acute liver failure. Viruses are the most common cause of hepatitis. Other causes include toxins and autoimmune liver disease. These forms of hepatitis share the same clinical and biological features.

Patients and methods: Retrospective study between 2006 and 2013 of children diagnosed with acute liver failure secondary to infection with viruses, hepatotoxic drugs and toxins or autoimmunity.

Results: Twenty-seven children were included in the study. The mean age was 6-year-old (range: 16-day-old to 13-year-old). The common symptom at diagnosis was weakness and anorexia in 85% followed by jaundice (66 %) and fever (37%). Hepatic encephalopathy occurred in 44 %. Viral hepatitis was the commonest etiology in 74 % of cases followed by auto-immune hepatitis (18,5%) than by toxic hepatitis (7,5 %). The outcome was good in 74 % of cases with normalization of hepatic tests. A fatal outcome was found in 26 % of cases.

Conclusion: The search for causes of acute liver failure should be done urgently. Early and well-conducted management may improve the outcome.

**Key words :** acute liver failure; hepatic encephalopathy; hepatitis; children.

#### ملخص:

المقدمة: قد يكون قصور الكبد الحاد ناجما عن التهاب الكبد الفيروسي الحاد، أو ناجم عن تسممات كبدية أو اعتلال الكبد المناعي الذاتي و تقاسم كل منها صورة سريرية مشابهة.

المرضى والطرق: دراسة استيعادية لوجود قصور الكبد الحاد الناجم عن التهاب الكبد الفيروسي الحاد أو السمي أو المناعي الذاتي. النتائج: تم جمع سبعة وعشرين مريضا. وكان متوسط عمر مجموع الأشخاص 6 سنوات (من 16 يوما إلى 13 عاما). وقد تميزت العلامات السريرية من الوهن وفقدان الشهية (85%)، واليرقان (66%) والحمى (37%). حدث اعتلال الدماغ الكبدي في 44%. كان التهاب الكبد الفيروسي المسبب الأكثر شيوعا (74%)، يليه التهاب الكبد المناعي الذاتي (18.5%) و التهاب الكبد السام (7.5%). وقد تميز تطور المرض نحو البرء في 74%. ولوحظ وجود نتائج قاتلة في 26% من الحالات.

الخلاصة: يجب أن يكون مسح خاص لأسباب هذا المرض بصفة عاجلة مع الرعاية المبكرة.

**الكلمات المفتاحية:** قصور الكبد الحاد; التهاب الكبد; اعتلال الدماغ الكبدي; الطفل.

## 1/Background

Acute liver failure (ALF) is a severe and sudden onset of hepatocyte dysfunction leading on to synthetic and detoxification failure, which could progress to multi-organ failure and death [1].

Common causes vary with age and geographical location [2]. Identification of the etiologic factors must be done urgently in an aim to apply the adequate therapy, and to manage the patient within a specialized hepatology reanimation unit in close contact with a liver transplantation center [1,3].

The purpose of our study is to describe clinical and biological features and the outcome in a cohort of patients with acute liver failure due to acute severe viral, toxic or autoimmune hepatitis.

## 2/ Methods

The medical records of all children younger than 14 years of age admitted to our department, with ALF secondary to infection with viruses, hepatotoxic drugs or autoimmune attack of hepatocytes in over a period of 8 years, from January 2006 to December 2013, were reviewed.

Severe ALF was defined as the presence of prothrombin time (PT) < 50 % without preexisting liver disease. Time to hepatic encephalopathy (HE) was defined as time from first symptom to onset of encephalopathy.

The medical records of patients were analyzed by precisizing their demographic data, past or personal history, biochemical parameters at admission and the initial time when encephalopathy occurred, clinical manifestations, ultrasonographic findings, and hospital course to access the predicting factors for mortality in ALF children.

## 3/ Results

Twenty-seven children were included in the study. Clinical Characteristics and biological features are summarized at table I.

The mean age was 6-year-old (range: 16-day-old to 13-year-old). Females were more predominant than males (15vs12). Consanguinity was found in 7 cases.

The common symptom at diagnosis was weakness and anorexia in 85% followed by jaundice (66 %) and fever (37%). Digestive signs were present in 17 cases and nasal bleeding was the first symptom in 4 cases.

Physical examination showed jaundice in 23 cases associated with hepatomegaly in 13 cases. HE occurred in 44 % with irritability (2cases) and unconsciousness (10 cases).

High transminases was ten times more than the normal levels in 23 cases with a mean level of AST 2048 IU/L (extreme: 312-5548 IU/L) and ALT 1562 IU/L (extreme: 218-4822 UI/L). High total bilirubin level was observed in 20 cases with a mean level of 237  $\mu\text{mol/l}$  (extreme: 30-574  $\mu\text{mol/l}$ ). The mean level of direct bilirubin was 180  $\mu\text{mol/l}$ . The mean level of PT was 20% and was lower than 20% in 6 cases.

Symptomatic treatment was instituted in all cases in intensive care unit with use of plasma, glucose and mannitol.

None of the patients had a liver transplantation which was impossible in our country for lack of available liver transplant centers.

Viral hepatitis was the commonest etiology in 74 % of cases (hepatitis A virus infection in 18 cases; non-A-E hepatitis virus (unknown viruses) in 2 cases). Viral hepatitis was followed by autoimmune hepatitis (18,5%) than by toxic hepatitis (7,5 %) secondary to Tars and herbs in one case and to treatment with sodium valproate in the other case.

Complications such as digestive bleeding, respiratory distress, status epilepticus and hypoglycemia were observed.

The outcome was good in 74 % of the cases with normalization of hepatic tests. A fatal outcome was found in 26 % of the cases.

**Table I:** Clinical and biological features of children with acute liver failure secondary to acute severe viral, toxic or autoimmune hepatitis

	Total number (sex: F/M)	Mean age (years)	Jaundice (case)	Hepato- megaly (case)	HE (case)	Transaminases level		TB ( $\mu\text{mol/l}$ )	DB ( $\mu\text{mol/l}$ )	PT (%)
						<10 N	>10N			
hepatitis A virus infection	18 (8/10)	7,5	15	8	7	3	15	358	300	24,5
non-A-G hepatitis virus (unidentified viruses)	2 (2/0)	6	2	1	2	0	2	197	140	16
auto-immune hepatitis	5 (3/2)	2	3	0	3	0	5	200	165	21.5
toxic hepatitis	2 (2/0)	4,5	1	0	0	1	1	194	115	18

**Abbreviations :** Hepatic encephalopathy; **TB :** mean level of total bilirubin; **DB :** direct level of total bilirubin; **PT:** mean level of prothrombin time.

#### 4/ Discussion

ALF is a rare syndrome, the result of rapid hepatocyte injury occurring over days or few weeks. Numerous etiologies of hepatitis lead to ALF and have a similar clinical and biological features [2,3].

As the onset of disease might be in utero and difficult to establish, Bhaduri and Mieli-Vergani [4] defined ALF in children as “a rare multisystem

disorder in which severe impairment of liver function, with or without encephalopathy, occurs in association with hepatocellular necrosis in a patient with no recognized underlying chronic liver disease”.

The Paediatric Acute Liver Failure study group [2] used the following criteria: i) Hepatic-based coagulopathy defined as a PT greater than or equal to 15 seconds or international normalized ratio (INR) greater than or equal to 1.5 not corrected by vitamin K, in the presence of clinical HE, or a PT greater than or equal to 20 seconds or INR greater than or equal to 2.0 regardless of HE, ii) Biochemical evidence of acute liver injury, iii) No known evidence of chronic liver disease.

Patients usually present with icterus and markedly raised serum transaminase levels. HE usually is a late feature and is not essential for the diagnosis [2,4,5].

The determination of etiology of ALF is very important to plan the management strategy and to predict outcome [6,7]. Viral hepatitis is the most common cause of ALF in the developing countries, while drug-induced ALF is more common in developed world [8,9].

Proportion of liver failure attributable to hepatitis virus infection is different from region to another [6,8].

Hepatitis A virus (HAV) infection is the most common cause of ALF in developing countries [10,11]. The diagnosis of acute hepatitis A is made by the detection of the anti-HAV immunoglobulin M antibody in serum. In 95% of cases, the anti-HAV immunoglobulin M antibody is present at the time of presentation, and the remaining 5% become positive while repeating test [10]. In our Study, eighteen patients had ALF due to hepatitis A which is the predominant etiology in our series and in our country. Hepatitis B virus as a cause of ALF is less common in children than in adults as the perinatal

infection in most of the infants leads to a chronic state; however, infants born to mothers positive for the antibody to hepatitis Be antigen are a special group that can present with ALF around 3 weeks to 3 months of age [11]. Hepatitis E virus infection, a water-borne infection like hepatitis A and a well-recognized cause of ALF, is common in the Indian subcontinent and in Africa [8,11]. Numerous studies showed that pediatric LAF is most frequently caused by hepatitis without an identifiable specific viral agent called Non-A-G hepatitis. In our series, two out of 27 cases of ALF were due to unidentified hepatitis virus or non-A-G hepatitis virus [12].

Although viruses are the most common cause of hepatitis, other causes include toxins. Drug-induced injury is the second main cause of acute liver failure and predominates in much of the developed world [6]. Drugs and toxins are well known to cause liver failure in children [13]. In general, risk factors for drug-induced hepatotoxicity are age (very young children or adolescents), abnormal renal function, concurrent use of other hepatotoxic agents, drug interactions and preexisting liver diseases. Drug-induced hepatotoxicity can be a dose-dependent response, an idiosyncratic reaction, or a synergistic reaction. In our series, one patient presented with sodium valproate hepatotoxicity and the second had ALF due to toxic plants.

Autoimmune hepatitis (AIH) is an uncommon cause of ALF and is usually associated with second type autoimmune hepatitis, particularly in children [14]. The diagnosis may be difficult as some cases were seronegative and do not show auto-antibody response at presentation. Many pathogenic events occur; for instance, an important loss of homeostasis with multiorgan failure as the main outcome includes an uncontrolled immune response. Most of these patients have liver/kidney microsome antibody positive which was the case of three patients of our series [15].

Management of ALF is especially symptomatic [18]. Causal treatment is not available for many types of acute liver failure. Liver transplantation offers the best chance of long term survival in children with severe ALF. It's the only definite treatment. An INR >4 or factor V concentration of <25% is considered the best available criteria for listing for liver transplantation [17,18]. It is important to exclude genetic multisystem disorders before considering liver transplantation [6]. The molecular adsorbent recirculating system (MARS) has been proposed in children with severe ALF

awaiting liver transplantation [19,20]. The MARS treatment improved the clinical status and can lead to improvement of hepatic tests without liver transplantation [20].

Severe ALF carries a high mortality [1-3,8]. Predictors of poor outcome were advanced encephalopathy, peak bilirubin >220  $\mu\text{mol/l}$  and INR >4 [7,16]. The magnitude of transaminase elevation and the rate of decline do not predict prognosis. In patients who spontaneously recover, serum bilirubin, the INR, and serum transaminases gradually decline, whereas continued increases in bilirubin levels and INR, despite declining serum transaminase levels, indicate massive hepatocyte necrosis and poor prognosis [6,16,17].

## 5/ Conclusion

Recent advances in extracorporeal liver support and hepatic transplantation have provided an opportunity to convert fulminant hepatic failure from an enigmatic, often fatal syndrome to a manageable medical emergency. Progress in this area and the benefits to children and families will come only with a carefully designed, coordinated, multicenter, collaborative effort among multiple pediatric hepatology to promote creation of liver transplant centers in our country.

## REFERENCES

- [1] Dhawan A. Acute liver failure in children and adolescents. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36, 278-283
- [2] Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the Pediatric Acute Liver Failure Study Group. *J Pediatr* 2006; 148:652-658.
- [3] Devictor D, Tissieres P, Durand P, Chevret L, Debray D. Acute liver failure in neonates, infants and children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;5:717-29
- [4] Bhaduri BR, Mieli-Vergani G. Fulminant hepatic failure: pediatric aspects. *Semin Liver Dis* 1996;16:349—55.
- [5] Datar S, Wijdicks EF. Neurologic manifestations of acute liver failure. *Handb Clin Neurol* 2014;120:645-59
- [6] Dhawan A. Etiology and Prognosis of Acute Liver Failure in Children. *Liver Transpl* 2008;14:S80-S84.
- [7] Rajanayagam J, Coman D, Cartwright D, Lewindon PJ. Pediatric acute liver failure: etiology, outcomes, and the role of serial pediatric end-stage liver disease scores. *Pediatr Transplant* 2013;17:362-82.
- [8] Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376:190-201.
- [9] Lee WM. Recent developments in acute liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 3–16
- [10] Shah U, Habib Z, Kleinman RE. Liver failure attributable to hepatitis A virus infection in a developing country. *Pediatrics* 2000;105:436-438.

- [11] Arora NK, Nanda SK, Gulati S, et al. Acute viral hepatitis types E, A, and B singly and in combination in acute liver failure in children in north India. *J Med Virol* 1996;48:215-221
- [12] Whittington PF, Alonso EM. Fulminant hepatitis in children: evidence for an unidentified hepatitis virus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33:529-36.
- [13] Amathieu R, Levesque E, Merle JC, et al. Severe toxic acute liver failure: etiology and treatment. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32:416-21.
- [14] Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, et al. Acute Liver Failure Study Group. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011;53:517-26
- [15] Czaja AJ. Acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013;58:897-914.
- [16] Cicocca M, Ramonet M, Cuarteola M, et al. Prognostic factors in paediatric acute liver failure. *Arch Dis Child* 2008;93:48-51.
- [17] D'Agostino D, Diaz S, Sanchez MC, Boldrini G. Management and prognosis of acute liver failure in children. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:262-9
- [18] Bhatia V, Bavdekar A, Yachha SK. Management of acute liver failure in infants and children: consensus statement of the pediatric gastroenterology chapter, Indian academy of pediatrics. *Indian Pediatr* 2013;50:477-82.
- [19] Tabata S, Cavarocchi NC, Hirose H. Successful management of severe liver failure on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation using molecular adsorbent recirculating system. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1322-3
- [20] Novelli G, Rossi M, Morabito V, et al. Pediatric acute liver failure with molecular adsorbent recirculating system treatment. *Transplant Proc* 2008;40:1921-4

# NON-BACTERIAL THROMBOTIC ENDOCARDITIS REVEALED BY PULMONARY EMBOLISM IN A PATIENT WITH A PANCREATIC CANCER

## ENDOCARDITE THROMBOTIQUE NON BACTERIENNE REVELEE PAR UNE EMBOLIE CHEZ UNE PATIENTE AYANT UN CANCER DU PANCREAS

F. TRIKI<sup>1,2\*</sup>, R. GARGOURI<sup>1,2</sup>, L. LABID<sup>1,2</sup>, D. ABID<sup>1,2</sup>, S. KAMMOUN<sup>1,2</sup>

1: Department of cardiology, Hédi Chaker Hospital. Sfax. Tunisia.

2: Faculty of Medicine, University of Sfax, Tunisia

\*E-mail of corresponding author : trikifaten@yahoo.fr

### Abstract

We herein report a case of a 66-year-old woman with a pancreatic cancer hospitalized for pulmonary embolism. Trans-thoracic echocardiogram (TTE) revealed mobile vegetation attached to the tricuspid valve. There were no stigmata of infective endocarditis. The diagnosis of non-bacterial thrombotic endocarditis was established and the patient was treated with low molecular weight heparin. Two weeks later, TTE and computed tomography showed a total disappearance of the vegetation.

**Key words:** pancreatic cancer; pulmonary embolism; nonbacterial thrombotic endocarditis

### Résumé

Nous rapportons le cas d'une femme âgée de 66 ans avec un cancer du pancréas qui a été hospitalisée pour une embolie pulmonaire. L'échocardiographie trans-thoracique (ETT) a révélée une végétation mobile attachée à la valve tricuspide. Il n'y avait aucun stigmate d'endocardite infectieuse. Le diagnostic d'endocardite thrombotique non-bactérienne a été établi et la patiente a été traitée par de l'héparine à bas poids moléculaire. Deux semaines plus tard, l'ETT et le scanner thoracique ont montré une disparition totale de la végétation.

**Mots clés :** cancer du pancréas ; embolie pulmonaire ; endocardite thrombotique non bactérienne

### ملخص

نقدم تقريرا عن حالة امرأة عمرها 66 سنة تعاني من سرطان المعثكلة و التي وقع إيوانها بالمستشفى لحصول انسداد رئوي . كشف تخطيط صدى القلب عبر الصدر وجود الغطاء النباتي المحمول تعلق على صمام ثلاثي الشرف . لم توجد أي علامة لالتهاب الشعاف الجرثومي. تم تأسيس تشخيص التهاب الشعاف الخثاري غير الجرثومي و عولج المريض بواسطة مصادات التخثر من نوع "الهيبارين" ذات انخفاض الوزن الجزيئي. بعد أسبوعين، أظهر الفحص بالصدى الصدري و الأشعة المقطعية اختفاء كامل للغطاء النباتي.

**الكلمات المفاتيح:** سرطان المعثكلة ; الانسداد الرئوي ; التهاب الشعاف الخثاري اللاجرثومي

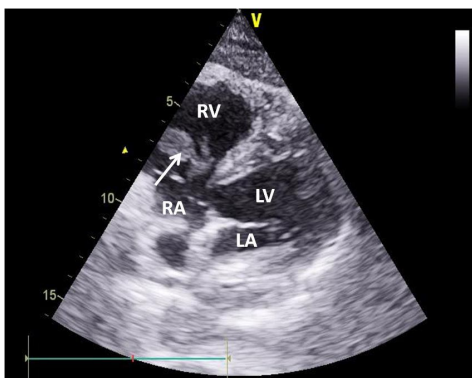


## BACKGROUND

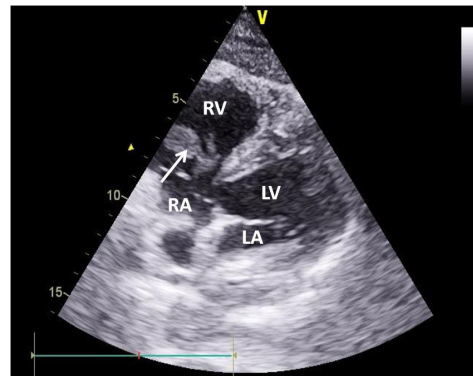
Marantic endocarditis, known as non bacterial thrombotic endocarditis (NBTE), consists in a rare state of hypercoagulability that is associated with a variety of inflammatory manifestations including malignancy [1].

## CASE PRESENTATION

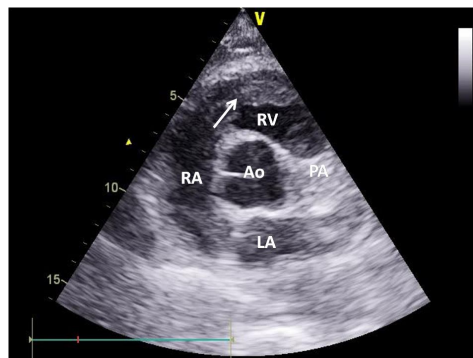
We report a case of a 66-year old woman with a pancreatic cancer, hospitalized in the cardiology department for clinical suspicion of pulmonary embolism. The diagnosis was confirmed by the computed tomography (CT) that shows, by the way, liver metastasis with a thrombosis of portal vein, massive pulmonary embolism. Trans-thoracic ultrasound revealed an exuberant friable mass attached to the atrial surface of the tricuspid valve (figure 1 and 2). The vegetation prolapsed in the pulmonary artery (figure 3). Further evaluation for bacterial endocarditis was negative, including multiple sterile blood cultures. Her neutrophil count was negative and C-reactive protein was slightly high. Procalcitonine was negative. The diagnosis of marantic endocarditis was established and the patient was treated with low molecular weight heparin. Two weeks later, transthoracic ultrasound showed a total disappearance of the vegetation. The CT confirmed the absence of the vegetation. When last seen at his follow-up consultation 3 months after discharge, the patient was well.



**Figure 1:** Trans-thoracic ultrasound revealed an exuberant mass (arrow) attached to the tricuspid valve



**Figure 2:** The apical four cavity view showing the vegetation (arrow) in the right ventricle.



**Figure 3:** The parasternal short-axis view showing the vegetation (arrow) prolapsed in the pulmonary artery

## DISCUSSION

NBTE was first reported in 1888 by Zeigler [2], who introduced “ thrombo-endocarditis” as a term describing deposition of fibrin on cardiac valves. In marantic endocarditis, the vegetations consisted in degenerating and agglutinated platelets inter weaved with strands of fibrin in the absence of bacterial infection in the bloodstream. The size of masses varies from microscopic to large and exuberant with a manifested tendency to detach, leading to an extensive infarction that is more frequently observed than the vegetations in infective endocarditis. The most commonly affected valves are the mitral valve, the aortic valve, and a combination of both of them. While less common, the involvement of the right-sided heart valves was also reported. Vegetations typically occur at the coapting edge of the leaflets and in general do not alter or impede valve function [3].

NBTE has been documented in patients with advanced stage malignancy, either at solid or haematological states. In a prospective echocardiography study of 200 non-selected patients with solid tumours, NBTE was noted in 19% compared to 2% in the control group. Among NBTE cases associated with malignancy, the most frequent underlying disease was lung cancer. Although cases of pancreatic cancer, stomach cancer, breast cancer, and ovarian cancer have also been reported. NBTE can also complicate other chronic diseases such as acquired immune deficiency syndrome, autoimmune disorders, tuberculosis, uraemia, connective tissue disorders, and hypercoagulable states [3].

The pathogenesis of NBTE is poorly understood. Nevertheless, several clues to the etiology of NBTE can be gleaned from the results of previous pathological studies in humans and animal models. The lesions of NBTE are classically found in areas of high flow on valvular leaflets; therefore, blood flow likely contributes to the location, if not the initiation of these valvular lesions [1]. On the other hand, elevated levels of circulating cytokines associated with cancers, such as tumor necrosis factor or interleukin-1 may also result in local tissue damage that instigates vegetation formation. Perhaps the most crucial factor in the formation of valvular vegetations is the hypercoagulable state associated with malignancy [4].

In the absence of contraindication, these patients should be anticoagulated with heparin although there are no prospective randomised studies to support this strategy. Lee et al, in a study of cancer patients with recurrent venous thromboembolism, compared low molecular weight heparin (LMWH) and oral anticoagulation. They found patients on LMWH to have less recurrent venous thromboembolism, and the probability of having a recurrent thromboembolism at 6 months to be reduced compared to oral anticoagulation [5]. There are no guidelines for surgical intervention in patients with NBTE. If the patient is in acute congestive cardiac failure (due to valvular dysfunction) or occurrence of

recurrent thromboembolism, despite therapeutic anticoagulation, then surgical intervention is warranted, provided the comorbid conditions and complications does not make the prospect of recovery remote.

NBTE has increasingly been recognized, over the years, as a prothrombotic serious source of thrombo-embolism [6].

Systemic emboli occur in nearly 50% of cases and potentially result in the presenting symptom, with coronary, cerebral, renal, pulmonary, and mesenteric circulations being frequently affected. Sudden neurological deficit was the most common clinical presentation, and certainly most devastating one [4]. Although hypercoagulability was often seen in patients with pancreatic cancer; surprisingly, marantic endocarditis has rarely been described ante-mortem in this population

## REFERENCES

- [1] Asopa S, Patel A, Khan OA, Sharma R, Ohri SK. Non-bacterial thrombotic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:696-701
- [2] Erturk NK, Erturk A, Basaran D, Ozgul N. Synchronous Ovarian and Endometrial Endometrioid Adenocarcinoma Presenting with Nonbacterial Thrombotic Endocarditis and Pulmonary Thromboembolism: Adenocarcinoma with Thrombotic Events. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2015;2015:825404
- [3] El-Shami K, Griffiths E, Streiff M. Nonbacterial Thrombotic Endocarditis in Cancer Patients: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Oncologist* 2007; 12: 518-523
- [4] Taniyama D, Yamamoto R, Kawasaki M, Kamata H, Miyamoto K, Mashimo S, et al. Nonbacterial Thrombotic Endocarditis Leading to Acute Heart Failure due to Aortic Stenosis in a Patient with Lung Cancer. *Intern Med* 2013; 52:1617-20.
- [5] Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Randomized comparison of low molecular-weight heparin versus oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer (CLOT) investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:146-53.
- [6] Jameson GS, Ramanathan RK, Borad MJ, Downhour M, Korn R, Von Hoff D. Marantic Endocarditis. Associated with Pancreatic Cancer: A Case Series. *Case Rep Gastroenterol* 2009; 3: 67-71

## PAVILLON ROUGE ET DOULOUREUX

## PAINFUL AND RED PINNA OF THE EAR

I. ACHOUR<sup>1,2\*</sup>, B. HAMMAMI<sup>1,2</sup>, S. AYEDI<sup>1,2</sup>, I. KHARRAT<sup>1,2</sup>,  
I. CHARFEDDINE<sup>1,2</sup>, M. MNEJJA<sup>1,2</sup>, A. GHORBEL<sup>1,2</sup>

1 :Service ORL CHU Habib Bourguiba, Sfax- Tunisie

2 : Faculté de Médecine. Université de Sfax- Tunisie

\*Email de l'auteur correspondant : imenachour2@gmail.com

## Résumé

La polychondrite atrophiante (PCA) est une collagénose rare. La chondrite auriculaire est l'une des manifestations de la PCA. Cette pathologie est souvent méconnue. Nous rapportons un cas de PCA âgé de 37 ans qui nous a consulté pour tuméfaction récidivante des deux pavillons évoluant depuis six mois. Cette tuméfaction était très douloureuse associée à des signes inflammatoires locaux. Le patient a été mis sous plusieurs types d'antibiotiques sans améliorations. L'examen du pavillon gauche a retrouvé une tuméfaction rouge, très douloureuse du pavillon épargnant le lobule non cartilagineux de l'oreille. Le bilan biologique a montré un syndrome inflammatoire biologique. Le bilan immunologique était négatif. Le diagnostic d'une polychondrite atrophiante était évoqué. Il a été mis sous corticothérapie forte dose avec une bonne évolution. Il est à retenir que le diagnostic de la PCA est clinique et que la corticothérapie représente la pierre angulaire dans le traitement.

**Mots clés :** Polychondrite atrophiante ; maladies auto-immunes; corticoïdes

## Abstract

The relapsing polychondritis (RPC) is a rare connective tissue inflammation. Auricular chondritis is one of the manifestations of the RPC. Often, it is a misunderstood disease. We report a 37-year-old of polychondritis case who consulted us for a recurrent swelling of the two pavilions, during the last six months. This was very painful swelling associated with local inflammatory signs. The patient was treated with several types of antibiotics without any improvement. Examination of the left flag found a red swelling, sparing no cartilaginous ear lobe. Laboratory tests showed an inflammatory syndrome. The diagnosis of polychondritis was mentioned. He received High- dose of corticosteroid therapy with good evolution. Diagnosis of RPC is clinical. Corticosteroid therapy is a cornerstone in the treatment.

**Key words:** Relapsing polychondritis; autoimmune disease; Glucocorticoids

## ملخص

يعتبر التهاب الضموري للغضاريف هو من الأمراض النسيجية المغراوية النادرة. و التهاب الغضروفي الأذيني هي واحدة من مظاهر هذا المرض. غالباً ما يتم تجاهل هذا المرض.

قمنا بدراسة حالة التهاب الضموري للغضاريف لشخص عمره 37 سنة و الذي استشارنا لحصول تورم متكرر لصيوان الأذنين تطورت منذ سنة أشهر. وكان هذا التورم مؤلم جداً مع وجود علامات التهاب محلية. تم وضع المريض تحت عدة أنواع من المضادات الحيوية دون تحسن. كشف فحص صيوان الأذن اليسرى تورماً أحمر و مؤلماً جداً دون مساس بشحمة الأذن غير الغضروفية. وأظهرت الكشوفات البيولوجية متلازمة التهابية. وكانت الاختبارات المناعية سلبية. وقع تشخيص التهاب الضموري للغضاريف. تم وضعه تحت عقار الكورتيزون أو العلاج القشري بجرعة عالية مع تطور جيد.

لذلك يجب أن نتذكر أن تشخيص التهاب الضموري للغضاريف هو سريري والعلاج القشري هو حجر الزاوية في العلاج.

**الكلمات المفتاحية:** التهاب الغضاريف الضموري ; أمراض المناعة الذاتية ; الستيرويدات القشرية

## INTRODUCTION

La polychondrite atrophiante (PCA) est une collagénose rare [1]. La chondrite auriculaire est l'une des manifestations de la PCA [2]. Elle peut être révélatrice dans 20% des cas [1]. Cette pathologie méconnue est le plus souvent diagnostiquée tardivement.

Nous rapportons un cas de polychondrite atrophiante, pour étayer les difficultés diagnostiques de cette pathologie.

## CASE REPORT

Mr H. A ; âgé de 37 ans aux antécédents d'amygdalectomie à l'âge de 10 ans, nous a consulté pour tuméfaction récidivante des deux pavillons évoluant depuis six mois.

Cette tuméfaction était très douloureuse associée à des signes inflammatoires locaux à type de rougeur et chaleur.

Le patient a été mis sous plusieurs types d'antibiotiques sans améliorations. Il n'y avait pas de notion de traumatisme, ni plaie ou piqure au niveau du pavillon.

A l'examen, le patient était apyrétique, avec un examen cardio-pulmonaire normal. L'examen du pavillon gauche a retrouvé une tuméfaction rouge, très douloureuse du pavillon épargnant le lobule non cartilagineux de l'oreille. Le conduit auditif externe ainsi que le tympan étaient normaux (Figure 1). L'examen ophtalmologique était normal.



**Figure 1:** Oreille droite: Pavillon normal Oreille gauche: Périchondrite épargnant le lobule de l'oreille

Le bilan biologique a montré une vitesse de sédimentation à 50 mm à la première heure. Une protéine C réactive à 127mg/L et un fibrinogène à 6,46 g/L. La fonction rénale était normale. Le bilan immunologique (anticorps antinucléaires, facteurs rhumatoïdes, ANCA, complément total et fractions, antiphospholipides, anticorps anticartilage) était négatif. Le reste du bilan était normal. Le diagnostic d'une polychondrite atrophiante était évoqué. Le patient a eu un scanner du larynx et thoracique qui était normal.

La polychondrite atrophiante (PCA) est une collagénose, faisant partie des maladies systémiques rares. La PCA affecte surtout l'adulte d'âge moyen (entre 40 et 60 ans), avec une légère prédominance féminine [1].

La chondrite auriculaire est caractéristique de la PCA [2], et elle est observée initialement dans 20% des cas [1], et chez 85 % des patients au cours de l'évolution [2]. Elle se manifeste par une inflammation uni- ou bilatérale, aiguë ou subaiguë, atteignant tout le pavillon de l'oreille mais respectant le lobule non cartilagineux [1]. Cette inflammation persiste quelques jours voire quelques semaines, puis régresse spontanément, pour réapparaître à une fréquence et une gravité variables [1, 3]. Un rétrécissement du conduit auditif externe peut être observé et être responsable d'une diminution de l'acuité auditive [2]. Une atteinte de l'oreille interne, peut être associée à la chondrite, et elle sera responsable d'une hypoacousie, des acouphènes ou un vertige [4].

L'atteinte des annexes fibro-cartilagineux des voies respiratoires de l'arbre laryngo-trachéales et bronchiques sont plus rares (50% des cas) mais plus graves, pouvant être responsable du tiers des décès [1].

Cette pathologie méconnue, souffre souvent d'un retard diagnostique. Son diagnostic est clinique, basé sur des critères cliniques établis par Michet et collaborateurs [4] (Tableau I).

**Tableau I :** Critères de Michet pour le diagnostic de polychondrite atrophiante [4].

Critères majeurs	Critères mineurs
Chondrite auriculaire	Inflammation oculaire (conjonctivite, kératite, épisclérite, uvéite)
Chondrite nasale	Baisse de l'audition
Chondrite laryngotrachéale	Syndrome vestibulaire
	Polyarthrite séronégative

Deux critères majeurs ou un critère majeur et deux mineurs sont nécessaires pour porter le diagnostic.

Face à une PCA, un bilan paraclinique biologique et radiologique est nécessaire, pour dépister les lésions associées et éliminer les diagnostics différentiels. Sur le plan biologique, un syndrome inflammatoire peut se voir lors des poussées [1,2]. Jusqu'au nos jours, il n'y a pas mise en évidence d'auto-anticorps spécifiques de la PCA. Cependant chez certains patients, la sérologie rhumatoïde, la sérologie syphilitique, les ANCA, les anticorps anti-cartilage (anti-collagène type II, anti-matriline-1) peuvent être positives [1,3].

Le bilan clinique et biologique doivent être complétés par une TDM dynamique respiratoire, une IRM du larynx et trachéo-bronchique, des épreuves fonctionnelles respiratoires et une échographie doppler cardiaque [1,3]. Une audiométrie et bilan vestibulaire seront pratiqués si signes d'appel clinique [3].

La prise en charge thérapeutique de la PCA n'est pas encore bien codifiée vu la rareté de la maladie et par conséquent le manque d'essais thérapeutiques contrôlés. Le traitement est adapté de façon individuelle et empirique, en fonction de l'activité et de la sévérité de la forme clinique.

La corticothérapie est la pierre angulaire dans le traitement de la PCA. Après une dose d'attaque de 1mg/Kg/j de prédnisone, la dose est réduite à la posologie la plus faible possible pour essayer de contrôler la maladie [1,3].

Les immunosuppresseurs sont utilisés dans le traitement de la PCA, d'emblée dans les formes respiratoires ou vasculaires sévères ou secondairement en cas de corticorésistance ou corticodépendance [1].

La survie globale est de 91 % à 10 ans [1]. Le décès résulte d'une atteinte vasculaire ou respiratoire, d'un syndrome myélodysplasique associé ou d'une infection favorisée par les traitements [1].

## REFERENCES

- [1] Puéchal X, Terrier B, Mouthon L, Costedoat-Chalumeau N, Guillevin L, Le Jeune C Relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine* 2014;81:118-24.
- [2] Tellou S, Soualhi M, Benamor J, Elftouh M, Mouline S, Fassy-Fihry MT. Manifestations respiratoires de la polychondrite. *Rev Pneumol Clin* 2005;61:382-86.
- [3] Lahmer T, Treiber M, von Werder A, Foerger F, Knopf A, Heemann U, et al. Relapsing polychondritis: An autoimmune disease with many faces. *Autoimmun Rev* 2010;9:540-6.
- [4] Michet CJ Jr, Mckenna CH, Luthra HS, O'Fallon WM. Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med* 1986;104:74-8.

# MULTIPLE CEREBRAL CRYPTOCOCCOMAS IN AN IMMUNOCOMPETENT PATIENT TREATED WITH VORICONAZOLE

## MULTIPLES CRYPTOCOCCOMES CEREBRAUX TRAITES PAR VORICONAZOLE CHEZ UN PATIENT IMMUNOCOMPETENT

B.KHMEKHEM HAMMAMI<sup>1,4</sup>, E.ELLEUCH<sup>1,4\*</sup>, D.LAHIANI<sup>1,4</sup>, CH.MARRAKCHI<sup>1,4</sup>, S.BEN HAMED<sup>1,4</sup>, KH. BEN MAHFOUDH<sup>2,4</sup>, A.AYEDI<sup>3,4</sup>, I.MAALLOUL<sup>1,4</sup>, M.BEN JEMAA<sup>1,4</sup>

1: Infectious diseases department. Hedi Chaker hospital. Sfax-Tunisia

2: Radiology department. Habib Bourguiba hospital. Sfax-Tunisia

3: Parasitology and mycology department. Habib Bourguiba hospital. Sfax-Tunisia

4: Faculty of Medicine, University of Sfax, Tunisia

\*E-mail de l'auteur correspondant : elleuch.emna@laposte.net

### Abstract

Cryptococcosis is extremely rare in immunocompetent hosts. Cerebral cryptococcomas are difficult to treat and require prolonged antifungal therapy. We report the case of a healthy 46-year-old man who developed a prolonged fever and cough. Radiology has suspected a tumor process of the lung. Diagnosis of pulmonary cryptococcosis was confirmed after lung lobectomy. The patient was treated with amphotericin B switched by fluconazole. Four months later, he developed seizures. Cerebral MRI showed multiple cerebral enhancing lesions. The diagnosis of cerebral cryptococcoma was established by brain stereotactic biopsy. The patient was treated with amphotericin B and fluconazole switched by flucytosine and voriconazole for a total therapy of 2 years. The clinical outcome was good without signs of relapse.

This case shows that cryptococcosis can occur in immunocompetent host and can be successfully treated with voriconazole

**Key words :** Cerebral cryptococcoma; immunocompetent; antifungal treatment; voriconazole

### Résumé

La cryptococcose est rare chez le sujet immunocompétent. La cryptococcose cérébrale est difficile à traiter et nécessite un traitement anti fongique prolongé. Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 46 ans, sans antécédents, hospitalisé pour une toux et une fièvre prolongée. Le scanner thoracique a montré une masse pseudo tumorale pulmonaire correspondant à une cryptococcose pulmonaire après lobectomie. Il a été traité par amphotéricine B puis par fluconazole. Quatre mois plus tard, il a développé des crises convulsives. L'IRM cérébrale a montré des lésions annulaires. Le diagnostic de cryptococcose cérébrale a été confirmé par une biopsie stéréotaxique cérébrale. Le patient a été traité par amphotéricine B et fluconazole puis par flucytosine et voriconazole pour une durée totale de 2 ans. Il est guéri sans rechute. Nous démontrons la possibilité de survenue de la cryptococcose sans immunodépression sous jacente. Le voriconazole constitue une alternative thérapeutique intéressante.

**Mots clés :** Cryptococcome cérébral; immunocompétent; traitement anti fongique; voriconazole

### ملخص

المستخفيات أمر نادر الحدوث في المرضى الذين يعانون من نقص المناعة. المستخفيات الدماغية يصعب علاجها وتتطلب فترة طويلة للعلاج ضد الفطريات. نقدم تقريرا عن حالة مريض يبلغ من العمر 46 عاما وليس له سوابق مرضية و الذي وقع إيوؤه في المستشفى لوجود سعال وحمى لفترة طويلة. أظهر الصدر بواسطة التصوير الطبي بالأشعة المقطعية وجود كتلة لشبه ورم مطابقة لتورمات المستخفيات الرئوية بعد استئصال الفص. تم العلاج بواسطة الأمفوتريسين ب وفلوكونازول. بعد أربعة أشهر ظهرت نوبات صرع لدى المريض.

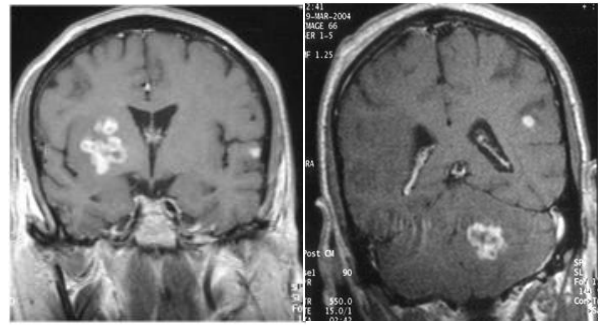
أظهر كشف الدماغ بالرنين المغناطيسي آفات حلقيه. تم تأكيد تشخيص المستخفيات الدماغية عن طريق اخذ خزعة الجسم الدماغية. وعولج المريض مع الأمفوتريسين ب و فلوكونازول و فاريكونازول و فلوستيزين لمدة سنتين. و قد تم حينها الشفاء هو دون الانتكاس. علينا أن نبرهن على إمكانية حدوث المستخفيات دون وجود الكابحة المناعية كسابقة مرضية. و يعتبر دواء فاريكونازول هو البديل العلاجي المهم.

**الكلمات المفاتيح :** المستخفيات الدماغية ; الكابحة المناعية ; العلاج المضاد للفطريات ; فاريكونازول

Cryptococcosis is extremely rare in immunocompetent hosts [1,2]. We report a case of multiple cerebral cryptococcoma occurring in an immunocompetent man which was successfully treated with voriconazole.

A previously healthy 46-year-old joiner was admitted, in our department, with a 2-weeks history of fever, cough and headache. The chest X-ray and the computed tomography scan, showed a large tumor-like opacity in the left upper lung lobe. Brain scan was normal. Lumbar puncture wasn't performed because there wasn't signs of meningitis and headache regressed spontaneously. We suspected the diagnosis of lung carcinoma. He underwent an upper left lobectomy. Pulmonary cryptococcosis was confirmed by mycological and anatomopathological examination of the tumor. The human immunodeficiency virus (HIV) serology was negative. The CD4+T lymphocyte count was normal and there was no other causes of immunosuppression. The patient was treated with amphotericin B (1 mg/kg/day) for two weeks followed by fluconazole (400 mg/day) for two weeks.

Four months later, he was hospitalized for headache, vomiting, generalised seizures, and left facial nerve paralysis. Brain MRI showed multiple enhancing lesions in the right and the left insula and in the left cerebellar hemisphere, with a surrounding edema (Figure 1). On the brain stereotactic biopsy, Indian ink preparation showed typical encapsulated fungal bodies, and the cryptococcal antigen was positive. Moreover, the cryptococcal antigen was positive in urine. The diagnosis of cerebral cryptococcoma was established. The patient was treated with amphotericin B (1 mg/kg/day) and fluconazole (400 mg/day). Six months later, the cerebral lesions remained unchanged, and the patient developed renal failure due to amphotericin B. Treatment was switched by oral voriconazole (200 mg twice daily) and flucytosine (100 mg/kg/day), which had been maintained for 18 months. The clinical outcome was good. The tolerance of treatment was excellent. Twenty four months after stopping the antifungal therapy, an MRI was performed and showed a significant regression of the size and number of cerebral lesions. Until 2016, the patient is fine without signs of relapse.



**Fig 1 a**

**Fig 1 b**

**Figure 1 :** Brain MRI (T-1 weighted with gadolinium injection)

(a) multiple enhancing coalescent lesions in the right insula with a surrounding oedema

(b) enhancing lesions in the left insula and in the left cerebellar hemisphere

## DISCUSSION

We report a new case of cryptococcosis in an immunocompetent patient. Although it has never been conclusively documented, cases of cryptococcosis are thought to result to inhalation of airborne fungi from an environmental source. The exposure to *Cryptococcus (C). neoformans* is particularly common in certain groups such as pigeon breeders and laboratory workers. For our patient, the infection was probably acquired via inhalation of airborne fungi when handling wood. Exposure to eucalyptus, fir, maple, alder, cedar, spruce and pine trees, the ecological niche of *C. gattii*, and smoking were identified as risk factors [3, 4, 5, 6].

Both *C. neoformans* and *C. gattii* have a propensity to cause pulmonary and central nervous system diseases [6]. Simultaneous lung and central nervous system infections are common (52%) [5], and may be mistaken for malignancy or bacterial abscesses [6]. Otherwise, as described in previous reports [1,2,7], in our case, we were unable to conclude whether the cerebral injury was consecutive to a haematogenous spread induced by the lung surgery or if it was concomitant to the first invasion of the lung by this micro-organism.

Cryptococcosis of the central nervous system usually present as meningitis, and on rare occasions as single or multiple focal masses called cryptococcomas that are more common in immunocompetent hosts [3, 8].



They can be seen in HIV infected patients during an immune reconstitution syndrome when receiving succeeding initiation of highly active antiretroviral therapy [9, 10].

In HIV-negative hosts, intracranial infection with *C. gattii* is associated with more neurological complications, delayed response to therapy, and higher incidence of neurosurgical intervention, in comparison to the disease due to *C. neoformans*, despite similar susceptibility of the 2 species to antifungal drugs [11].

Cerebral cryptococcomas are difficult to treat and require prolonged antifungal therapy [11]. Treatment is based on systemic antifungal therapy with surgical excision of accessible and large cryptococcomas (> 3 cm) [11, 12]. The treatment of choice is Amphotericin Bd combined with flucytosine for an induction therapy, followed by a consolidation therapy with fluconazole [11]. We report the successful treatment of multiple cerebral cryptococcomas-using antifungal therapy only with amphotericin B and fluconazole switched 2 weeks later, by voriconazole and flucytosine. Voriconazole appears to be at least 10 times more potent than fluconazole against clinical isolates of *C. neoformans* [13]. It is well tolerated and can be used for a long period especially if other molecules are unavailable or contraindicated. Sabbatani et al [14] have reported a case of cerebral cryptococcoma completely cured with surgery and voriconazole. For our patient, the treatment was maintained for two years given the severity of the disease and the lack of recommendations regarding the duration of antifungal therapy.

In conclusion, our case shows that patients with pulmonary cryptococcosis should be followed even if recovery seems to be complete given the risk of cerebral dissemination. Voriconazole seems to be a successful alternative treatment for cerebral cryptococcoma, however, specific recommendations for its use in in this indication are needed.

## REFERENCES

- [1] Kiertiburanakul S, Wirojtananugoon S, Pracharktam R, Sungkanuparph S. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients. *Int J Infect Dis* 2006,10: 72-8.
- [2] Rozenbaum R, Goncalves AJR. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1994,18:369-80.
- [3] Mitchell DH, Sorrell TC, Allworth AM, Heath CH, Georger AR, Papanaooum K, et al. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: Influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. *Clin Infect Dis* 1995, 20:611-6.
- [4] Ellis DH, Pfeiffer TJ. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var.*gattii*. *J Clin Microbiol* 1990,28:1642-4.
- [5] Sharon C-A Chen, Monica A.Salvin, ChristopherH.Heath, E.Geoffrey Playford, Karen Byth et al. Clinical Manifestations of *Cryptococcus gattii* infection: determinants of neurological sequelae and death. *Clin Infect Dis* 2012,55:789-98
- [6] Walraven CJ, Gerstein W, Hardison SE, Wormley F, Lockhart SR, Harris JR et al. Fatal Disseminated *Cryptococcus gattii* Infection in New Mexico .*PLoS One* 2011,6: e28625
- [7] Kerkering TM, Duma RJ, Shadomy S. The evolution of pulmonary cryptococcosis: clinical implications from a study of 41 patients with and without compromising host factors. *Ann Intern Med* 1981, 94:611-6.
- [8] SRai, RSK Marak, S Jain, TN Dhole. Posterior fossa midline cryptococcoma in a patient with idiopathic CD4 lymphocytopenia. *Indian J Med Microbiol* 2012, 30:367-70
- [9] Cattelan AM, Trevenzoli M, Sasset L, Lanzafame M, Marchioro U, Meneghetti F. Multiple cerebral cryptococcomas associated with immune reconstitution in HIV-1 infection. *AIDS* 2004,18:349-51.
- [10] Sitapati AM, Kao CL, Cachay ER, Masoumi H, Wallis RS, Mathews WC. Treatment of HIV-Related Inflammatory Cerebral Cryptococcoma with Adalimumab. *Clin Infect Dis* 2010, 50:e7-10
- [11] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010,50:291-322
- [12] Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas P, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000; 30:710-8.
- [13] Sabo JA, Abdel-Rahman SM. Voriconazole: a new triazole antifungal. *Ann Pharmacother* 2000,34:1032-43.
- [14] Sabbatani S, Manfredi R, Pavoni M, Consales A, Chiodo F. Voriconazole proves effective in long-term treatment of a cerebral cryptococcoma in a chronic nephropathic HIV-negative patient, after fluconazole failure. *Mycopathologia* 2004,158:165-71.

# UNE CAUSE RARE D'EXOPHTALMIE INTERMITTENTE : LES VARICES ORBITAIRES

## A RARE CAUSE OF INTERMITTENT EXOPHTHALMOS : ORBITAL VARIX

I. ACHOUR<sup>1,3\*</sup>, B. HAMMAMI<sup>1,3</sup>, A. KSENTINI<sup>1,3</sup>, B. SOUISSI<sup>2,3</sup>, I. CHARFEDDINE<sup>1,3</sup>, M. MNEJJA<sup>1,3</sup>,  
K. BEN MAHFOUDH<sup>2,3</sup>, A. GHORBEL<sup>1,3</sup>

1 : Service ORL CHU Habib Bourguiba, Sfax-Tunisie.

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

3 : Faculté de Médecine. Université de Sfax- Tunisie

\*E-mail de l'auteur correspondant : imenachour2@gmail.com

### Résumé

L'exophtalmie unilatérale est due le plus souvent à un processus expansif intra orbitaire. Les varices orbitaires représentant 2 % des tumeurs orbitaires. Elles se révèlent par une exophtalmie intermittente aggravée par la position proclive. A travers un cas de varice orbitaire, nous discutons les difficultés diagnostiques de cette entité.

Il s'agit d'une femme, âgée de 33 ans, sans d'antécédents rhinologiques ou traumatiques qui a consulté pour exophtalmie gauche récidivante évoluant depuis une année.

L'examen ophtalmologique était sans particularité, excepté une insuffisance de convergence. L'examen ORL était sans anomalie. L'imagerie a mis en évidence une formation orbitaire gauche extra conique accolée à la paroi médiale refoulant le muscle droit interne avec calcification de 4 mm et prise de contraste intense. L'échographie en position proclive a permis de poser le diagnostic de varice orbitaire. Nous avons opté pour une attitude conservatrice vue l'absence de complications.

**Mots clés :** Exophtalmie ; orbite ; varice; imagerie

### Abstract

Unilateral exophthalmos is commonly caused by intraorbital tumor. Orbital varix is a vascular anomaly, accounting for 2 % of orbital tumors. It generally presents with an intermittent postural exophthalmos. We present a case report of an orbital varix to discuss diagnostic challenges of this anomaly.

A 33-year-old patient, presented to our department with exophthalmos of the left eye. The ophthalmologic examination was normal, except a convergence insufficiency. Orbital imaging tests disclosed a intraorbital vascular lesion with calcification of 4 mm. Ultrasound Doppler examination showed an anechogenic lesion with an increasing volume in proclive position. The tumor was diagnosed as orbital varix. We decided to manage the patient conservatively, in the absence of any complications.

**Key words :** Exophthalmos; Orbit; varix ; radiology.

### ملخص

جحوظ العين من جانب واحد هي عادة بسبب عملية التوسع داخل المدارية. تمثل دوالي المداري 2٪ من الأورام المدارية. يقع كشفها عبر وجود جحوظ متقطع و يزداد سوءا بسبب موقف تراند وضعية الإنحناء الأمامي. من خلال حالة دوالي المدارية، نناقش الصعوبات التشخيصية لهذا النوع من المرض.

نتطرق بالدرس لحالة امرأة، عمرها 33 عاما دون أن يكون لديها سوابق مرضية أو رضحية بالأنف و التي استشارت الطبيب لجحوظ العين اليسرى بصفة متكررة و تطورت منذ عام.

كان فحص العينين عادي عموما باستثناء قصور التقارب. وكان فحص الأنف والحنجرة بدون أي ملاحظات. وكشف التصوير المداري وجود كتلة إضافية خارج المخروطية لاصقة بالجدار الإنسي يبعد العضلة الناحلة الداخلية مع تكلس قطره 4 مم وتعزيز مكثف للنقيض. الموجات فوق الصوتية في موقف تراند سمح للتشخيص دوالي المدارية. اخترنا نهجا محافظا لعدم وجود مضاعفات.

**الكلمات المفتاحية:** جحوظ; دوالي; المدار; التصوير الطب

## INTRODUCTION

L'exophtalmie unilatérale est due le plus souvent à un processus expansif intra orbitaire. Les varices orbitaires considérées comme des tumeurs vasculaires, sont dues à une prolifération et dilatation d'éléments veineux intraorbitaires [1, 2]. Elles représentant 2 % des processus expansifs orbitaires [1, 2]. Elles se révèlent par une exophtalmie intermittente aggravée par l'effort ou la position proclive. A travers un cas de varice orbitaire, nous discutons les difficultés diagnostiques de cette entité.

## OBSERVATION

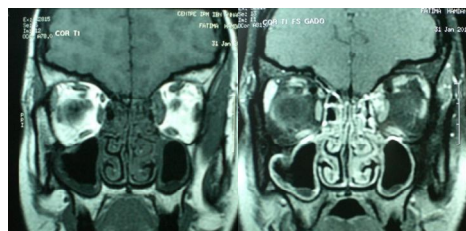
Il s'agit d'une femme, âgée de 33 ans, sans d'antécédents rhinologiques ou traumatiques qui a consulté pour œdème palpébral supérieur gauche récidivant évoluant depuis une année.

L'examen ophtalmologique était sans particularité, excepté une insuffisance de convergence. L'examen rhinologique, du cavum et des paires crâniennes étaient normal. La TDM orbitaire a mis en évidence une formation orbitaire gauche extra conique accolée à la paroi médiale refoulant le muscle droit interne avec calcification de 4 mm. L'ethmoïde n'était pas comblé, la graisse orbitaire était normale. (figure1)



**Fig.1 :** formation orbitaire gauche avec calcification. Empreinte sinueuse de cette formation sur la paroi interne de l'orbite qui est amincie.

A l'imagerie par résonnance magnétique, la formation était en iso signal T1, Hyper T2, avec prise de contraste intense (figure 2). L'échographie doppler en position proclive a permis de poser le diagnostic de varice orbitaire, en montrant une masse anéchogène qui a augmenté nettement de volume en position proclive.



**Fig.2 :** Formation orbitaire gauche en isosignal T1, se rehaussant après injection de gadolinium

Nous avons opté pour la surveillance vue l'absence de complications, la patiente était avertie de la possibilité de survenue de saignement ou douleur nécessitant l'intervention.

## DISCUSSION

Les tumeurs et anomalies vasculaires représentent 10 % des tumeurs de l'orbite [1,3]. Parmi ces tumeurs, les hémangiomes, les lymphangiomes, et les varices orbitaires sont les plus fréquents [2,4]. Les varices orbitaires sont des malformations veineuses congénitales, caractérisées par la prolifération d'éléments veineux associée à la dilatation majeure d'une des veines orbitaires. Elles peuvent être congénitales, idiopathiques, post-traumatiques, associées à un hémangiome ou secondaires à une fistule artério-veineuse [1-4]. Elle évolue vers l'augmentation de volume, la thrombose et l'hyperplasie endothéliale.

Cliniquement, les varices orbitaires sont caractérisées par une exophtalmie intermittente survenant lors de l'effort, la position proclive ou la manœuvre de Valsalva. Cette exophtalmie est non pulsatile, à variabilité positionnelle et parfois douloureuse [1,3].

L'imagerie permet d'établir le diagnostic en comparant les clichés en décubitus et en procubitus. Elle montre une formation qui augmente de volume par la manœuvre de Valsalva ou en procubitus, et qui se rehausse fortement avec présence de calcifications évocatrices : phlébolithes [1,3].

Le traitement consiste en une exérèse chirurgicale pour les malades symptomatiques. Les complications constituent une indication opératoire, il peut s'agir, d'exophtalmie grave, hémorragie orbitaire, compression du nerf optique et du segment postérieur, ou douleur intolérable [5].

Après la chirurgie, les récurrences sont assez

fréquentes, à cause du développement postérieur des varices près du nerf optique, et la diminution importante du volume de la lésion en décubitus et sous anesthésie générale. Ceci qui rend l'exérèse complète difficile, et les récives probables [1]. En l'absence de complications une surveillance soigneuse doit être privilégiée [1, 3].

## REFERENCES

- [1] Cophignona J, d'Hermies F, Civit T. Tumeurs vasculaires de l'orbite. Neurochirurgie. 2010 ;56 :197-212.
- [2] Aydin A, Velioglu M, Ersanli D .Orbital varix presenting with enophthalmos. A case report. J Fr Ophtalmol. 2010;33:344.e1-5
- [3] Naggara O, Koskas P, Lafitte F, Heran F, Piekarski JD, Meder JF et al. Vascular tumours and malformation of the orbit. J Radiol. 2006;87:17-27.
- [4] Athanasiov PA, Prabhakaran VC, Selva D. Non-traumatic enophthalmos: a review. Acta Ophtalmol 2008;86:356-64.
- [5] Guigon-Souquet B, Grubain-Netter S, Macarez R, Giordano P, Bazin S. Varices intra orbitaire non compliquée : un problème thérapeutique difficile .J Fr Ophtalmol. 2002;25:840-2.

# RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Edition Octobre 2016

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

## ENVOI DES TEXTES

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

## PRESENTATION DU MANUSCRIT

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

Le manuscrit comporte dans l'ordre:

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

#### 1-1- Titre

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

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

-Traduction anglaise du titre

#### 1-2- Auteurs

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

- Adresses et références des institutions de chacun des auteurs.

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

#### 1-3- Résumé

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

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

#### 1-4- Mots clés

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

### 2/ Le texte proprement dit :

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

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

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

### 3/ Les références :

Les références doivent correspondre à des textes publiés.

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

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

### - Référence d'un article d'une revue :

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

année de parution, volume, première et dernière page.

Exemple : Zomer TP, Erasmus V, Looman CW, VAN Beeck EF, Tjon-A-Tsien A, Richardus JH, et al. Improving hand hygiene compliance in child daycare centres: a randomized controlled trial.

Epidemiol Infect. 2016 ; 144: 2552-60.

#### - Référence d'un chapitre de livre :

Nom(s) et initiale(s) des prénoms des auteurs du chapitre, titre du chapitre. In : auteur (s), titre du livre en langue originale, ville d'édition, maison d'édition, année de parution, première et dernière pages

Exemple : Reding R, Gosseye S et Dahan K. Polypes et polyposes du rectum chez l'enfant. In : Reding R, editors. Pathologie anorectale de l'enfant et de l'adolescent. Paris : Lavoisier Médecine Sciences; 2005. p. 53-60.

#### TABLEAUX

Chaque tableau doit être présenté sur une feuille séparée en fin de manuscrit 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.

Les têtes de colonnes sont succinctes et mentionnent les unités utilisées.

#### FIGURES

Les figures doivent être d'excellente qualité et comportent en bas un numéro d'appel (chiffres arabes), et le titre. Les auteurs fournissent l'original numérique ou des images scannées. Les patients photographiés ne doivent pas être identifiables.

Les manuscrits qui ne seront pas conformes à ces instructions seront renvoyés à l'auteur avant même leur soumission au comité de lecture.

## Annexe 1/ Annex 1

#### Titre en français : maximum 14 mots

P. NOM<sub>a</sub><sup>1,3,\*</sup>, P. NOM<sub>b</sub><sup>2,3</sup>, P. NOM<sub>c</sub><sup>1,3</sup>

1 : service x. Hôpital HH, Ville-Pays

2 : service y. Hôpital hh, Ville-Pays

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

\*E-mail de l'auteur correspondant :

**Résumé** : ne pas dépasser 1000 caractères (espaces compris)

**Mots clés** : 2 à 4

#### Title in English: maximum 14 words

S. NAME<sub>a</sub><sup>1,3,\*</sup>, S. NAME<sub>b</sub><sup>2,3</sup>, S. NAME<sub>c</sub><sup>1,3</sup>

1 : Department x. Hospital HH, City-Country

2 : Department y. Hospital hh, City-Country

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

\*Email of corresponding author:

**Abstract**: do not exceed 1000 characters (including spaces)

**Key words**: 2 for 4

ملخص لا يتجاوز 1000 حرفا ( بما في ذلك المسافات )

الكلمات المفاتيح: 2 إلى 4