

Journal de l'Information Médicale de Sfax

Sommaire

Mises au point	1 – 15
Articles originaux.....	16 –55
Cas cliniques.....	56 – 70
Recommandations aux auteurs.....	71 –74

N° 30

Octobre 2018

e-mail :

jimsfaxfms@gmail.com

Site Web :

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

ISSN 2534-8264



Le Journal de l'Information Médicale de Sfax

J. I. M. Sfax

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

VISA : 1048 du 12 Août 2008

Directeur de publication

Jalel Gargouri

Rédacteur en chef

Jalel Gargouri

Rédacteurs en chef adjoints

Najmeddine Affes, Karim Rekik, Mohamed Zribi

Comité de Rédaction et de Lecture

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

Attachée de rédaction

Amira Feki

Vérification linguistique

Arabe : Jalel Gargouri, Habib Chebbi, Zouhair Khemakhem

Français : Jalel Gargouri, Habib Chebbi, Hela zouari

Anglais : Salma Gargouri

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

SOMMAIRE

MISES AU POINT

- Le cancer colorectal héréditaire non polyposique** 1
L. MNIF, L. CHTOUROU, F. ABID, H. GDOURA, A. AMOURI,
M. BOUDABBOUS ET N. TAHRI
- Particularités de l'insuffisance rénale chronique
de l'enfant** 7
B. MAALEJ, M. JELLOULI, M. WELI, M. ZRIBI, M. HSAIRI,
T. GARGAH, L. GARGOURI ET A. MAHFOUDH
- Déficit congénital en facteur XIII chez la femme
enceinte** 12
H. GASSARA, M. MEDHAFFAR, F. KHANFIR, I. FRIKHA,
M. ELLOUMI ET K. CHAABANE

ARTICLES ORIGINAUX

- Les tumeurs du plexus choroïde** 16
B. KAMMOUN, F. KOLSI, Y. GDOURA, O. KAMMOUN,
F. JARRAYA, R. KALLEL, H. BEN ALI ET M. Z. BOUDAWARA
- Intérêt de la trypsine dans la recherche
d'agglutinines irrégulières** 20
T. REKIK, I. BEN AMOR, H. MENIF ET J. GARGOURI
- Dépression chez le sujet âgé hospitalisé en psychiatrie** 26
N. HALOUANI, S. ELLOUZE, I. LAJMI, J. ALOULOU ET O. AMAMI
- Effet à long terme de la thérapie à la levothyroxine
après une thyroïdectomie partielle** 33
M. ELLEUCH, D. GHORBEL, F. HADJKACEM, F. MNIF,
D. BEN SALAH, N. REKIK, N. CHARFI, M. MNIF ET M. ABID
- Fractures uni-condylienne du fémur : étude
rétrospective de 26 cas** 39
W. BOUAZIZ, Z. ELLOUZE, R. GUIDARA, A. ABID,
M. ZRIBI ET H. KESKES
- Les cholestases du nouveau-né et du nourrisson :
Expérience d'un service de pédiatrie générale** 49
I. MAALLOUL, I. CHABCHOUB, L. SFAIHI, S. KMIHA,
TH. KAMOUN, H. ALOULOU ET M. HACHICHA

CAS CLINIQUES

- Douleur oculaire révélant un mélanome du corps
ciliaire : A propos d'un cas** 56
S. BEN AMOR, R. MAALEJ, S. KAMOUN, R. TURKI,
H. BOUGUILA ET J. FEKI
- Les paragangliomes de la tête et du cou :
A propos de 4 cas** 59
S. KALLEL, M. MNEJJA, A. KHBOU, Z. BEN RHAIEM,
B. HAMMAMI, I. CHARFEDDINE ET A. M. GHORBEL
- Une dissection de l'aorte pas comme les autres :
Asymptomatique et bien tolérée** 66
F. TRIKI, S. BEN KAHLA, S. BEN AMAR, D. ABID,
Y. TRABELSI, Z. BEN ALI, H. ABID, Kh. BEN MAHFOUDH,
L. ABID ET S. KAMMOUN

SUMMARY

REVIEW ARTICLES

- Hereditary nonpolyposis colorectal cancer** 1
L. MNIF, L. CHTOUROU, F. ABID, H. GDOURA, A. AMOURI,
M. BOUDABBOUS ET N. TAHRI
- Chronic renal failure in children** 7
B. MAALEJ, M. JELLOULI, M. WELI, M. ZRIBI, M. HSAIRI,
T. GARGAH, L. GARGOURI ET A. MAHFOUDH
- Congenital factor XIII deficiency in pregnant women** 12
H. GASSARA, M. MEDHAFFAR, F. KHANFIR, I. FRIKHA,
M. ELLOUMI ET K. CHAABANE

ORIGINAL ARTICLES

- Tumors of choroid plexus** 16
B. KAMMOUN, F. KOLSI, Y. GDOURA, O. KAMMOUN,
F. JARRAYA, R. KALLEL, H. BEN ALI ET M. Z. BOUDAWARA
- The interest of the trypsin in the search for irregular
agglutinins** 20
T. REKIK, I. BEN AMOR, H. MENIF ET J. GARGOURI
- Depression in the elderly hospitalized in psychiatry** 26
N. HALOUANI, S. ELLOUZE, I. LAJMI, J. ALOULOU ET O. AMAMI
- Long-term effect of levothyroxine therapy after partial
thyroidectomy** 33
M. ELLEUCH, D. GHORBEL, F. HADJKACEM, F. MNIF,
D. BEN SALAH, N. REKIK, N. CHARFI, M. MNIF ET M. ABID
- Uni-condylar fractures of the femur: the retrospective
study of 26 cases** 39
W. BOUAZIZ, Z. ELLOUZE, R. GUIDARA, A. ABID,
M. ZRIBI ET H. KESKES
- Neonatal and infant cholestasis experience of
a general pediatric department** 49
I. MAALLOUL, I. CHABCHOUB, L. SFAIHI, S. KMIHA,
TH. KAMOUN, H. ALOULOU ET M. HACHICHA

CASES REPORTS

- Eye pain revealing a ciliary body melanoma:
a case report** 56
S. BEN AMOR, R. MAALEJ, S. KAMOUN, R. TURKI,
H. BOUGUILA ET J. FEKI
- Paragangliomas of the head and neck :
about 4 cases** 59
S. KALLEL, M. MNEJJA, A. KHBOU, Z. BEN RHAIEM,
B. HAMMAMI, I. CHARFEDDINE ET A. M. GHORBEL
- Uncommon asymptomatic aortic dissection
well tolerated** 66
F. TRIKI, S. BEN KAHLA, S. BEN AMAR, D. ABID,
Y. TRABELSI, Z. BEN ALI, H. ABID, Kh. BEN MAHFOUDH,
L. ABID ET S. KAMMOUN

LE CANCER COLORECTAL HEREDITAIRE NON POLYPOSIQUE (SYNDROME DE LYNCH) HEREDITARY NONPOLYPOSIIS COLORECTAL CANCER (LYNCH SYNDROME)

L. MNIF^{1,3,*}, L. CHTOUROU^{1,3}, F. ABID^{2,3}, H. GDOURA^{1,3}, A. AMOURI^{1,3},
M. BOUDABBOUS^{1,3} ET N. TAHRI^{1,3}

1 : Service d'Hépto-Gastro-Entérologie, CHU Hédi chaker, Sfax-Tunisie

2 : Hopital régional de Kerkenah, Sfax- Tunisie

3 : Faculté de Médecine de Sfax, Université de Sfax -Tunisie

*e-mail de l'auteur correspondant : leilamnif@yahoo.fr

Résumé

Le syndrome de Lynch est la cause la plus fréquente de cancer colorectal héréditaire. Son diagnostic de certitude repose sur l'identification de la mutation d'un gène MMR. Néanmoins, le séquençage des gènes MMR est difficile, coûteux et chronophage, d'où le développement d'autres moyens diagnostiques. Les critères cliniques qualitatifs traditionnels, incluant les critères d'Amsterdam et de Bethesda, peuvent sous diagnostiquer des porteurs de mutations donnant lieu à d'autres approches incluant des modèles prédictifs statistiques et des tests moléculaires tumoraux. Un diagnostic précoce ainsi qu'une surveillance adéquate permettent de réduire la mortalité du syndrome de Lynch. Le but de cette revue de la littérature est d'étayer la présentation clinique, les moyens diagnostiques et les modalités de prise en charge spécifiques au syndrome de Lynch.

Mots clés: Syndrome de Lynch ; Cancer colorectal héréditaire ; Tests moléculaires tumoraux ; Tests génétiques ; Dépistage.

Abstract

Lynch syndrome is the most common cause of inherited colorectal cancer. The gold standard for diagnostic testing is germline sequencing of the MMR genes. However, MMR genes' sequencing is currently very time-consuming, difficult, and expensive to be feasible for all colorectal cancer patients, so other diagnostic tools were developed. Traditional qualitative clinical criteria including Amsterdam and Bethesda guidelines may miss mutation carriers, giving way to molecular diagnostic approaches and quantitative predictive models. Early Lynch syndrome diagnosis and appropriate colorectal cancer surveillance reduces mortality. This review provides an overview of clinical presentation, diagnostic evaluation, and management recommendations specific to Lynch syndrome.

Key words: Lynch Syndrome; Hereditary colorectal cancer; Molecular tumor testing; Germline testing; Screening.

ملخص

تعتبر متلازمة لينش السبب الأكثر شيوعاً لسرطان القولون والمستقيم الوراثي. ويستند تشخيصه المتيقن على تحديد طفرة جينة MMR. ومع ذلك، فإن تتابع جينات MMR أمر صعب ومكلف ويدوم طويلاً، وبالتالي تطورت وسائل تشخيصية أخرى. هذا وقد تفشل المعايير السريرية النوعية التقليدية، بما في ذلك معايير أمستردام وبيتسدا، في حدوث طفرات تؤدي إلى مناهج أخرى بما في ذلك النماذج التنبؤية الإحصائية والاختبارات الجزيئية للأورام. ويعتبر التشخيص المبكر والمراقبة الكافية يمكن أن تقلل من وفيات متلازمة لينش. الهدف من هذه المقالة العلمية هو دعم العرض السريري وطرق التشخيص وأساليب الإدارة الخاصة بمتلازمة لينش.

الكلمات المفاتيح: متلازمة لينش ; سرطان القولون والمستقيم الوراثي ; الاختبارات الجزيئية للأورام ; الاختبارات الجينية ; التفصي.

INTRODUCTION

Le cancer colorectal héréditaire non polyposique ou HNPCC plus communément appelé syndrome de Lynch représente la forme héréditaire la plus fréquente des cancers colo-rectaux (CCR). Il est responsable de 2-4% de tous les CCR [1]. Sa transmission est autosomique dominante causée par une mutation germinale des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) : MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Il est caractérisé par un phénotype tumoral spécifique associant une instabilité microsatellitaire et une perte d'expression des protéines MMR. A côté du risque de CCR, le syndrome de Lynch est caractérisé par une augmentation du risque de cancers extra coliques représentés essentiellement par le cancer de l'endomètre [2]. Le diagnostic précoce de ce syndrome permet d'établir des modalités de surveillance adéquate rapprochées afin d'éviter la survenue de ces néoplasies généralement diagnostiquées à un âge jeune. Le but de notre article est d'étayer les caractéristiques cliniques, les moyens diagnostiques et la prise en charge du syndrome de Lynch.

CANCER COLORECTAL AU COURS DU SYNDROME DE LYNCH

Le risque élevé de CCR au cours du syndrome de Lynch, estimé à 50-80%, provenait de familles adressées pour des tests génétiques et serait surestimé par biais de sélection des malades. Bonadona et al [2], ont publié la plus large étude estimant le risque de cancers associés au syndrome de Lynch chez des sujets ayant une mutation des gènes MMR. Le risque cumulé de CCR à 70 ans était de 35%. Ce risque était plus élevé chez les hommes (38% vs 31%) et moins important en cas de mutation du gène MSH6 (12%) vs MSH2 (48%) ou MLH1 (41%). Le CCR au cours du syndrome de Lynch est diagnostiqué chez les sujets jeunes avec une moyenne d'âge de 45 ans [2]. Il siège avec prédilection au niveau du colon proximal (60-70%) avec un risque accru de tumeur synchrone ou métachrone [3]. Histologiquement, ces tumeurs sont peu différenciées ayant une composante mucineuse et une réaction lymphocytaire « Crohn's like ».

CANCERS EXTRA COLIQUES AU COURS DU SYNDROME DE LYNCH

Les deux tumeurs extra coliques les plus fréquentes sont les cancers de l'endomètre et de l'ovaire. Bonadona et al [2], ont estimé leurs risques

cumulés respectifs à 34% et 8% à l'âge de 70 ans. Ce risque n'émerge qu'à partir de l'âge de 40 ans pour les 2 tumeurs suggérant qu'une chirurgie gynécologique prophylactique peut être différée jusqu'à cet âge de façon anodine. Le risque de cancer de l'endomètre est plus important pour la mutation MLH1 (54%) vs MSH2 et MSH6 (21% et 16% respectivement). Le risque de cancer ovarien est très bas pour la mutation MSH6 (1%) vs MLH1 et MSH2 (20% et 24% respectivement).

Le spectre des tumeurs associées au syndrome de Lynch inclut avec des fréquences nettement plus faibles les tumeurs gastriques, de l'urothélium, de l'intestin grêle, des voies biliaires, de la peau et du cerveau [4].

GENETIQUE DU SYNDROME DE LYNCH

L'altération du système de réparation des mésappariements résultant d'erreurs de la réplication de l'ADN (MMR) entraîne l'accumulation et la non réparation des erreurs de réplication de l'ADN. Ces erreurs surviennent essentiellement au niveau de courtes séquences répétées de mono ou binucléotides connues sous le nom de microsatellites. Un système MMR intact corrige ces erreurs. Il implique la coopération des gènes de familles Mut S (MSH2, MSH3, MSH6) et Mut L (MLH1, MLH3, PMS1 et PMS2) [5]. L'hétérodimère Mut S (MSH2-MSH6) reconnaît les bases non ou mal appariées puis l'hétérodimère Mut L (MLH1-PMS2) se lie à ce complexe Mut S - ADN. Ceci aboutit à une resynthèse d'ADN avec des paires de bases correctes. La réparation se fait par des étapes d'excision, de resynthèse et de ligation.

En présence d'une mutation constitutionnelle d'un gène MMR, l'altération somatique du second allèle avec la présence de microsatellites altérés au niveau de la région codante des gènes sont impliqués dans l'initiation et la progression tumorale.

DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE LYNCH

Le diagnostic de certitude du syndrome de Lynch repose sur l'identification de la mutation d'un gène MMR. Toutefois, le séquençage des gènes MMR est difficile, coûteux et de réalisation chronophage. D'où plusieurs approches incluant des critères cliniques, des modèles statistiques et des tests moléculaires tumoraux ont été établis afin de sélectionner les candidats potentiels aux tests génétiques.

Critères cliniques

Plusieurs systèmes de classification clinique reposant sur les antécédents personnels et familiaux ont été développés pour qualifier le risque de syndrome de Lynch. Les critères d'Amsterdam II (tableau I) n'identifient qu'environ la moitié des patients avec syndrome de Lynch et environ la moitié des familles qui valident ces critères n'ont pas de syndrome de Lynch [6]. Chez les familles qui valident les critères d'Amsterdam sans mutation MMR avec un CCR ayant une stabilité microsatellitaire, on retient le diagnostic de CCR familial type X [7]. Il s'agit d'une nouvelle entité caractérisée par un risque accru de CCR mais sans surrisque pour les autres cancers [8]. C'est une maladie à transmission autosomique dominante dont le gène en cause est non encore déterminé. Les critères de Bethesda révisés (tableau II) ont été développés pour améliorer la sensibilité des critères d'Amsterdam. Néanmoins, au sein des familles qui valident les critères de Bethesda sans valider les critères d'Amsterdam, une mutation d'un gène MMR n'est identifiée que dans 15 - 30% des cas [9-11].

Modèles statistiques prédictifs

Plusieurs modèles prédictifs statistiques ont été développés afin de quantifier le risque de mutation MMR et faciliter ainsi l'identification des patients et familles avec syndrome de Lynch. Les 3 principaux modèles, accessibles sur internet, sont MMRpredict (<http://hnpccpredict/hgu.mrc.ac.uk/>), PREMM 1,2,6 (<http://www.dfci.org/premm/>) et MMRPro (<http://www.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene/>) [12-14]. MMR predict est désigné pour prédire le risque de mutation génétique uniquement chez des patients affectés de CCR alors que le PREMM1,2,6 et MMR Pro prédisent ce risque aussi bien chez les sujets affectés que non affectés. Ces modèles nécessitent le recueil de l'histoire familiale multi générationnelle et sont principalement utilisés dans les centres de génétique. Khan et al [15] ont comparé les caractéristiques de ces 3 modèles chez 230 patients consécutifs adressés pour étude génétique dans 2 centres aux USA dont 113 avaient une mutation germinale. La performance de ces modèles était comparable avec une aire sous la courbe entre 0,76 et 0,82. Tous ces modèles étaient supérieurs aux critères d'Amsterdam et de Bethesda révisés (aires sous la courbe respectives de 0,68 et 0,52). Bien que ces modèles offrent une meilleure sensibilité et

spécificité par rapport aux critères d'Amsterdam et de Bethesda révisés, ils ratent des cas de mutation génétique. Récemment, un autre modèle prédictif statistique a été développé PREMM5 qui estime le risque de mutation génétique pour tous les gènes et qui est plus performant que PREMM 1,2,6 [16].

Tests moléculaires tumoraux

Les tests moléculaires des CCR sont essentiels dans l'évaluation du syndrome de Lynch. Toutefois, ils ne sont faisables que chez des sujets ayant un cancer.

Instabilité microsatellitaire

L'instabilité microsatellitaire est une caractéristique des tumeurs associées au syndrome de Lynch, présente dans 90% des CCR avec une mutation MMR. Néanmoins, cette instabilité microsatellitaire est notée chez 10-15% des CCR sporadiques secondaire à une hyperméthylation du promoteur MLH1 [17]. L'instabilité microsatellitaire a une sensibilité de 89% pour détecter une mutation MLH1 et MSH2 et 77% pour détecter une mutation MSH6 [18]. Le manque de spécificité fait que ce test seul est une approche peu fiable pour le tri des malades pour étude génétique et souvent utilisé en complément à l'immunohistochimie.

Immunohistochimie

La perte d'expression tumorale des protéines MMR associée au syndrome de Lynch peut être détectée par immunohistochimie des CCR. Elle utilise 4 anticorps spécifiques pour les protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Elle peut ainsi suggérer le gène muté dans une famille et orienter directement les tests génétiques. Sa sensibilité est de 83% pour les 4 protéines [18]. Une perte d'expression des protéines MMR signifie généralement que la tumeur présente une instabilité microsatellitaire mais une immunohistochimie normale n'élimine pas une instabilité microsatellitaire et n'exclut pas le diagnostic de syndrome de Lynch. D'où l'intérêt de l'association des 2 tests moléculaires qui identifient tous les cas de syndrome de Lynch [19]. La perte de la protéine MLH1 s'associe souvent à une perte de la protéine PMS2. En cas de déficit en protéine MLH1, on complète par la recherche d'une méthylation MLH1 ou une mutation BRAF dont la positivité permet de retenir le diagnostic de cancer sporadique et infirme ainsi le diagnostic de syndrome de Lynch. La perte d'expression de la protéine MSH2 s'associe souvent à une perte d'expression de la protéine MSH6. En cas de

déficit en protéine MSH2 et en l'absence de mutation MSH2, il convient de rechercher une mutation EpCAM (epithelial cell adhesion molecule) qui est une nouvelle entité liée à une mutation du gène EpCAM responsable d'un silence épigénétique du gène MSH2 par hyperméthylation du promoteur MSH2 (tableau III) [20].

Pérez-Carbonell et al [21], ont comparé les tests moléculaires tumoraux aux critères de Bethesda révisés pour le dépistage du syndrome de Lynch chez 2093 CCR. Ils ont noté que 14% des syndromes de Lynch et 57% des tumeurs avec instabilité microsatellitaire probablement non sporadiques sont non diagnostiqués dans le bras des critères de Bethesda révisés. Ils ont plaidé en faveur des tests moléculaires au vu qu'ils ont une meilleure sensibilité (100% vs 86%) pour une spécificité comparable (96% vs 98%).

Tests génétiques

Lorsqu'un spécimen tumoral est non valable pour des tests moléculaires ou chez des sujets non affectés de CCR, les modèles prédictifs peuvent être utilisés pour estimer le risque de mutation MMR. En l'absence de ces moyens ou si l'on procède directement aux tests génétiques, il convient de commencer par la recherche des mutations MLH1 et MSH2. Si celles-ci sont négatives, il convient de compléter par la recherche des mutations MSH6 et PMS2. Nous proposons dans le tableau IV une stratégie diagnostique en cas de suspicion de syndrome de Lynch.

INDICATION D'UNE CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE [22] :

Une consultation d'oncogénétique dans le cadre de la recherche d'un syndrome de Lynch doit être indiquée dans les cas suivants :

- Patient ayant deux parents au 1er degré atteints par un cancer du spectre dont un avant l'âge de 50 ans.
- Patient ayant un antécédent personnel de cancer du spectre du syndrome de Lynch.
- Patient de moins de 40 ans.
- Présence d'une instabilité microsatellitaire moléculaire (phénotype MSI ou MMR).

La recherche d'un phénotype d'instabilité microsatellitaire (MSI ou MMR) est indiquée chez tout patient :

- De moins de 70 ans pris en charge pour un cancer du côlon.
- Pris en charge pour un cancer du côlon, quel que soit son âge, ayant un antécédent

familial au 1er degré de cancer du spectre du syndrome de Lynch.

PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DE LYNCH

Surveillance

Les sujets ayant un syndrome de Lynch nécessitent une surveillance planifiée afin de réduire le risque néoplasique. Une surveillance régulière par des coloscopies permet de réduire l'incidence et la mortalité des CCR [23]. Les recommandations ESMO incitent à pratiquer une colonoscopie tous les 1 à 2 ans à partir de l'âge de 20 – 25 ans. Pour le dépistage du cancer de l'endomètre, un examen avec échographie pelvienne, un dosage de CA-125 et des biopsies endométriales sont recommandés de façon annuelle à partir de l'âge de 30- 35 ans. ESMO recommande aussi, le dépistage et le traitement de l'infection à *Helicobacter Pylori* si présente ; sans recommandations de dépistage pour les autres tumeurs associées à ce syndrome [24].

Traitement chirurgical

La colectomie totale représente la procédure de choix comparativement à la colectomie segmentaire devant la réduction plus importante du risque de CCR métachrone [23]. Parry et al [25] ont étudié rétrospectivement l'évolution de 382 syndromes de Lynch qui ont subi une chirurgie pour CCR. Parmi 50 patients qui ont subi une colectomie totale ou subtotalaire aucun n'a présenté une tumeur métachrone comparativement à 74 parmi 332 patients (22%) qui ont subi une colectomie segmentaire. Indépendamment du geste réalisé, une surveillance endoscopique annuelle post opératoire est indiquée [26]. De même, pour les femmes âgées de plus de 40 ans, non désireuses de grossesse et/ou candidates à une colectomie, une salpingo-ovariectomie et une hystérectomie prophylactiques seront indiquées selon les recommandations de la société américaine de la chirurgie recto-colique [26].

Chimio prophylaxie

La réduction du risque de CCR, à côté du traitement chirurgical, peut être assurée par l'aspirine. En effet, Burn et al [27] ont rapporté les résultats de l'étude du programme 2 de la prévention de la progression adénome/ carcinome colorectal (CAPP 2), Il s'agit d'une étude prospective randomisée portant sur 861 porteurs de mutations des gènes MMR à 24 mois de traitement par 600 mg d'aspirine ou par placebo. A la fin du traitement, l'aspirine n'avait pas d'effet

sur le risque d'adénome ou de cancer. Toutefois, après 56 mois, il existait une baisse marginale de l'incidence de CCR (OR, 0,56 ; 95% CI, 0,32-0,99 ; p=0,05) dans le groupe traité par l'aspirine. D'autres études sont nécessaires avec un suivi plus long afin de confirmer ce résultat et étudier le rapport bénéfice/risque de ce traitement.

Tableau I: Critères d'Amsterdam II

Au moins 3 malades apparentés avec CCR ou autre Tm-HNPCC

- un malade apparenté au premier degré avec les 2 autres
- Au moins 2 générations successives atteintes
- Au moins un cas diagnostiqué avant 50 ans
- La PAF doit être exclue
- Les tumeurs doivent être prouvées histologiquement

CCR : cancer colorectal ; Tm-HNPCC: tumeurs associées au syndrome de Lynch; PAF : polypose adénomateuse familiale

Tableau II : Critères de Bethesda révisés

Les Tumeurs devraient être testées pour MSI dans les situations suivantes :

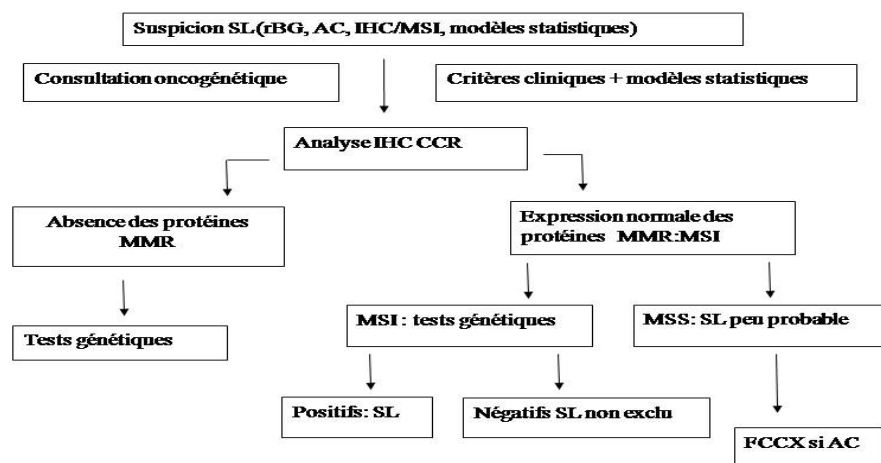
- CCR diagnostiqué avant l'âge de 50 ans
- Présence de CCR synchrone, métachrone ou autre Tm-HNPCC quelque soit l'âge
- CCR MSI H + histologie diagnostiqué avant 60 ans
- Cas CCR + ≥ 1 apparenté au 1^{er} degré avec Tm-HNPCC, un des cancers diagnostiqué avant 50 ans
- Cas CCR + ≥ 2 apparentés au 1^{er} ou 2^{ème} degré avec Tm-HNPCC, quelque soit l'âge

CCR : cancer colorectal ; Tm-HNPCC : tumeurs associées au syndrome de Lynch ; MSI H instabilité microsatellitaire élevée.

Tableau III : Stratégie des tests génétiques en fonction de la protéine manquante en immunohistochimie

Protéines absentes	Stratégies des tests génétiques
MLH1 et PMS2	<ul style="list-style-type: none"> • Méthylation MLH1et/ou Mutation BRAF ; Si (-) • Mutation MLH1 ; Si (-) • Mutation PMS2
PMS2 seule	<ul style="list-style-type: none"> • Mutation PMS2 ; Si (-) • Mutation MLH1
MSH2 et MSH6	<ul style="list-style-type: none"> • Mutation MSH2 ; Si (-) • Mutation EpCAM; Si (-) • Mutation MSH6
MSH6 seule	<ul style="list-style-type: none"> • Mutation MSH6 ; Si (-) • Mutation MSH2

Tableau IV: Stratégie diagnostique en cas de suspicion de syndrome de Lynch



SL : syndrome de Lynch ; RBG : critères de Bethesda révisés ; AC : critères d'Amsterdam ; IHC : immunohistochimie ; CCR : cancer colorectal ; MSI : instabilité microsatellitaire ; MSS: stabilité microsatellitaire ; FCCX : cancer colorectal familial type X

REFERENCE

- [1] Patel SG, Ahnen DJ. Familial Colon Cancer Syndromes : an Update of a Rapidly Evolving Field. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 428-438.
- [2] Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. French Cancer Genetics Network. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011; 305: 2304-2310.
- [3] Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919-932.
- [4] Kastinos F, Syngal S. Inherited Colorectal Cancer Syndromes. *Cancer J* 2011;17: 405-415.
- [5] Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1079-1099.
- [6] Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, Burgart LJ, Smyrk TC, Shimizu D, et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology* 2007;133: 48-56.
- [7] Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005; 293:1979-1985.
- [8] Lindor NM. Familial colorectal cancer type X: the other half of hereditary nonpolyposis colon cancer syndrome. *Surg Oncol Clin N Am* 2009; 18: 637-645.
- [9] Moslein G, Tester DJ, Lindor NM, Honchel R, Cunningham JM, French AJ, et al. Microsatellite instability and mutation analysis of hMSH2 and hMLH1 in patients with sporadic, familial and hereditary colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1245-1252.
- [10] Wijnen J, Khan PM, Vasen H, van der Klift H, Mulder A, van Leeuwen-Cornelisse I, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer families not complying with the Amsterdam criteria show extremely low frequency of mismatch-repair-gene mutations. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 329-335.
- [11] Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999; 36: 801-18.
- [12] Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, Nicholl ID, Cetnarskyj R, Porteous ME, et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch repair genes in colon cancers. *N Engl J Med* 2006;354: 2751-2763.
- [13] Chen S, Wang W, Lee S, Nafa K, Lee J, Romans K, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA* 2006; 296: 1479-1487.
- [14] Kastinos F, Steyerberg E, Mercado R, Balmaña J, Holter S, Gallinger S, et al. The PREMM 1,2,6 Model predicts risk of germline MLH1, MSH2, and MSH6 germline mutations based on cancer history. *Gastroenterology* 2011; 140: 73-81.
- [15] Khan O, Blanco A, Conrad P, Gulden C, Moss TZ, Olopade OI, et al. Performance of Lynch syndrome predictive models in a multi-center US referral population. *Am J Gastroenterol* 2011;106: 1822-1827 ; quiz 1828.
- [16] Kastrinos F, Uno H, Ukaegbu C, Alvero C, McFarland A, Yurgelun MB, et al. Development and Validation of the PREMM5 Model for Comprehensive Risk Assessment of Lynch Syndrome. *J Clin Oncol* 2017; 35:2165-2172.
- [17] Senter L. Genetic Testing by Cancer Site: Colon (Nonpolyposis Syndromes). *Cancer J* 2012; 18:334-337.
- [18] Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, Hampel HL, Thibodeau SN. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med* 2009;11: 42-65.
- [19] Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, Sankila R, Aaltonen LA, Mecklin JP, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal syndrome: later age of onset. *Gastroenterology* 2005; 129: 415-421.
- [20] Lastra E, Garcia-Gonzalez M, Llorente B, Bernuy C, Barrio MJ, Pérez-Cabornero L, et al. Lynch syndrome diagnostics: decision-making process for germ-line testing. *Clin Transl Oncol* 2012;14: 254-262.
- [21] Pérez-Carbonell L, Ruiz-Ponte C, Guarinos C, Alenda C, Payá A, Brea A, et al. Comparison between universal molecular screening for Lynch syndrome and revised Bethesda guidelines in a large population- based cohort of patients with colorectal cancer. *Gut* 2012; 61: 865-872.
- [22] Lecomte T, André T, Bibeau F, Blanc B, Cohen R, Lagasse JP, et al. «Cancer du colon non métastatique ». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, disponible en ligne : <https://www.snFge.org/content/3-cancer-du-coton-non-metastatique> , consulté le 16-10-2018
- [23] Byrne RM, Tsikitis VL. Colorectal polyposis and inherited colorectal cancer syndromes. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 24-34.
- [24] Balmaña J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6):vi73-vi80.
- [25] Parry S, Win AK, Parry B, Macrae FA, Gurrin LC, Church JM, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* 2011; 60: 950-957.
- [26] Herzig DO, Buie WD, Weiser MR, You YN, Rafferty JF, Feingold D, et al. Clinical practice guidelines for the surgical treatment of patients with Lynch syndrome. *Dis Colon Rectum* 2017;60:137-143.
- [27] Burn J, Gerdes AM, Macrac F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 2081-2087.

PARTICULARITES DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE DE L'ENFANT

CHRONIC RENAL FAILURE IN CHILDREN

B. MAALEJ^{1,3,*}, M. JELLOULI^{2,3}, M. WELI^{1,3}, M. ZRIBI^{1,3}, M. HSAIRI^{1,3}, T. GARGAH^{2,3},
L. GARGOURI^{1,3} ET A. MAHFOUDH^{1,3}

1 : Service de Pédiatrie Urgence et réanimation pédiatrique, CHU Hédi Chaker, Sfax.

2 : Service de Pédiatrie, Hôpital Charles Nicole, Tunis

3: Faculté de Médecine, Université de Sfax- Tunisie

*e-mail de l'auteur correspondant : mm_bayen@yahoo.fr

Résumé

L'insuffisance rénale chronique (IRC) n'est pas exceptionnelle chez l'enfant. Elle peut survenir à un âge très jeune. Elle présente des particularités spécifiques à l'enfant, vu que son organisme est en croissance. Elle constitue un problème majeur de santé publique aussi bien pour les pays pauvres que pour les pays développés. Elle se définit par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire secondaire à une destruction irréversible d'un nombre significatif de néphrons. Le déclin de la filtration glomérulaire s'accompagne également d'une altération plus tardive des fonctions tubulaires et endocrines du rein. A travers cette mise au point, nous rapportons les particularités pédiatriques de l'IRC touchant le volet étiologique, les comorbidités et l'impact de la maladie sur la croissance et la qualité de vie.

Mots clés : Insuffisance rénale chronique ; Retard de croissance ; Enfant

Abstract

Chronic renal failure is not exceptional for children. It can occur even at a very young age. It certainly presents specific particularities to the child since his organism is growing. It is a major problem for public health in both poor and developed countries. It is defined by a permanent decrease in glomerular filtration rate secondary to an irreversible destruction of a significant number of nephrons. The reduction in glomerular filtration is also accompanied by an alteration of the tubular and endocrine functions of the kidney, which comes usually later. Through this development, we report the pediatric particularities of the chronic renal failure concerning the etiology, comorbidities and the impact of the disease on the growth and quality of life.

Keywords: Chronic renal failure; growth failure; Children

ملخص

الفشل الكلوي المزمن ليس استثنائياً عند الأطفال و يمكن أن يحدث حتى في سن مبكرة جداً. ومن المؤكد أنه يقدم خصوصيات محددة للطفل، لأن كائنه ينمو في هذه الفترة.

تبدو هذه الحالة بأنها مشكلة صحية عامة و رئيسية لكل من البلدان الفقيرة والمتقدمة. يتم تعريفه من خلال انخفاض دائم في معدل الترشيح الكبيبي الثانوي إلى تدمير لا رجعة فيه لعدد كبير من النيفرون. ويرافق أيضا انخفاض في الترشيح الكبيبي من خلال تغيير الوظائف الأنبوبية و وظائف الغدد الصماء في الكلى، والتي عادة ما تكون في وقت لاحق. من خلال هذا التوثيق، نقدم تقريرا عن خصوصيات الأطفال المصابين بداء الفشل الكلوي المزمن و في المسببات والأمراض المصاحبة وتأثير المرض على النمو ونوعية الحياة.

الكلمات المفتاح : الفشل الكلوي المزمن ; تراجع النمو ; الطفل.

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une pathologie complexe aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Elle est associée à une morbidité et une mortalité non négligeable ainsi qu'une altération de la qualité de vie. Cette maladie peut demeurer longtemps silencieuse. Le diagnostic doit être précoce afin d'instaurer une prise en charge adaptée et de retarder l'évolution vers le stade terminal et l'apparition de complications [1].

DEFINITION - CLASSIFICATION

La maladie rénale chronique (MRC) est définie par la présence, pendant plus de 3 mois, de marqueurs d'atteinte rénale qui peuvent être morphologiques, histologiques ou biologiques (protéinurie, albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) en dessous de 60 ml/min/1,73 m²). Elle est classée en stades de sévérité croissante selon le niveau de DFG et de la protéinurie (Figure 1). Cette classification ne s'applique pas aux nourrissons puisqu'ils ont un débit de filtration inférieur à celui de l'enfant et de l'adulte et la maturation rénale s'achève à l'âge de 2 ans [1].

La DFG est estimé par la formule de Schwartz simplifiée [2] :

$$\text{DFGe (mL/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{\text{Taille(en cm)} \times 36,5}{\text{créatininémie (mmol/L)}}$$

$$\text{DFGe(mL/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{\text{Taille (en cm)} \times 0,413}{\text{créatininémie (mg/dL)}}$$

INCIDENCE ET PREVALENCE

L'incidence et la prévalence globale de l'IRC chez l'enfant ne sont pas bien étudiées [3]. Elles diffèrent certainement selon les pays, l'âge de l'enfant et le stade de l'IRC [4]. La plupart des études épidémiologiques publiées proviennent des pays occidentaux. Elles rapportent une incidence variant de 6 à 22 nouveaux cas / million d'habitants/an [5]. La prévalence Européenne de l'IRC varie de 55 à 75 par million d'enfants ayant le même âge [6-8]. Il existe peu de données concernant les pays en voie de développement du fait de l'absence de registres nationaux, comme le cas de notre pays, et de défaut d'accessibilité aux soins.

ETIOLOGIES

En Europe, les uropathies malformatives constituent la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale (19,5% et 22,3%), suivies des

glomérulonéphrites (7,9% et 8,2%) [9]. En Amérique du Nord [10] et au Canada [11], les glomérulopathies sont les causes les plus fréquentes (25,2% et 22,3%) suivies par les uropathies malformatives (22,3% et 22,4%). Les néphropathies vasculaires constituent la 3^{ème} cause (10,8 et 10,9%). Dans les pays en voie de développement, les IRC post infectieuses sont les plus fréquentes (dysenterie, HIV, paludisme...) [12]. Dans une étude Tunisienne, Jellouli et al [13] ont trouvé une prédominance des malformations de l'appareil urinaire (35,5%), suivies par les néphropathies héréditaires (31,3%), puis viennent les néphropathies glomérulaires (9,6%).

RETENTISSEMENT DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

Les retentissements cliniques de l'IRC chez l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte. Ils sont multiples, non spécifiques, et liées entre elles par des liens physiopathologiques complexes non encore complètement élucidés. La particularité de la survenue de l'IRC chez l'enfant est que son organisme est en croissance. La perte fonctionnelle progressive des néphrons dans l'IRC est responsable d'une altération de toutes les fonctions rénales [14,15], en particulier l'élimination des déchets, l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique, la synthèse de vitamine D et d'érythropoïétine et le contrôle de la pression artérielle. Ainsi, la perturbation de ces fonctions rénales est responsable de plusieurs complications [16].

Anémie

Il s'agit d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative. Elle est secondaire à un défaut de sécrétion de l'érythropoïétine par le cortex rénal qui est observé dès que la filtration glomérulaire est < 60 ml/min/1,73 m². D'autres facteurs peuvent être incriminés notamment l'inhibition de l'érythropoïèse par les toxines urémiques, l'hyperparathyroïdie secondaire, la carence en vitamines B12 et en folates [17]. Un autre facteur physiopathologique très important est la carence martiale secondaire à une carence d'apport et à l'accumulation d'hepcidine qui réduit l'absorption intestinale du fer. C'est une protéine physiologiquement libérée en cas d'infection bactérienne à fin de limiter l'accès des bactéries au fer nécessaire à leur prolifération. Puisque, elle est de haut poids moléculaire, elle n'est pas éliminée par les moyens d'épuration extracorporelle [18].

Le traitement de l'anémie repose sur la supplémentation en fer (IV ou orale) et en érythropoïétine recombinante (IV ou en sous cutané) [18].

Croissance et nutrition

Le retard de croissance est un symptôme fréquent chez l'enfant urémique. Plusieurs facteurs interviennent principalement l'âge de début de l'IRC, plus il est précoce plus le retentissement sur la croissance est important, la néphropathie causale et ses conséquences telles que la présence d'une polyurie ou d'une déperdition protidique importante (exemple: le syndrome néphrotique congénital), l'acidose métabolique, les troubles électrolytiques en particulier une hyponatrémie. D'autre part, les apports caloriques sont souvent insuffisants et sont aggravés par l'anorexie. Enfin, l'atteinte osseuse secondaire à l'hyperparathyroïdie, les perturbations de la sécrétion de l'hormone de croissance et le retard pubertaire ne font qu'aggraver ce retard [19].

En effet, au cours de l'IRC de l'enfant, il existe une perturbation importante de l'axe GH-insulin like growth factor (IGF)- protéine de liaison de l'IGF (IGFBP). Le taux de GH et d'IGF sont normaux, cependant, il existe une augmentation de la synthèse des IGFBP inhibitrices (IGFBP 1,2,4), faiblement dialysables et qui entrent en compétition avec les autres IGFBP au niveau des récepteurs de l'IGF1 [20]. En plus, la synthèse d'IGFBP 5, stimulatrice est réduite [21]. Il en résulte une résistance partielle à la GH et à l'IGF1.

L'administration de l'hormone de croissance (GH) améliore la vitesse de croissance, permet un rattrapage de la croissance et une amélioration de la taille adulte finale. Alors que la greffe rénale corrige le métabolisme et les dérèglements endocriniens associés à l'IRC, cependant, le rattrapage de la croissance est généralement limité [22].

Acidose métabolique

Dès que la baisse de la filtration glomérulaire au cours de l'IRC s'approche de 50%, une tendance à l'acidose métabolique chronique est observée. Ce déséquilibre acido-basique résulte d'un certain nombre d'anomalies rénales représentées par une baisse de la réabsorption des bicarbonates filtrés, une synthèse réduite d'ammoniac et une diminution de l'excrétion d'acidité titrable [23]. Cette acidose métabolique entraîne une augmentation du catabolisme protidique et retentit ainsi sur la

croissance. Une étude récente sur l'IRC chez l'enfant suggère que l'acidose métabolique est associée à une baisse plus rapide du taux de filtration glomérulaire estimé [24]. L'acidose chronique entraîne aussi un changement dans la composition ionique, augmente la résorption osseuse, et émousse les effets trophiques de GH. Elle réduit la génération rénale de 1,25 (OH) 2 D 3 qui, en combinaison avec l'hypocalcémie et l'hyperphosphorémie sont responsables d'une hyperparathyroïdie secondaire [25].

Ostéodystrophie rénale

Les perturbations du métabolisme phosphocalcique sont observées précocement au cours de l'IRC, avec une tendance à l'hypocalcémie, l'hyperphosphatémie, la baisse du taux sérique du calcitriol et l'élévation progressive du taux de PTH. Il en résulte une ostéodystrophie rénale qui apparaît plus tardivement [26]. L'hyperparathyroïdie secondaire en est l'une des composantes principales. La sécrétion de parathormone (PTH) est sous la dépendance directe de trois facteurs : le calcium ionisé, la phosphorémie et le taux de 1,25 (OH) D3 circulant. La baisse de la synthèse du 1,25 (OH) D par la cellule paratubulaire proximale contenant la 1alpha hydroxylase tend à abaisser la calcémie par la diminution de l'absorption intestinale de calcium, d'où l'augmentation de sécrétion de la PTH. Aussi, l'hyperphosphorémie secondaire à un défaut d'élimination urinaire, va stimuler la sécrétion de PTH [27].

L'augmentation de la phosphorémie est au début faible puisque la PTH et le FGF-23 (facteur de croissance des fibroblastes sécrété par l'os) ont un effet phosphaturiant. En outre, le FGF-23 est un inhibiteur de la 1alpha hydroxylase [18].

Ces perturbations sont responsables de l'ostéodystrophie rénale qui comprend l'ostéite fibreuse, l'ostéomalacie et l'ostéopathie adynamique et les calcifications des tissus mous [27].

Altération de l'axe gonadotrope

L'IRC est associée à des perturbations de la sécrétion de LH et FSH avec une perte de la pulsativité normale de LHRH et de LH/FSH. Ainsi, un retard pubertaire et de la maturation sexuelle de deux ans en moyenne sont observés chez les enfants en IRC. Ces anomalies sont plus prononcées chez ceux ayant un retard de croissance sévère préexistant avant la puberté [28].

Hypertension artérielle

Contrairement aux adultes où l'hypertension est une cause majeure de maladie rénale chronique, en pédiatrie, l'hypertension est principalement une conséquence de l'IRC, souvent associée à une diminution plus rapide de la fonction rénale ou à l'installation du stade terminal de l'IRC.

L'hypertension artérielle peut aussi être secondaire à une rétention hydrosodée et à la stimulation du système rénine angiotensine, observées en particulier dans les glomérulonéphrites ou le syndrome hémolytique et urémique. Cette hypertension peut avoir des répercussions cardiaques par l'hypertrophie ventriculaire gauche à l'origine d'une vascularisation myocardique inadéquate et de troubles de rythme [29].

Impact neurocognitif et qualité de vie

Il a été démontré que l'IRC, même dans les stades précoces, a un impact sur les capacités neurocognitive et la qualité de vie liée à la santé [30].

Elle peut être à l'origine d'une anxiété et de symptômes dépressifs [31].

Ceci est d'autant plus important lorsque la maladie s'est installée à un âge précoce. La petite taille, associée à de faibles scores dans les domaines physiques et sociaux, a une influence sociale et comportementale importante [30]. Le traitement par l'hormone de croissance avec le rattrapage statural est associé à une amélioration de la qualité de vie [32].

CONCLUSION

L'IRC de l'enfant est une pathologie complexe de part sa physiopathologie et son retentissement sur un organisme en croissance. La recherche en néphrologie pédiatrique a fait des efforts louables et passionnants. Cependant, il en reste beaucoup à faire sur les thèmes de l'optimisation de la pré-transplantation, la prise en charge de la progression de l'IRC et des complications, la croissance et la maladie cardiovasculaire.

Evaluation du risque de progression de la MRC en fonction du débit de filtration glomérulaire et de l'albuminurie				Albuminurie : stades, description et valeurs		
				A1	A2	A3
				Normale ou légèrement augmentée	Modérément augmentée	Sévèrement augmentée
				< 30 mg/g ou < 3 mg/mmol [protéinurie/créatininurie < 20 mg/mmol (<200 mg/g)]	30-300 mg/g ou 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g ou > 30 mg/mmol
Débit de filtration glomérulaire estimé : stades, description et valeurs (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal ou augmenté	> 90			
	G2	Légèrement diminué	60-89			
	G3a	Légèrement à modérément diminué	45-59			
	G3b	Modérément à sévèrement diminué	30-44			
	G4	Sévèrement diminué	15-30			
	G5	Insuffisance rénale terminale	<15			

Figure I : Classification et risque de progression de la MRC. Risque de progression de la maladie rénale chronique(MRC): faible (blanc), modéré (gris clair), important (gris foncé), très important (noir) [1].

REFERENCES

- [1] Pietrement C, Allain-Launay E, Bacchetta J, Bertholet-Thomas A, Dubourg L, Harambat J et al. Diagnostic et prise en charge de la maladie rénale chronique de l'enfant : Recommandations de la Société de néphrologie pédiatrique (SNP). *Arch Pediatr*. 2016; 23(11):1191-1200.
- [2] Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-637.
- [3] Lagou DA, Gnionsahe DA, Tia W. L'insuffisance rénale chronique chez l'enfant en milieu hospitalier en coté d'ivoire, étude de 24 cas. *Rev IntSc Med* 2006.8:18-22.
- [4] Allain-Launay E, Roussey-Kesler G. Insuffisance rénale chronique de l'enfant. *La Presse Médicale*. 2011;40:1028-1036.
- [5] Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. 2007; 22:1999-2009.
- [6] Ardisino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics*. 2003; 111: 382-387.
- [7] Deleau J, Andre JL, Briancon S, Musse JP. Chronic renal failure in children: an epidemiological survey in Lorraine (France) 1975-1990. *PediatrNephrol*. 1994;8:472-476.
- [8] Esbjorner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. *Swedish Pediatric Nephrology Association. PediatrNephrol*. 1997;11:438-442.
- [9] European Renal Association-European Dialysis And Transplantation Association ERA-EDTA Registry 2012 Annual Report. [consulté le 17/8/2018]. Disponible à l'URL : <http://www.era-edta.org>.
- [10] U.S Renal Data System:USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of end stage End-Stage Renal Disease in the United States, 2010 Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes And Digestive and Kidney Diseases.
- [11] Canadian institute for Health information, Health Services Databases. [consulté le 17/08/2018]. Disponible à l'URL: <http://www.cihi.ca>.
- [12] Bhimma R, Adhikari M, Asharam K, Connolly C. The spectrum of chronic kidney disease (stages 2-5) in KwaZulu-Natal, South Africa. *PediatrNephrol*. 2008;23:1841-1846.
- [13] Jellouli M, Boussetta A, Abidi K, Hammi Y, Zarrouk C, Gargah T. Etiologies of end-stage renal disease of children in Tunisia. *NephrolTher*. 2016; 12:166-170.
- [14] Nugent RA, Fathima SF, Feigl AB, Chyung D. The burden of chronic kidney disease on developing nations: a 21st century challenge in global health. *Nephron ClinPract*. 2011; 118:269-277.
- [15] Demirjian S, Lane BR, Derweesh IH, Takagi T, Fergany A, Campbell SC. Chronic kidney disease due to surgical removal of nephrons: relative rates of progression and survival. *J Urol*. 2014; 192:1057-1062.
- [16] Guebre-Egziabher F, Fouque D. Altérations métaboliques au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2004; 18:3-6.
- [17] Atkinson MA, Furth SL. Anemia in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2017; 7: 635-641.
- [18] Ulinski T. Insuffisance rénale chronique et terminale : Retentissement clinique. In : Cocha P, Bérard E, Progrés en pédiatrie Néphrologie pédiatrique, Rueil-Malmaison, Wolters Kluwer France ; 2011.p 98-102.
- [19] Ingulli EG, Mak RH. Growth in children with chronic kidney disease: role of nutrition, growth hormone, dialysis, and steroids. *CurrOpinPediatr*. 2014 ; 26:187-192
- [20] Rees L, Shaw V. Nutrition in children with CEF and on dialysis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1689-1702.
- [21] Ulinski T, Mohan S, Kiepe D, Blum WF, Wingen AM, Mehls O et al. Serum insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-4 and IGFBP-5 in children with chronic renal failure: relationship to growth and glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:589-597.
- [22] SeikalyMG, Waber P, Warady BA, Stablein D. The effect of rhGH on height velocity and BMI in children with CKD: a report of the NAPRTCS registry. *PediatrNephrol* 2009; 24: 1711-1717.
- [23] Kaspar CD, Bholah R, Bunchman TE. A Review of Pediatric Chronic Kidney Disease. *Blood Purif*. 2016;41(1-3): 211-217.
- [24] Harambat J, Kunzmann K, Azukaitis K, Bayazit AK, Canpolat N, Doyon A et al. Metabolic acidosis is common and associates with disease progression in children with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017; 92:1507-1514.
- [25] Denburg MR. Skeletal manifestations of renal disease in childhood. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016; 25:292-300.
- [26] Kuizon BD, Salusky IB. Cell biology of renal osteodystrophy. *PediatrNephrol*. 2002; 17:777-789.
- [27] Malluche HH, Mawad H, Trueba D, Monier-Faugere MC. Parathyroid hormone assay evolution and revolutions in the care of dialysis patients. *Clin Nephrol* 2003; 59:313-318.
- [28] Haffner D, ZivicnjakM. Pubertal development in children with chronic kidney disease. *PediatrNephrol*. 2017;32:949-964
- [29] Gallibois CM, Jawa NA, Noone DG. Hypertension in pediatric patients with chronic kidney disease: management challenges. *Int J NephrolRenovasc Dis*. 2017; 10:205-213.
- [30] Gerson AC, Wentz A, Abraham AG, Mendley SR, Hooper SR, Butler RW et al. Health-related quality of life of children with mild to moderate chronic kidney disease. *Pediatrics* 2010; 125:349- 357.
- [31] Moreira JM, Bouissou Morais Soares CM, Teixeira AL, Simões E Silva AC, Kummer AM. Anxiety, depression, resilience and quality of life in children and adolescents with pre-dialysis chronic kidney disease. *PediatrNephrol* 2015; 30:2153-2162.
- [32] Al-Uzri A, Matheson M, Gipson DS, Mendley SR, Hooper SR, Yadin O et al. The impact of short stature on health-related quality of life in children with chronic kidney disease. *J Pediatr* 2013; 163: 736-741.

DEFICIT CONGENITAL EN FACTEUR XIII CHEZ LA FEMME ENCEINTE

CONGENITAL FACTOR XIII DEFICIENCY IN PREGNANT WOMEN

H. GASSARA ^{1,3,*}, M. MEDHAFFAR ^{2,3}, F. KHANFIR ^{1,3}, I. FRIKHA ^{2,3},
M. ELLOUMI ^{2,3} ET K. CHAABANE ^{1,3}

1 : Service de Gynécologie, CHU Hédi Chaker Sfax- Tunisie

2 : Service d'hématologie Clinique CHU Hédi Chaker Sfax-Tunisie

3 : Faculté de Médecine de Sfax -Université de Sfax- Tunisie

*e-mail de l'auteur correspondant : drgassara_h@yahoo.fr

Résumé

Le déficit congénital en facteur XIII de la coagulation est une affection hémorragique héréditaire à transmission autosomique récessive. Elle s'exprime à l'état homozygote ou double hétérozygote par un taux de facteur XIII plasmatique inférieur à 1%, responsable du syndrome hémorragique. Une hémorragie à la chute du cordon ombilicale, quasi constante, est très évocatrice. L'hémorragie cérébro-méningée, plus rare, est souvent fatale. En plus des ménorragies, les femmes en âge de procréation, et en l'absence d'un traitement prophylactique par des concentrés en facteur XIII, sont incapables de mener à terme une grossesse. Ces femmes courent un risque d'avortement précoce dans 68% des cas, d'accouchement prématuré dans 28% des cas et d'hémorragie du post-partum dans 25% des cas.

Mots clés : Facteur XIII ; Déficit ; Femme ; Grossesse.

Abstract

Factor XIII deficiency is an autosomal recessive congenital bleeding disease. Homozygote and double Heterozygote have plasmatic Factor XIII activity less than 1%, responsible of bleeding syndrome. Umbilical bleeding is the most common and evocative symptom. Intracranial hemorrhage is rare and usually fatal. In addition to menorrhagia, pregnant women, without a prophylactic treatment by factor XIII concentrates, have a risk of miscarriage in 68%, a premature delivery in 28% and post-partum hemorrhage in 25% of cases.

Keywords: Factor XIII ; Deficiency ; Women ; Pregnancy.

ملخص

يعتبر العجز الخلقي للعامل الثالث عشر من تجلط الدم هو اضطراب نزيفي وراثي مع تنقل متنحية وراثية. يعبر عنها في حالة متماثلة اللواقح أو مزدوجة متموجة من قبل عامل XIII البلازما مستوى > 1% و المسؤولية عن متلازمة النزفية. يعتبر النزيف حين سقوط الحبل السري، ثابتاً تقريباً و مثير جداً للتشخيص غالباً ما يكون النزيف الدماغى النخاعي، الأكثر ندرة، قاتلاً. وبالإضافة إلى غزارة الطمث، فإن النساء في سن الإنجاب، وفي غياب العلاج الوقائي بمركبات العامل الثالث عشر، غير قادرين على إكمال الحمل. هؤلاء النساء هن معرضات للإجهاض المبكر في 68% من الحالات، الولادة قبل الأوان في 28% من الحالات ونزيف ما بعد الولادة في 25% من الحالات.

الكلمات المفتاحية: العامل الثالث عشر من تجلط الدم ; العجز ; الأنثى ; الحمل.

INTRODUCTION

Le déficit congénital en facteur XIII de la coagulation a été rapporté pour la première fois en 1960 par Duckert et al. En Suisse [1]. Il s'agit d'une affection autosomique récessive rare s'exprimant à l'état homozygote ou double hétérozygote par un taux plasmatique de facteur XIII inférieur à 1UI/dL, responsable d'un syndrome hémorragique précoce dès les premiers jours de la naissance notamment une chute hémorragique du cordon ombilicale très évocatrice [2]. Les saignements intra-crâniens sont moins fréquents mais souvent fatales [2]. En plus du syndrome hémorragique, le déficit en facteur XIII est responsable chez la femme enceinte d'avortements à répétition [3].

PHYSIOPATHOLOGIE

Le facteur XIII plasmatique, appelé encore facteur de stabilisation de la fibrine, est un zymogène composé de deux polypeptides, les sous-unités A et B, associés de façon non covalente pour former un complexe tétramérique A₂B₂ [4]. Sous l'action de la thrombine, du calcium et du fibrinogène, le polypeptide B₂ est libéré faisant apparaître l'enzyme active A'₂ ou XIIIa transformant les monomères de fibrines solubles en polymères de fibrines insolubles; ce qui améliore la stabilité mécanique et biochimique du caillot [5].

Le déficit en facteur XIII empêche la polymérisation des monomères de fibrines. Le caillot devient instable et rapidement dégradé, ce qui est à l'origine d'un syndrome hémorragique [1].

En plus de son rôle dans la coagulation, le facteur XIII joue un rôle dans la cicatrisation des plaies [2] et chez la femme, un rôle dans la nidation de l'ovule fécondé [3].

EPIDEMIOLOGIE

Le déficit congénital en facteur XIII est une affection génétique très rare. C'est le plus rare des déficits en facteurs de la coagulation avec une prévalence estimée à 1 pour 2-3 millions d'habitants [6]. En Tunisie, nous n'avons pas une estimation réelle de la fréquence de cette affection mais nous citons une première série rapportée par Medhaffar et al. [7] colligeant dix cas appartenant à sept familles du sud tunisien puis une deuxième série rapportée par Maaloul et al. [8] colligeant sept cas appartenant à cinq familles du sud tunisien.

ASPECTS CLINIQUES

Syndrome hémorragique :

Le syndrome hémorragique, du déficit en facteur XIII survient souvent à l'état homozygote ou double hétérozygote avec un taux de facteur XIII < 1UI/dL, les hétérozygotes sont asymptomatiques [1]. Il est plus fréquent dans les populations ayant une forte consanguinité [9]. Les patients avec un taux de facteur XIII ≥ 30 UI/dL sont asymptomatiques, ceux avec un taux compris entre 5 et 30 UI/dL peuvent présenter une symptomatologie hémorragique mineure spontanée ou post-traumatique [10]. Toutefois, des hémorragies sévères et précoces à la chute du cordon ont également été rapportées [10].

Le syndrome hémorragique d'expression variable, est souvent d'apparition tardive par rapport à un traumatisme (6 à 48heures). Le saignement du cordon ombilical, noté dans 87 à 100% des cas, est le saignement le plus fréquent et le plus caractéristique de la maladie [6]. Les hémorragies intracrâniennes sont plus rares, rapportés dans 20% à 30% des cas, mais sont associées à une forte mortalité et morbidité [6]. D'autres manifestations hémorragiques peuvent se voir dans 30 à 90% des cas telles que les hématomes sous-cutanés, les hématomes intra-musculaires et les ménorragies chez les femmes en âge de procréation [6]. Les saignements muqueux à type d'épistaxis, gingivorragies, hématuries ou hémorragies digestives sont plus rares [6]. Des formes moins sévères ont également été décrites, révélées par des saignements post-chirurgicaux.

Trouble de la cicatrisation des plaies :

En plus des manifestations hémorragiques, le déficit congénital en facteur XIII est caractérisé par une anomalie de la cicatrisation des plaies traumatiques ou même chirurgicales donnant un aspect de cicatrice chéloïde [11].

Déficit en facteur XIII chez les femmes:

Les ménorragies constituent une des manifestations hémorragiques habituelles du déficit en facteur XIII chez les femmes et sont rapportées dans 30 à 60% des cas [6].

En plus, les femmes enceintes sont incapables de mener à terme une grossesse avec un risque d'avortement dans 66% des cas selon la méta-analyse de Sharief et al. [12], dont 25 % avaient des avortements à répétition. La majorité de ces

avortements survenaient avant 18 semaines d'aménorrhée.

Après 24 semaines d'aménorrhée, un saignement pré-partum a été rapporté dans près de 7 % des cas, même chez les femmes sous traitement prophylactique par des concentrés de facteur XIII [12]. Le risque d'accouchement prématuré par décollement placentaire est plus important de l'ordre de 28 % avec un risque accru de mortalité néonatale par prématurité [12].

L'accouchement se fait normalement par voie basse en dehors d'un saignement en pré-partum ou d'une indication autre à la césarienne [12].

L'hémorragie du post-partum (survenue dans les 24 heures de la délivrance) n'est pas négligeable et est rapportée dans 25% des grossesses dont la moitié ne recevait pas de prophylaxie [12].

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le déficit en facteur XIII devra être suspecté sur l'existence d'une symptomatologie hémorragique évocatrice, qu'il faut obligatoirement chercher à l'interrogatoire notamment dans un contexte de chirurgie, avec absence d'anomalies au bilan standard de l'hémostase [13]. Le dosage du facteur XIII peut se faire par une méthode semi-quantitative qui est le test de dissolution du caillot de fibrine dans une solution d'urée 5M ou d'acide monochloracétique à 1 %. Ça consiste à déterminer la plus grande dilution du plasma pour laquelle le caillot, obtenu par action de la thrombine et du calcium sur du fibrinogène exempt de facteur XIII, reste insoluble. Ce test n'est cependant positif que chez les sujets ayant un taux de F XIII < 1UI/dL [2]. Le diagnostic de ce déficit est confirmé par la mesure de l'activité enzymatique du Facteur XIII (méthode immunologique) [13]. Le dosage enzymatique des sous-unités A et B permettrait aussi de porter le diagnostic et de classer le type du déficit en type I (déficit isolé en sous-unité B), type II (déficit isolé en sous-unité A) ou type III (déficit combiné des deux sous-unités A et B) [14]. Tous les patients suivis à Sfax avaient un déficit isolé en sous-unité A, et ont été classés ainsi en déficit type II [7], déficit le plus fréquent selon la littérature [6].

Le diagnostic peut également être fait par biologie moléculaire. Les gènes des sous-unités A et B sont situés respectivement sur les chromosomes 6 et 1 [15]. Les premières mutations de la sous-unité A ont été rapportées par Board et Kamura en 1992 [16]. A Sfax, et pour les patients du sud tunisien, le travail de Louhichi et al. [17] a permis de mettre en

évidence deux types de mutations : mutation c.869insC et transition c.1226G>A.

TRAITEMENT

Les concentrés en facteur XIII (plasmatiques ou recombinants) constituent le traitement de choix du déficit congénital en facteur XIII [3,12]. En l'absence de ces concentrés, le traitement reposerait sur les Cryoprécipités ou le plasma frais congelé (PFC) [3]. En Tunisie et particulièrement à Sfax, le PFC est le traitement préconisé pour nos patients. Le traitement d'un épisode hémorragique nécessite un apport de 10 à 20 UI/kg de poids voir 30 à 50 UI/kg en cas d'hémorragie cérébro-méningée mettant en jeu le pronostic vital [6].

Compte tenu de la longue demi-vie du facteur XIII in vivo (5 à 10 jours) et du faible taux nécessaire (environ 2 à 15 UI/dL) pour contrôler un saignement [17], un traitement prophylactique mensuel par 10 à 40 UI/kg de poids a été recommandé chez les patients ayant des saignements à répétition ou des saignements graves [6].

Chez la femme enceinte, une prophylaxie est obligatoire pour mener à terme une grossesse et prévenir le risque d'avortement précoce, d'accouchement prématuré et des saignements durant le travail et en post-partum. Il n'y a pas de consensus clair concernant l'apport optimal en concentré de facteur XIII durant la grossesse. Le schéma le plus recommandé est le suivant : une dose de 250UI/semaine jusqu'à la 23^{ème} semaine pour éviter un avortement précoce, puis cette dose est augmentée à 500 UI/semaine. Pour le travail et l'accouchement, une méga-dose de 1000 UI est administrée pour éviter l'hémorragie du post-partum [18,19].

CONCLUSION

Le déficit congénital en facteur XIII de la coagulation est une maladie congénitale rare exposant à un risque hémorragique précoce chez le nouveau né et un risque grave et souvent mortel par hémorragie cérébro-méningée. En plus des ménorragies des filles pubères, les femmes enceintes courent un risque important d'avortements précoces, d'accouchements prématurés par décollement placentaire, et d'hémorragie du post-partum. Un traitement prophylactique par des concentrés en facteur XIII ou, à défaut, par du PFC, dont l'objectif est de maintenir un taux plasmatique en facteur XIII entre

3 et 10%, est nécessaire pour mener à terme une grossesse. Au moment de l'accouchement, de fortes doses sont nécessaires pour prévenir les hémorragies du post-partum. Cette situation alarmante impose une coopération entre les différents intervenants gynécologues, hématologues, anesthésistes et biologistes pour assurer la prise en charge de ces femmes enceintes portant un déficit congénital en facteur XIII.

RÉFÉRENCES

- [1] Duckert F, Jung E, Shmerling D. A hitherto undescribed congenital haemorrhagic diathesis probably due to fibrin stabilizing factor deficiency. *Thromb Diath Haemorrh.* 1960 ; 5: 179-186.
- [2] Denninger MH, Huisse MG. Affections hémorragiques par anomalies congénitales ou acquises de la coagulation (en dehors de l'hémophilie et de la maladie de Willebrand). *Encycl. Med. Chir. Paris, Sang.* 1985 ; 13021: C11.
- [3] Kobayashi T, Terao T, Kojima T, Takamatsu J, Kamiya T, Saito H. Congenital factor XIII deficiency with treatment of factor XIII concentrate and normal vaginal delivery. *Gynecol Obstet Invest.* 1990 ; 29: 235-238.
- [4] Katona E, Haramura G, Karpati I, Fachel J, Muszbek L. A simple, quick one-step ELISA assay for the determination of complex plasma factor XIII. *Thromb Haemost.* 2000 ; 83: 268-273.
- [5] Penzes K, Vezina C, Bereczky Z, et al. Alloantibody developed in a factor XIII A subunit deficient patient during substitution therapy; characterization of the antibody. *Haemophilia.* 2016 ; 22: 268-275.
- [6] Anwar R, Miloszewski KJ. Factor XIII deficiency. *Br J Haematol.* 1999 ; 107: 468-484.
- [7] Medhaffar M, Elloumi M, Guermazi S, Kalle C, Mseddi S, Bellaaj H, et al. Congenital factor XIII deficiency in the south of Tunisia. *Pathol Biol.* 2006 ; 54: 349-352.
- [8] Maaloul. I, Medhaffer. M, Louhichi. N, Krichen I, Alibi S, Kmiha S, et al. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017 ; 28: 485-9.
- [9] Naderi M, Alizadeh S, Kazemi A, Tabibian S, Zaker F, Bamedi T et al. Central nervous system bleeding in pediatric patients with factor XIII deficiency: a study on 23 new cases. *Hematology.* 2015 ; 20: 112-118.
- [10] Menegatti M, Palla, R, Boscarino M, Bucciarelli P, Muszbek L, Katona E, et al. Minimal factor XIII activity level to prevent major spontaneous bleeds. *J Thromb Haemost.* 2017 ; 15: 1728-1736.
- [11] Dupoirieux J, Fitoussi PS, Renard X. Le déficit congénital en facteur stabilisant de la fibrine (Facteur XIII). *Press Med.* 1976 ; 5: 2941-2943.
- [12] Sharief L.A.T, Kadir RA. Congenital factor XIII deficiency in women : a systemic review of littérature. *Haemophilia.* 2013 ; 19: 349-357.
- [13] Bader-Meunier B, Dreyfus M. Exploration des troubles de l'hémostase de l'enfant (en dehors de la période néonatale). *Arch Pediatr.* 1999 ; 6: 1086-1091.
- [14] Izumi T, Hashiguchi T, Castamant G, Tosetto A, Rodeghiero F, Girolami A. Type I factor XIII deficiency is caused by a genetic defect of its b subunit : insertion of triplet AAC in Exon III leads to premature termination in the second Sushi domain. *Blood.* 1996 ; 87: 2769-2774.
- [15] Ichinose A, Souri M, Izumi T, Takahashi N. Molecular and genetic mechanisms of factor XIII A subunit deficiency. *Semin Thromb Haemost.* 2000 ; 26: 5-10.
- [16] Board P, Cogan M, Miloszewski K. identification of a point mutation in factor XIII A subunit deficiency. *Blood.* 2000 ; 80: 937-941.
- [17] Louhichi N, Medhaffar M, Hadjsalem I, Kkaouer-Rebai E, Fendri-Kriaa N, Kanoun H, et al. Congenital factor XIII deficiency caused by two mutations in eight Tunisian families: molecular confirmation of a founder effect. *Ann Hematol.* 2010 ; 89: 499-504.
- [18] Asahina T, Kobayashi T, Takeuchi K, Kanayama N. Congenital blood coagulation factor XIII deficiency and successful deliveries : a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2007 ; 62: 255-260.
- [19] Peyvandi F, Bidlingmaier C, Gargiola I. Management of pregnancy and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Semin Fetal neonatal Med.* 2011 ; 16: 311-317.

LES TUMEURS DU PLEXUS CHOROÏDE

TUMORS OF CHOROID PLEXUS

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

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

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

3 :Laboratoire d'Anatomo-pathologie. CHU Habib Bourguiba, Sfax-Tunisie

4 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

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

Résumé

Les tumeurs du plexus choroïdes sont des tumeurs papillaires intra-ventriculaires rares. Ces tumeurs touchent essentiellement l'enfant mais ont été rapportées chez l'adulte. Sur le plan anatomopathologique, trois types histologiques ont été décrits : le papillome, le papillome atypique et le carcinome. Nous rapportons 5 cas pédiatriques et un cas adulte de tumeurs du plexus choroïdes.

Mots clés : Tumeur intra ventriculaire ; Plexus choroïde ; Papillome ; Carcinome

Abstract

Choroid plexus's tumors are rare intraventricular papillary tumors. These tumors are extremely rare for adults and affect mainly children. Histologically, there are three histological types: papilloma, atypical papilloma and carcinoma. We report one adult and five pediatric cases of tumors of choroid plexus.

Key Words: Intraventricular tumor ; Chroid plexus ; Papilloma ; Carcinoma

ملخص

تتنمي أورام الضفيرة المشيمية الى فصيلة الأورام الحليمية. وهي أورام نادرة تتكون داخل البطينات الدماغية. هذه الأورام نادرة للغاية لدى البالغين وتتكون بشكل رئيسي لدى الأطفال. من الناحية النسيجية، هناك ثلاثة أنواع نسيجية: الأورام الحليمية، الأورام الحليمية الشاذة والأورام السرطانية. نقدم في هذا المقال 6 حالات من أورام الضفيرة المشيمية (واحدة لدى شخص بالغ و5 حالات لدى أطفال)

الكلمات المفتاح: ورم بطيني؛ الضفيرة المشيمية؛ الورم الحليمي؛ الورم السرطاني

INTRODUCTION

Les tumeurs des plexus choroïdes sont des tumeurs papillaires intra-ventriculaires développées aux dépens des plexus choroïdes (1). Elles représentent de 0.3 à 0.6 % des tumeurs cérébrales. Ces tumeurs touchent plus fréquemment l'enfant que l'adulte (2). Nous rapportons 6 cas de tumeurs des plexus choroïdes.

RESULTATS

Il s'agit de 5 cas pédiatriques dont l'âge moyen était de 32.2 mois et un cas adulte de 28 ans. Le sex-ratio était de 1/3. Le motif d'hospitalisation était une macrocrânie dans 2 cas, un syndrome d'hypertension intracrânienne associé à un syndrome cérébelleux dans 2 cas, un syndrome cérébelleux isolé dans un cas et un syndrome d'hypertension intracrânienne isolé dans un cas.

Il s'agissait d'une tumeur des ventricules latéraux dans 4 cas, du 3^{ème} ventricule dans un cas et de l'angle ponto cérébelleux dans un cas (le cas adulte).

Tous les patients ont été opérés. L'exérèse était jugée complète dans la moitié des cas. Une hydrocéphalie était associée dans tous les cas. Une dérivation ventriculo-péritonéale n'a été nécessaire que dans deux cas. Le diagnostic histologique était celui d'un papillome dans 3 cas et d'un carcinome dans les 3 autres cas. La figure 1 montre l'aspect TDM d'un papillome du plexus choroïde (Fig 1). La figure 2 montre l'aspect TDM (a et b) et IRM (c et d) d'un carcinome du plexus choroïde.

L'évolution était bonne pour les trois cas de papillome avec une mise en place d'une dérivation ventriculo-péritonéale dans seulement deux cas. Aucun traitement adjuvant n'était indiqué. Aucune récurrence n'a été constatée pour un recul moyen de 3 ans. Pour les carcinomes, deux patients étaient décédés en postopératoire (un à 24 heures et un à un mois de la chirurgie). Le troisième a reçu une radiothérapie mais est décédé à 6 mois postopératoire.

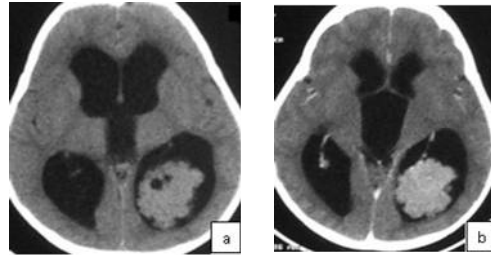


Fig 1 : TDM cérébrale : Aspect d'un papillome du plexus choroïde : Processus expansif intra ventriculaire centré sur le plexus choroïde gauche sans signes d'extension ni aux parois ventriculaire ni au parenchyme adjacent avec une hydrocéphalie associée. Ce processus est de contours polylobés se rehaussant de façon homogène après injection de contraste (b).

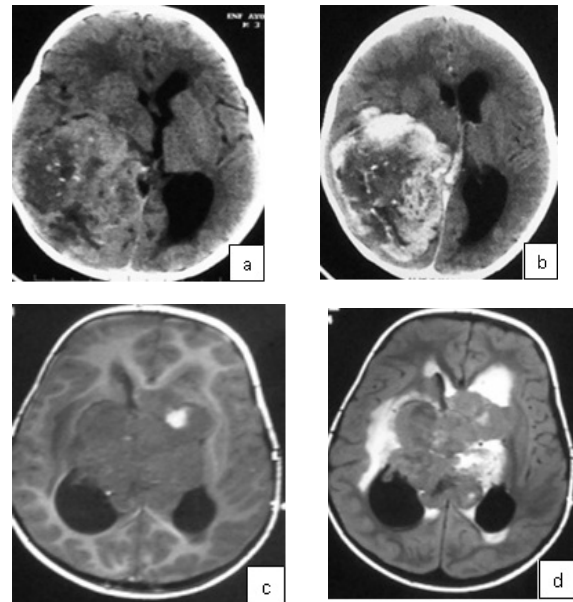


Fig 2 : Carcinome du plexus choroïde (a, b) Aspect TDM d'un carcinome du plexus choroïde droit : Volumineux processus expansif intra ventriculaire droit de densité spontanée (a) et rehaussement (b) hétérogène avec signes d'agressivité locale (envahissement de la paroi ventriculaire et extension au parenchyme adjacent). Effet de masses significatif sur les structures médianes. Dilatation du système ventriculaire associée. (c, d) Aspect IRM d'un carcinome du plexus choroïde centré sur le 3^{ème} ventricule : Aspect irrégulier des contours avec stigmates hémorragiques en hypersignal T1 intra tumoral (a) et large plage d'œdème péri tumoral en hypersignal Flair (b).

DISCUSSION

Les tumeurs des plexus choroïdes représentent environ 0,3 à 0,6 % des tumeurs cérébrales. Leur incidence moyenne est de l'ordre de 0,003 pour 100000 habitants par an. Elles sont plus fréquentes chez l'enfant où elles représentent 2 à 4 % des tumeurs cérébrales des enfants âgés de moins de 15 ans et 10 à 20 % des tumeurs cérébrales des enfants âgés de moins de 1 an. [1]. Les papillomes sont cinq fois plus fréquents que les carcinomes. 80 % des carcinomes surviennent chez l'enfant et représentent 20 à 40 % des tumeurs des plexus choroïdes de l'enfant [2]. Environ 80 % des tumeurs des ventricules latéraux surviennent avant l'âge de 20 ans, tandis que les tumeurs du quatrième ventricule se voient à tout âge. L'âge médian de survenue est de 1,5 an pour les tumeurs des ventricules latéraux et du troisième ventricule, de 22,5 ans pour les tumeurs du quatrième ventricule et de 35,5 ans pour les tumeurs de l'angle ponto cérébelleux. Le sex-ratio est de 1,2 [2].

Les tumeurs des plexus choroïdes entraînent un blocage de l'écoulement du liquide céphalo-rachidien. Elles se manifestent donc par des tableaux d'hypertension intracrânienne, d'hydrocéphalie ou d'augmentation du périmètre crânien chez le jeune enfant [2]. A la TDM, les papillomes apparaissent comme des masses intra-ventriculaires, le plus souvent bien limitées iso- ou hyperdenses. A l'IRM, ces tumeurs sont isointenses en T1, hyperintenses en T2, prenant le contraste de façon homogène. Les carcinomes qui sont volontiers plus volumineux, plus hétérogènes que les papillomes, entraînent souvent un œdème du parenchyme cérébral adjacent et peuvent se présenter d'emblée avec des métastases intra-ventriculaires ou leptoméningées [3]. La séquence flair permet de mettre en évidence l'œdème péri tumoral qui prédomine plutôt dans les carcinomes des plexus choroïdes que dans les papillomes. L'imagerie multimodale permet d'approcher la nature hyper cellulaire de la tumeur attestée par un hypersignal sur la séquence de diffusion avec un coefficient de diffusion apparent (ADC) bas en rapport avec une restriction de la diffusion. La spectroscopie pourrait permettre de différencier ces tumeurs en montrant un pic de myoinositol dans les papillomes et une élévation de la choline dans les carcinomes [4]. Le diagnostic de certitude est histologique. Les papillomes se présentent comme des tumeurs papillaires avec une activité mitotique très basse dont les cellules ressemblent à celles des plexus choroïdes normaux [1]. Les

carcinomes sont des tumeurs franchement malignes avec une activité mitotique et une densité cellulaire importantes, des atypies cyto-nucléaires, une moins bonne différenciation et des zones de nécrose. Chez l'enfant, le diagnostic différentiel inclut les épépendymomes, les gliomes du tronc exophytiques, les kystes dermoïdes et les tumeurs térétoïdes/rhabdoïdes atypiques. Chez l'adulte, le diagnostic différentiel se fait avec les épépendymomes et les métastases des carcinomes (notamment des cancers du rein) dans les plexus choroïdes [5].

Le traitement des papillomes est chirurgical. L'exérèse peut être le plus souvent complète et permettre la guérison. Dans les séries de papillomes, la survie à 5 ans avoisine les 100 % [6]. En cas de papillomes atypiques, le risque de récurrence à 5 ans après une exérèse macroscopiquement complète est 5 fois plus élevé qu'en cas de papillomes typiques [7].

Les carcinomes sont des tumeurs malignes et la survie à 5 ans est de l'ordre de 25 à 40 % (3, 8). Dans deux tiers des cas, il existe une dissémination leptoméningée. Les facteurs pronostiques principaux sont la qualité de l'exérèse et l'absence de métastase. La chirurgie est le traitement de référence. Elle permet, si elle est macroscopiquement complète, d'espérer une guérison, mais une exérèse large n'est possible que chez 40 à 50 % des patients [3]. En cas de résection incomplète, le pronostic est mauvais. Il n'existe pas de standard concernant le traitement adjuvant. Chez l'adulte, une radiothérapie postopératoire adjuvante est recommandée quel que soit le type de résection [2]. Chez les jeunes enfants, la radiothérapie n'est pas possible. Chez ces patients, quand la résection est incomplète, une approche possible est la réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante visant à faciliter ensuite une réintervention chirurgicale car ces tumeurs peuvent être parfois chimio-sensibles. La réalisation d'une 2^{ème} résection chirurgicale est associée à un meilleur pronostic [9]. Le rôle de la chimiothérapie adjuvante est débattu [3].

CONCLUSION

Les tumeurs des plexus choroïdes sont des tumeurs intra-ventriculaires rares révélées, plus fréquentes chez le jeune enfant. Sur le plan anatomopathologique, on distingue les papillomes, les papillomes atypiques et les carcinomes. Les papillomes des plexus choroïdes sont des tumeurs bénignes qui sont le plus souvent guéries par la chirurgie. Les papillomes atypiques correspondent

à une nouvelle entité associée à un risque de récurrence plus important. Les carcinomes des plexus choroïdes sont des tumeurs malignes de très mauvais pronostic en cas de résection incomplète ou de métastases.

REFERENCES

- [1] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*. 2007 Jul 6; 114(2): 97-109
- [2] Wolff JE, Sajedi M, Brant R, Coppes MJ, Egeler RM. Choroid plexus tumours. *Br J Cancer*. 2002 Nov 4;87(10):1086-1091.
- [3] Gopal P, Parker JR, Debski R, Parker JC Jr. Choroid plexus carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2008 Aug;132(8):1350-1354.
- [4] Krieger MD, Panigrahy A, McComb JG, Nelson MD, Liu X, Gonzalez-Gomez I, et al. Differentiation of choroid plexus tumors by advanced magnetic resonance spectroscopy. *Neurosurg Focus*. 2005 Jun 15;18(6A):E4.
- [5] Lauretti L, Fernandez E, Pallini R, Massimi L, Albanese A, Denaro L, Maira G. Long survival in an untreated solitary choroid plexus metastasis from renal cell carcinoma: case report and review of the literature. *J Neurooncol*. 2005 Jan;71(2):157-160.
- [6] Krishnan, S., Brown, P.D., Scheithauer, B.W. et al. Choroid plexus papillomas: a single institutional experience. *J Neurooncol* (2004) 68: 49–55
- [7] Jeibmann A, Hasselblatt M, Gerss J, Wrede B, Egensperger R, Beschoner R, et al. Prognostic implications of atypical histologic features in choroid plexus papilloma. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006 Nov;65(11):1069-1073.
- [8] Berger C, Thiesse P, Lellouch-Tubiana A, Kalifa C, Pierre-Kahn A, Bouffet E. Choroid plexus carcinomas in childhood: clinical features and prognostic factors. *Neurosurgery*. 1998 Mar;42(3):470-475.
- [9] Wrede B, Liu P, Ater J, Wolff JE. Second surgery and the prognosis of choroid plexus carcinoma—results of a meta-analysis of individual cases. *Anticancer Res*. 2005 Nov-Dec;25(6C):4429-4433.

INTERET DE LA TRYPSINE DANS LA RECHERCHE D'AGGLUTININES IRREGULIERES

THE INTEREST OF THE TRYPSINE IN THE SEARCH FOR IRREGULAR AGGLUTININS

T. REKIK^{1,2,*}, I. BEN AMOR^{1,2}, H. MENIF^{1,2} ET J.GARGOURI^{1,2}

1 : Centre Régional de Transfusion Sanguine de Sfax , Université de Sfax - Tunisie

2: Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

*e-mail de l'auteur correspondant : taicir.loukil@gmail.com

Résumé

La recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) est un examen clé de l'immunohématologie permettant de dépister et identifier les anticorps (Ac) dirigés contre les antigènes (Ag) des groupes sanguins érythrocytaires autres que ceux du système ABO. Depuis l'avènement du support réactionnel en filtration (cartes en gel), la combinaison de la technique en Coombs indirect (CI) BFI à la technique enzymatique est, désormais, réservée aux rares cas de difficulté d'identification d'Ac. Notre étude a consisté à comparer les résultats des RAI en CI-BFI avec ceux des RAI en CI-BFI trypsiné. D'un point de vue pratique, l'association du TCI-enzymatique au TCI-BFI en support filtration trouve bien sa place en cas de mélange complexe d'Ac afin d'identifier les spécificités de ces Ac et d'adapter la thérapeutique transfusionnelle. Cette association peut également être utile pour dépister les Ac anti-Kidd, particulièrement dans un contexte d'accident hémolytique transfusionnel avec une RAI en TCI-BFI négative.

Mots clés: Trypsine; RAI; Polytransfusés ; Test indirect à l'antiglobuline.

Abstract

Erythrocyte antibody screening is an essential biological analysis to detect and identify antibodies (Ab) against red cells antigens (Ag) other than those of the ABO system. The combination of indirect antiglobulin test-low ionic strength solution (IC/LISS) with the enzymatic technique is reserved for difficulties of Ab identification. Our study compared the results of IC/LISS with the enzymatic technique for 31 multi-transfused patients. In practice, the association of IC/LISS with the enzymatic technique finds is indicated in case of complex mixture of Ab in order to identify the specificities of those Ab and to adapt the transfusion. This association can also be useful to detect anti-Kidd, particularly in a context of a transfusional hemolytic accident with a negative erythrocyte antibody screening with IC/LISS.

Key words: Trypsine; RAI; Multi-transfused patients; Indirect antiglobulin test.

ملخص

البحث عن الاجسام المضادة غير النظامي هو تحليل بيولوجي اساسي لكشف الاجسام المضادة ضد المستضدات بالدم بخلاف نظام أ،ب،أو. استعمال تقنية الانزيمية (تربسين) مخصص لبعض حالات صعوبة تحديد الاجسام المضادة. في هذا الإطار قمنا في هذه الدراسة بمقارنة نتائج البحث عن الاجسام المضادة غير النظامي بتقنية الكومبس غير المباشر في محلول منخفض القوة الايونية بدون وباستعمال التربسين عند 31 مريض تلقوا عدة عمليات نقل الدم. من وجهة النظر العملية، جمع تقنية الانزيمية بتقنية الكومبس غير المباشر في محلول منخفض القوة الايوني يرى افادته جيدا في حالة اختلاط الاجسام المضادة لتحديد خصائص تلك المضادات وتكييف نقل الدم. وهذا الارتباط يمكن ان تكون مفيدة ايضا للكشف عن المضاد Kidd، ولا سيما في سياق حادث انحلالى مع عدم وجود للاجسام المضادة غير النظامية بتقنية الكومبس غير المباشر في محلول منخفض القوة الايوني.

الكلمات المفاتيح : التربيسين ; البحث عن الاجسام المضادة غير النظامي; مرضى تلقوا عمليات نقل الدم; الكومبس غير المباشر.

INTRODUCTION

Le risque immuno-hémolytique des transfusions sanguines, présent pour toute transfusion, est particulièrement élevé en hématologie de par les nombreuses pathologies nécessitant un support transfusionnel et, pour certaines, du caractère répété des transfusions. Ces caractéristiques exposent à la survenue d'une allo-immunisation plus fréquente et parfois plus complexe que dans d'autres domaines de la médecine. C'est ainsi que la recherche des anticorps irréguliers anti-érythrocytaires (RAI) occupe une place de choix dans la panoplie des analyses immunohématologiques visant à assurer la sécurité transfusionnelle [1]. Elle permet de dépister et d'identifier les anticorps (Ac) dirigés contre les antigènes (Ag) des groupes sanguins érythrocytaires autres que ceux du système ABO. La mise en évidence de ces Ac, dont certains pourraient engendrer des accidents hémolytiques graves, permettra d'assurer et de maintenir la compatibilité immunologique entre le patient et les produits sanguins tout au long du processus transfusionnel.

L'avènement du support réactionnel en filtration (cartes en gel) ainsi que l'utilisation de la solution de basse force ionique (BFI) ont permis de simplifier les étapes techniques de la RAI et d'augmenter la sensibilité de la détection des Ac et, par conséquent, d'améliorer la sécurité immuno-hématologique des transfusions.

La combinaison de la technique en Coombs indirect (TCI) BFI à une technique enzymatique, autrefois recommandée pour améliorer la sécurité transfusionnelle, est désormais réservée à la résolution des difficultés d'identification d'Ac, pouvant être inhérentes à une association complexe d'Ac ou à un Ac perfide difficilement mis en évidence par les techniques standards.

Ainsi, pour mieux cerner la contribution de la technique enzymatique par la trypsine dans la détection des Ac anti-érythrocytaires, nous avons étudié la sensibilité de cette technique par comparaison au TCI-BFI.

MATERIEL ET METHODES

Notre étude a comporté deux parties. Dans un premier temps, nous avons pratiqué la RAI chez 31 patients hospitalisés et transfusés au service d'Hématologie Clinique de l'hôpital Hédi Chaker de Sfax. Les échantillons étudiés (sérum ou plasma) ont été recueillis à l'occasion d'une nouvelle demande de produits sanguins labiles

(tube destiné au cross match) et congelés à -20°C dans la sérothèque «RAI des polytransfusés». Dans un second temps, nous avons comparé les résultats des TCI-BFI et TCI-BFI trypsiné de différentes dilutions de deux sérums-tests: anti-Jka et anti-Jkb. Les dilutions ont été faites en cascade, de raison 2, dans du sérum physiologique. Les deux hématies testées étaient homozygotes, respectivement, pour les Ag Jka et Jkb.

La RAI a été effectuée au moyen d'un panel d'hématies-test de groupe sanguin O et de constitution phénotypique définie par la réglementation et permettant la détection des Ac correspondant aux Ag D, C, c, E, e, K, k, Fya, Fyb, Jka, Jkb, M, N, S, s, Lea, Leb, P, Lua, Lub [2]. La RAI a été faite en 2 étapes. Une étape de dépistage pour tous les sérums/plasmas permettant de détecter la présence ou l'absence d'Ac anti-érythrocytaires. En cas de dépistage positif, on complète par une étape d'identification de la spécificité du ou des Ac détectés et par un phénotypage érythrocytaire correspondant à (aux) l'Ac identifié(s).

La méthode réglementaire utilisée est le TCI appelé également test indirect à l'antiglobuline [2], qui repose sur la mise en évidence de la sensibilisation *in vitro* des hématies du panel grâce à l'utilisation d'une antiglobuline humaine polyspécifique (anti-IgG + anti-C3d). De plus, tous les sérums/plasmas ont été testés avec des hématies-tests traitées par la trypsine [3]. Les hématies du panel ont été mises en suspension dans une solution de basse force ionique (BFI). Le support réactionnel a été les cartes en gel LISS/Coombs (Diamed).

RESULTATS

La moyenne d'âge de nos patients a été de 48,7 ans avec des extrêmes de 3 ans et 87 ans. Le sex-ratio a été de 1,38. La répartition des patients selon la pathologie est donnée dans la figure n°1.

La RAI en TCI-BFI a été positive chez 4 polytransfusés (3 hommes et 1 femme) avec identification d'Ac de spécificité anti-E dans 3 cas et anti-K dans 1 cas.

L'étude comparative entre la RAI en TCI-BFI, avec et sans traitement par la trypsine des 31 sérums, a donné les résultats représentés dans le tableau n°I. Après traitement par la trypsine, la RAI a été positive chez 13 patients dont ceux ayant donné des réactions positives en TCI-BFI. Le test de Coombs direct (TCD) pratiqué chez les 9 patients ayant une réaction positive uniquement en technique enzymatique a été négatif.

Les résultats du TCI-BFI avec et sans traitement enzymatique des différentes dilutions des deux sérums-tests anti-Jka et anti- Jkb avec deux hématies du panel de dépistage sont résumés dans les tableaux n° II et III.

Pour les deux sérums-tests étudiés, l'intensité des réactions a été plus élevée après traitement enzymatique de l'hématie du panel avec une dilution d'écart dans les deux cas. Pour les titres faibles (dilution 1/16 pour l'anti-Jka et 1/32 pour l'anti-Jkb), la RAI été positive uniquement en TCI-trypsiné.

DISCUSSION

Chez les patients polytransfusés, la RAI, faite au bon moment au cours du suivi de transfusions, permet de prévenir les accidents immuno-hémolytiques transfusionnels.

Dans notre étude, la détection d'Ac anti-érythrocytaires par le TCI-BFI versus TCI-BFI trypsiné s'est révélée comparable en termes de sensibilité. En fait, chez les 4 patients pour lesquels nous avons identifié des allo-Ac anti-érythrocytaires en TCI-BFI, les spécificités de ces Ac ont toutes été confirmées par le TCI-BFI trypsiné avec des intensités des réactions au moins similaires à celles du TCI-BFI.

En fait, le TCI-BFI pratiqué sur un support en filtration est une technique sensible et bien standardisée. Avant l'avènement des supports de filtration, une association minimale du TCI-BFI et d'une technique enzymatique a été fortement préconisée pour assurer le maximum de sécurité transfusionnelle [4]. Après l'introduction de ce nouveau support réactionnel, la RAI en TCI-BFI permettrait pratiquement à elle seule de détecter les Ac les plus courants et les plus significatifs en transfusion. En effet, il permet de détecter des allo-Ac de classe IgG mais aussi de classe IgM (anti-Lewis, anti-P1, anti-S). Il est même plus sensible que la technique enzymatique pour la détection des Ac des systèmes Kell, Luthéran et Kidd et permet seul d'identifier les Ac dirigés contre les Ag détruits par les enzymes protéolytiques [5].

Toutefois, il peut être utile, voire indispensable, d'utiliser, en complément du TCI-BFI, une technique enzymatique dans le cadre de difficultés d'identification d'Ac comme les associations complexes d'allo-Ac observées essentiellement chez les polytransfusés qui s'immunisent contre des Ag de plusieurs systèmes de groupe sanguins. C'est le cas des patients atteints de syndrome myélodysplasique, de drépanocytose ou de

thalassémies, pour les quels on a rapporté des taux d'allo-immunisation anti-érythrocytaire de l'ordre de 50 % [6], 4 - 47 % et 20 % respectivement [7,8]. Le traitement enzymatique des hématies-test du panel est une méthode d'agglutination artificielle qui augmente la sensibilité de détection des allo-Ac. En effet, les enzymes réduisent les charges électriques négatives à la surface des hématies, permettant ainsi une diminution de la distance intercellulaire et un rapprochement inter-globulaire, ce qui favorise l'agglutination des hématies par un Ac de type IgG. Ce traitement permet, également, en diminuant l'épaisseur de la couche protéique, une meilleure accessibilité de certains épitopes antigéniques et leur organisation à la surface de l'hématie ainsi qu'une potentialisation des interactions ioniques entre les Ag et leurs Ac [9].

Ainsi, la trypsine augmente l'expression antigénique des Ag des systèmes Rhésus, Lewis, P1 et Kidd (Jk) [5,10].

Une attention particulière est à réserver aux Ac dirigés contre les Ag du système Kidd. Ceux-ci, réputés "perfides et dangereux" peuvent être responsables d'accidents hémolytiques transfusionnels immédiats et parfois gravissimes, mais ils peuvent aussi provoquer des réactions retardées, d'autant que leurs concentration plasmatique chute rapidement, probablement en raison de leur nature IgG3 rendant souvent difficile leur mise en évidence dans les prélèvements pré-transfusionnels [11].

P. Rouger et C. Salmon ont rapporté que l'anti-Jka agglutine fortement les hématies trypsinées en TCI-BFI que celles qui ne sont pas traitées [4]. A cette époque, la RAI se faisait en tube qui est beaucoup moins sensible que le support filtration. Nous avons démontré en testant des dilutions en cascade des Ac anti-Jka et anti-Jkb avec des hématies-test du panel, une plus grande sensibilité de la technique enzymatique par rapport au TCI-BFI avec une seule dilution d'écart. Ceci est particulièrement intéressant pour les fortes dilutions (1/16 pour l'anti-Jka et 1/32 pour l'anti-Jkb) où les Ac ont été uniquement détectés par la technique enzymatique. Ainsi, ce résultat suggère la pertinence de la technique enzymatique pour la détection de ces Ac dont les taux plasmatiques chutent rapidement comme mentionné plus haut.

Aussi, cette combinaison de techniques a l'avantage de pouvoir orienter vers les spécificités d'Ac en cas de mélange complexes d'Ac en se basant, d'une part, sur les différences de réactivité entre les deux techniques et, d'autre part, sur la destruction de

certain Ag par la trypsine; il s'agit des Ag: Fya, S, s, Xga [12].

Autre intérêt de la trypsine est qu'elle détruit les antigènes cibles des Ac anciennement appelés Ac de type HTLA (high titer low avidity). Ces Ac, responsables d'une pan-agglutination des hématies du panel, en TCI, avec une grande hétérogénéité entre les réactions, n'ont que peu d'intérêt transfusionnel. Mais, il faut également mentionner que la trypsine détruit d'autres Ag responsables de pan-agglutination, comme l'Ag Gerbich et l'Ag Lub, lesquelles sont considérés comme potentiellement dangereux en transfusion [5].

Avec la technique enzymatique, il reste cependant le problème de réactions non spécifiques secondaires à la mise à nu de certains Ag cryptiques entraînant des réactions d'auto-agglutination. Ces réactions, qui compliquent parfois l'interprétation du résultat et prolongent le délai de délivrance du résultat, sont sans intérêt transfusionnel. Dans ces cas, c'est la négativité du TCD et de la RAI en TCI qui permettra d'orienter le diagnostic biologique.

CONCLUSION

D'importantes évolutions dans les techniques d'immuno-hématologie se sont produites au cours de ces dernières décennies, liées à l'introduction de nouveaux procédés de détection des Ac comme le support réactionnel en filtration. Ces évolutions ont largement modifié les pratiques dans les laboratoires d'immuno-hématologie, notamment là où on réalise le suivi des patients polytransfusés, en simplifiant les techniques et en optimisant les seuils de détection des Ac anti-érythrocytaires.

D'un point de vue pratique, l'association du TCI-enzymatique au TCI-BFI en support filtration trouve bien sa place en cas de mélange complexe d'Ac afin d'identifier les spécificités de ces Ac et d'adapter la thérapeutique transfusionnelle. Cette association peut également être utile pour dépister les Ac anti-Kidd, particulièrement dans un contexte d'accident hémolytique transfusionnel avec une RAI en TCI-BFI négative.

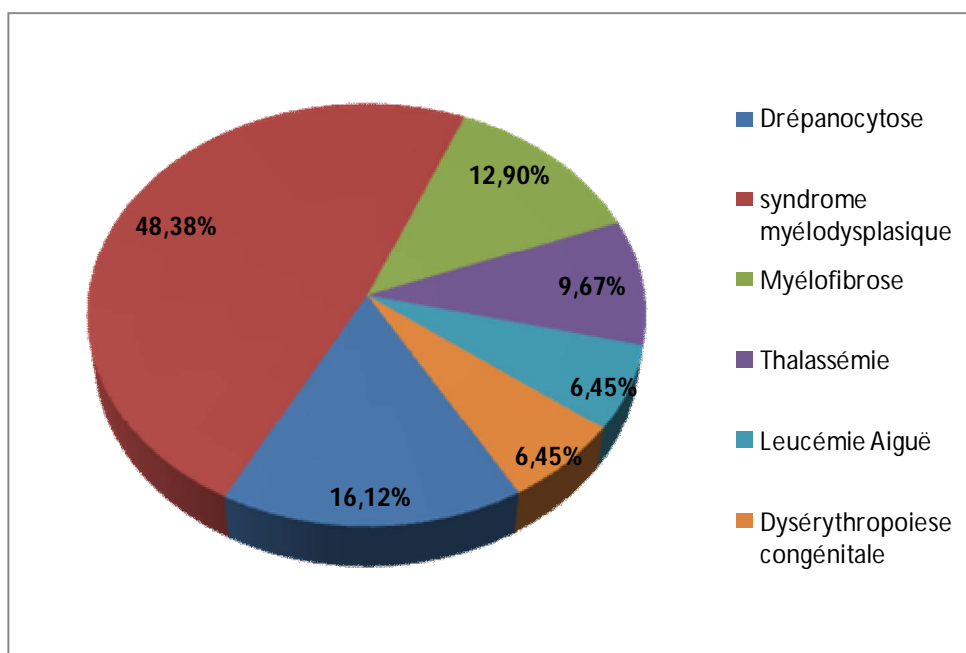


Figure n°1 : Répartition des patients selon la pathologie

Tableau n°I : Résultats de la RAI chez les polytransfusés étudiés

N° de l'échantillon	Coombs indirect BFI	Coombs indirect BFI Trypsiné
1	Négatif	Négatif
2	Négatif	Négatif
3	Négatif	Réaction non spécifique
4	Négatif	Négatif
5	Négatif	Négatif
6	Négatif	Réaction non spécifique
7	Anti-E, intensité (2+)	Anti-E, intensité (2+)
8	Négatif	Négatif
9	Négatif	Négatif
10	Négatif	Réaction non spécifique
11	Négatif	Négatif
12	Négatif	Réaction non spécifique
13	Négatif	Négatif
14	Négatif	Négatif
15	Négatif	Réaction non spécifique
16	Négatif	Négatif
17	Négatif	Négatif
18	Négatif	Négatif
19	Négatif	Négatif
20	Négatif	Négatif
21	Négatif	Négatif
22	Négatif	Réaction non spécifique
23	Anti-K, intensité (4+)	Anti-K, intensité (4+)
24	Négatif	Réaction non spécifique
25	Négatif	Réaction non spécifique
26	Anti-E, intensité (4+)	Anti-E, intensité (4+)
27	Négatif	Négatif
28	Négatif	Réaction non spécifique
29	Anti-E, intensité (2+)	Anti-E, intensité (3+)
30	Négatif	Négatif
31	Négatif	Négatif

Tableau n°II : Résultats du CI-BFI de la dilution du sérum-test anti-Jka avec et sans traitement enzymatique de l'hématie 2 (Jka +/- Jkb-) du panel

Dilution	CI-BFI	CI-BFI trypsiné
1 2	2+	2+
1 4	2+	2+
1 8	Quelques hématies	1+
1 16	Négatif	Quelques hématies
1 32	Négatif	Négatif

Tableau n°III : Résultats du CI-BFI de la dilution du sérum-test anti-Jkb avec et sans traitement enzymatique de l'hématie (Jka-/ Jkb+) du panel

Dilution	CI BFI	CI BFI trypsiné
1 2	2+	3+
1 4	1+	2+
1 8	1+	2+
1 16	Quelques hématies	1+
1 32	Négatif	Quelques hématies
1 64	Négatif	Négatif

REFERENCES

- [1]Chabrières C. Recherche des anticorps anti-érythrocytaires. Colloque du SNBH 2005. Spectra biologie n°151. Avril 2006:48.
- [2]Circulaire n° 32/15 du 11 mai 2015 relative à la sécurité transfusionnelle .Ministère de la santé publique de la république tunisienne.
- [3]Beattie K, Crawford M, Martin J, Moungey R, Nance S, McKeever Peoples B. Methods. In: Immunohematology Methods and procedures. USA : American Red Cross. 1993 : 42-43.
- [4]Rouger P, Salmon C. Recherche d'agglutinines irrégulières et tests de compatibilités In : La pratique des allo et auto-anticorps anti-erythrocytes. Paris : Masson 1981 : 55-73.
- [5]Mortelecque R, Mercadier A. Recherche d'anticorps anti érythrocytaires. In : Les analyses immunohématologiques et leurs applications cliniques. France : Eurotext John Libbey. 2011 : 67-77.
- [6] Novaretti MC, Sopelete CR, Velloso ER, Rosa MF, Dorlhiac Liacer PE, Chamone DA. Immunohematological findings in myelodysplastic syndrome. Acta Haematol. 2001; 105(1): 1-6.
- [7]Mintz PD. Alloimmunization to red blood cell antigens by transfusion. Blood. 2010 May 27; 115(21).
- [8]Ben Amor I, Louati N, Khemekhem H, Dhieb A, Rekik H, Mdhaffar M et al. Immunisation anti-érythrocytaire dans les hémoglobinopathies : à propos de 84 cas. Transfus clin biol .2012 ;19: 345-352.
- [9]Rouger P, Salmon C. La pratique de l'agglutination des érythrocytes et du test de Coombs. France. Edition Masson. 1981 :22-53.
- [10]Rouger P, Hertel F, Andreu G, Carton J, Salmon C. Etude critique du test de Coombs à basse force ionique sa place dans la sécurité immunologique des transfusions. Revue Française de Transfusion et Immuno-Hématologie ; Tome XXIII n°1.1980.
- [11]Janot C, Mannessier L. Immunohématologie et groupes sanguins. Aspects théoriques et applications cliniques transfusionnelles. Bioforma 2002; 26:81-83
- [12]Clavier B, Hadeff R, Ait Mansour C, Janus G, Joussemet M. A propos d'un cas d'allo-immunisation anti-Jk1 non dépisté sur plasma. Transfus clin biol 13(2006); 266-268.

DEPRESSION CHEZ LE SUJET AGE HOSPITALISE EN PSYCHIATRIE

DEPRESSION IN THE ELDERLY HOSPITALIZED IN PSYCHIATRY

N. HALOUANI^{1,2}, S. ELLOUZE^{1,2,*}, I. LAJMI^{1,2}, J. ALOULOU^{1,2} ET O. AMAMI^{1,2}

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

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

* e-mail de correspondance : saharellouze@gmail.com

Résumé

La dépression gériatrique est un problème majeur de santé publique. L'objectif de notre étude était de dresser le profil sociodémographique et clinique des sujets âgés déprimés hospitalisés en psychiatrie et de déterminer les spécificités de la dépression du sujet âgé.

Notre, étude de nature descriptive, a porté sur 30 sujets âgés hospitalisés au service de psychiatrie B au CHU Hédi Chaker de Sfax pour un épisode dépressif majeur selon les critères du DSM IV TR.

La personne âgée hospitalisée pour une dépression était souvent de sexe féminin, de bas à moyen niveau socio-économique, vivant en isolement et ayant une maladie somatique. Les plaintes somatiques ont motivé l'hospitalisation de 13,4% des patients. Les troubles cognitifs ont été notés chez 40% de la population d'étude et les idées suicidaires retrouvées chez 20% des cas.

Le dépistage et le traitement de la dépression gériatrique, principal facteur de risque de suicide dans cette population, devraient être parmi les priorités de santé publique.

Mots clés : Dépression ; Hospitalisation ; Sujet âgé.

Abstract

Geriatric depression is a major public health problem. This study aims to establish the socio-demographic and clinical profile of depressed elderly patients hospitalized in psychiatry and to determine the specificities of depression in the elderly.

Our descriptive study involved 30 elderly subjects who were hospitalized in the psychiatric department B at the Hédi Chaker Hospital in Sfax for a major depressive episode according to DSM IV TR criteria.

The elderly hospitalized for depression were often females, from low to medium socio-economic level, living in isolation and with somatic illness. The somatic complaints motivated the hospitalization of 13.4% of patients. Cognitive disorders were noted in 40% of them and suicidal thoughts in 20% of cases.

Screening and treatment of geriatric depression, the major risk factor for suicide in this population, should be public health priorities.

Key words: Depression; Elderly; Hospitalized.

ملخص

يمثل الاكتئاب في مرحلة الشيخوخة مشكلة رئيسية في مجال الصحة العمومية. كان الهدف من دراستنا هو إعداد الشكل الاجتماعي الديموغرافي و السريري للمرضى المسنين الذين أصيبوا بالاكتئاب و الذين وقع إيواؤهم بقسم الطب النفسي مع تحديد خصوصيات الاكتئاب لدى كبار السن.

ركزت دراستنا الوصفية على 30 مريضاً مسناً في المستشفى أقاموا بقسم الطب النفسي ب بالمستشفى الجامعي الهادي شاكر بصفاقس نظراً لحصول لحادث اكتئابي كبير وفقاً لمعايير DSM IV TR.

وكثيراً ما كان الشخص المسن الذي وقع علاجه في المستشفى بسبب الاكتئاب، من المستوى الاجتماعي و الاقتصادي المنخفض إلى المتوسط، يعيش في عزلة و يعاني من مرض جسدي. دفعت الشكاوى الجسدية إلى 13.4 ٪ من المرضى للإقامة بالمستشفى. لوحظ ضعف في الإدراك في 40 ٪ من الأشخاص في هذه الدراسة و وجد التفكير في الانتحار في 20 ٪ من الحالات. يجب أن يكون تقصي وعلاج الاكتئاب في فترة الشيخوخة و هو أهم عامل خطر رئيسي للانتحار في هذا المجتمع، من بين أولويات الصحة العمومية.

الكلمات المفتاحية: الاكتئاب ; الإيواء بالمستشفى ; الشخص المسن .

INTRODUCTION

En Tunisie, le vieillissement de la population est plus accéléré que celui des pays européens. La part des personnes âgées de 60 ans et plus représentait respectivement 4,1%, 7,6% et 9,8% en 1956, 1992 et 2009. En 2029, 17,7% des tunisiens seraient âgés d'au moins 60 ans et en 2039, une personne sur cinq environ serait âgée de plus de 60 ans [1]. Cependant, si le vieillissement est un processus naturel et inéluctable qui conduit les organismes vivants à se modifier au cours du temps après la phase de maturité, son déroulement est très variable d'un individu à l'autre, si bien que la population âgée est très hétérogène. Cette hétérogénéité serait, en partie, liée à la très grande fréquence et diversité des maladies chroniques dans cette population.

Parmi l'ensemble des troubles psychiatriques retrouvés chez le sujet âgé, la dépression représente un problème majeur de santé publique, de par sa prévalence élevée, ses conséquences délétères en termes de morbi-mortalité, notamment par suicide, et son impact sur la qualité de vie et l'autonomie fonctionnelle. Pourtant, malgré sa fréquence, on constate encore aujourd'hui un filtre majeur d'accès à des soins spécialisés. Les raisons en sont multiples, que ce soit le manque de repérage précoce, la sous-estimation des affects dépressifs par l'entourage et le patient lui-même, mais également du fait des spécificités cliniques de la symptomatologie dépressive du sujet âgé.

Les objectifs de notre étude étaient de dresser le profil socio démographique et clinique des sujets âgés hospitalisés en psychiatrie pour un épisode dépressif majeur et de déterminer les caractéristiques sémiologiques et thérapeutiques de la dépression du sujet âgé.

POPULATION ET METHODES

1. Lieu, type et population de l'étude

Cette étude, de nature descriptive, a porté sur 30 sujets âgés ayant été hospitalisés au service de psychiatrie B au CHU Hédi Chaker de Sfax durant la période allant de 2000 à 2015, et dont le diagnostic retenu était celui d'un épisode dépressif majeur selon les critères du DSM IV TR.

La définition de la personne âgée est différente selon les sources. Pour les organisations sanitaires et sociales mondiales on ne parle de personne âgée à partir de 75 ans alors que l'âge moyen en institution gériatrique est de 85 ans.

Dans notre étude, nous avons choisi d'adopter la définition proposée par l'OMS, selon laquelle une

personne est considérée comme âgée à partir de 65 ans. Ainsi un gérontin est une personne âgée de 65 à 74 ans, un vieillard est âgé de 75 à 90 ans, et au-delà de 90 ans il s'agit d'un grand vieillard [2].

2. Le recueil des données

Le matériel d'étude était les dossiers d'hospitalisation. Nous avons recueilli sur une fiche préétablie les informations se rapportant aux caractéristiques socio démographiques et environnementales (âge, sexe, origine géographique, niveau d'instruction, niveau socio-économique et caractéristiques de l'environnement familial), aux antécédents somatiques et psychiatriques, ainsi qu'aux caractéristiques cliniques, évolutives et thérapeutiques de l'épisode dépressif.

3. Étude statistique

L'analyse et la saisie des données ont été effectuées en utilisant le logiciel SPSS 20.0. Pour l'étude descriptive, les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et les variables quantitatives en moyennes avec leurs écarts types. Pour l'étude de la relation entre les variables qualitatives, nous avons utilisé le test de Chi deux (χ^2) de Pearson, ou le test exact de Fischer lorsqu'un ou plusieurs des effectifs théoriques du tableau de contingence sont inférieurs à cinq. Le seuil de significativité retenu a été fixé à 5%.

RESULTATS

1. Caractéristiques sociodémographiques et environnementales de la population étudiée

L'âge moyen des patients a été de 69 ans 08 mois (min=65, max=81). Une prédominance féminine a été notée avec un sexe ratio de 0,66. Les autres données sociodémographiques des patients ont été résumées dans le tableau I.

Une sorte d'accompagnement familial a été retrouvée chez un tiers des patients. La notion d'isolement a été notée chez 13,3% d'entre eux.

2. Comorbidités somatiques

Plus de la moitié des patients (53,3%) étaient suivis pour une maladie somatique chronique. le déficit sensoriel était la pathologie la plus fréquemment retrouvée (23,3%). Les autres comorbidités somatiques ont été détaillées dans le tableau II.

3. Comorbidités psychiatriques

Un trouble de la personnalité comorbide à la dépression a été noté chez 16,6% des sujets âgés de notre série. Le trouble de la personnalité de type paranoïaque a été le plus représenté dans notre échantillon (6,7%), suivi par les troubles de la personnalité de type hystérique, antisociale et schizoïde chez 3,3% des patients, chacun.

4. Caractéristiques cliniques et thérapeutiques de l'épisode dépressif

La tristesse de l'humeur a été le motif d'hospitalisation le plus fréquent dans notre étude (43,3%). Les autres facteurs ayant motivé l'hospitalisation ont été résumés dans le tableau III.

L'analyse sémiologique des épisodes dépressifs a montré la présence d'un déficit cognitif dans 40% des cas, d'une anhédonie dans 23,3% des cas, d'un ralentissement psychomoteur et d'idéations suicidaires dans 20% des cas chacun, d'une symptomatologie anxieuse chez 16,6% des patients et d'idées délirantes chez 13,3% d'entre eux.

Parmi les patients hospitalisés, 93,3% ont reçu un traitement antidépresseur. Les molécules et les doses prescrites ont été détaillées dans le tableau IV. Un traitement anxiolytique type benzodiazépine a été prescrit pour 56,7% des patients, un traitement neuroleptique pour 40% d'entre eux et un traitement normothymique dans 20% des cas. Un seul patient recevait un traitement anticholinestérasique. Les sujets âgés déprimés ont été hospitalisés pendant 26 jours en moyenne (min=01 jour, max= 50 jours).

Tableau I : Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée

		Effectif	Pourcentage %
Statut matrimonial	Marié	24	80
	Divorcé	1	3,3
	Veuf	5	16,7
Niveau socio-économique	Bas	14	46,7
	Moyen	15	50
	Elevé	1	3,3
Niveau scolaire	Illettré	14	46,7
	Primaire	10	33,3
	Secondaire	6	20
	Supérieur	0	0
Activité professionnelle	Oui	12	40
	Non	18	60

Tableau II : Antécédents somatiques des patients

Nature de la maladie	Effectif	Pourcentage %
Infarctus du myocarde	2	6,7
Accident vasculaire cérébral	4	13,3
Syndrome d'apnée de sommeil	1	3,3
Hypertrophie bénigne de la prostate	2	6,7
Déficit sensoriel	7	23,3

Tableau III : Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation

Motif d'hospitalisation	Effectif	Pourcentage %
Tristesse de l'humeur	13	43,3
Troubles du sommeil	2	6,7
Tentatives de suicide	1	3,3
Instabilité psychomotrice	9	30
Idées délirantes	1	3,3
Plaintes somatiques	4	13,4

Tableau IV : Répartition des patients selon les antidépresseurs prescrits

Antidépresseur prescrit	Nombre de patients	Pourcentage %	Dose minimale prescrite (mg/j)	Dose maximale prescrite (mg/j)
Fluoxétine	15	50	20	20
Sertraline	5	16,7	25	50
Escitalopram	1	3,3	10	10
Venlafaxine	1	3,3	75	75
Clomipramine	5	16,7	75	150
Amitriptiline	1	3,3	50	50

DISCUSSION

1. Caractéristiques démographiques et sociales de l'échantillon

Dans notre étude, la personne âgée déprimée était le plus souvent de sexe féminin, ayant un niveau socioéconomique bas à moyen et vivant en isolement familial. Les caractéristiques socio démographiques associées à la survenue d'une dépression du sujet âgé sont ainsi comparables à celles décrites chez l'adulte jeune [3].

La prédominance féminine de la dépression chez les personnes âgées a été retrouvée dans d'autres études avec un sexe ratio (homme/femme) allant jusqu'à 0,5 [4,5]. Outre le sexe féminin, un bas niveau socio-économique, ainsi qu'un faible niveau d'instruction ont également été identifiés dans la littérature comme facteurs de risque de dépression chez les sujets âgés [2,4].

En ce qui concerne les facteurs de risque sociaux et environnementaux, et conformément à nos résultats, il s'avère que l'isolement familial et le faible support social occupent une place importante dans la vulnérabilité dépressive du sujet âgé [6]. En effet, les changements de mode de vie, les séparations et particulièrement le départ des enfants, les deuils, le confinement à domicile, la perte des liens sociaux et familiaux, la perte des rôles sociaux ou au contraire un rôle nouveau comme celui qui consiste à prendre en charge son conjoint dépendant, sont autant de facteurs qui fragilisent les personnes âgées, favorisant ainsi la survenue d'épisodes dépressifs [7-9].

2. Comorbidités somatiques

Les pathologies somatiques, retrouvées chez 53,3% de nos patients semblent avoir un impact important dans la survenue d'une dépression gériatrique [6]. Les affections sensorielles et les pathologies vasculaires cérébrales, comorbidités les plus représentées dans notre série, constitueraient selon certains auteurs [10,11] des facteurs prédisposant à la dépression. Ces résultats pourraient être expliqués par la perte d'autonomie et la dépendance physique fréquemment associées à ces affections. S'ajoute à cela l'effet dépressogène de certains médicaments, fréquemment prescrits dans cette tranche d'âge [12,13].

3. Caractéristiques cliniques de la dépression chez le sujet âgé hospitalisé en psychiatrie

Dans notre série, l'hospitalisation des sujets âgés déprimés a été motivée par une tristesse de l'humeur dans 43,3% des cas. Certains auteurs [14] ont toutefois rapporté que les affects dépressifs et le sentiment de tristesse sont rarement verbalisés spontanément chez la personne âgée ce qui doit amener le praticien à les rechercher.

Concernant les plaintes somatiques, elles ont motivé l'hospitalisation de 13,4% de nos patients. Cette constatation souligne l'hétérogénéité des tableaux dépressifs chez la personne âgée et la surreprésentation de certaines manifestations cliniques, ce qui pourrait modifier l'expression symptomatique de la dépression. Certains auteurs [9] ont ainsi rapporté qu'un syndrome douloureux inexplicable pourrait constituer un symptôme parfois isolé de la dépression. On parle ainsi de dépression masquée.

Outre les plaintes et les manifestations somatiques, un état dépressif de la personne âgée est parfois masqué par des symptômes anxieux, objectivés chez 16,6% de nos patients. Selon la Haute Autorité de Santé [15], ces symptômes représentent un fréquent motif de consultation du sujet âgé, cachant en réalité souvent une dépression. Ils seraient associés à un plus grand risque de chronicisation et de suicide [16-18].

Pour ce qui est des idées délirantes, elles étaient retrouvées chez 13,3% de nos patients et elles ont constitué le principal motif d'hospitalisation chez un patient. A ce sujet, certains auteurs [11,19,20] ont rapporté que les symptômes délirants sont plus fréquents au cours des dépressions gériatriques comparées à celles des sujets plus jeunes avec un taux qui passe de 3% avant l'âge de 40 ans à 32% au-delà de 60 ans. Ces délires sont souvent congruents à l'humeur, à thème de persécution, de préjudice, de jalousie et de ruine [21,22]. Précisons ici que parmi les personnes âgées autonomes, et indépendamment de tout autre diagnostic psychiatrique, 2 à 5% présenteraient des idées de préjudice et 4 à 5% auraient des hallucinations [19,23].

L'examen clinique de nos patients a révélé une anhédonie dans 23,3% des cas et un ralentissement psychomoteur dans 20% des cas.

Certains auteurs [14] précisent que ces symptômes seraient plus difficilement évaluables chez la personne âgée, surtout en cas de perte d'autonomie. En ce qui concerne les troubles cognitifs, ils ont concerné 40% des patients de notre série. Ce constat corrobore les données de la littérature puisque les épisodes dépressifs de survenue tardive s'accompagnaient assez souvent de déficits cognitifs [3,21]. Les domaines les plus affectés semblent être la mémoire à court terme, la flexibilité mentale, la vitesse de traitement de l'information, le langage et les fonctions exécutives [5, 14]. Ces manifestations sont parfois irréversibles même après le traitement et la disparition des autres symptômes dépressifs. D'ailleurs l'hypothèse du risque évolutif de la dépression tardive, surtout dans sa forme pseudo dementielle, vers un syndrome démentiel est actuellement soutenue par plusieurs chercheurs [3,19,22]. Les troubles cognitifs sont aussi reconnus comme facteur de risque de chronicité et de récurrence dépressive [14].

4. Suicide chez le sujet âgé déprimé

L'examen psychiatrique a dévoilé des idées suicidaires chez un cinquième de nos patients, dont l'un avait passé à l'acte et avait été hospitalisé suite à une tentative de suicide. Ce résultat corrobore les données de la littérature, puisque la dépression est considérée comme le trouble le plus fréquemment associé au suicide chez les sujets âgés et responsable de plus de la moitié des suicides dans cette tranche d'âge [24-26]. D'ailleurs, dans une étude portant sur l'évaluation des facteurs prédictifs de suicide dans une communauté de retraités, un haut niveau de symptômes dépressifs était le facteur le plus prédictif de suicide [27]. Certains auteurs [11] précisent que le sentiment de désespoir, surtout s'il persiste après le traitement de la dépression, serait associé à un risque plus élevé de passage à l'acte suicidaire. D'autres chercheurs [12] ajoutent que l'agitation psychomotrice, les préoccupations somatiques et l'insomnie devraient faire craindre un comportement suicidaire. Il a été également suggéré qu'une durée plus longue d'évolution de la dépression augmenterait le risque suicidaire [6].

5. Prise en charge de la dépression du sujet âgé

Dans notre étude, 93,3% des patients ont reçu un traitement antidépresseur.

Ce résultat va à l'encontre des données habituellement admises, selon lesquelles la dépression gériatrique est très insuffisamment traitée [25,28,29]. D'ailleurs, dans les études épidémiologiques réalisées sur le sujet [22,30], seulement 15 à 24% des sujets âgés déprimés seraient correctement traités. La divergence de ces résultats pourrait être expliquée par la nature de notre population puisque nous nous sommes intéressés aux sujets âgés hospitalisés en milieu psychiatrique.

Les ISRS étaient les molécules les plus prescrites dans notre série, suivis par les tricycliques puis les IRS Na. En effet, si le traitement de la dépression gériatrique a rarement fait l'objet de recommandations spécifiques de bonne pratique, les stratégies thérapeutiques seraient proches de celles de l'adulte plus jeune, tout en tenant compte des modifications des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques [30,31]. Ainsi, la plupart des auteurs [13,32] semblent unanimes sur la prescription d'un ISRS ou un IRS Na en première intention et d'un tricyclique, du bupropion ou de la mirtazapine en deuxième intention.

Un traitement anxiolytique type benzodiazépine a été prescrit pour 56,7% des patients dans notre échantillon. Cette surprescription des benzodiazépines dans les états dépressifs a été bien soulignée dans la littérature, qu'il s'agisse de sujets jeunes ou plus âgés [15,33]. Cependant, si ces molécules pourraient aider à gérer certains symptômes liés à l'anxiété et l'insomnie au début du traitement, leur place reste limitée dans le traitement de la dépression proprement dite, surtout en utilisation prolongée.

CONCLUSION

Avec le vieillissement des populations, la dépression gériatrique est devenue un problème mondial de santé publique. Malgré sa fréquence élevée et ses répercussions sur la qualité de vie, cette pathologie reste sous-diagnostiquée et souvent méconnue devant l'hétérogénéité et l'atypicité de ses représentations cliniques. Reconnaître l'existence d'une dépression chez une personne âgée représente ainsi un enjeu pour tout praticien amené à intervenir auprès de tels sujets. Il passe d'abord par l'identification des facteurs de risque ainsi qu'une analyse sémiologique fine et une bonne connaissance des spécificités de ce trouble dans cette tranche d'âge. Cette démarche permettra de mettre en place une prise en charge rapide et

adaptée afin de prévenir la survenue des complications éventuelles notamment la chronicisation et les comportements suicidaires.

REFERENCES

- [1] Brodaty H, Luscombe G, Parker G, Wilhelm K, Hickie I, Austin MP et al. Increased rate of psychosis and psychomotor change in depression with age. *Psychological Med* 1997;27:1205-1213.
- [2] Clément JP, Paulin S, Leger JM. Troubles de l'humeur. In: Léger JM, Clément JP, Wertheimer J, eds. *Psychiatrie du sujet âgé*. Paris : Flammarion. 1999;112-132.
- [3] Eastham JH, Jeste DV, Young RC. Assessment and treatment of bipolar disorder in the elderly. *Drugs Aging* 1998;12(3):205-24.
- [4] Gournellis R, Lykouras L, Fortos A, Oulis P, Roubos V, Christodoulou GN. Psychotic (delusional) major depression in late life : a clinical study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:1058-1091.
- [5] Manetti A, Hoertel N, Le Strat Y, Schuster JP, Lemogne C, Limosin F. Comorbidity of late-life depression in the United States: a population-based study. *Am J Geriatr*. 2014;22:1292-306.
- [6] Midlöv P, Andersson M, Ostgren CJ, Mölsted S. Depression and use of antidepressants in Swedish nursing homes: a 12-month follow-up study. *Int Psychogeriatr*. 2014;26:669-675.
- [7] Beekman AT, Geerlings SW, Deeg DJ, Smit JH, Schoevers RS, de Beurs E et al. The natural history of late-life depression. A 6-year prospective study in the community. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:605-611.
- [8] Limosin F, Loze JY, Zylberman-Bouhassira M, Schmidt ME, Perrin E, Rouillon F. The course of depressive illness in general practice. *Can J Psychiatry*. 2004;49:119-123.
- [9] Recherche en Établissement d'hébergement pour personnes âgées. Toulouse géro-nto-pôle. In: *La lettre du réseau REHPA*; 2008.
- [10] Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DRESS). Suicides et tentatives de suicide en France. Études et résultats 2006;488.
- [11] Hoertel N, Le Strat Y, Gorwood P, Béra-Potelle C, Schuster JP, Manetti A et al. Why does the lifetime prevalence of major depressive disorder in the elderly appear to be lower than in younger adults? Results from a national representative sample. *J Affect Disord*. 2013;149:160-165.
- [12] Kuhnel ML, El Iraki I, Tranchant M, Aspe G. Prévalence de la dépression en EHPAD : nécessité d'une approche géro-nto-psychiatrique. *Neurol Psychiatr Geriatr*. 2010;10:111-5.
- [13] Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kalayam B, Kakuma T, Gabrielle M et al. Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:285-290.
- [14] Ritchie K, Artero S, Beluche I, Ancelin ML, Mann A, Dupuy AM et al. Prevalence of DSM-IV psychiatric disorder in the French elderly population. *Br J Psychiatry*. 2004;184:147-152.
- [15] Haute Autorité de Santé. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Recommandations professionnelles, Octobre 2007.
- [16] Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:19-28.
- [17] Almeida OP, Fenner S. Bipolar disorder: similarities and differences between patients with illness onset before and after 65 years of age. *Int Psychogeriatr*. 2002;14:311-322.
- [18] Kuhnel ML, El Iraki I, Tranchant M, Aspe G. Prévalence de la dépression en EHPAD : nécessité d'une approche géro-nto-psychiatrique. *Neurol Psychiatr Geriatr*. 2010;10:111-115.
- [19] Brodaty H, Luscombe G, Parker G, Wilhelm K, Hickie I, Austin MP et al. Early and late onset depression in old age: different etiologies, same phenomenology. *J Affect Disord*. 2001;66:225-236.
- [20] Dakin EK, Areán P. Patient perspectives on the benefits of psychotherapy for late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21:155-163.
- [21] Onder G, Carpenter I, Finne-Soveri H, Gindin J, Frieters D, Henrard JC et al. Assessment of nursing home residents in Europe: the Services and Health for Elderly in Long term care (SHELTER) study. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:5.
- [22] Royal College of Psychiatrists. Who cares wins? Improving the outcome for older people admitted to the general hospital: guidelines for the development of Liaison Mental Health Services for older people. London, 2005.
- [23] Clément JP, Léger JM. Clinique et épidémiologie de la dépression du sujet âgé. In: *Les dépressions du sujet âgé*. Paris: Acandhe, Masson; 1996;19-26.
- [24] Bruce ML, McAvay GJ, Raue PJ, Brown EL, Meyers BS, Keohane DJ et al. Major depression in elderly home health care patients. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1367-1374.
- [25] Djernes JK. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113:372-387.
- [26] Bigot T, Trouillet C, Hardy P, Pinabel F, Feline A. Dépression et maladies somatiques. À propos d'une étude rétrospective de 210 épisodes dépressifs majeurs hospitalisés en psychiatrie. *Encephale*. 1999;25(1):3-10.
- [27] Murray CJL, Lopez AD. Alternatives projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet*. 1997;349:1498-1504.
- [28] Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in older adults. *Annu Rev Clin Psychol*. 2009;5:363-389.
- [29] Kindynis S, Burlacu S, Louville P, Limosin F. Thérapie des schémas du sujet âgé : impact sur la dépression, l'anxiété et les schémas cognitifs typiques. *Encephale*. 2013;39:393-400.
- [30] Skoog A, Fischer C, McCall WV. What characterizes late-life depression? *Psychiatr Clin North Am*. 2013;36:483-496.
- [31] Sikorski C, Luppa M, Hesse K, Ernst A, Lange C, Werle J et al. The role of spousal loss in the development of depressive symptoms in the elderly: implications for diagnostic systems. *J Affect Disord*. 2014;161:97-103.
- [32] Antoine P, Antoine C, Poinot R. Détresse du sujet âgé : identification des schémas cognitifs. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2007;5:305-314.
- [33] Tison P, Hautekeete M. Activation de pensées automatiques négatives spécifiques vers 60 ans chez des sujets déprimés âgés de 20 à 99 ans. *J Ther Comport Cogn*. 2005;15:61-68.

LONG-TERM EFFECT OF LEVOTHYROXINE THERAPY AFTER PARTIAL THYROIDECTOMY

EFFET A LONG TERME DE LA THERAPIE A LA LEVOTHYROXINE APRES UNE THYROIDECTOMIE PARTIELLE

M. ELLEUCH^{1,2}, D. GHORBEL^{1,2,*}, F. HADJKACEM^{1,2}, F. MNIF^{1,2}, D. BEN SALAH¹, N. REKIK^{1,2}, N. CHARFI^{1,2}, M. MNIF^{1,2} ET M. ABID^{1,2}

1: Department of endocrinology, CHU Hedi Chaker, Sfax, Tunisia

2: Faculty of Medicine of Sfax, University of Sfax, Tunisia

*e-mail de l'auteur correspondant : dorraghorbel@gmail.com

Abstract

Goiters and thyroid nodules are common diseases. Their pathogenesis is not well understood despite the important role that was attributed to TSH. Thus, Levothyroxine was used to prevent recurrence of thyroid nodules. We studied 34 euthyroid women who underwent partial thyroidectomy for non-toxic multi nodular goiter or non-toxic single nodule. The sample was divided into two groups depending on whether the patient was on Levothyroxine or not. The average dose of Levothyroxine was 71.4 µg/d. After 5 years of follow-up, free T4 was normal in both groups and did not significantly increase for patients on Levothyroxine. The mean TSH level was low for treated patients compared to controls (P = 0.005). The recurrence rate was significantly lower for treated women (56.2% versus 21.4%) (P = 0.002). Similarly, the mean number of nodules was significantly smaller for treated patients. Mean goiter and nodule sizes were 6.2 mm and 23.8 mm in the L-T4 group versus 30 mm and 50 mm in the control group, P=0.03 and 0.002, respectively. Partial thyroidectomy associated with treatment with Levothyroxine decreases the risk of recurrence. Indeed, the suppressive hormonal treatment of TSH reduces the size of goiter and thyroid nodules.

Key words: Partial thyroidectomy; Levothyroxine; Nodular thyroid pathology; Thyroid-stimulating hormone.

Résumé

Les goitres et les nodules thyroïdiens sont des maladies fréquentes. Leur pathogénie n'est pas bien élucidée malgré qu'un rôle important fût attribuée à la TSH. Ainsi la Levothyroxine était utilisée pour prévenir les récurrences des nodules thyroïdiens. Nous avons étudié 34 femmes en euthyroïdie ayant subi une thyroïdectomie partielle pour goitre multi nodulaire non toxique ou nodule unique non toxique. L'échantillon était divisé en deux groupes selon que le patient était mis ou non sous Levothyroxine. La dose moyenne de Levothyroxine était de 71.4 µg/j. Après 5 ans de suivie la T4 libre était normale dans les deux groupes et n'a pas significativement augmenté chez les patientes mise sous Levothyroxine. Le taux moyen de TSH était bas chez les patientes traitées par rapport aux contrôles (P=0,005). Le taux de récurrence était significativement bas chez les femmes traitées (56.2% versus 21.4%) (P= 0.002). De même, le nombre moyen de nodules était significativement plus petit chez les patientes traitées. La tailles moyennes des goitres et des nodules étaient de 6.2 mm and 23.8 mm dans le L-T4 groupe versus 30 mm and 50mm dans le groupe control, P=0,03 et 0,002 respectivement. La thyroïdectomie partielle associée à un traitement par Levothyroxine diminue le risque de récurrence. En effet le traitement hormonal suppressif de la TSH réduit la taille du goitre et des nodules thyroïdiens.

Mots clés : Thyroïdectomie partielle ; Levothyroxine ; Pathologie thyroïdienne nodulaire ; Thyroid-stimulating hormone.

ملخص

تضخم الغدة الدرقية والعقيدات الدرقية هي أمراض شائعة. درسنا 34 امرأة الذين خضعوا لاستئصال الغدة الدرقية الجزئي لتضخم الغدة الدرقية أو العقيدات غير سامة. هذه الآلية المرضية ليست مفهومة جيدا على الرغم من أن تم تعيينه بدور للهرمون. واستخدمت ليفوثيروكسين لمنع تكرار ذلك العقيدات الدرقية. ودرسنا 34 من النساء الذي خضعن إلى استئصال الغدة الدرقية جزئيا لمتعددة العقيدات أو عقيدة واحدة. وقسمت العينة إلى مجموعتين تبعاً لما إذا كان المريض أو لا بموجب ليفوثيروكسين. وكان متوسط الجرعة من ليفوثيروكسين 71.4 ميكروغرام/د. بعد 5 سنوات من اتباع T4 الحرة في كلا الفريقين وكان لم يزد كثيرا في المرضى على ليفوثيروكسين. وكان متوسط معدل الهرمون منخفضة بين المرضى الذين عولجوا بالمقارنة مع عناصر التحكم. وكان معدل العود أقل بكثير في تعامل المرأة (56.2%) مقابل (21.4%). وبالمثل، كان متوسط عدد العقيدات أصغر بكثير في معالجة المرضى. كان متوسط حجم تضخم الغدة الدرقية والعقيدات 6.2 و 23.8 مم في لمجموعه T4 مقابل 30 و 50 ملم في مجموعة المراقبة. استئصال الغدة الدرقية الجزئي المرتبطة مع العلاج ليفوثيروكسين يقلل من خطر تكرار العقيدات. العلاج الهرموني من الهرمون يقلل من حجم العقيدات تضخم الغدة الدرقية، والغدة الدرقية.

الكلمات المفتاحية: استئصال الغدة الدرقية الجزئي ; ليفوثيروكسين ; الهرمون الغدة الدرقية ; أمراض الغدة الدرقية العقيدية.

INTRODUCTION

Nodular thyroid disease is a common entity with an estimated 5%-7% of adults having palpable thyroid nodules and 30%-50% having nodules upon ultrasound [1]. Physicians responsible for the care of patients with thyroid nodules are increasingly aware of the need for a safe, expedient and cost-effective therapy for this common disorder. The prevalence of benign nodular thyroid disease is high, and pathogenesis is not obvious although an important role has been attributed to the thyroid-stimulating hormone (TSH). Therefore the interest in Levothyroxine (L-T4) therapy revived [2-4]. This therapy has been used for many years to suppress the growth of goiter and thyroid nodules in euthyroid patients. In the operated patients L-T4 therapy was used to prevent recurrence after the partial thyroid surgery, but, there are conflicting views on the efficacy of this therapy [5]. Our aim is to study the long-term effect of L-T4 therapy on the recurrence rate of nodular disease in patients previously treated with partial thyroid surgery for unilateral benign nodules and/or goiter.

SUBJECTS AND METHODS

The study was a retrospective and comparative clinical experiment. Thirty-four consecutive female patients were admitted in our department of endocrinology in Hedi Chaker Hospital in Sfax, Tunisia between 1998 and 2007 for management of the nodular thyroid disease. Inclusion criteria were benign thyroid disease detected by palpation and/or ultrasonography and approved by histological diagnosis. Surgical treatment was indicated for patients having, nodule size > 3 cm or signs suggestive of malignancy objected by ultrasonography evaluation (hypoechoic nodules, irregular halo sign, micro calcifications....). All patients were initially in a euthyroid state and patients taking suppressive therapy for thyroid cancer were excluded. All patients had undergone thyroid lobectomy or lobo-isthmectomy at the division of ORL surgery in Habib Bourguiba Hospital. L-T4 therapy was indicated for patients having patent hypothyroidism or subclinical hypothyroidism with elevated risk to process to patent hypothyroidism (TSH>10mUI/L, positive Antithyroid antibodies, pregnancy...). They were divided into 2 groups based on whether or not they had been given L-T4 therapy after surgery.

Group 1: 25 women who receiving L-T4 therapy. The mean Levothyroxine dose was 71.4 µg/day (range 25-125 µg/day).

Group 2: 9 women without LT4 therapy (controls) Every 6 months a physical examination was performed on all women including weight, blood pressure, thyrotoxicosis features and thyroid palpation. Echographic evaluations were performed in the same center when palpable nodule was objected. The patients were also tested by measurement of the serum levels of TSH and the free thyroid hormone (FT4). Normal TSH: 0.3-5 µIU/ml and FT4: 7.5-21 µg /dl. Mean follow-up period was 8.4 years ± 1.3 year over at least 5 years.

Statistical analysis: The statistical analysis was performed with the SPSS program. The results were given in mean or frequency values. Statistical comparisons of clinical and hormonal patterns were performed using one-way ANOVA and a comparison test for paired data. A P-value of less than 0.05 was accepted as significant.

RESULTS

Patients and thyroid characteristics at baseline

Thirty four women were included in the study. Their mean age was 46.7 years (24-76 years) at the time Antithyroid antibodies of surgery. The thyroid disease was solitary non-toxic thyroid nodule in 23 patients (67.6%) and multinodular non-toxic goiter in 11 patients (32.4%). Surgical treatment was indicated for all patients due to, nodule size > 3 cm (44.1%), cold nodule on scintigraphy (20.6%) and signs suggestive of malignancy objected to by ultrasonography evaluation (hypoechoic nodules, irregular halo sign, micro calcifications....) (11.8%). Surgery consisted in loboisthmectomy for 91.2% of our patients and lobectomy for 8.8% of them. Histological evaluation confirmed the benign nature of the lesion in all included patients. At baseline, the two groups were matched for age (45.3± 14.06 vs 50.6± 13.9 years), weight (69.6±15.6 Kg VS 64±20.2 Kg), heart rate (75.4±10 vs 77.2±16.2 beats), blood pressure, and lipid parameters. Clinical and laboratory characteristics at baseline for the 2 groups are listed in table I. indicated for all patients due to, nodule size > 3 cm (44.1%), cold nodule on scintigraphy (20.6%) and signs suggestive of malignancy objected to by ultrasonography evaluation (hypoechoic nodules, irregular halo sign, micro calcifications....) (11.8%).

Surgery consisted in lobectomy for 91.2% of our patients and lobectomy for 8.8% of them. Histological evaluation confirmed the benign nature of the lesion in all included patients. At baseline, the two groups were matched for age (45.3 ± 14.06 vs 50.6 ± 13.9 years), weight (69.6 ± 15.6 Kg VS 64 ± 20.2 Kg), heart rate (75.4 ± 10 vs 77.2 ± 16.2 beats), blood pressure, and lipid parameters. Clinical and laboratory characteristics at baseline for the 2 groups are listed in table I.

No differences were observed in baseline TSH concentrations (1.98 ± 1.24 vs 1.7 ± 0.95 μ UI/ml, $P=0.25$) and free thyroid hormone (13.9 ± 38 vs 11.7 ± 7.03 μ g/dl, $P=0.29$). Thyroid disease consisted in a solitary nodule in 18 patients (G1) and in 5 patients (G2) in multi nodular goiter in 7 patients (G1) and in 4 patients (G2). The ultrasonography evaluation of the thyroid disease showed no significant difference in nodule number (1.38 ± 0.66 vs 1.57 ± 0.78) and maximum goiter diameter (57 ± 16.9 vs 35 mm). However, the mean nodule diameter was significantly higher in the treated group (34.8 ± 13.9 vs 28.8 ± 8.8 mm $p=0.05$). The clinical and hormonal features of thyroid disease at baseline for the 2 groups are listed in table II.

After 5 years of follow up, we compared all parameters for the two groups listed in tables III and IV. The mean heart rate of the treated patients was higher than in the control subjects (77 ± 9.1 beats per minute vs 72 ± 11.4 beats per minute, $P=0.04$). There were no differences in systolic and diastolic blood pressure, but we paradoxily noted that the mean body weight was higher in the L-T4 group than in the control group. Our data showed that mean total cholesterol level was significantly

higher in the non-treated group, whereas the mean triglycerides level did not differ significantly between the two groups.

Hormonal changes: In the L-T4 treated group, the TSH mean value was maintained constant at the lower normal limit, whereas it increased in the control group reaching the upper limits of normal ($P=0.03$). The average FT4 did not change significantly, remaining within the lower normal limits in the 2 groups. The mean serum FT4 concentration did not significantly increase in group 1 (11.3 ± 2.08 vs 10.9 ± 1.6 μ g/dl, $P=0.3$). The mean TSH concentration was significantly lower in the L-T4-treated patients than in the controls (2 ± 2.7 vs 7.2 ± 11.1 ; $P=0.005$).

After a mean follow-up of 8.4 years goiter and/or nodule recurrence was observed in 21% of the L-T4 patients and in 56.2% of the controls ($P=0.002$). Echographic evaluation showed that the mean nodule number was lower in the L-T4-treated subjects, but no significant difference was noted. The mean nodule size and mean goiter size were significantly lower in the L-T4-treated patients than in the controls ($P=0.008$ and 0.03 respectively). Reoperation with total thyroidectomy was indicated for one patient in each group because of suspected malignancy.

Recurrence was noted in 10 cases (5 patients in G1 and 5 patients in G2). On multivariate analysis, only the lack of postoperative Levothyroxine therapy was predictive of recurrence after thyroid surgery (table V). In patients with recurrence, 40% of them did not receive L-T4 therapy versus 20.8% for patients without recurrence ($P=0.05$). No significant difference was observed with age, type of thyroid disease and TSH concentration after L-T4 therapy.

Table I: Clinical and laboratory characteristics at base line

	G1	G2	P value
Age (years)	$45,38 \pm 14,06$	$50,6 \pm 13,9$	0,29
Weight (Kg)	$69,6 \pm 15,6$	$64 \pm 20,2$	0,6
SBP (mmHg)	$12,3 \pm 1,7$	$11,5 \pm 1,73$	0,9
DBP (mmHg)	7 ± 1	$7 \pm 0,8$	0,29
HR (beats per minute)	75 ± 10	$77 \pm 16,2$	0,1
Cholesterol mmol/l)	$4,8 \pm 1,27$	4,7	0,7
Triglyceride (mmol)	$1,29 \pm 0,6$	1,1	0,5

HR: heart rate SBP: systolic blood pressure DBP: diastolic blood pressure

Table II: Clinical and hormonal features of thyroid disease at baseline

	G1	G2	P value
FT4 (µg/dl)	13,9±3,8	11,7±7,03	0,29
TSH (µIU/ml)	1,9±1,24	1,7±0,95	0,25
Nodule number	1,38±0,66	1,57±0,78	0,5
Nodule size (mm)	34,8±13,9	28,8±6,5	0,05
Goiter size (mm)	57±16	9 35±9,9	0,1

Table III: Clinical and biochemical findings after 5 years of follow-up

	G1	G2	P value
Weight (Kg)	76,25±16,3	66,2±15,5	0,06
SBP (mmHg)	13,2±2,08	13,6±2,1	0,4
DBP (mmHg)	7,8±1	8,2±1,16	0,17
HR (beats per minute)	77±9,1	72±11,4	0,04
Cholesterol mmol/l)	5,31±1,34	5,7±0,99	0,009
Triglyceride (mmoll)	1,3±0,47	1,08±0,31	0,7

Table IV: Evaluation of thyroid disease after 5 years of follow-up

	G1	G2	P value
FT4 (µg/dl)	11,3±2,08	10,9±1,6	0,2
TSH (µIU/ml)	2±2,7	7,2±11,1	0,005
Nodule number	0,27±0,55	0,44±1	0,1
Nodule size (mm)	6,2±4,3	30	0,008
Goiter size (mm)	23,8±6,3	50±14,1	0,03
Recurrence rate	21,4%	56,2%	0,002

Table V: Analysis of predictive factors for recurrence after partial thyroidectomy

	Recurrence	No recurrence
Number	10	24
Age	45±14,9	47,3±13,7
Solitary nodule/Goiter	70%/30%	66,7%/33,3%
LT4 therapy/no LT4 therapy	60%/40%	79,2%/20,8%
TSH at 5years	4,3±3,2	3,1±2,4

DISCUSSION

The pathological process of goiter involves the whole gland, which leads us to perform total thyroidectomy to prevent the risk of recurrence. However other therapies such as LT4 suppressive therapy may help to avoid recurrence. This study examined the effect of long-term LT4 therapy after thyroid lobectomy for benign nodular disease. For these patients we chose either observation or thyroid hormone therapy which had been used widely [6]. Several controlled studies failed to demonstrate a significant reduction in goiter or thyroid nodule size after the L-T4 suppressive therapy [7–10]. In fact short trials were inadequate to evaluate the efficacy of L-T4 in decreasing spontaneous growth, usually too slow. Our data was therefore designed to evaluate the efficacy of long-term L-T4 therapy.

Despite controversies regarding this therapy and ambiguous recommendations on its use, even

in published guidelines, it is still preferred by a large number of clinicians [3,5,11–13]. In fact, post-operative LT4-treatment for euthyroid patients was recommended after surgery by approximately one third of the physicians [11,14]. The effectiveness of LT4 therapy was confirmed by Cherkasov who noted that LT4 therapy helps reduce the number of goiter recurrences from 8,2% to 2,5% [15]. Alba M et al in a recent study reported that in patients who have undergone hemithyroidectomy for benign nodular disease, the recurrence rate was significantly lower in treated patients (27.7% versus 64.4%) [16].

Our data confirmed these findings, and we noted 21.4% of recurrence in treated patients and 56.1% in controls. In this study no significant difference was observed between patients receiving an LT4 suppressive dose and patients receiving LT4 substitutive therapy.

Our treated patients were receiving L-T4 at TSH substitutive dose ($TSH \geq 0.3$ and ≤ 8.3 MUI/L), which was sufficient to prevent aggravation and recurrence of nodular thyroid disease. Three quarters of the clinicians who recommended LT4 therapy suggested that the TSH level should be between 0.1-0.3 MUI/l. This target was associated with thyrotoxic symptoms and significant bone mineral loss in more than 30% [5,17,18]. In our study the mean TSH level was at 2 UI/ml, which explains the absence of such complications. We suggest that very low TSH levels may not be required for prevention of recurrence in the remnant thyroid tissue. The present study and the one realized by Bellantone [19] also demonstrated that the lack of postoperative substitutive therapy is a strong predictive factor of recurrence. Other trials that address this argument have led to contradictory results, probably because of the lack of objective methods for the diagnosis of recurrence and of the different durations of follow-up [20,21]. The results of our clinical trial reported a significant reduction of nodular size in the treated group but not in the control group. The results of the cumulative metanalysis of studies concerning the capacity of L-T4 therapy to decrease the solitary thyroid nodule volume showed that T4 treatment reduced the volume and prevented the growth of the thyroid nodule in a higher proportion of patients than observed in the placebo group [5,7,13,22–24]. Papini et al observed that LT4-treated patients did not show decrease in thyroid nodule size after 5 years of treatment, but thyroid nodule size increased significantly in the control group where there was a higher number of new nodules [7]. Our data showed a decrease in nodule number in both groups. However, the mean nodule size decreased only in treated patients and increased in controls. These observations confirm the clinical usefulness of long-term L-T4 treatment as more effective in reducing nodule size than in preventing new lesions.

Concerning pretreatment variables, Papini et al proved in their data that age, nodule size and TSH levels at baseline did not predict nodule response to L-T4 therapy [7]. The present data proved in addition that the type of preoperative thyroid disease (goiter or solitary nodule) at baseline did not predict response to Levothyroxine treatment.

CONCLUSION

The question of postoperative substitutive or suppressive therapy after thyroid lobectomy for

non-toxic nodule and goiter is still a subject of debate [4,5,13,25,26]. In fact, the present study demonstrates that, after hemithyroidectomy for benign nodular disease, LT4 therapy may prevent the recurrence of nodular disease. Long term LT4 suppressive therapy induces significant volume reduction, effectively prevents the development of new lesions and increases in nodule and goiter size. We suggest that TSH suppression may not be required for the prevention of recurrence and that treatment could be maintained at lower doses of T4, just to obtain TSH levels around the lower normal limit.

REFERENCES

- [1] Sdano MT, Falciglia M, Welge JA, Steward DL. Efficacy of thyroid hormone suppression for benign thyroid nodules: meta-analysis of randomized trials. *Otolaryngol Head Neck Surg.* sept 2005;133(3):391-396.
- [2] Cesur M, Akcil M, Ertek S, Emral R, Bulut S, Gullu S, et al. Role of cytological characteristics of benign thyroid nodules on effectiveness of their treatment with levothyroxine. *Arch Med Sci.* 30 déc 2013;9(6):1083-1089.
- [3] Bayani M, Amani M, Moazezi Z. Efficacy of levothyroxine on benign thyroid nodule. *Caspian J Intern Med.* 2012;3(1):359-362.
- [4] Wémeau J-L, Caron P, Schwartz C, Schlienger J-L, Orgiazzi J, Cousty C, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2002;87(11):4928-4934.
- [5] Derwahl K-M. Medical Treatment of Thyroid Nodule. *Laryngo-Rhino-Otologie.* févr 2018;97(02):89-91.
- [6] Koc M, Ersoz HO, Akpınar I, Gogas-Yavuz D, Deyneli O, Akalin S. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* nov 2002;57(5):621-628.
- [7] Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Rinaldi R, Bacci V, et al. Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 1998;83(3):780-783.
- [8] Reverter JL, Lucas A, Salinas I, Audí L, Foz M, Sanmartí A. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf).* janv 1992;36(1):25-28.
- [9] Gharib H, James EM, Charboneau JW, Naessens JM, Offord KP, Gorman CA. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. A double-blind controlled clinical study. *N Engl J Med.* 9 juill 1987;317(2):70-75.
- [10] Cheung PS, Lee JM, Boey JH. Thyroxine suppressive therapy of benign solitary thyroid nodules: a prospective randomized study. *World J Surg.* déc 1989;13(6):818-21; discussion 822.
- [11] Bennedbaek FN, Hegedüs L. Management of the solitary thyroid nodule: results of a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2000;85(7):2493-2498.

- [12] Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med.* 28 oct 1996;156(19):2165-2172.
- [13]Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Richter B. Levothyroxine or minimally invasive therapies for benign thyroid nodules. Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 18 juin 2014 [cité 15 août 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004098.pub2>
- [14] Hegedüs L, Nygaard B, Hansen JM. Is routine thyroxine treatment to hinder postoperative recurrence of nontoxic goiter justified? *J Clin Endocrinol Metab.* févr 1999;84(2):756-760.
- [15] Cherkasov VA, Kotel'nikova LP, Poliakova NG, Efimova NS, Malan'ina KS, Babarykin AV. [Diagnosis, treatment and prophylaxis of postoperative recurrent nodular goiter]. *Khirurgiia (Mosk).* 2004;(4):20-23.
- [16]Alba M, Fintini D, Lovicu RM, Paragliola RM, Papi G, Rota CA, et al. Levothyroxine therapy in preventing nodular recurrence after hemithyroidectomy: a retrospective study. *J Endocrinol Invest.* avr 2009;32(4):330-334.
- [17]Wesche MF, Tiel-V Buul MM, Lips P, Smits NJ, Wiersinga WM. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2001;86(3):998-1005.
- [18] Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Ladenson PW, Hegedüs L. Management of the nontoxic multinodular goiter: a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2002;87(1):112-117.
- [19] Bellantone R, Lombardi CP, Boscherini M, Raffaelli M, Tondolo V, Alesina PF, et al. Predictive factors for recurrence after thyroid lobectomy for unilateral non-toxic goiter in an endemic area: results of a multivariate analysis. *Surgery.* déc 2004;136(6):1247-1251.
- [20] Wadström C, Zedenius J, Guinea A, Reeve T, Delbridge L. Multinodular goitre presenting as a clinical single nodule: how effective is hemithyroidectomy? *Aust N Z J Surg.* janv 1999;69(1):34-36.
- [21] Niepomniszcze H, Garcia A, Faure E, Castellanos A, del Carmen Zalazar M, Bur G, et al. Long-term follow-up of contralateral lobe in patients hemithyroidectomized for solitary follicular adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* oct 2001;55(4):509-513.
- [22]Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 1998;83(11):3881-3885.
- [23] La Rosa GL, Lupo L, Giuffrida D, Gullo D, Vigneri R, Belfiore A. Levothyroxine and potassium iodide are both effective in treating benign solitary solid cold nodules of the thyroid. *Ann Intern Med.* 1 janv 1995;122(1):1-8.
- [24]Lima N, Knobel M, Cavaliere H, Szejnsznajd C, Tomimori E, Medeiros-Neto G. Levothyroxine suppressive therapy is partially effective in treating patients with benign, solid thyroid nodules and multinodular goiters. *Thyroid.* oct 1997;7(5):691-697.
- [25]Wémeau JL, Cousty C, Vlaeminck V. [Suppressive hormone therapy for thyroid nodules. Prospective evaluation. Preliminary results]. *Ann Endocrinol (Paris).* mai 2000;61(2):119-124.
- [26]Puzziello A, Carrano M, Angrisani E, Marotta V, Faggiano A, Zeppa P, et al. Evolution of benign thyroid nodules under levothyroxine non-suppressive therapy. *Journal of Endocrinological Investigation.* déc 2014;37(12):1181-1186.

FRACTURES UNI-CONDYLIENNE DU FEMUR : ETUDE RETROSPECTIVE DE 26 CAS UNI-CONDYLAR FRACTURES OF THE FEMUR : THE RETROSPECTIVE STUDY OF 26 CASES

W. BOUAZIZ^{1,2,*}, Z. ELLOUZE^{1,2}, R. GUIDARA^{1,2}, A. ABID^{1,2}, M. ZRIBI^{1,2} ET H. KESKES^{1,2}

1 : Hôpital HABIB BOURGUIBA, Service de chirurgie orthopédique Sfax-Tunisie.

2: Faculté de Médecine, Université de Sfax-Tunisie

* e-mail de l'auteur correspondant : bouaziz.wajdi@laposte.net

Résumé

La fracture uni-condylienne du fémur est peu fréquente. Pose un problème diagnostique et thérapeutique. Le but est de déterminer leurs caractères épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques et évaluer le pronostic. Ce travail est rétrospectif, à propos de 26 cas, traités au service d'orthopédie de Sfax, de janvier 2005 à décembre 2012. L'âge moyen est de 51 ans. Elles sont dues en premier lieu aux accidents domestiques(61%) puis en deuxième lieu aux accidents de la voie publique(35%). Les fractures de type 4 sont les plus fréquentes (50%), suivies par les fractures de type 3 (23%). Le traitement orthopédique est pratiqué chez 7 patients. L'ostéosynthèse dans 19 cas. Le résultat fonctionnel est satisfaisant dans la moitié des cas. La raideur articulaire représente la complication fréquente, le cal vicieux en 2^{ème} lieu. Seule une lecture attentive des radiographies avec le scanner, peuvent affiner le diagnostic. Sa prise en charge doit respecter les règles d'asepsie en cas de traitement chirurgical, d'ostéosynthèse solide et de rééducation précoce.

Mots clés : Fracture ; Condyle fémoral ; Chirurgie ; Vissage.

Abstract

The uni-condylar fracture of the femur is a rare lesion. Diagnosis and treatments are sometimes difficult. The aim of this work is to study the different characteristics of these fractures and to evaluate their prognosis in the short and long term. Our work was retrospective, describing 26 cases, treated in the orthopedic department in Sfax, collected from January, 2005 to December, 2012. They are due primarily to domestic accidents in 61% and secondly to roads accidents in 35%. Type IV fractures are the most common, representing 50% of cases, followed by type III fractures (23%). Orthopedic treatment was performed for 7 patients. Six patients benefited from a plaster immobilization. Osteosynthesis was performed in 19 cases. The overall functional result was satisfactory in half of the cases. A careful reading of radiographs, and sometimes the scanner refine diagnosis. Its management must respect asepsis rules when surgery needed, solid osteosynthesis and early rehabilitation.

Key Words: Fracture; Femoral condyle; Surgery; Screwing.

ملخص

يعتبر كسر أحادي اللقمة لعظم الفخذ نادراً. يشكل هذا الكسر مشكلة تشخيصية وعلاجية. والهدف من هذه الدراسة هو تحديد خصائصها الوبائية والتشخيصية والعلاجية وتقييم التكهن. هذا العمل استعادي ، من خلال دراسة حوالي 26 حالة، وقع علاجهم في قسم جراحة العظام في صفاقس، من شهر جانفي 2005 إلى ديسمبر 2012. بلغ متوسط العمر 51 سنة. وترجع هذه الكسور أساساً إلى الحوادث المنزلية (61 %) وثانياً لحوادث الطريق العمومي (35 %). كسور النوع 4 هي الأكثر شيوعاً (50 %) ، تليها كسور النمط 3 (23%). تم إجراء العلاج الطبي لتثبيت العظام لدى 7 مرضى. أما التثبيت الجراحي فقد حصل في 19 حالة ، وتكون النتيجة الوظيفية مرضية في نصف الحالات. يعتبر التصلب المفصلي هي المضاعفات الشائعة، و في مرتبة ثانية نجد الالتحام المعيب للكسر. فقط القراءة المركزة للأشعة السينية باستخدام الأشعة المقطعية يمكن أن تنقي التشخيص. تستوجب إدارة هذه الكسور احترام قواعد التعقيم في حالة العلاج الجراحي، والتثبيت العظمي الصلب و التأهيل الوظيفي المبكر. **الكلمات المفتاحية:** الكسر؛ اللقمة الفخذية ؛ الجراحة ؛ الشد.

INTRODUCTION

Les fractures uni-condyliennes du fémur sont des lésions articulaires rares [1-3] pouvant intéresser la zone épiphysaire, métaphysaire ou métaphyso-épiphysaire de l'extrémité distale du fémur. Elles posent parfois des problèmes de diagnostic et peuvent être confondues avec des entorses grave du genou surtout lorsque ce dernier est globuleux et que la fracture est peu ou pas déplacée. Ces fractures sont fréquemment associées à d'autres lésions traumatiques et peuvent donc être masquées et passer inaperçues.

Le traitement est exceptionnellement orthopédique, le plus souvent chirurgical. Elles nécessitent une réduction anatomique afin de restituer la surface articulaire et d'éviter les complications dont la plus redoutable reste l'arthrose.

L'objectif de notre étude portant sur 26 fractures uni-condyliennes est de dégager les particularités diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques de ces fractures.

MATERIEL ET METHODES

Notre étude a été rétrospective intéressant 26 cas de fractures uni-condyliennes du fémur, traitées au service d'orthopédie du CHU Habib Bourguiba de Sfax.

Nous avons inclus dans l'étude les patients qui ont été opérés pour des fractures uni-condyliennes pendant la période entre janvier 2005 et décembre 2012. Un recul minimal de 1 an a été exigé pour l'évaluation des résultats.

Les critères d'exclusion étaient les patients d'âge inférieur à 20 ans, les fractures ostéochondrales, supra-condyliennes et sus et inter-condyliennes du fémur ainsi que les fractures pathologiques ou péri-prothétiques.

Le bilan radiologique a comporté systématiquement 2 clichés, un cliché de face et un cliché de profil. Pour certains patients, nous avons complété par un cliché de ¾ ou un scanner.

Les fiches cliniques, les radiographies pré et postopératoires et le scanner, non systématique, étaient enregistrés dans une base de données.

La classification adoptée a été celle de Nordin[4] comportant 4 types de fracture.

Le type et les modalités du traitement étaient le choix du chirurgien, orthopédique par plâtre cruro-pédieux maintenu pendant 45 jours, précédé ou non par une traction collée, ou chirurgical consistant à une ostéosynthèse, percutanée (par vissage) ou en abordant le foyer de fracture par une voie d'abord

en regard du condyle lésé, Gernez antéro-latérale ou antéro-médiale. L'ostéosynthèse à ciel ouvert est réalisée par vissage seul ou associé à un embrochage.

La mobilisation a été immédiate, tout en limitant la flexion à 60° jusqu'au 45^{ème} jour, l'appui était autorisé en fonction de la consolidation radiographique observée à la fin du deuxième mois, afin d'éviter un déplacement secondaire.

Le protocole de rééducation post-opératoire adopté jusqu'à la récupération d'une marche en charge totale est détaillé dans le Tableau I.

La déformation fracturaire après traitement a été retenue sur des radiographies de face et de profil pour un cal vicieux angulaire > 20° ou une marche d'escalier articulaire > 2 mm ou un défaut d'axe anatomique fémoro-tibial > 5°. Les congruences articulaires fémoro-tibiale latérale ou médiale et fémoro-patellaire étaient appréciées.

Le suivi était clinique et radiographique jusqu'à une année minimum après la fracture.

L'interprétation du résultat fonctionnel a été basée sur les critères d'évaluation proposée par Megy [5].

Un score de 4 à 16 a été attribué pour chaque patient en tenant compte de 4 critères qui sont : la mobilité, la douleur, la stabilité et la marche (Tableau II).

Selon le score accordé, l'appréciation globale peut être :

- Très bon : 15 ou 16.
- Bonne : 11 à 14 avec une mobilité cotée au moins à 3.
- Moyenne : 8 à 10 avec une mobilité cotée au moins à 2.
- Mauvaise : 4 à 7 ou une mobilité cotée à 1 quelle que soit la note totale.

RESULTATS

Il s'agissait d'une population à prédominance masculine, d'âge moyen de 51 ans avec des extrêmes allant de 21 à 81 ans, à genoux sains dans 88 % des cas. Les accidents domestiques ont été la circonstance la plus fréquente (61% des cas) suivie par les accidents de la voie publique (35%) et les accidents de travail (4%). Pour l'homme, il s'agissait le plus souvent d'une fracture à haute énergie suite à un accident de la voie publique. Un seul cas d'accident balistique a été observé. Pour la femme, les fractures ont été dues uniquement aux accidents domestiques.

Pour 2 patients, la fracture a été dans le cadre d'un polytraumatisme avec un traumatisme crânien associé et une atteinte homolatérale du membre inférieur :

- Une fracture ouverte de la jambe associée à une fracture de la rotule traitée par fixateur externe.

- Une fracture de la diaphyse fémorale traitée par enclouage centromédullaire (Figure 1).

Les 4 autres patients étaient des poly-fracturés, 2 parmi eux ont présenté une atteinte du membre inférieur homolatéral :

- Une fracture du fibula.

- Une fracture tassement du plateau tibial homolatéral traitée par plaque et vissage (Figure 2).

La fracture uni-condylienne a été ouverte dans 2 cas. Elle a été isolée chez 20 patients (77% des cas). Le type IV de Nordin [4] a été le plus fréquent dans notre série, retrouvé dans 13 cas (Figure 3).

La traction collée a été pratiquée dans un seul cas, il s'agissait d'une patiente âgée de 81 ans, présentant une fracture de type IV non déplacée. La durée de traction était de 35 jours suivie d'une immobilisation plâtrée.

Six patients tarés et ayant des fractures non ou peu déplacées ont eud'emblée une immobilisation plâtrée par un plâtre cruro-pédieux. Les autres patients (19) ont été traités chirurgicalement. L'abord du foyer de fracture a été par la voie antéro-interne dans 12 cas et par la voie antéro-externe dans 7 cas, associé à une arthrotomie pour bien visualiser la réduction du condyle. La chirurgie percutanée n'a été faite que pour un seul patient présentant une fracture de type IV non déplacée.

Après réduction de la fracture, l'ostéosynthèse a été faite par vissage seul dans 18 cas (Figure 4) et associé à un embrochage dans un seul cas.

Tous les patients opérés ont eu une immobilisation post-opératoire par une attelle cruro-pédieuse pendant en moyenne 45 jours.

La rééducation n'a pas été réalisée dans 19% des cas et elle n'a été entamée qu'après 2 mois dans 15% des cas. Les autres patients ont commencé la rééducation dans un délai de 3 semaines.

La marche est débutée en charge partielle à la 6^{ème} semaine avec une augmentation progressive en fonction de l'évolution clinique et radiologique. La marche en charge totale est autorisée après 3 mois.

Les résultats fonctionnels sont résumés dans le Tableau III. Le résultat fonctionnel global était très bon dans 5 cas, bon dans 8 cas, moyen dans 8 cas et mauvais dans 5 cas. Les très bons résultats ont été obtenus uniquement avec le traitement chirurgical, le traitement orthopédique a été plus pourvoyeur de moyen et de mauvais résultat.

Les très bons et bons résultats ont été observés dans 50% des cas principalement avec les fractures

de types 4 et à moindre fréquence avec les fractures de types 1 et 3. Les mauvais résultats ont été observés en premier lieu avec les fractures de type 2. Dans 5 cas, des complications précoces ont été notés après traitement : une infection du site opératoire intéressant une fracture déplacée ouverte, résolutive sous antibiothérapie appropriée avec des soins locaux et 4 cas de déplacements secondaires.

En termes de complications tardives, 9 patients ont consolidé en cal vicieux avec une marche d'escalier supérieure à 2 mm (Figure 5). Ce cal vicieux était dû essentiellement à une mauvaise réduction initiale dans le traitement orthopédique ou la survenue d'un déplacement secondaire après ostéosynthèse (Tableau IV). Une raideur articulaire a été observée chez 12 patients (Tableau V). Elle a intéressé tous les types de fractures, essentiellement le type IV et le type II. Dans 5 cas, il y avait un cal vicieux associé. Une mobilisation sous anesthésie générale a été effectuée dans 3 cas.

Dans 41% des cas (5 patients), la rééducation n'a pas été réalisée. Quatre patients n'ont entamé la rééducation qu'après 2 mois. Une atrophie musculaire a été observée dans 3 cas. La rééducation en se basant sur des exercices de renforcement musculaire a permis la récupération de la masse musculaire chez ces patients. L'algodystrophie du genou a été observée chez 3 patients.



Figure 1 : Fracture unicondylienne associée à une fracture de la diaphyse fémorale.



Figure 2 : Fracture unicondyliennes de type 4 associées à une fracture tassement du plateau tibial homolatéral.

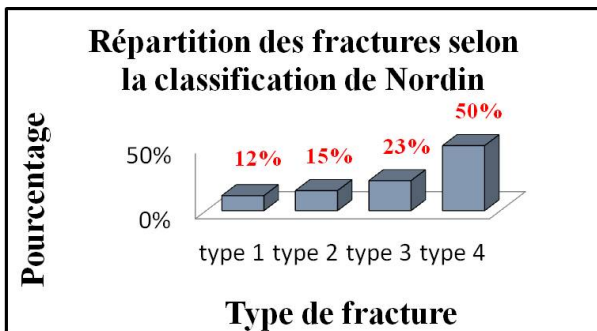


Figure 3 : Répartition des fractures selon la classification de Nordin[4].



Figure 4 : Ostéosynthèse des fractures unicondyliennes de type 3 et 4 par vissage.



Figure 5 : Radiographie du genou montrant une cal vicieuse avec marche d'escalier > 2 mm.

Tableau I : protocole de rééducation

<u>Dès J1</u>	
Mobilisation	<ul style="list-style-type: none"> - Premier levé au fauteuil roulant. - Arthromoteur (débuté dès l'ablation des redons), les amplitudes sont déterminées selon ordres médicaux. - Entretien de la mobilité de la hanche, la rotule et la cheville. - Postures anti-flessum.
Analgésie	<ul style="list-style-type: none"> - Cryothérapie. - Drainage lymphatique manuel.
<u>Dès J2</u>	
Analgésie	<ul style="list-style-type: none"> - Poursuite de la cryothérapie et du drainage. - Massage.
Mobilisation	<ul style="list-style-type: none"> - Mobilisation passive et active-aidée du genou en flexion/extension permettant le gain de mobilité en flexion et la lutte contre l'éventuel flessum. - Mobilisation de la hanche homolatérale. - Entretien de la mobilité des autres articulations. - Poursuite de la mobilisation par arthromoteur 1 à 2 fois par jour pendant 30 à 45 min.
Rééducation à la marche	<ul style="list-style-type: none"> - Marche avec moyens auxiliaires (charge partielle de 5 à 10-15 kg selon les ordres médicaux). - Escaliers dès que possible.
Renforcement	<ul style="list-style-type: none"> - Contraction isométrique du quadriceps et des ischio-jambiers puis concentrique en chaîne ouverte dans les amplitudes indiquées par le chirurgien. - Electrostimulation du quadriceps en prévention de l'amyotrophie. - Enseignement d'exercices à faire seul (contractions du Quadriceps, mobilisation de la cheville et pied). - Renforcement de la musculature des membres supérieurs, du tronc et du membre inférieur sain au lit, puis sur machines de fitness en fonction de la mobilité du patient et des comorbidités.
<u>Dès J11-J15</u>	
Balnéothérapie	<ul style="list-style-type: none"> - Après l'ablation des fils (entre J10 et J15) avec une marche en charge partielle et mobilisation des membres inférieurs.
Massage/Crochetage	<ul style="list-style-type: none"> - Si les cicatrices et/ou les tissus mous sont adhérents. (Le crochetage est contre-indiqué si l'état cutané est trop fragile).
<u>Dès la 6ème ou 8ème semaine</u>	
<p>Selon l'évolution radiologique, une augmentation de la charge durant la marche peut être permise par le chirurgien à 50 % ou selon les douleurs.</p>	
<u>Dès la 12ème semaine</u>	
Mobilisation	<p>Selon l'évolution radiologique, la marche en charge totale de façon progressive peut être débutée.</p>
Renforcement	<ul style="list-style-type: none"> - Gain des derniers degrés d'amplitudes manquants au niveau du genou. - Poursuite du renforcement des muscles: le quadriceps, les ischio-jambiers et les muscles de la hanche. - Le renforcement sur la machine isocinétique peut être débuté de façon progressive si nécessaire, en accord avec le médecin traitant.
Proprioception	<ul style="list-style-type: none"> - Rééducation à la marche et correction d'éventuelles boiteries.

Tableau II : Critères d'évaluation des résultats selon megy[5].

Critères	4	3	2	1
Mobilité	Flexion >120°	90°< Flexion <120°	60°< Flexion < 90°	Flexion < 60°
	Si flessum>10 Mobilité diminuée d'un point			
Douleur	Pas de douleur	Intermittente	À l'effort	Permanente
Stabilité	Normale	Normale	Instabilité modérée	Instabilité permanente
Marche	Normale	Boiterie d'effort	Boiterie permanente	Canne

Tableau III : Evaluation des résultats fonctionnels en fonction du traitement

Critère	Type de traitement	4	3	2	1
La mobilité	Traitement orthopédique	3	0	3	1
	Traitement chirurgical	8	3	5	3
La stabilité	Traitement orthopédique	4	0	3	0
	Traitement chirurgical	14	0	4	0
La douleur	Traitement orthopédique	0	1	4	2
	Traitement chirurgical	5	10	4	0
La marche	Traitement orthopédique	2	3	1	1
	Traitement chirurgical	9	4	4	2

Tableau IV : Etude des facteurs influençant la survenue de cal vicieux

Cas	Type de fracture	Déplacement	Type de traitement	Qualité de la réduction	Type de cal vicieux
1	2	Peu déplacée	PCP	Mauvaise	Marche d'escalier de 3 mm
2	3	Déplacée	PCP	Mauvaise	
3	3	Non déplacée	PCP	Moyenne	Marche d'escalier de 4 mm
4	4	Déplacée	Vissage	Bonne Déplacement secondaire	Marche d'escalier de 4 mm
5	4	Déplacée	Vissage	Bonne Déplacement secondaire	Marche d'escalier de 5 mm
6	4	Déplacée	Traction	Moyenne	Marche d'escalier de 5 mm
7	4	Déplacée	Vissage	Mauvaise Déplacement secondaire	Marche d'escalier de 5 mm
8	3	Déplacée	Vissage	Moyenne Déplacement secondaire	Marche d'escalier de 6 mm
9	2	Déplacée	Vissage	Moyenne	Marche d'escalier de 5 mm

Tableau V : Etude des facteurs influençant la survenue de raideurs

Cas	Type de fracture	Déplacement	Type de traitement	Qualité de la réduction	Durée d'immobilisation	La mobilité	La rééducation
1	2	Peudéplacée	PCP	mauvaise	1 mois puis attelle	0/70°	+ après 4 mois
2	3	déplacée	vissage	Moyenne	Mobilisation sous après 1 mois	0/40°	+ après 1 mois et ½
3	3	Non déplacée	PCP	moyenne	-	0/60°	-
4	4	déplacée	vissage	bonne	-	0/60°	-
5	3	déplacée	PCP	mauvaise	2 mois	0/40°	-
6	2	déplacée	vissage	moyenne	mobilisation sous AG après 2 mois	0/45°	+ 2 mois post op
7	2	Non déplacée	vissage	Bonne	2 mois	0/70°	+ 2 mois
8	4	déplacée	traction	moyenne	35 jours	0/70°	-
9	4	déplacée	vissage	mauvaise	-	0/70	+ 6 S post op
10	2	déplacée	vissage	moyenne	-	20°/80°	+ 15J post op
11	1	Non déplacée	vissage	moyenne	-	20°/90°	-
12	4	Non déplacée	vissage	moyenne	Mobilisation sous AG après 6 mois	0/10°	+ 6 mois post op

Tableau VI : Evaluation des résultats fonctionnels.

Auteurs	Satisfaisant	Non satisfaisant
Manferdini [6]	55%	45%
Smith [7]	61,5%	38,5%
Koubaa [8]	82,5%	17,5%
Kolmert [12]	88%	12%
Lewis [13]	28,5%	71,5%
Letenneur [14]	68,5%	32,5%
Notre série	50%	50%

DISCUSSION

Du fait de leur rareté, les fractures unicondyliennes sont souvent étudiées dans le cadre des fractures de l'extrémité inférieure du fémur. Elles ont été étudiées séparément par certains auteurs et le nombre de cas était le plus souvent entre 20 et 30.

Une nette prédominance masculine a été retrouvée dans toutes les séries. Toutes les tranches d'âge peuvent être touchées avec une prédominance des sujets jeunes dans la plupart des séries. Selon Manferdini [6] et Smith [7], les sujets jeunes représentent la tranche d'âge la plus concernée avec un âge moyen de 36,2 et 34 respectivement. Selon Koubaa [8], deux pics de fréquences ont été retrouvés intéressant des sujets jeunes actifs et des sujets âgés ostéoporotiques avec un âge moyen de 43 ans. Cette répartition peut être expliquée par la fréquence des traumatismes à haute énergie chez les sujets jeunes principalement suite à un accident de la voie publique et par les traumatismes bénins chez les sujets âgés ostéoporotiques. Nous pensons que tout traumatisme du genou même bénin surtout chez les personnes âgées doit être pris en sérieux et doit être exploré par un bilan d'imagerie approprié pour ne pas passer à côté d'une fracture de l'extrémité inférieure du fémur et de retarder ainsi sa prise en charge.

Les antécédents pathologiques des patients conditionnent la conduite thérapeutique et le résultat fonctionnel. Ainsi, ils peuvent être chez certains patients une contre-indication à la chirurgie telle qu'une cardiopathie. Les antécédents traumatiques du genou, l'ostéoporose et la gonarthrose préexistante peuvent être responsable d'une réduction déficiente avec une mauvaise tenue du matériel d'ostéosynthèse.

L'examen radiographique comporte habituellement deux clichés de face et de profil. Des radiographies complémentaires de trois quart ou le défilé fémoro-patellaire à 30° peuvent s'avérer nécessaires en cas de doute et particulièrement en présence de fractures non ou très peu déplacées [4].

Ce bilan peut être de lecture difficile devant une attitude antalgique du patient dans le contexte traumatique et entre les mains non expertes des jeunes praticiens.

En cas de difficulté de lecture il faut avoir la main facile pour demander l'imagerie en coupe surtout la tomodynamométrie pour mieux analyser le bilan lésionnel.

De nombreuses classifications ont été proposées en fonction du siège et de la nature du trait de fracture,

essentiellement celles de Trillat [9] et Nordin [4]. Nous avons préféré cette dernière car elle permet de mieux préciser la taille des fragments et la position du trait de fracture par rapport aux insertions ligamentaires et au cartilage hyalin condylien et trochléen [10]. Elle permet d'évaluer la gravité et le pronostic des fractures afin de choisir le traitement le plus adapté.

Dans certaines séries, l'atteinte du condyle latéral a été plus fréquente [7,11]. Dans d'autres, nous n'avons pas noté de différence significative [8,12]. Selon Manferdini [6], le valgus physiologique responsable d'une composante d'abduction, la largeur du versant latéral de la trochlée ainsi que son orientation dans un plan oblique exposerait davantage le condyle latéral à des mécanismes de compressions axiales pouvant expliquer la fréquence des fractures à ce niveau.

Dans les différentes séries publiées [4,6,8,10], les lésions osseuses associées sont fréquentes : 25% pour Koubaa, 16% pour Nordin et 15% dans notre série. Les lésions ligamentaires sont aussi assez fréquentes avec une variation entre 3% et 21% dans les différentes études [8]. L'atteinte du système ligamentaire central, le plus souvent le ligament croisé antérieur, semble d'être la lésion la plus fréquente [10]. Dans notre série, aucune atteinte ligamentaire n'a été observée. Nous pensons que le testing du genou qu'il soit du pivot central ou des plans ligamentaires périphériques doit être systématique après stabilisation osseuse afin de ne pas méconnaître une telle lésion pouvant retentir sur le résultat fonctionnel final.

Nordin [4] recommande un traitement orthopédique pour les fractures non déplacées du sujet jeune et les fractures peu déplacées pour du sujet âgé. Nous pensons comme Kolmert [12] et Koubaa [8] qu'il peut être proposé pour les fractures non déplacées et non comminutives sous réserve d'une immobilisation en extension. En ce qui concerne le traitement chirurgical, plusieurs voies d'abord ont été rapportées, principalement la voie antéro-externe et la voie antéro-interne. L'ostéosynthèse est réalisée le plus souvent par vissage. Cependant plusieurs autres moyens peuvent être utilisés : la lame plaque, la vis plaque à compression, la plaque verrouillée LCP (Low-compression-plate) et l'enclouage rétrograde. La tenue du matériel est un réel problème en cas d'ostéoporose. Chiron [10] a proposé la mise d'une vis plaque pour remédier à ce risque. Selon Koubaa [8], un vissage multiple permet le plus souvent d'obtenir une bonne réduction et une stabilisation des fractures.

L'indication chirurgicale dépend du type de fracture, son siège, le déplacement, l'importance de la comminution ainsi que l'état du genou surtout en présence d'une arthrose préexistante. La voie d'abord doit être bien choisie surtout pour les sujets âgés candidats à une chirurgie prothétique secondaire. Même en cas de présence d'arthrose évoluée, l'ostéosynthèse reste systématique et de principe pour faciliter la mise en place d'une arthroplastie. L'ostéosynthèse doit être solide afin de commencer la rééducation de façon précoce pour gagner la mobilité articulaire ainsi que la trophicité musculaire de la cuisse. Nous déconseillons les synthèses par broches et à minima qui ne représentent qu'une amélioration du traitement orthopédique ne dispensant pas le patient d'une longue immobilisation et ne permettant pas la rééducation précoce.

L'arthroscopie peut être d'apport important comme dans le cas de fracture des plateaux tibiaux permettant de restituer les surfaces articulaires associées le plus souvent à une ostéosynthèse percutanée sous le contrôle de l'amplification de brillance. Cette technique nécessite une longue courbe d'apprentissage. Nous pensons qu'une synthèse à ciel ouvert bien maîtrisée est préférée à une technique arthroscopique mal conduite.

La rééducation est le seul moyen thérapeutique qui permet d'empêcher la constitution de la fibrose, la formation des adhérences et l'installation des rétractions. Elle repose sur la mobilisation précoce du genou qui doit être instauré dès le deuxième jour post opératoire [6,10].

L'immobilisation reste utile en post opératoire dans un but de cicatrisation dans un contexte antalgique. Les immobilisations amovibles légères sont privilégiés, car faciles à enlever et à remettre entre les séances de rééducation surtout avec des montages solides d'ostéosynthèse [15].

Pour la majorité des auteurs, les résultats du traitement chirurgical sont au-dessus de celles obtenus par le traitement orthopédique. Pour Koubaa [8] et Kolmert, [12], le résultat fonctionnel était satisfaisant dans respectivement 82,5% et 88% alors que Lewis n'observait que 28,5% de résultats satisfaisants. La plupart des auteurs privilègent le traitement chirurgical [16,17] puisqu'il permet une bonne réduction, une meilleure stabilité et une rééducation précoce. Il reste le traitement de choix pour les fractures comminutives et déplacées [8,18].

En analysant les résultats non satisfaisants (Tableau VI), plusieurs facteurs de mauvais pronostic ont été retenus : les fractures de type 2 [8], une mauvaise

réduction initiale [6,8] et les fractures comminutives [4,8].

CONCLUSION

A travers cette étude et après revue de la littérature, on a pu établir un schéma simplifié pour la prise en charge des fractures uni-condyliennes. Le traitement chirurgical par abord antérieur adapté permet la reconstruction anatomique et une ostéosynthèse solide, pour les fractures sagittales par vis ou vis-plaque et pour les fractures coronales par vis en rappel. Le traitement orthopédique est indiqué si les besoins fonctionnels sont limités ou du fait d'une ostéoporose sévère.

La réduction anatomique et la rééducation post-opératoire immédiate sont garantes de bons résultats fonctionnels sans évolution arthrosique.

RÉFÉRENCES

- [1] Ostermann PA, Neumann K, Ekkernkamp A, Muhr G. Long term results of uni-condylar fractures of the femur. *J Orthop Trauma*. 1994;8:142-146.
- [2] Kanoun ML, Chebil M, Ben Maitig M, Ayadi H, Haddad N, Shimi N, et al. [Results of unicondylar femoral fractures: a review of 28 patients]. *Tunis Med*. 2007;85:586-590.
- [3] Holmes SM, Bomback D, Baumgaertner MR. Coronal fractures of the femoral condyle: a brief report of five cases. *J Orthop Trauma*. 2004;18:316-319.
- [4] Nordin J.Y., Masquelet A.C., Gavard R., Signoret F. Les fractures unicondyliennes du femur. Reflexions à partir d'une série de 90 observations. *RevChirOrthop*. 1985;7:111-115.
- [5] Asencio G, Orozco R, Guilhem Garcia P, Maurel M, Martin B, Megy B et al. Les fractures de l'extrémité inférieure du fémur. Journées du printemps de la SOFCOT de 1988, *RevChirOrthop*. 1989;75:175-177.
- [6] Manfredini M, Gildone A, Ferrante R, Bernasconi S, Massari L. Unicondylar femoral fractures; therapeutic strategy and long-term results: a review of 23 patients. *ActaOrthop Belg*. 2001;67:132-138.
- [7] Smith EJ, Crichlow TP, Roberts PH. Monocondylar fractures of the femur: a review of 13 patients. *Injury*. 1989;20:371-374.
- [8] Koubaa M, Allagui M, Oueslati A, Boujomaa T, Zrig M, Aloui I et al. Les fractures uni-condyliennes du fémur chez l'adulte : à propos de 23 cas. *Tunisie orthopédique*. 2013;6(1):75-80.
- [9] Trillat A, Dejour HL, Bost J, Nourissat CH. Les fractures unicondyliennes du fémur. *RevChirOrthop*. 1975;61:611-20.
- [10] Chiron P. Fractures de l'extrémité inférieure du fémur de l'adulte. EMC Elsevier SAS Paris ApparLocomoteur. 2009;14-80.
- [11] Gavaskar AS, Tummala NC, Krishnamurthy M. Operative management of Hoffa fractures-A prospective review of 18 patients. *Injury*. 2011;42(12):1495-1498.
- [12] Kolmert L, Wulff K. Epidemiology and treatment of distal femoral fractures in adults. *ActaOrthop Scand*. 1982;53(6):957-962.

- [13] Lewis SL, Pozo JL, Muirhead-Allwood WF. Coronal fractures of the lateral femoral condyle. *J Bone Joint Surg Br.* 1989;71(1):118-120.
- [14] Letenneur J, Labour PE, Rogez JM, Lignon J, Bainvel JV. Hoffa's fractures. Report of 20 cases. *Ann Chir. avr* 1978;32(3-4):213-219.
- [15] Gao M, Tao J, Zhou Z, Liu Q, Du L, Shi J. Surgical treatment and rehabilitation of medial Hoffa fracture fixed by locking plate and additional screws: A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2015;19:95-102.
- [16] Bel J-C, Court C, Cogan A, Chantelot C, Piétu G, Vandebussche E, et al. Unicondylar fractures of the distal femur. *OrthopTraumatolSurg Res.* déc 2014;100(8):873-7.
- [17] Dhillon MS, Mootha AK, Bali K, Prabhakar S, Dhatt SS, Kumar V. Coronal fractures of the medial femoral condyle: a series of 6 cases and review of literature. *Musculoskelet Surg.* juin 2012;96(1):49-54.
- [18] Ostermann PA, Hahn M, Ekkernkamp A, Neumann K, Muhr G. Monocondylar fractures of the femur. Therapeutic strategy and clinical outcome. *Chir Z AlleGebOperMedizen.* 1997;68(1):72-76.

LES CHOLESTASES DU NOUVEAU - NE ET DU NOURRISSON : EXPERIENCE D'UN SERVICE DE PEDIATRIE GENERALE NEONATAL AND INFANT CHOLESTASIS EXPERIENCE OF A GENERAL PEDIATRIC DEPARTMENT

I. MAALOUL^{1,2,*}, I. CHABCHOUB^{1,2}, L. SFAIHI^{1,2}, S. KMIHA^{1,2}, TH. KAMOUN^{1,2},
H. ALOULOU^{1,2} ET M. HACHICHA^{1,2}

1 : Service de pédiatrie générale, CHU Hédi Chaker , Sfax Tunisie

2: Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

*e-mail de l'auteur correspondant : maaloul.ines@hotmail.fr

Résumé

Les cholestases du nouveau- né et du nourrisson constituent un groupe hétérogène de maladies qui posent un problème de diagnostic étiologique et de prise en charge. Notre objectif est de rapporter notre expérience dans les cholestases du nouveau-né et nourrisson.

Patients et méthodes : Etude rétrospective de 101 dossiers d'enfants âgés de moins de 2 ans atteints de cholestase durant une période de 15 ans.

Résultats : La fréquence des cholestases était de 7,2 nouveaux cas par an. Les cholestases extra hépatiques étaient dominées par l'atrésie des voies biliaires, retrouvée dans 21,7 % des cas. Les cholestases intra hépatiques étaient dominées par les paucités ductulaires (10,8 %) et les cholestases néonatales bénignes (9,9 %). L'étiologie est restée indéterminée chez 20,7% des enfants.

Conclusion : Dans notre série, le pronostic des cholestases est réservé, ceci est dû au retard du diagnostic et aux difficultés dans la prise en charge médico-chirurgicale.

Mots clés : Cholestase ; Cirrhose biliaire ; Transplantation hépatique ; Nourrisson

Abstract

Introduction : Cholestasis in newborn and infant constitutes an heterogeneous group of disease; diagnosis and management are often difficult.

Our Objective is to report our experience in cholestasis in newborns and infants

Patients and methods: this is a retrospective study of 101 cases of infants with cholestatic jaundice collected during a period of 15 years.

Results : The incidence of cholestasis was 7,2 cases / year. Biliary atresia was the most common cause of extra hepatic cholestasis (21,7%). Bile duct hypoplasia (10,8%),and benign neonatal cholestasis (9,9%), represented the most common etiologies of intra-hepatic cholestasis. The etiology remained unknown in 20,7% of cases.

Conclusion : Cholestasis in infant has a poor prognosis which is due to delay to diagnosis and difficulties in medical and surgical management.

Keywords : Cholestasis; Biliary cirrhosis; Liver transplantation; Infant

ملخص

يشكل الركود الصفراوي لدى حديثي الولادة والرضيع مجموعة غير متجانسة من الأمراض التي تطرح مشكلة في التشخيص المرضي وإدارته. هدفنا هو الإبلاغ عن تجربتنا في مادة الركود الصفراوي لدى حديثي الولادة والرضع.

المرضى والطرق: قمنا بدراسة بأثر رجعي من 101 حالة من الأطفال دون سن 2 سنة تعرضوا لركود صفراوي على مدى 15 سنة. النتائج: كانت وتيرة الركود الصفراوي تساوي 7.2 حالة جديدة في السنة. الركود الصفراوي خارج الكبد كان يسيطر عليه سبب رتق القناة الصفراوية حيث وجد في 21.7 % من الحالات. أم الركود الصفراوي داخل الكبد كان يسيطر عليه الصمم الأفتوم في (10.8%) و الركود الصفراوي الهين لدى حديثي الولادة (9.9%). بقيت المسببات غير محددة لدى 20.7 % من الأطفال.

لخلاصة: في ملخص دراستنا يتم إنذار تشخيص الركود الصفراوي بصفة حذرة، وهذا يرجع إلى تأخر التشخيص والصعوبات في الإدارة الطبية الجراحية.

الكلمات المفاتيح: ركود صفراوي ; تليف الكبد الصفراوي ; زرع الكبد ; الرضيع.

INTRODUCTION

Les cholestases sont dues à une diminution du débit de la bile dans le duodénum en rapport avec une anomalie de son métabolisme ou de son transport du pôle basal de l'hépatocyte à l'ampoule de Vater [1-3]. Elles forment un groupe hétérogène de pathologies intra et extra hépatiques qui posent souvent un problème de diagnostic étiologique et de prise en charge. La crainte de méconnaître une atresie des voies biliaires (AVB), qui nécessite une prise en charge médico-chirurgicale urgente, doit être constamment présente à l'esprit [2]. Ainsi, tout ictère qui se prolonge au-delà de 15 jours de vie doit être exploré et il ne faut porter hâtivement le diagnostic d'ictère physiologique ou ictère au lait de mère.

Nous nous sommes proposés dans ce travail d'étudier les caractéristiques cliniques, para cliniques et évolutives des nouveau-nés et des nourrissons suivis pour cholestase au service de pédiatrie du CHU Hédi Chaker de Sfax durant une période de 15 ans.

PATIENTS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective de 101 dossiers de nourrissons, 59 garçons et 42 filles et, atteints de cholestase, colligés dans le pédiatrie du CHU Hédi Chaker, Sfax entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2014.

Ont été inclus tous les enfants âgés de moins de deux ans, ayant un ictère cutané et/ ou muqueux associé à un taux de bilirubine conjuguée supérieur à 20% de la bilirubine totale. Ont été exclus les enfants ayant présenté un ictère cholestatique au décours d'un choc septique, à point de départ non urinaire, ou d'une infection bactérienne ou parasitaire. Une fiche détaillée a été remplie soigneusement comportant les éléments suivants : l'identification du malade, l'étude des antécédents, l'histoire de la maladie, l'examen à l'admission et les résultats des examens biologiques, radiologiques, virologiques, métaboliques et histologiques. La ponction biopsie hépatique (PBF) a été réalisée chez 48 patients: par voie transpariétale (n=19) ou chirurgicale (n=29). Nous avons analysé les modalités de prise en charge symptomatique et spécifique ainsi que l'évolution clinique et biologique des patients. Nous avons utilisé le test t de Student pour la comparaison des moyennes.

RESULTATS

Durant la période de l'étude, nous avons colligé 101 cas de cholestase néonatale et du nourrisson parmi 57670 enfants hospitalisés ; l'incidence était de 7,2 nouveaux cas / an et la prévalence était de 1,69 pour 1000 hospitalisations.

Il s'agissait de 24 nouveaux nés et 77 nourrissons ; le sex-ratio était de 1,4. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 61 jours avec des extrêmes de 1 jour et 17 mois. La répartition des patients en fonction de l'âge est représentée sur la figure n°1. Une consanguinité parentale a été retrouvée dans 50 % des cas. Des antécédents familiaux de cholestase ont été constatés chez 14 patients. Un antécédent personnel de prématurité ou de dysmaturité a été retrouvé respectivement dans 12,8 % 17,8 % des cas. Dans les cholestases néonatales bénignes (CNB), un antécédent personnel de dysmaturité a été noté chez 5 patients.

L'ictère cutanéomuqueux intense était le principal motif de consultation (89,1% des cas). A l'examen clinique, une dysmorphie faciale caractéristique du syndrome d'Alagille a été notée chez 3 patients. Une décoloration complète des selles a été notée dans 29 cas : AVB (14 cas), une cholestase intra hépatique familiale progressive (PFIC) (6 cas), un syndrome d'Alagille (2 cas). Une hépatomégalie a été retrouvée dans 41,5 % des cas. Six enfants avaient une splénomégalie.

A l'admission, un prurit était retrouvé dans 5 cas : PFIC (2 cas), syndrome d'Alagille (2 cas) et AVB (1 cas). Un micropénis a été noté chez un enfant ayant un pan-hypopituitarisme

L'hyperbilirubinémie totale conjuguée moyenne était de 99µmol/l (extrêmes : 12-279µmol/l). Le taux moyen de GGT était de 270,5 UI/l, les taux moyens de GGT les plus élevés ont accompagné les causes chirurgicales (AVB) et la lithiase de la voie biliaire principale (LVBP).

La cytololyse hépatique était présente chez 83% des patients ; elle était modérée chez 35 malades et importante (>10 fois la normale) chez 7 patients. La cholestérolémie moyenne était de 4,58 mmol/l. Un patient ayant un syndrome d'Alagille a présenté au cours de l'évolution une hypercholestérolémie à 35 mmol/l avec développement de xanthomes multiples (figure n° 2).

L'ECBU, fait chez 75,2 % des malades, a permis de poser le diagnostic d'infection urinaire comme seule cause de cholestase dans 7 cas. Le test de la sueur était positif dans un cas et était révélateur

d'une mucoviscidose chez un nourrisson âgé de 2 mois.

Les sérologies CMV étaient positives chez 4 nourrissons dont deux avaient une pathologie associée : AVB (1 cas) et maladie de Niewman pick type C (1 cas). La radiographie du rachis, pratiquée chez 33 malades, a montré un aspect de vertèbres en aile de papillon chez un seul malade.

L'échographie abdominale, réalisée chez 95 patients, était normale chez 62 patients. Les données échographiques étaient suggestives du diagnostic de l'AVB dans 14 cas. Elle a permis d'identifier une LVBP dans un cas. La bili-IRM a été réalisée chez 4 patients ; le premier a montré une lithiase du bas cholédoque avec dilatation des voies biliaires intra-hépatiques et le deuxième a montré de multiples petites formations kystiques au niveau de la voie biliaire principale en rapport à une malformation de voies biliaires (Figure 3), elle était non concluante dans 2 cas.

L'examen ophtalmologique a mis en évidence un embryotoxon postérieur chez 2 malades ayant un syndrome d'Alagille. La ponction biopsie du foie (PBF) a été pratiquée chez 48 malades, Celle-ci était contributive au diagnostic dans 30 cas en montrant des signes en faveur d'une AVB dans 16 cas, une paucité ductulaire dans 10 cas et une PFIC dans 4 cas.

Au terme de l'enquête étiologique, la cholestase a été attribuée à une cause extra-hépatique chez deux patients, à une AVB chez 22 malades (21,7 %) et à une cholestase intra-hépatique dans 55,4 % des patients. Les causes intra-hépatiques sont dominées par les cholestases néonatales bénignes (10 cas). La répartition en fonction des étiologies est représentée dans le tableau n° I.

Sur le plan thérapeutique, tous les patients ont bénéficié d'une alimentation hypercalorique riche en triglycérides à chaînes moyennes (lait à base de Peptijunior®) et d'une vitaminothérapie (ADEK) par voie parentérale. Soixante-dix-sept enfants ont été mis sous Ursolvan®. Le prurit a été maîtrisé chez tous nos patients, 7 patients ont nécessité un traitement combiné à base d'ursolvan et rifampicine et un patient ayant un syndrome d'Alagille a nécessité l'association ursolvan®, rifampicine, cholestyramine et sertraline (Zoloft®) afin de contrôler le prurit.

Dans notre série, 30,6% des patients ont été perdus de vue. L'évolution était fatale dans 29,7% des cas. Dans le groupe d'AVB, l'intervention de Kasaï, réalisée chez 20 malades à un âge moyen de 69 jours [23 jours- 4 mois], a échoué dans 18 cas, 2 patients ont présenté une nette amélioration de la

cholestase clinique avec une recoloration des selles, l'évolution était fatale dans 11 cas (50%).

Les 3 malades ayant un syndrome d'Alagille, 1 enfant a évolué vers la cirrhose et un enfant vers une stabilisation clinique et biologique et un enfant a été perdu de vue.

Les patients ayant une PFIC, 3 ont été perdus de vue, 3 ont évolué vers une cirrhose avec HTP et une patiente a évolué vers l'insuffisance hépatique, elle a eu une transplantation hépatique à l'étranger avec des suites opératoires simples.

Une guérison complète était constatée dans 31 cas (30,6%). Tous les cas de CNB ont bien évolué avec une guérison complète au bout d'une durée moyenne de 5 mois. Une guérison complète a été notée également dans 7 cas d'infection urinaire, dans les 5 cas de syndrome de la bile épaisse et dans les 2 cas de nutrition parentérale prolongée. Les causes endocriniennes ont évolué favorablement avec une normalisation du bilan hépatique dans les 3 cas.

DISCUSSION

Les cholestases du nouveau-né et du nourrisson constituent la principale cause d'hospitalisation dans les services d'hépatologie pédiatrique ; leur incidence est estimée à 1/2500 naissances [3]. L'atrésie des voies biliaires est la cause la plus fréquente des cholestases du nourrisson, elle touche environ un enfant sur 15000 naissances [4]. La fréquence de l'AVB dans notre série était de 30,9%, inférieure aux chiffres rapportés dans la littérature qui sont de l'ordre de 50% [5-6]. Dans notre série, l'incidence des cholestases du nouveau-né et nourrisson était de 7,2 nouveaux cas/an, elle était de 10,7 cas/ an dans une série marocaine comportant 60 cas de cholestase [7].

L'AVB est le résultat d'une oblitération acquise, d'étiologie inconnue anté ou immédiatement post natale des voies biliaires intra et extra-hépatiques ; plusieurs hypothèses étiopathogéniques ont été lancées, parmi celles-ci, il y'a la primo-infection à CMV. Certains auteurs ont avancé l'hypothèse d'une intrication entre les deux pathologies [8, 9]. Dans notre série, un patient avait une AVB associée à une primo-infection à CMV. Le pronostic de cette affection spontanément létale a été transformé par le développement des dérivations bilio-digestives puis par les progrès de la transplantation hépatique. L'intervention est une hépato-porto-entérostomie (intervention de Kasaï), qui constitue le traitement de première intention ; son succès, défini par la disparition de l'ictère,

dépend de l'âge de l'enfant au moment de l'intervention. Ainsi, 80% des patients opérés avant l'âge de 45 jours de vie survivent trois ans après l'intervention avec un taux de bilirubinémie normal [10]. Une étude française, réalisée sur une grande cohorte (743 patients) entre 1986 et 2002, a montré que plus l'intervention de Kasai est pratiquée précocement sans tenir compte du seuil de 45 ou de 60 jours, meilleures sont les chances de l'enfant d'être vivant avec son foie natif à l'adolescence [11]. Dans notre pays, l'AVB demeure une pathologie de mauvais pronostic comme le témoigne le résultat de notre série ; ceci est dû au retard diagnostic et par conséquent au retard de prise en charge, mais aussi aux difficultés chirurgicales puisque même les patients ayant eu une prise en charge précoce, les résultats post opératoires étaient non satisfaisants.

La cholestase néonatale bénigne constitue la deuxième cause de cholestase dans notre série, elle est incriminée dans 5 à 10% des cas [2-3]. Il s'agit d'une cholestase qui reste d'étiopathogénie inconnue mais dont l'évolution est spontanément favorable en quelques semaines à quelques mois. Certains antécédents périnataux orientent vers le diagnostic étiologique tels que l'hypoglycémie de l'insuffisance anté-hypophysaire et la souffrance fœtale aigüe (SFA) [2]. Dans notre série, 50% des CNB ont des antécédents de prématurité et/ou de dysmaturité et/ou de SFA. Ce n'est que par l'exclusion de toutes les autres causes de cholestase du nouveau-né que ce diagnostic est retenu par défaut.

Les affections héréditaires tels que les hypoplasies ductulaires syndromiques (syndrome d'Alagille), rapportées dans 4% des cas [12], et les cholestases à g GT normales, responsables de 2-5% des cholestases [12,13], sont relativement fréquentes, vraisemblablement en rapport avec une fréquence élevée de la consanguinité dans notre pays. Le syndrome d'Alagille constitue la plus fréquente des cholestases familiales [14]. Le syndrome complet associe une cholestase chronique due à une paucité ductulaire, une dysmorphie faciale, un embryotoxon postérieur (56 à 95% des cas), retrouvé dans 2 cas sur 3. Une sténose des branches de l'artère pulmonaire (85-95% des cas) ,

retrouvée chez les 3 patients ayant le syndrome d'Alagille et des anomalies vertébrales tel que l'aspect des vertèbres en ailes de papillon ; décrites dans 33 à 87% des cas [15].

La cholestase intrahépatique familiale progressive (PFIC) rapportées également sous le terme de cholestases intrahépatiques fibrogènes familiales , représentent 10 à 15% des causes de cholestases néonatales [16]. Elles représentent selon plusieurs auteurs [14- 17] la 2^{ème} cause de cholestase intrahépatique familiale après le syndrome d'Alagille.

Les dilatations kystiques congénitales des voies biliaires sont des malformations rares caractérisées par des dilatations kystiques communicantes des voies biliaires intra et/ou extrahépatiques [18]. C'est la seconde cause de malformations après l'atrésie des voies biliaires [19]. L'intervention de choix est une résection de la vésicule biliaire et de la voie biliaire principale avec anastomose hépatico-jéjunale, celle-ci doit être réalisé avant l'installation d'une cirrhose biliaire secondaire.

La découverte d'une infection urinaire impose un traitement antibiotique intraveineux. Une infection urinaire, même asymptomatique, peut donner un syndrome cholestatique, mais ne doit en aucun cas entraîner un arrêt des investigations complémentaires [20]. La cholestase est due à l'inhibition du transport des acides biliaires par les toxines bactériennes [21]

La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive qui est exceptionnellement révélée par un ictère cholestatique. L'association de ce dernier à des antécédents familiaux de mucoviscidose, des troubles respiratoires et à surtout à un iléus méconial et/ou à une péritonite méconiale doit faire penser au diagnostic. Ce dernier sera rapidement fait à l'aide du dosage du chlore sudoral [22].

CONCLUSION

Les cholestases du nourrisson sont dominées par les AVB et les cholestases néonatales bénignes. Le pronostic réservé de la cholestase , plus particulièrement de l'AVB , est dû au retard du diagnostic étiologique et aux difficultés rencontrées lors de la prise en charge médico-chirurgicale. Le seul espoir thérapeutique pour ces malades reste la transplantation hépatique qui est devenue désormais, disponible dans notre pays.

TABLEAU N°I: les étiologies des cholestases dans notre série

Etiologies	Nombre de cas
AVB	22
Perforation idiopathique des voies biliaires	1
LVBP	1
Paucité ductulaire non syndromatique	8
Syndrome d'Alagille	3
PFIC	7
Syndrome de la bile épaisse	5
Déficit en cortisol	2
Pan hypopituitarisme	1
Mucoviscidose	2
Infection urinaire	7
Hépatite à CMV	2
Hépatite aigue B	1
Hépatite fulminante	1
Toxoplasmose congénitale	1
ACR	1
Alimentation parentérale prolongée	2
Galactosémie congénitale	1
Maladie de Niemann Pick type c	1
Cytopathie mitochondriale	1
CNB	10
Etiologie indéterminée	21

ACR : « arthrogyposis-cholestasis- renal disorder », CNB : cholestase néonatale bénigne, LVBP : lithiase de la voie biliaire principale

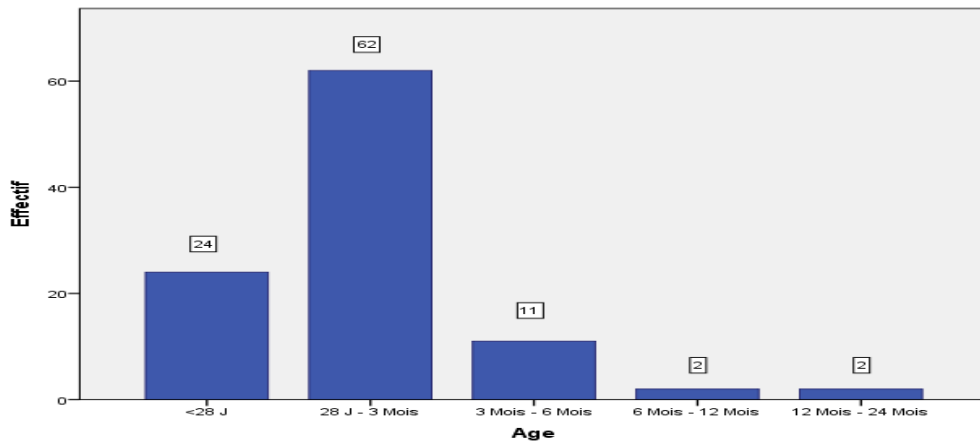


Figure n°1 : répartition des patients en fonction de l'âge à la première consultation



Figure n°2 : Xanthomes au cours du syndrome d'Alagille

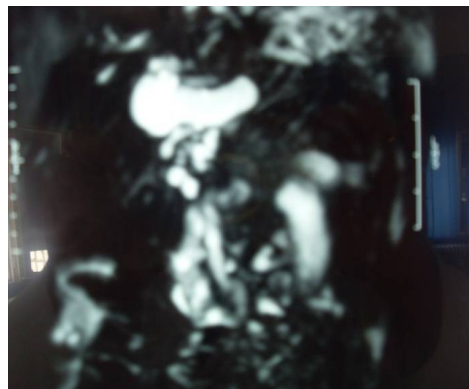
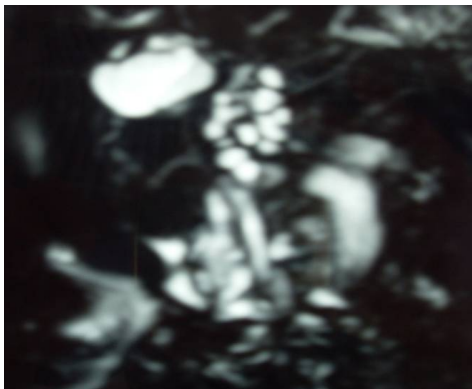


Figure 3 : Bili- IRM : multiples petites formations kystiques au niveau de la voie biliaire principale chez un nourrisson âgé de 3 mois et ayant une paucité ductulaire non syndromatique

REFERENCES

- [1] Physiopathologie moléculaire de la cholestase. Encyclopédie médico-chirurgicale 2006.
- [2] Jacquemin E. Les cholestases néonatales: diagnostic et étiologies. Arch Pediatr 2001 ; 8 : 4128-4148
- [3] Mckiernan P. J. Neonatal cholestasis. Semin Neonatol 2002 ; 7 : 53-165.
- [4] Serinet MO, Broue P, Jacquemin E, et al. Management of patients with biliary atresia in France: results of a decentralized policy 1986–2002. Hepatology 2006;44:75–84.
- [5] Bu LN, Chen HL, Chang M. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the kasai portoenterostomy. J Pediatr Surg 2003 ; 38 : 590-593.
- [6] Chardot C. Atrésie des voies biliaires : Actualités. Arch Pediatr 2003 ; 10 : 52-60.
- [7] El Fakiri K, Bourouhouat A, Ait Sab I, Sbihi M. Les cholestases du nouveau-né et du nourrisson : expérience du CHU de Marrakech, journal de pédiatrie et de puériculture 2016 ; 29 : 139-143.
- [8] De Tommaso AM, Andrade PD, Costa SCB. High frequency of human cytomegalovirus DNA in the liver of infants with extra hepatic neonatal cholestasis. BMC Infectious Diseases 2005 ; 5 : 108.
- [9] Fischler B, Ehrnst A, Forsgren M. The viral association of neonatal cholestasis in sweden, a possible link between cytomegalovirus and extra hepatic biliary atresia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998 : 57-64.
- [10] Altman RP, Lilly JR, Greenfeld J. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia : twenty five years of experience from two centers. Ann Surg 1997 ; 226 : 348-353.
- [11] E Jacquemin. Dépistage de l'atrésie des voies biliaires et couleur des selles : méthode de l'échelle colorimétrique. Arch Pediatr 2007, 14, 303-305
- [12] Serinet M, Wildhaber B, Broué P, Lachaux A, Sarles J, Jacquemin E, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. Pediatrics. 2009;123(5):1280-1286.
- [13] Cauduro SM. Extra hepatic biliary atresia : diagnostic methods. J Pediatr 2003 ; 79 :107-114.
- [14] Arnell H, Nemeth A, Anneréen G, Dahl N. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): evidence for genetic heterogeneity by exclusion of linkage to chromosome 18q21-q22. Hum Genet 1997; 24:548-554.
- [15] S.Benmiloud, Z.Lakhssassi, I.Lafram, S.Atmani, A.Bouharrrou, M Le syndrome d'Alagille. Journal de pédiatrie et de puériculture 2009;22, 278-285
- [16] Jacquemin E, Bernard O. Diagnostic des cholestases du nouveau né. MTP 1998 ;1, n°4 : 357-364
- [17] Quillin SP. Hepatoma complicating Byler disease. AJR, August 1992;159:120.
- [18] S Mannai, T Kraiem, L Gharbi, N Haoues, H Mestiri, M-T Khalfallh. Annales de chirurgie 131 (2006) 369-374
- [19] Kianmanesh R, Régimbeau JM, Belghiti J .Anomalies de la jonction bilio-pancréatique et dilatations kystiques congénitales des voies biliaires.J Chir (Paris) 2001 ;138-134 :196-204.
- [20] Alissa K, Saunier P, Russo M. Neonatal cholestatic lithiasis associated with E.choli infection. Arch Pediatr 1996 ; 3 : 144-146.
- [21] Lacaille F. Cholestase néonatale. Arch Pediatr 2016 ; 23: 309-316
- [22] Jacquemin E. cholestases intrahépatiques fibrogènes familiales et anomalies héréditaires du métabolisme hépatocyttaire des acides biliaires.Arch Pediatr 1998 ;5 : 45-53.

DOULEUR OCULAIRE REVELANT UN MELANOME DU CORPS CILIAIRE : A PROPOS D'UN CAS EYE PAIN REVEALING A CILIARY BODY MELANOMA : A CASE REPORT

S. BEN AMOR ^{1,2,*}, R. MÂALEJ ^{1,2}, S. KAMOUN^{1,2}, R. TURKI^{1,2},
H. BOUGUILA ^{3,4}, J. FEKI^{1,2}

1 : Service d'Ophtalmologie CHU Habib Bourguiba, Sfax.

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

3 : Service d'Ophtalmologie Institut Hédi Errais Tunis.

4 : Faculté de médecine de Tunis, Université de tunis -Tunisie

*e-mail of corresponding author : benamorsaloua2015@gmail.com

Résumé

Le mélanome du corps ciliaire est une tumeur oculaire rare. Lorsqu'il est symptomatique, il se manifeste par une baisse de l'acuité visuelle, très rarement par une douleur. Nous rapportons un cas de mélanome du corps ciliaire et son mode de révélation par une douleur oculaire avec hypertension oculaire sévère. Ce cas est d'autant plus intéressant qu'il est survenu chez un sujet relativement jeune. Nous proposons d'étudier ses particularités cliniques et thérapeutiques.

Mots clés : Mélanome du corps ciliaire ; Hypertension oculaire ; Enucleation ; Radiothérapie

Abstract

The melanoma of the ciliary body is a rare intraocular tumor. When symptomatic, it manifests itself by a decreased or impaired visual acuity and seldom with pain. We report a case of ciliary body melanoma that is of scientific interest because of its arisen to a relatively young subject (young man) and also because it was revealed with ocular pain and an important increase of intraocular pressure. We propose to study its clinical and therapeutic features.

Key words: Ciliary body melanoma; Ocular hypertension; Enucleation; Radiotherapy

ملخص

يعتبر الورم الملاني للجسم الهدبي من الأورام العينية النادرة . يتميز عرضيا بإنخفاض في حدة البصر ونادرا بألم في العين. نتناول بالدرس حالة نادرة لورم ملاني للجسم الهدبي وذلك من حيث أن المصاب بهذا الورم صغير السن و من حيث الأعراض المتمثلة في ألم عيني وفرط في ضغط العين و نقترح دراسة معالمه السريرية والعلاجية.

الكلمات المفاتيح: ورم ملاني للجسم الهدبي ; فرط في ضغط العين ; استئصال العين ; المعالجة بالإشعاع

INTRODUCTION

Le corps ciliaire constitue la frange postérieure de l'uvée antérieure, il est difficile d'accès à l'examen ophtalmologique du fait qu'il est caché par l'iris. Bien que circonscrit, il peut être le siège de mélanomes. Il s'agit le plus souvent de mélanomes choroïdo-ciliaires ; les mélanomes ciliaires, proprement dits, sont plus rares représentant moins de 5 % de l'ensemble des mélanomes uvéaux [1]. Nous rapportons un cas rare de mélanome isolé du corps ciliaire et nous proposons d'étudier ses particularités cliniques et thérapeutiques.

OBSERVATION

Nous rapportons le cas d'un jeune homme de 31 ans, sans antécédents particuliers, qui consulte pour une baisse visuelle rapidement progressive avec douleur et rougeur de l'œil gauche, sans notion de traumatisme. A l'examen, l'œil droit était sans anomalies.

Au niveau de l'œil gauche, l'acuité visuelle était abaissée au décompte des doigts à 50 cm. L'examen à la lampe à fente notait la présence de télangiectasies épisclérales supérieures, des synéchies irido-cornéennes en supérieur, une chambre antérieure de profondeur irrégulière avec une pupille en mydriase, un bombement irien supérieur avec une rubéose irienne, une hypertonie à 47 mm Hg, un important lâchage pigmentaire sur la cristalloïde antérieure et un fond d'œil inaccessible (figure1). L'échographie en mode B était normale. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) orbito-cérébrale a montré une formation intra-oculaire gauche de 4 mm en hypersignal T1, hypo-signal T2 (figure 2). Le diagnostic retenu était un mélanome du corps ciliaire. Le bilan d'extension était négatif. Le patient a eu une énucléation et l'histologie a confirmé le diagnostic de mélanome du corps ciliaire de 6 mm avec effraction sclérale. Le patient a bénéficié d'une radiothérapie externe. L'évolution était favorable avec absence de métastases après un recul de un an.

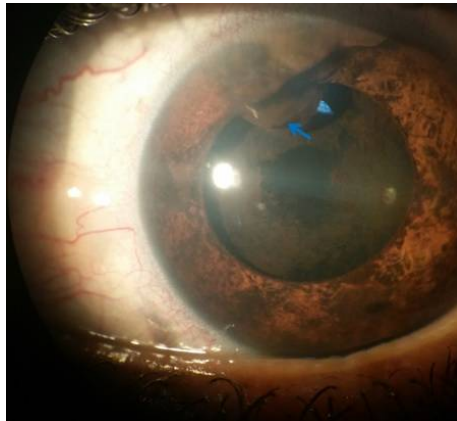


Figure 1 : Photographie de l'œil gauche montrant la tumeur du corps ciliaire envahissant la chambre antérieure (flèche) avec lâchage pigmentaire important.

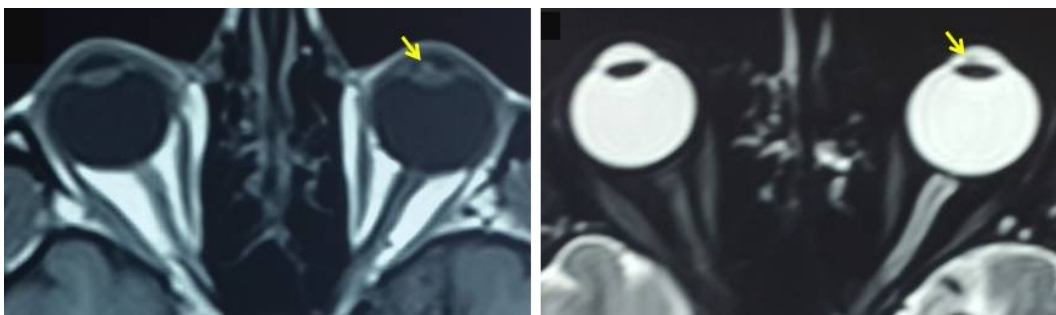


Figure 2 : Coupes axiales à l'IRM montrant une formation de 4 mm (flèche) en hypersignal T1 (à gauche) et en hyposignal T2 (à droite) évoquant un mélanome du corps ciliaire

DISCUSSION

Le mélanome du corps ciliaire est une tumeur rare, touchant les sujets âgés de 40 à 50 ans [2]. Comme tout mélanome uvéal, il est plus fréquent chez les sujets à yeux clairs, ou présentant une mélanocytose oculaire ou une mutation au niveau du gène BAP1 (gène suppresseur de tumeurs localisé sur le chromosome 3) [3, 4].

Il présente un aspect semblable aux mélanomes postérieurs, toutefois il présente quelques traits distincts sur le plan clinique avec fréquence des télangiectasies épisclérales sentinelles et de l'atteinte des éléments du segment antérieur. D'autre part, sa situation rétro-irienne et son expression fonctionnelle tardive sont souvent responsables d'un retard diagnostique, qui explique en partie le mauvais pronostic classiquement rattaché à cette localisation [1].

Lorsqu'il est symptomatique, le mélanome du corps ciliaire peut se révéler par une baisse visuelle, rarement par une douleur voire une uvéite antérieure récidivante [5]. Chez notre patient, la présence de télangiectasies épisclérales sentinelles, l'importance du lâchage pigmentaire, l'hypertonie oculaire et l'absence de notion de traumatisme oculaire ont permis d'évoquer le diagnostic. Dans ce cas particulier, la présence de corps étranger intra-oculaire constitue le principal diagnostic différentiel, qui est écarté par l'anamnèse et l'imagerie. L'exploration repose sur l'ultrasonographie biomicroscopique (UBM) qui a l'avantage d'un très haut pouvoir de pénétration à travers les tissus opaques par rapport à la tomographie par cohérence optique du segment antérieur (OCT) [6]. L'IRM est aussi d'un grand apport. Mais, la confirmation diagnostique reste histologique par biopsie aspiration à l'aiguille fine ou par biopsie à travers un volet scléral [7].

Le traitement des mélanomes du corps ciliaire est constitué de deux types de traitement : un traitement conservateur préservant le globe oculaire et l'énucléation. Le traitement conservateur est essentiellement basé sur la brachythérapie ou la protonthérapie, il est proposé aux mélanomes localisés de petite taille [3]. La chirurgie conservatrice transclérale est de réalisation difficile et expose à un risque accru de complications [4]. L'énucléation est indiquée en cas de tumeurs de grande taille, en cas de survenue de glaucome secondaire et en cas d'extension extra-oculaire par effraction sclérale.

La radiothérapie externe est indiquée comme traitement adjuvant à la chirurgie [8]. Pour notre

patient, la décision de l'énucléation était prise, après discussion avec le patient, devant la sévérité de la présentation clinique et le glaucome secondaire. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire a approuvé notre attitude thérapeutique du fait de la découverte d'une effraction sclérale. Cette effraction sclérale expose à un risque accru de métastases et de récurrences orbitaires après énucléation [1], d'où l'adjonction de radiothérapie externe chez notre patient.

Le pronostic des mélanomes du corps ciliaire dépend de la précocité du diagnostic, de la taille tumorale, de la localisation choroïdo-ciliaire et de la présence d'une effraction de la racine de l'iris ou d'une extension extra-sclérale ou d'un décollement de rétine exsudatif au moment du diagnostic [1, 5].

CONCLUSION

La prise en charge des mélanomes du corps ciliaire est complexe d'une part à cause de la pauvreté de la littérature les concernant et d'autre part à cause de la difficulté de la décision du traitement conservateur où plusieurs facteurs interviennent dont l'expérience en ophtalmologie oncologique de l'équipe soignante.

REFERENCES

- [1] Gambrelle J, Kodjikian L, Rouberol F, Donat D, Duquesne N, Jean-Louis B, et al. Mélanomes uvéaux impliquant le corps ciliaire. Analyse de survie après protonthérapie ou béta-curiothérapie par ruthénium 106. A propos de 106 cas. *J Fr Ophtalmol.* 2004 ;27:40-47.
- [2] Chattopadhyay C, Kim DW, Gombos DS, Oba J, Qin Y, Williams MD, et al. Uveal melanoma: From diagnosis to treatment and the science in between. *Cancer.* 2016 1;122:2299-2312.
- [3] Dogrusöz M, Jager MJ, Damato B. Uveal Melanoma Treatment and Prognostication. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2017; 6:186-196.
- [4] Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, Marr BP, Carvajal RD Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol.* 2017 31;11:279-289.
- [5] Diwo E, Merle H. Mélanome du corps ciliaire révélé par une uvéite chez un sujet mélanoderme, à propos d'un cas et revue de la littérature. *J Fr Ophtalmol.* 2013;36:e191-5.
- [6] Bianciotto C, Shields CL, Guzman JM, Romanelli-Gobbi M, Mazzuca D Jr, Green WR, et al. Assessment of anterior segment tumors with ultrasound biomicroscopy versus anterior segment optical coherence tomography in 200 cases. *Ophthalmology.* 2011 ;118:1297-1302.
- [7] Salvi SM, Singh AD. Diagnostic and Management Challenges of Ciliary Body Tumor in an African-American Patient. *Ocul Oncol Pathol.* 2015;2:16-19.
- [8] Weis E, Salopek TG, McKinnon JG, Larocque MP, Temple-Oberle C, Cheng T, et al. Management of uveal melanoma: a consensus-based provincial clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2016;23 : e57-64.

LES PARAGANGLIOMES DE LA TETE ET DU COU : A PROPOS DE 4 CAS

PARAGANGLIOMAS OF THE HEAD AND NECK : ABOUT 4 CASES

S. KALLEL^{1,2,*}, M. MNEJJA^{1,2}, A. KHBOU^{1,2}, Z. BEN RHAÏEM^{1,2}, B. HAMMAMI^{1,2},
I. CHARFEDDINE^{1,2} ET A. M. GHORBEL^{1,2}

1 : Service ORL et CCF, Hôpital Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

2 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

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

Résumé

Les paragangliomes sont des tumeurs rares dérivées de la crête neurale. Ils sont très vascularisés et souvent bénignes. L'objectif de notre étude est de détailler les caractéristiques diagnostiques des paragangliomes de la tête et du cou et étudier leur prise en charge thérapeutique. Nous présentons une étude rétrospective de 4 patients opérés d'un paragangliome de la tête et du cou entre 2000 et 2016. Il s'agissait d'un paragangliome tympanique, un tympano-jugulaire et deux paragangliomes carotidiens. L'imagerie a évoqué le diagnostic et a précisé l'extension de la tumeur et ses rapports avec les structures nobles. Le traitement était chirurgical dans tous les cas et l'évolution était marquée par une paralysie nerveuse dans un cas et par la persistance des acouphènes dans un autre cas. Avec la progression des moyens d'investigation diagnostique, les paragangliomes cervico-faciaux font l'objet d'une meilleure approche thérapeutique.

Mots clés : Paragangliome ; Glomus carotidien ; Tympano-jugulaire ; Imagerie ; Chirurgie.

Abstract

Paragangliomas are rare tumors of the neural crest. They are hyper vascular and usually benign. We will detail the clinical and paraclinical characteristics of the paragangliomas of the head and neck and study their therapeutic management. We present a retrospective study of 4 patients operated with a paraganglioma of the head and neck, collected in the ENT service of Sfax between 2000 and 2016. It was a tympanic paraganglioma, a jugular eardrum and two Carotid paragangliomas. The imaging has evoked the diagnosis and has specified the extension of the tumor and its relationship with the noble structures. The treatment was surgical in all cases and evolution was marked by nervous paralysis in one case and by the persistence of tinnitus in another case. Conclusion: With the progression of the means of diagnostic investigation, the cervico-facial paragangliomas are the object of a better therapeutic approach.

Key words: Paraganglioma; Carotid body; Jugular eardrum; Imaging; Surgery

ملخص

تعتبر الأورام جنيب العقدة العصبية من الأورام النادرة المستمدة من العرف العصبي. هي أورام غزيرة العروق وحميدة في كثير من الأحيان. الهدف من دراستنا هو تفصيل الخصائص التشخيصية لأورام جنيب العقدة العصبية في الرأس والرقبة ودراسة علاجهم.

نقدم دراسة استيعادية حول 4 مرضى وقع علاجهم جراحيا على ورم جنيب العقدة العصبية من الرأس والرقبة بين عامي 2000 و 2016. كان الورم جنيب العقدة العصبية من الموقع الطبلي، الوداجي الطبلي واثنين منهم من موقع ورم جنيب العقدة العصبية السباتي. وأثار التصوير الطبي التشخيص وحدد تمدد الورم وعلاقته بالهيكل النبيلة للجسم.

كان العلاج جراحيا في جميع الحالات وتميز التطور المرضي بظهور شلل عصبي في حالة واحدة واستمرار طنين في حالة أخرى.

الخلاصة: مع تقدم وسائل التشخيص للكشف، فإن أورام جنيب العقدة العصبية الدماغية والوجهية هو موضوع مقارنة علاجية أفضل.

الكلمات المفاتيح: ورم جنيب العقدة العصبية ; الشريان السباتي ; طبلة الأذن الوداجية ; التصوير الطبي ; عملية جراحية.

INTRODUCTION

Les paragangliomes sont des tumeurs neuroendocriniennes dérivées de la crête neurale. Les paragangliomes de la tête et du cou sont rares, représentant environ 0,6% des tumeurs de la tête et du cou et environ 0,03% de toutes les tumeurs [1]. Les principales localisations de la tête et du cou sont : la bifurcation carotidienne, le golfe de la jugulaire, le plexus tympanique (dans l'oreille moyenne) et le nerf vague. La symptomatologie est otologique, neurologique et/ou tumorale. Elle est associée parfois à des manifestations d'hypersécrétion de catécholamines. Le diagnostic de ces tumeurs a bénéficié du développement de l'imagerie en coupes, la TDM et surtout l'IRM, qui permettent la caractérisation tissulaire de la lésion ainsi qu'une étude minutieuse de son extension et de ses rapports avec les éléments vasculaires et nerveux. Le seul traitement radical est chirurgical malgré les risques et les séquelles parfois inévitables. Les formes malignes et métastatiques sont rares et d'évolution lente.

L'objectif de notre étude était de détailler les caractéristiques cliniques et paracliniques des paragangliomes de la tête et du cou et d'étudier leur prise en charge thérapeutique.

PATIENTS ET METHODES

Notre étude est rétrospective à propos de 4 cas de paragangliomes de la sphère ORL, colligés dans notre service entre 2000 et 2016. Les tableaux cliniques et les données de l'imagerie sont rapportés. Tous nos patients ont été opérés. L'examen histologique a confirmé le diagnostic dans tous les cas.

RESULTATS

Observation 1

Femme âgée de 52 ans, hypertendue, qui a consulté pour des acouphènes pulsatiles du côté droit associés à une hypoacousie homolatérale évoluant depuis 4 ans sans vertige ni signes neurologiques associés. L'otoscopie a montré une masse rouge rétro-tympanique battante en regard des quadrants inférieurs. L'examen cervical et abdominal était sans anomalies.

L'audiométrie tonale a objectivé une surdité de transmission droite de 40 dB.

La TDM des rochers a montré une formation de densité tissulaire bien limitée vascularisée de siège

mésos et hypotympanique sans lyse ossiculaire mais avec une lyse partielle du plancher de la caisse du tympan. L'IRM des rochers a montré une lésion tissulaire de 5 mm en regard de l'hypotympanum en hyposignal T1 fortement rehaussée après injection de gadolinium avec extension au foramen jugulaire. Un dosage des VMA sanguines et urinaires et une échographie abdominale pratiqués se sont révélés normaux.

La patiente a été opérée par voie retro auriculaire. L'exploration peropératoire a objectivé une masse rouge en regard du promontoire étendue à la fenêtre ronde avec une petite déhiscence de l'os et extension au foramen jugulaire. L'exérèse de la masse a été complète. Les suites opératoires ont été simples.

L'examen anatomopathologique a conclu à un paragangliome. La patiente a gardé les acouphènes avec normalisation de l'audition. La TDM de contrôle n'a pas montré de récurrence tumorale avec un recul de 2 ans.

Observation 2

Femme âgée de 49 ans, hypertendue, suivie pour une connectivite, qui a consulté pour une tuméfaction latéro-cervicale gauche évoluant depuis 6 mois sans signes de compression cervicale. L'examen a objectivé une tuméfaction sous digastrique gauche de 4x2 cm ferme, fixe et indolore.

L'échographie cervicale a été en faveur d'une adénopathie cervicale hyper vascularisée (figure 1). L'exploration peropératoire a montré une masse latéro-cervicale gauche très vascularisée située en regard de la bifurcation carotidienne et envahissant le nerf vague gauche. L'exérèse de la masse a été complète. Une section du nerf vague a été nécessaire.

Les suites opératoires ont été marquées par l'apparition d'un pic hypertensif jugulé par des antihypertenseurs et d'une paralysie du X et du XII gauches.

L'examen anatomopathologique définitif a conclu à un paragangliome carotidien.

La patiente a été perdue de vue.

Observation 3

Femme âgée de 37 ans sans antécédents pathologiques particuliers qui a consulté pour une tuméfaction sous digastrique droite évoluant depuis une année associée à des bouffées de chaleurs et des sueurs nocturnes.

L'examen a trouvé une tuméfaction de 3 cm de grand axe, ferme, pulsatile, fixée au plan profond et légèrement douloureuse à la palpation.

L'échographie cervicale a montré une formation tissulaire hyper vascularisée au contact de la carotide droite. La TDM cervicale a conclu à une tumeur du glomus carotidien droit (figure 2) et l'IRM cervicale a conclu à une tumeur bilatérale du glomus carotidien de 3 cm à droite et 2 cm à gauche (figure 3).

Le dosage des VMA sanguines et urinaires ainsi que l'échographie abdominale ont été sans anomalies.

La patiente a été opérée avec exérèse complète des 2 formations tissulaires.

L'examen anatomopathologique a conclu à un paragangliome du glomus carotidien droit et une hyperplasie lymphoïde réactionnelle pour la masse gauche. Les suites opératoires étaient simples avec disparition des différents symptômes.

Observation 4

Femme âgée de 65 ans, diabétique et hypertendue,

qui a consulté pour une hypoacousie gauche d'aggravation progressive évoluant depuis 7 ans associée à des acouphènes pulsatiles, sans vertige ni autres signes neurologiques associés. L'otoscopie gauche a trouvé un bombement tympanique postéro-inférieur rougeâtre et battant. L'audiométrie tonale a montré une surdité de transmission gauche de 50 dB.

La TDM des rochers a montré un comblement tissulaire de l'oreille moyenne à contours lobulés prenant le contraste, sans lyse ossiculaire ni osseuse (figure 4). A l'IRM, ce comblement correspond à une masse centimétrique en hypo signal T1, hyper signal T2 et rehaussée de façon intense après injection de gadolinium (figure 5).

La patiente a été opérée par voie rétro-auriculaire. L'exploration peropératoire a trouvé une tumeur hyper vascularisée de 1 cm de grand axe et une chaîne ossiculaire complète et mobile. L'exérèse de la tumeur a été complète. Les suites opératoires étaient simples.

La patiente a rapporté une amélioration de l'audition avec un recul de 6 mois.



Figure 1 : Echographie cervicale : Néoformation sous digastrique de 4x2 cm hyper vascularisée.

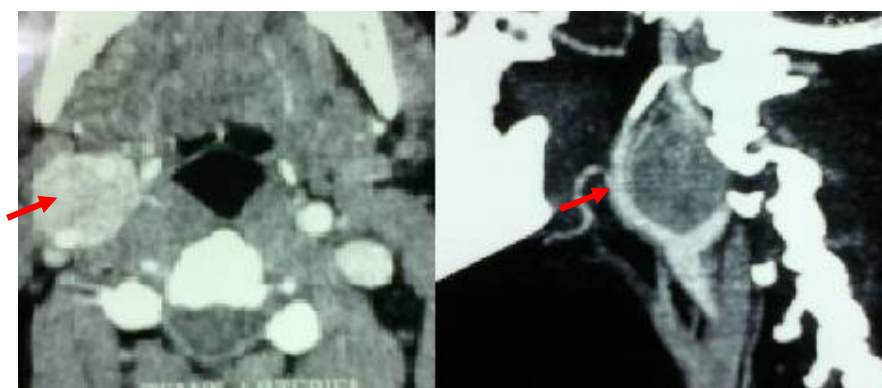


Figure 2 : TDM cervicale injectée (a : coupe axiale, b : reconstruction coronale): néoformation hyper vascularisée dépendante du glomus carotidien droit écartant les deux artères carotides interne et externe.



Figure 3 : IRM cervicale en séquence pondérée T1 avec injection du Gadolinium (coupes axiale et frontale) : Paragangliome carotidien bilatéral.

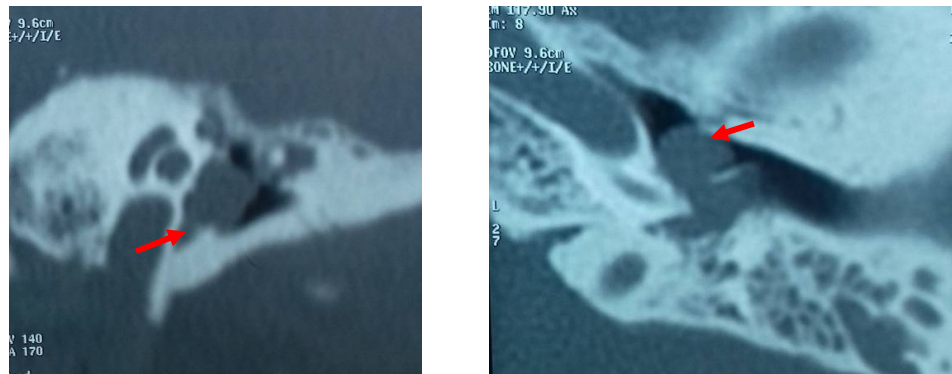


Figure 4 : TDM des rochers (coupe axiale et reconstruction coronale) : Comblement tissulaire subtotalement de l'oreille moyenne méso et hypotympanique évoquant un paragangliome tympanique.

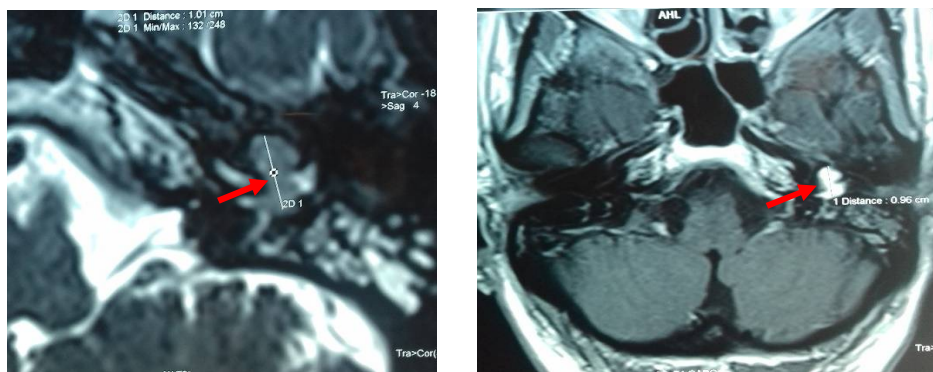


Figure 5 : IRM des rochers en coupe axiale : masse centimétrique en hyposignal T2, se rehaussant de façon intense après injection de gadolinium.

DISCUSSION

Les paragangliomes ou chémodectomes ou encore tumeurs glomiques sont des tumeurs rares [2,3]. Ce sont des tumeurs neuroendocrines qui se développent à partir des paraganglions. Ces derniers sont de petites structures neuroectodermiques dérivées de la crête neurale et ont migré parallèlement au système nerveux autonome pour se trouver dispersées le long de l'adventice des axes vasculaires et nerveux [3]. Le paraganglion est un chémorécepteur sensible aux variations d'O₂, de la capnie et du pH sanguin et intervient dans la régulation hémodynamique.

On distingue 2 formes de paragangliome : familiale (héréditaire) et sporadique. La forme héréditaire (20-40%) est secondaire à une mutation du gène codant pour une enzyme « succinate déshydrogénase » dans 70% des cas[4,5]. Cette forme doit être suspectée devant un sujet de sexe masculin, âge inférieur à 40 ans, les formes multiples et les antécédents de phéochromocytome. Elle peut être isolée ou associée. Pour la forme sporadique, les facteurs d'hypoxie (altitude, insuffisance respiratoire chronique) sont évoqués dans l'éthiopathogénie de l'hypertrophie du paraganglion[5].

Certains syndromes s'associent à une incidence élevée de paragangliomes comme : néoplasie endocrinienne multiple (NEM II), maladie de Von Hippel-Lindau et la neurofibromatose type I [6]. 90% des paragangliomes se retrouvent au niveau de la surrenale s'appelant ainsi phéochromocytomes. 85% des paragangliomes extra-surrénaux sont trouvés au niveau de l'abdomen, 12% au niveau thoracique et 3% au niveau de la tête et du cou [7]. Les sites de prédilection des paragangliomes de la tête et du cou sont par ordre décroissant : la bifurcation carotidienne, le golfe de la jugulaire, le plexus tympanique (dans l'oreille moyenne) et le nerf vague. D'autres sites moins fréquents ont été rapportés : larynx, cavités nasales, orbite et trachée. Le paragangliome tympano-jugulaire est la 2^{ème} tumeur commune de l'os temporal après le neurinome de l'acoustique [2].

Les paragangliomes sont souvent bénins. La prévalence de malignité est entre 3 et 20% selon le siège : 1.41% pour le glomus carotidien, 5.1% au niveau jugulaire, entre 10 et 19% au niveau vagal et 3% dans les paragangliomes laryngés [2]. Le diagnostic de malignité est retenu devant la présence de métastases dans un tissu non neuroendocrine [2].

Une fréquence relativement élevée est retrouvée entre 30 et 60 ans [8]. (âge moyen de 51 ans dans notre série). Le sex ratio est proche de 1 pour les paragangliomes carotidiens alors qu'on note une prédominance féminine (70%) pour les paragangliomes vagues [8].

La symptomatologie est généralement pauvre [2]. Pour les paragangliomes cervicaux, il s'agit essentiellement d'une tuméfaction latéro-cervicale unique, isolée, indolore et ayant évolué progressivement sur plusieurs années [3]. Des phénomènes douloureux et des signes de compression pharyngée et/ou laryngée ont été décrits [3]. Pour les paragangliomes tympano-jugulaires, les signes otologiques dominent le tableau. Ils sont à type d'acouphènes pulsatiles, une hypoacousie et parfois des vertiges. Une atteinte des nerfs crâniens peut se voir surtout les nerfs VII et XII témoignant d'une extension à la base du crâne [9].

À l'examen, dans les formes cervicales, typiquement la tumeur est de localisation latéro-cervicale sous digastrique ferme ou élastique, peu ou pas sensible, mobile dans un plan horizontal avec une fixité verticale (signe de Fontaine) [2]. La taille est variable pouvant exercer un effet de masse sur les structures de voisinage. La présence d'un battement transmis ou d'un souffle à l'auscultation sont en faveur du diagnostic. Les principaux diagnostics différentiels qui se posent avec la forme cervicale : les adénopathies, les kystes branchiaux, les tumeurs salivaires, les tumeurs nerveuses et l'anévrisme de la carotide [10]. Le paragangliome tympano-jugulaire se présente sous forme d'une masse rouge battante rétro-tympanique qui peut concerner un seul quadrant ou holotympanique.

L'échographie est utile mais non décisive pour l'orientation diagnostique [11]. Elle objective bien la tumeur. Des précisions sur la tumeur et ses rapports anatomiques ainsi que le bilan d'extension sont apportées par le scanner et l'IRM [12]. Au scanner, la tumeur se présente sous forme d'une masse bien limitée, hyper-vascularisée qui se rehausse de façon intense et homogène après injection de produit de contraste. Elle est parfois hétérogène, délimitant une zone centrale de nécrose. La TDM est nécessaire pour l'analyse des lésions osseuses dans les paragangliomes tympano-jugulaires pour la classification qui détermine la meilleure approche chirurgicale [13].

À l'IRM, la tumeur apparaît en hypo signal T1 avec un rehaussement précoce et massif après injection de produit de contraste. Le signal diminue rapidement sur les coupes plus tardives. C'est l'angiographie qui permet de mettre en évidence les

éléments caractéristiques d'une tumeur vasculaire qu'est le paragangliome. Par ailleurs, elle peut préciser l'état fonctionnel du polygone artériel du cou et être le premier temps thérapeutique par la réalisation d'une embolisation sélective du pédicule nourricier [2,14].

La recherche d'une forme sécrétante est obligatoire par le dosage des catécholamines et de leurs métabolites. En cas de positivité il faut rechercher un phéochromocytome associé. Une hypertension artérielle et un nodule thyroïdien doivent aussi être recherchés.

La biopsie et la cytoponction sont à éviter vu le risque hémorragique [1]. Le diagnostic de paragangliome est confirmé par l'examen histologique de la pièce opératoire [3,14].

Le traitement radical est l'exérèse chirurgicale [2,3,12,14,15]. Elle permet de lever ou prévenir la compression, l'extension et la cancérisation de la tumeur. La particularité de la zone de dissection nécessite une surveillance stricte de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque en per et post-opératoire. Une perte sanguine éventuellement importante est également à prévoir et à prendre en compte. Une embolisation préopératoire pourrait être pratiquée pour faciliter l'exérèse [16].

Ces paragangliomes sont considérés comme peu radiosensibles, notamment pour les paragangliomes cervicaux. La radiothérapie est indiquée en cas de contre-indication chirurgicale (paragangliome tympano-jugulaire à extension basi-crânienne, paragangliome cervical avancé ou forme bilatérale du sujet âgé) ou en complément à la chirurgie (récidive, forme maligne ou résidu tumoral) [11,14].

Les complications majeures de la chirurgie sont classiquement d'ordre neurologique (20%) et vasculaire en relation avec la difficulté de la dissection [7]. Ce type de complication a été observé chez l'une de nos patientes (observation 3) avec une atteinte des nerfs vague et hypoglosse gauches. Le sacrifice du nerf vague est souvent nécessaire en cas de paragangliome vagal [17], ceci peut être évité en présence de moyens de micro chirurgie.

L'évolution sans traitement peut se faire vers l'extension et l'augmentation de volume de la tumeur avec risque de compression vasculo-nerveuse, ainsi que vers la cancérisation surtout chez les sujets jeunes [3].

CONCLUSION

Avec la progression des moyens d'investigation diagnostique, les paragangliomes cervico-faciaux font l'objet d'une meilleure approche thérapeutique. Le bilan initial est essentiel, tant pour éliminer une forme sécrétante, multifocale ou maligne, que pour dépister d'autres cas familiaux. La prise en charge thérapeutique nécessite une équipe multidisciplinaire entraînée (chirurgiens ORL, chirurgiens vasculaires, radiologues et anesthésistes). La chirurgie est le traitement de choix pour obtenir une survie sans récurrence au prix d'une faible morbidité et mortalité.

REFERENCES

- [1] Lee JH, Barich F, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Gantz BJ, et al. National Cancer Data Base report on malignant paragangliomas of the head and neck. *Cancer*. 2002;94:730-737.
- [2] García MAS, Pendás JLL, Tapia JPR, Rostán GG, Fente VS, Pelaz AC, et al. Head and neck paragangliomas: Revision of 89 cases in 73 patients. *Acta Otorrinolaringol Engl Ed*. 2007;58(3):94-100.
- [3] Boedeker CC, Ridder GJ, Schipper J. Paragangliomas of the head and neck: diagnosis and treatment. *Fam Cancer*. 2005;4(1):55-59.
- [4] İşik ACU, Erem C, Imamoğlu M, Cinel A, Sari A, Maral G. Familial paraganglioma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 2006;263(1):23-31.
- [5] Handa U, Bal A, Mohan H, Dass A. Parapharyngeal paraganglioma: diagnosis on fine-needle aspiration. *Am J Otolaryngol*. 2005;26(5):360-361.
- [6] İşik ACU, Imamoğlu M, Erem C, Sari A. Paragangliomas of the head and neck. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent*. 2007;16(3):209-214.
- [7] Jyung RW, LeClair EE, Bernat RA, Kang TS, Ung F, McKenna MJ, et al. Expression of angiogenic growth factors in paragangliomas. *The Laryngoscope*. 2000;110(1):161-167.
- [8] Rinaldo A, Myssiorek D, Devaney KO, Ferlito A. Which paragangliomas of the head and neck have a higher rate of malignancy? *Oral Oncol*. 2004;40(5):458-460.
- [9] Tall A, Diarra O, Dieng M-M, Diallo B-K, Ndiaye M, Niang E, et al. [Head and neck paragangliomas in Senegal. About 8 cases]. *Ann Oto-Laryngol Chir Cervico Faciale Bull Soc Oto-Laryngol Hopitaux Paris*. 2005;122(6):287-294.
- [10] Myssiorek D. Head and neck paragangliomas: an overview. *Otolaryngol Clin North Am*. 2001;34(5):829-836.
- [11] Hinerman RW, Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP, Antonelli PJ, Cassisi NJ. Definitive radiotherapy in the management of chemodectomas arising in the temporal bone, carotid body, and glomus vagale. *Head Neck*. 2001;23(5):363-371.
- [12] Anand VK, Alemar GO, Sanders TS. Management of the internal carotid artery during carotid body tumor surgery. *The Laryngoscope*. 1995;105(3 Pt 1):231-235.
- [13] Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, et al. Mutations in SDHD, a

LES PARAGANGLIOMES DE LA TETE ET DU COU

mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science*. 2000;287(5454):848-851.

[14] Rodríguez AMC, Delgado GH, Caballo MRB, Morte SG. Head and neck paragangliomas: imaging diagnosis and embolization. *Acta Otorrinolaringol Engl Ed*. 2007;58(3):83-93.

[15] Maier W, Marangos N, Laszig R. Paraganglioma as a systemic syndrome: pitfalls and strategies. *J Laryngol Otol*. 1999;113(11):978-982.

[16] Makeieff M, Thariat J, Reyt E, Righini C-A. Treatment of cervical paragangliomas. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2012;129(6):308-314.

[17] Stoeckli SJ, Schuknecht B, Alkadhi H, Fisch U. Evaluation of paragangliomas presenting as a cervical mass on color-coded Doppler sonography. *The Laryngoscope*. 2002;112(1):143-146.

UNCOMMON ASYMPTOMATIC AORTIC DISSECTION WELL TOLERATED

UNE DISSECTION DE L'AORTE PAS COMME LES AUTRES :
ASYMPTOMATIQUE ET BIEN TOLEREEF. TRIKI^{1,3,*}, S. BEN KAHLA^{1,3}, S. BEN AMAR^{2,3}, D. ABID^{1,3}, Y. TRABELSI^{1,3}, Z. BEN ALI^{1,3},
H. ABID^{2,3}, Kh. BEN MAHFOUDH^{2,3}, L. ABID^{1,3} ET S. KAMMOUN^{1,3}

1: Department of Cardiology, Hédi Chaker, University Hospital, Sfax-TUNISIA

2: Department of Radiology, Habib Bourguiba, University Hospital, Sfax- TUNISIA

3: Faculty of Medicine, University of Sfax-TUNISIA

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

Abstract

We report a case of 78-year-old man with a history of a workplace accident 54 years ago, hospitalized in our hospital with a type A aortic dissection involving brachiocephalic and sparing Valsalva sinus. The patient refused surgical treatment. After a follow up of 6 months, the patient has symptoms of dyspnea. We discuss then the etiology, diagnosis and management of the type A aortic dissection.

Key words: Aortic dissection; Echocardiography; Computed tomography

Résumé

Nous rapportons dans cet article le cas d'un homme de 78 ans qui avait comme antécédent un accident de travail il y a 54 ans, et qui était hospitalisé dans notre service pour une dissection de l'aorte de type A s'étendant vers le tronc brachiocéphalique et épargnant le sinus de Valsalva. Le patient a refusé le traitement chirurgical. Actuellement après un recul de 6 mois, le patient est symptomatique de dyspnée. Nous allons discuter les étiologies, le diagnostic et la prise en charge de la dissection de l'aorte de type A.

Mots clés : Dissection de l'aorte ; Echocardiographie ; Tomodensitométrie

ملخص

نقدم تقريراً في هذا المقال عن حالة رجل يبلغ من العمر 78 عاماً تعرض لحادث في العمل منذ 54 عاماً ، وتم نقله إلى المستشفى في قسمنا لإجراء تشريح للشريان الأبهر من نوع A ينتقل إلى الجذع العضدي الرأسي وتجنب جيب Valsalva. وقد رفض المريض العلاج الجراحي. حالياً و بعد 6 أشهر المتابعة، يحمل المريض أعراضاً من نوع ضيق التنفس. سنناقش المسببات، والتشخيص، وإدارة تشريح الأبهر من النمط A.

الكلمات المفاتيح: تشريح الشريان الأبهر ; تخطيط صدى القلب ; التصوير بالمفراس الطبي.

Background

Aortic dissection (AD) is a severe life threatening disease which involves disruption of the medial layer with intramural hemorrhage [1]. Several conditions may lead to AD such as Marfan syndrome or other connective tissue diseases, bicuspid aortic disease, known thoracic aortic aneurysm and trauma [1]. We report a case of 78-year-old man with a chronic type A aortic dissection. We discuss herein the etiology, diagnosis and management of the chronic aortic dissection.

Case report

A 78-year-old smoker man presented a 5-month history of exertional dyspnea NYHA class III with paroxysmal orthopnea. He had a past history of poorly controlled arterial hypertension treated with Enalapril and paroxysmal atrial fibrillation treated with amiodaron. No oral anticoagulation was prescribed because of anemia.

Physical examination revealed a diastolic aortic murmur with pulmonary crepitations. Blood pressure was asymmetric in the arms (160/80 and 70/50 mmHg in the left and the right arms respectively). Electrocardiography showed a normal sinus rhythm with pathologic Q waves in the anteroseptal leads and incomplete left bundle branch block.

Chest radiography showed cardiomegaly with pulmonary congestion (Figure 1). Laboratory data pointed out a normocytic normochromic anemia (Hb = 8.7 g/dL). Serum creatinine was 246 μ mol/L. Blood urea concentration was 21 mmol/L.

A transthoracic echocardiogram (TTE) revealed moderate concentric left ventricular hypertrophy with normal ejection fraction. Color-flow doppler mapping revealed mild mitral and aortic regurgitations. Aortic root was normal sized as

Valsalva sinus was of 35 mm. Below sinotubular junction, ascending thoracic aorta was dilated (45 mm). No pericardial effusion or wall motion abnormalities were noted. We guessed the dissection flap as a slightly moving membrane (Figure 2A) from the parasternal long axis view. The short axis window confirmed a tricuspid aortic valve and the dissection membrane was obvious from a modified view (Figure 2B). Suprasternal view showed the dissection flap (Figure 3A) with doubtful thrombus (Figure 3B).

Transoesophageal echocardiography (TEE) confirmed the presence of type A aortic dissection sparing the aortic root associated with mild aortic regurgitation. TEE revealed a partially thrombosed false lumen with small re-entry tears (Figure 4).

A careful questioning demonstrated that during a workplace accident 54 years ago, the patient took off a heavy load in order to rescue his coworker leading to a knife-like chest pain with dizziness and hemoptysis.

Regarding renal damage, isotonic saline hydration was performed before CT angiography scan with an improvement of serum creatinine falling to 165 μ mol/L. CT scans upheld Stanford type A aortic dissection involving ascending aorta and the brachiocephalic artery but sparing aortic valve and Valsalva sinus. There was no further extension to the descending aorta (Figure 5). The maximum diameter of the ascending aorta was 53 mm.

Blood pressure was controlled initially with intravenous infusion of nicardipin and then with acebutolol (200 mg daily) and Amlodipin (5 mg twice daily). Euroscore-II was 15% and open repair surgery was indicated but the patient refused. After 5 day hospital stay, he was discharged with antihypertensive therapy. After a follow up of 6 months, our patient complained about dyspnea but blood pressure was 120/60 mmHg.

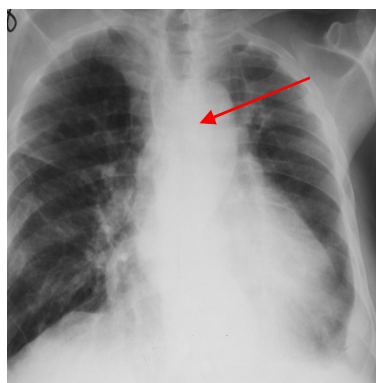


Figure 1: Chest X-ray revealed cardiomegaly with pulmonary congestion with enlarged ascending thoracic aorta (Arrow)

UNCOMMON ASYMPTOMATIC AORTIC DISSECTION WELL TOLERATED

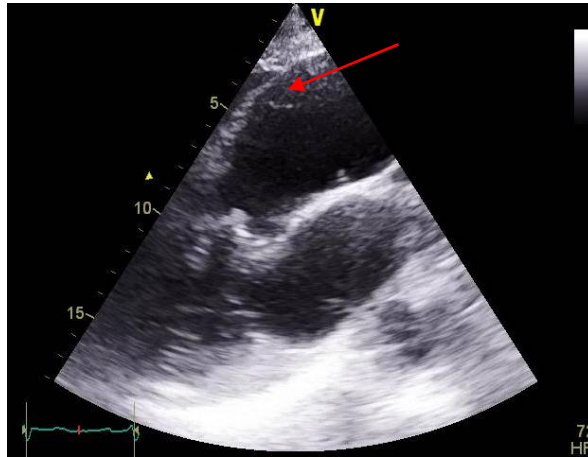


Figure 2A : Modified parasternal long axis view showing a dilated ascending aorta above Valsalva sinus with an intimal membrane (**Arrow**)

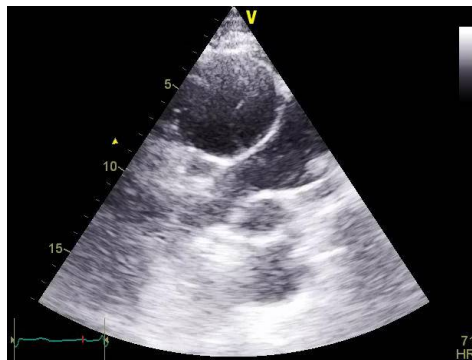


Figure 2B: Parasternal short axis view revealing the intimal flap within the aorta

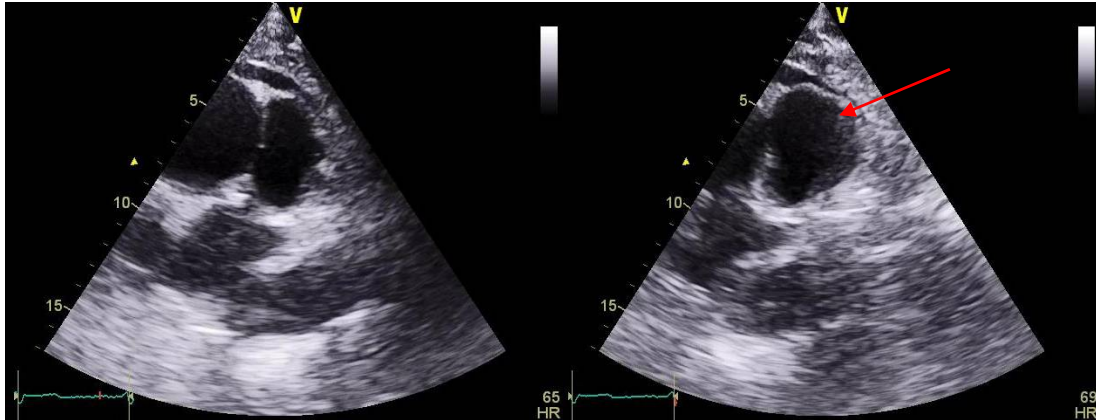


Figure 3: Suprasternal view showed the dissection flap with doubtful thrombus (**Arrow**)

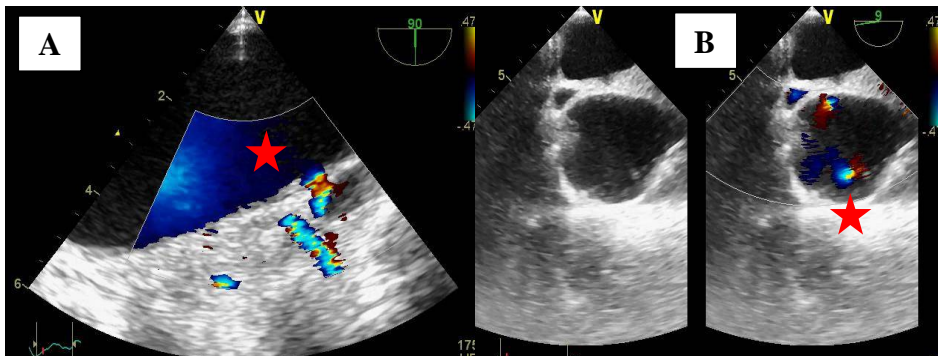


Figure 4 (A and B): Transoesophageal echocardiograms with color-flow Doppler imaging showing a dilated ascending aorta with entry tears (**Star**)

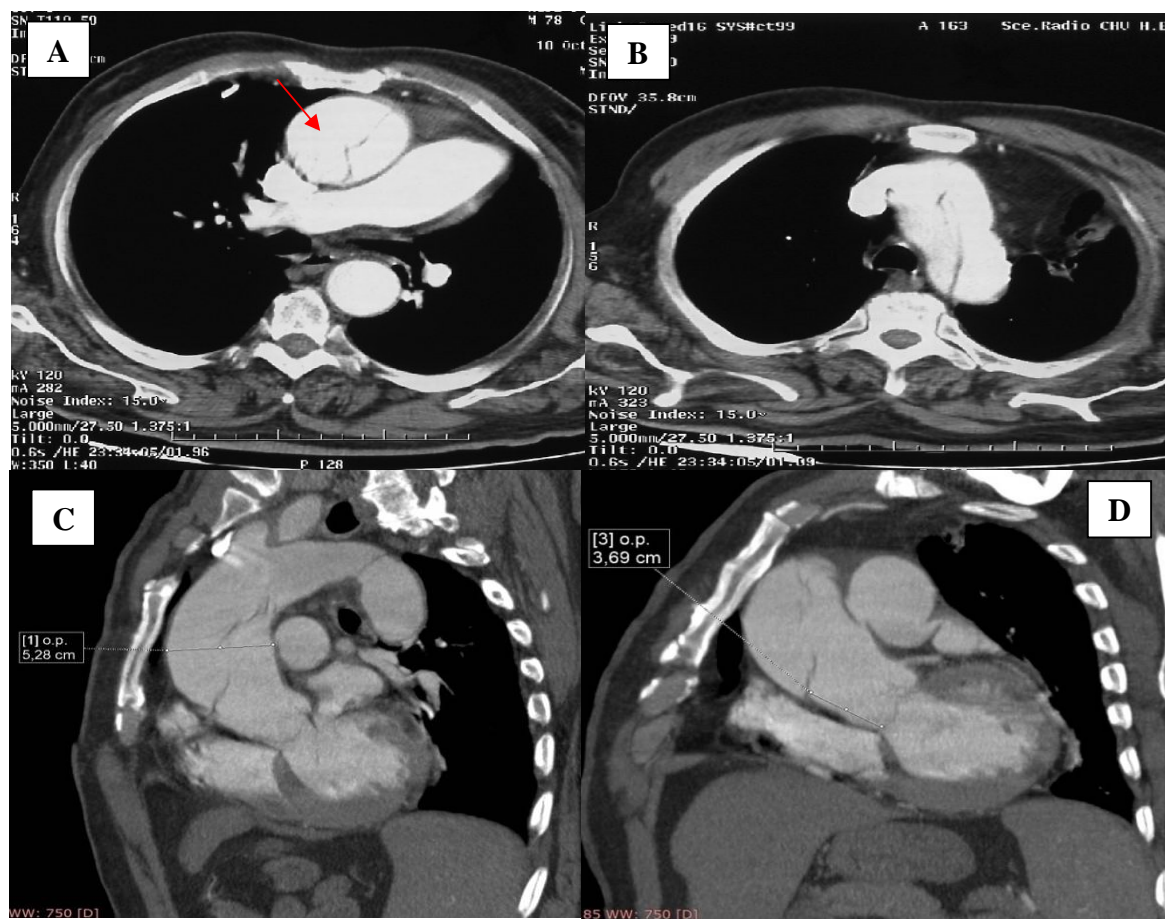


Figure 5 (A, B, C and D) : Contrast CT angiography with section axial images (A and B) demonstrating ascending aortic dissection with patent false lumen (Arrow). From oblique sagittal plane images, ascending aorta is dilated (C) and intimal flap appeared sparing the aortic valve and Valsalva sinus (D).

DISCUSSION

Aortic dissection is defined as disruption of the medial layer provoked by intramural bleeding, resulting in separation of the aortic wall layers and subsequent formation of true and an false lumens with or without communication [2]. In acute aortic syndrome, there are two classifications according localisation known as Stanford (A and B) and De Bakey (I, II and III) [2]. AD is commonly defined as acute when it occurs within 14 days after onset of symptoms [3,4]. Additionally, AD is defined as sub acute (15-90 days) or chronic (> 90 days) [2]. Since the first reported case in 1760, AD is known as the most devastating complication of several aortic diseases [1]. The annual incidence of AD varies between registries. In the Oxford Vascular study, AD accounts 6 cases per 100 000 per year [5]. The annual incidence of AD was higher ranging from 9.1 and 16.3 cases per 100 000 in Swedich women and men respectively [1]. Acute AD may evolve towards chronic phase in nearly one third of patients [6].

Commonly, AD can result from intimal rupture with a cleavage formation and progression into the medial layer [4]. There is a medial degeneration in the aortic wall in most cases of AD [7]. We describe a case of type A AD which occurred in a 78-year-old man survived from acute AD dating back 54 years. Our patient suffered solely from exertional dyspnea and orthopnea. Atypical manifestations may occur in elderly, such as palpitations or dyspnea [8]. In chronic AD, some patients suffered from prolonged fever, weight loss or anorexia mimicking infectious or neoplastic causes [8, 9, 10].

In the other hand, both acute and chronic AD may be completely asymptomatic [11,12]. Imaging techniques are of essential contribution in the diagnosis of AD. Although transthoracic echocardiography (TTE) is easier, cross-sectional imaging with transoesophageal echoardiography (TTE), CT scanning and magnetic resonance imaging (MRI) are highly accurate and reliable in

the diagnosis of AD [2,4,11]. In our case, AD was suspected from transthoracic echocardiogram and definitely confirmed by CT imaging. A patent false lumen and aneurysmal dilatation of the aorta are predictor of high mortality [13]. Our case is challenging because according to patient questioning, there was neither acute chest pain nor malperfusion syndrome and in the same way, the patient suffered from a violent chest trauma 54 years ago. In the other hand, some imaging characteristics reflecting chronicity are lacking. In fact, according to ESC guidelines dealing with aortic diseases, thickened and immobile intimal flap, thrombosed false lumen or aneurysms of the thoracic aorta indicated chronic AD [2]. In our patient, multislice CT advocated the diagnosis of acute AD with communicated true and false lumen and TEE revealed intimal flap was freely moving independently of aortal wall movement. In the other hand, there was no pericardial effusion in favor of acute AD. So far, more accurate imaging techniques may be helpful to determine the age of AD [14]. Typically, a type A AD mandates urgent open-heart surgery [15,16,17] despite of high mortality and morbidity [18]. Our patient refused surgical repair. Then, he was conservatively managed with intensive antihypertensive medications based on betablockade and calcium channel blocker. When dealing with elderly, aortic surgery may be harmful and thus endovascular repair is considered alternatively. This technique is still debating. In fact, some studies depicted no role for endovascular repair of Stanford type A AD [1] while other issues revealed successful management of type A AD with endograft placement [19]. In conclusion, AD is a potentially life-threatening condition associated with high mortality and morbidity. Survivors require careful watching and intensive blood pressure control. Surgical management remains the gold standard treatment of Stanford type A AD. Further studies are in need to clarify the place of endovascular repair in the management of ascending AD.

REFERENCES

- [1] Goldfinger JZ, Halperin JL, Marin ML, Stewart AS, Eagle KA, Fuster V: Thoracic aortic aneurysm and dissection. *Journal of the American College of Cardiology* 2014, 64(16):1725-1739.
- [2] Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2014, 35(41):2873-2926.
- [3] Steuer J, Bjorck M, Mayer D, Wanhainen A, Pfammatter T, Lachat M: Distinction between acute and chronic type B aortic dissection: is there a sub-acute phase? *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2013, 45(6):627-631.
- [4] Khan IA, Nair CK: Clinical, diagnostic, and management perspectives of aortic dissection. *Chest* 2002, 122(1):311-328.
- [5] Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM: Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. *Circulation* 2013, 127(20):2031-2037.
- [6] Spittell PC, Spittell JA, Jr., Joyce JW, Tajik AJ, Edwards WD, Schaff HV, et al: Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: experience with 236 cases (1980 through 1990). *Mayo Clinic proceedings* 1993, 68(7):642-651.
- [7] Wu D, Shen YH, Russell L, Coselli JS, LeMaire SA: Molecular mechanisms of thoracic aortic dissection. *The Journal of surgical research* 2013, 184(2):907-924.
- [8] Landman AB, Torbati SS: Chronic aortic dissection in a young adult. *The Journal of emergency medicine* 2012, 42(5):e105-108.
- [9] Veysseyr-Belot: Une cause méconnue de fièvre prolongée : à propos de six cas de dissection aortique chronique. *Revue de Médecine Interne* 1998, 19:704-708.
- [10] Sonaglioni A, Baravelli M, Lombardo M, Sommese C, Anza C, Padeletti L: Atypical presentation of ascending aortic dissection in an ultracentenarian woman. *Aging clinical and experimental research* 2016.
- [11] Abo-Salem E, López-Candales A: Diagnosis of asymptomatic aortic dissection during pregnancy using contrast echocardiography. *Journal of Cardiology Cases* 2014, 9(5):200-202.
- [12] Magalhaes A, Silva D, Diogo AN, Duarte J, Da Silva PC: Asymptomatic chronic type A aortic dissection. *Indian heart journal* 2015, 67(6):602-603.
- [13] Patel K, Lindenbaum L, Plambeck CJ, Marla R, Nicolosi AC, Pagel PS: To flow or not to flow: that is the question in this chronic aortic dissection. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2008, 22(5):788-789.
- [14] Reeps C, Pelisek J, Bundschuh RA, Gurdan M, Zimmermann A, Ockert S, et al: Imaging of acute and chronic aortic dissection by 18F-FDG PET/CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2010, 51(5):686-691.
- [15] Baliga RR, Nienaber CA, Bossone E, Oh JK, Isselbacher EM, Sechtem U, et al: The role of imaging in aortic dissection and related syndromes. *JACC Cardiovascular imaging* 2014, 7(4):406-424.
- [16] McMahon MA, Squirrell CA: Multidetector CT of Aortic Dissection: A Pictorial Review. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 2010, 30(2):445-460.
- [17] Hebbali R: Diagnosis and management of aortic dissection. *Critical Care & Pain* 2009, 9(1).
- [18] Safi HJ, Miller CC, Reardon MJ, Iliopoulos DC, Letsou GV, et al: Operation for acute and chronic aortic dissection: recent outcome with regard to neurologic deficit and early death. *The Annals of thoracic surgery* 1998, 66(2):402-411.
- [19] Zhang Y, Tang H, Zhou J, Liu Z, Liu C, Qiao T, et al: The imaging assessment and specific endograft design for the endovascular repair of ascending aortic dissection. *Clinical interventions in aging* 2016, 11:933-940.

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

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

ENVOI DES TEXTES

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

PRESENTATION DU MANUSCRIT

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

Le manuscrit comporte dans l'ordre:

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

1-1- Titre

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

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

-Traduction anglaise du titre

1-2- Auteurs

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

- Adresses et références des institutions de chacun des auteurs.

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

1-3- Résumé

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

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

1-4- Mots clés

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

2/ Le texte proprement dit :

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

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

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

3/ Les références :

Les références doivent correspondre à des textes publiés.

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

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

- Référence d'un article d'une revue :

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

année de parution ; volume : première page - 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_a^{1,3,*}, P. NOM_b^{2,3}, P. NOM_c^{1,3}

1 : service x. Hôpital HH, Ville-Pays

2 : service y. Hôpital hh, Ville-Pays

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

*E-mail de l'auteur correspondant :

Résumé : ne pas dépasser 1000 caractères (espaces compris)

Mots clés : 2 à 4

Title in English: maximum 14 words

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

1 : Department x. Hospital HH, City-Country

2 : Department y. Hospital hh, City-Country

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

*Email of corresponding author:

Abstract: do not exceed 1000 characters (including spaces)

Key words: 2 for 4

ملخص لا يتجاوز 1000 حرفا (بما في ذلك المسافات)

الكلمات المفاتيح: 2 إلى 4

RECOMMENDATIONS FOR AUTHORS

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

THE TEXT

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

jimsfaxfms@gmail.com

PRESENTATION OF THE MANUSCRIPT

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

The manuscript includes in the order :

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

1 - 1 title

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

1 - 2 authors

- The initial of the first name followed by a point and the name of the authors in uppercase in the order in which they should appear.
- Addresses and references of the institutions of each of the authors.
- The name and e-mail of the corresponding author.

1 - 3 - summary

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

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

1 - 4 - keywords

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

2 / The text itself :

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

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

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

3 / References:

References should correspond to published texts.

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

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

-An article from a journal reference:

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

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

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

-Reference to a book chapter :

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

TABLES:

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

The abbreviations are explained at the bottom of the tables.

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

FIGURES:

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

Annexe 1/ Annex 1

Titre en français : maximum 14 mots

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

1 : service x. Hôpital HH, Ville-Pays

2 : service y. Hôpital hh, Ville-Pays

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

*E-mail de l'auteur correspondant :

Résumé : ne pas dépasser 1000 caractères (espaces compris)

Mots clés : 2 à 4

Title in English: maximum 14 words

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

1 : Department x. Hospital HH, City-Country

2 : Department y. Hospital hh, City-Country

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

*Email of corresponding author:

Abstract: do not exceed 1000 characters (including spaces)

Key words: 2 for 4

ملخص لا يتجاوز 1000 حرفا (بما في ذلك المسافات)

الكلمات المفتاحية: 2 إلى 4