

# Journal de l'Information Médicale de Sfax

## *Sommaire*

Mises au point .....	1 – 23
Articles originaux.....	24 – 62
Cas cliniques.....	63 – 73
Recommandations aux auteurs.....	74 –77

N° 31

Février 2019

e-mail :

[jimsfaxfms@gmail.com](mailto: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

**Prise en charge thérapeutique du syndrome néphrotique corticodependant de l'enfant** 1

B.MAALEJ, M.WELI, F. CHARFI, Y. ABDELKAFI, M. HSAIRI, L. GARGOURI ET A. MAHFOUDH

**Données pratiques concernant le certificat médical de décès** 12

S. BARDAA, N. KARRAY, M. ZRIBI, Z. HAMMAMI ET S. MAATOUG

**Les nouvelles dispositions légales relatives à l'expérimentation des médicaments destinés à la médecine humaine** 17

W. BEN AMAR, N. FEKI, M. ZRIBI, K. JAMMELI, Z. KHEMAKHEM, S. BARDAA, Z. HAMMAMI ET S.MAATOUG

### ARTICLES ORIGINAUX

**Le pronostic des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage de ST chez le diabétique** 24

R. HAMMAMI, H. ABDOULI, S. MALLEK, J. JEDIDI, A.BAHOUL, S.CHARFEDDINE, T.ELLOUZE, L. ABID ET S. KAMMOUN

**Place de la bili - IRM dans l'exploration des hépatopathies auto - immunes de l'enfant** 32

L. GARGOURI, F. SAFI, M. HSAIRI, Z. DHOUB, H.FOURATI, I.EL AOUD, Z. MNIF, H. MASMOUDI, H. HACHICHA ET A. MAHFOUDH

**Evaluation in vitro de l'activité antibactérienne et antifongique de quatre espèces algales marines** 38

R. BEN ABDALLAH, D. FRIKHA, S. MAALEJ ET S. SASSI

**Le lambeau inter-métacarpien dorsal perforateur : astuces et perspectives. À propos de 9 cas** 45

I.GHORBEL, F.BOUAZIZ, S.MOALLA, KH.ENNOURI

**Évaluation et prise en charge de la douleur de l'enfant aux urgences** 52

L. GARGOURI, M. JERBI, F. SAFI, M.CHAABENE, A. TRIKI, N. REKIK, O. CHAKROUN ET A. MAHFOUDH

**Intubation sous mentale en chirurgie maxillofaciale traumatique** 58

I. ZOUCHE, S. ELLEUCH, A. KALLEL, S. BRIKI, F. GRATI ET Z. TRIKI

### CAS CLINIQUES

**Maladie de castelman mono-centrique : Localisation inhabituelle dans le sein** 63

H. GASSARA, M. MEDHAFFAR, F. ZOUARI, I. FRIKHA, F. KHANFIR, K. TRIGUI ET K. CHAABANE

**Une cause rare de mort subite chez l'enfant** 66

M. ZRIBI, S. BARDAA, C. MAKNI, W. BEN AMAR, N. KARRAY, H. DHOUB, Z. KHEMAKHEM, Z. HAMMAMI ET S. MAATOUG

**Carcinome hépatocellulaire révélée par une tumeur auriculaire droite** 70

F.TRIKI, A. TOUNSI, S. MALLEK, M. AKROUT, L. ABID, M. HENTATI ET S. KAMMOUN

## SUMMARY

### REVIEW ARTICLES

**Therapeutic management of steroid-dependent nephrotic syndrome in children** 1

B.MAALEJ, M.WELI, F. CHARFI, Y. ABDELKAFI, M. HSAIRI, L. GARGOURI ET A. MAHFOUDH

**Practical data concerning the medical certificate of death** 12

S. BARDAA, N. KARRAY, M. ZRIBI, Z. HAMMAMI ET S. MAATOUG

**The new legal framework for medical experimentation of medicines in Tunisia** 17

W. BEN AMAR, N. FEKI, M. ZRIBI, K. JAMMELI, Z. KHEMAKHEM, S. BARDAA, Z. HAMMAMI ET S.MAATOUG

### ORIGINAL ARTICLES

**Prognosis of acute coronary syndrome without ST elevation in diabetics** 24

R. HAMMAMI, H. ABDOULI, S. MALLEK, J. JEDIDI, A.BAHOUL, S.CHARFEDDINE, T.ELLOUZE, L. ABID ET S. KAMMOUN

**place of bili-MRI in the exploration of autoimmune hepatic diseases in children** 32

L. GARGOURI, F. SAFI, M. HSAIRI, Z. DHOUB, H.FOURATI, I.EL AOUD, Z. MNIF, H. MASMOUDI, H. HACHICHA ET A. MAHFOUDH

**In vitro evaluation of the antibacterial and antifungal activities of marine algae** 38

R. BEN ABDALLAH, D. FRIKHA, S. MAALEJ ET S. SASSI

**Dorsal metacarpal perforator flap: tips and perspectives About 9 cases** 45

I.GHORBEL, F.BOUAZIZ, S.MOALLA, KH.ENNOURI

**Evaluation and management of the child's pain in emergencies** 52

L. GARGOURI, M. JERBI, F. SAFI, M.CHAABENE, A. TRIKI, N. REKIK, O. CHAKROUN ET A. MAHFOUDH

**Sub mental intubation in traumatic maxillofacial Surgery** 58

I. ZOUCHE, S. ELLEUCH, A. KALLEL, S. BRIKI, F. GRATI ET Z. TRIKI

### CASES REPORTS

**Unicentric castelman disease: an unusual localization in the breast** 63

H. GASSARA, M. MEDHAFFAR, F. ZOUARI, I. FRIKHA, F. KHANFIR, K. TRIGUI ET K. CHAABANE

**Rare cause of sudden death in children** 66

M. ZRIBI, S. BARDAA, C. MAKNI, W. BEN AMAR, N. KARRAY, H. DHOUB, Z. KHEMAKHEM, Z. HAMMAMI ET S. MAATOUG

**hepatocellular carcinoma revealed by a right atrial tumor** 70

F.TRIKI, A. TOUNSI, S. MALLEK, M. AKROUT, L. ABID, M. HENTATI ET S. KAMMOUN

# PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU SYNDROME NEPHROTIQUE CORTICODEPENDANT DE L'ENFANT THERAPEUTIC MANAGEMENT OF STEROID-DEPENDENT NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN

B.MAALEJ<sup>1,2,\*</sup>, M.WELI<sup>1,2</sup>, F. CHARFI<sup>1,2</sup>, Y. ABDELKAFI<sup>1,2</sup>, M. HSAIRI<sup>1,2</sup>,  
L. GARGOURI<sup>1,2</sup> ET A. MAHFOUDH<sup>1,2</sup>

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

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

\*e-mail de l'auteur correspondant : mm\_bayen@yahoo.fr

## Résumé

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) est la néphropathie glomérulaire la plus fréquente de l'enfant. La corticothérapie représente la pierre angulaire de sa prise en charge. Elle permet l'obtention d'une rémission dans 90% des cas. Cependant, la majorité des enfants rechutent. A chaque poussée, ces patients sont exposés aux complications aiguës (thromboemboliques et infectieuses) et chroniques du SNI puisque la protéinurie persistante entrainerait à long terme des lésions interstitielles. Ils sont également exposés aux risques de toxicité de la corticothérapie au long cours. Ainsi, des traitements d'épargne cortisonique doivent être utilisés en cas de SN corticodépendant de l'enfant. Plusieurs molécules sont disponibles, mais il n'existe actuellement pas de consensus international. De plus aucune alternative thérapeutique ne garantit une guérison définitive pour tous les malades.

**Mots clés :** Syndrome néphrotique corticodépendant ; Corticothérapie ; Enfant.

## Abstract

Nephrotic syndrome is the most common glomerular disease in childhood. Steroids are the first-line therapy in its management. It allows a remission in 90% of cases. However, the majority of children relapse. So, they are exposed to acute complications (such as thromboembolic and infectious). Also, chronic proteinuria is responsible for renal damage with interstitial lesions. In the other hand, patients are exposed to the risks of toxicity of long-term corticosteroid therapy. Therefore, steroid-sparing agents may be indicated in the case of steroid-dependency or frequent relapses. However, no consensus exists regarding the different treatment options.

**Key words:** Steroid-dependent nephrotic syndrome; Corticotherapy; Children

## ملخص

المتلازمة الكلوية مجهولة السبب هي اعتلال الكلية الكبيبي الأكثر شيوعاً لدى الطفل. يعتبر العلاج القشري حجر الزاوية في إدارة علاجها. وهو يسمح بالنجاح في 90 ٪ من الحالات. ومع ذلك، فإن غالبية الأطفال يتعرضون للانتكاسة. في كل تطور للمرض، يتعرض هؤلاء المرضى لمضاعفات حادة (الانصمام الخثاري والأمراض السارية) و مزمنة للمتلازمة الكلوية لأن وجود بروتين دائم في البول يتسبب في حصول آفات خلالية على المدى الطويل. كما أنهم يتعرضون لمخاطر سمية ناجمة عن العلاج القشري طويل الأجل. وبالتالي يجب استخدام معاملات تجنبيهية في حالة وجود هذه المتلازمة لدى الطفل. تتوفر العديد من الجزيئات للعلاج ولكن لا يوجد إجماع دولي حتى يومنا هذا. بالإضافة إلى ذلك، لا يوجد بديل علاجي يضمن علاج نهائي لجميع المرضى.

**الكلمات المفاتيح:** المتلازمة الكلوية القشرية التابعة؛ العلاج القشري؛ الطفل.

## A. INTRODUCTION

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) de l'enfant ou la néphrose lipéidique est la plus fréquente des néphropathies glomérulaires de l'enfant. Il est défini par un ensemble d'éléments biologiques :

- ❖ Une protéinurie supérieure à 50mg/Kg/24heures (ou une protéinurie/créatinurie supérieure à 3 en g/g ou supérieure à 0,33g/mmol).
- ❖ Une hypoprotidémie inférieure à 60g/l.
- ❖ Une hypoalbuminémie inférieure à 30g/l [1,2].

C'est une maladie universelle qui touche toutes les races et tous les continents. Son incidence annuelle est entre 2 et 3,7 pour 100 000 enfants alors que sa prévalence est de 16 cas / 100 000 enfants âgés de moins de 16 ans [1-3].

Le SN est dit primitif ou idiopathique (SNI) lorsqu'il ne s'intègre pas dans le cadre d'une maladie générale et n'est pas secondaire à une cause évidente.

Le syndrome néphrotique peut se compliquer d'infections bactériennes, d'hypovolémie avec collapsus et insuffisance rénale, de thromboses veineuses ou artérielles et de malnutrition. [2]

Le traitement de la première poussée repose sur la corticothérapie sous forme de prednisone (Cortancyl ®) à la dose de 60\_mg/m<sup>2</sup>/j (sans dépasser 60\_mg/j) pendant 4 semaines. Si le syndrome néphrotique persiste à l'issue de ces 4 semaines de traitement, 3 perfusions de méthylprednisolone (Solumédrol ®) à la dose de 1g/1,73m<sup>2</sup> 1J/2 sont réalisées. [1,2]

La corticorésistance est rare (10%) mais de pronostic réservé vu le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Elle est définie par l'absence de rémission à la fin du traitement oral initial et 8 jours après les perfusions de méthylprednisolone. [1]

La corticosensibilité est la plus fréquente (90% des néphroses idiopathiques), de bon pronostic rénal et elle est définie par la rémission complète avec la disparition de la protéinurie à l'issue des 4 semaines de traitement oral ou après les perfusions de méthylprednisolone. Elle se définit par une protéinurie < 3 à 5 mg/kg/24h (ou protéinurie/créatinurie < 0,2 en g/g ou < 0,02 en g/mmol) et une albuminémie > 30 g/l [1].

En cas de corticosensibilité, la corticothérapie est poursuivie sur le mode discontinu et diminuée progressivement : 60mg/m<sup>2</sup> un jour sur deux en une seule prise le matin pendant 2 mois puis la dose est

diminuée par palier de 15mg/m<sup>2</sup>1J/2 tous les 15 jours. Dans ce cas, la durée totale du traitement de la première poussée est donc de 4 mois et demi [1,2].

Environ 30% des enfants présentent uniquement une poussée et sont ensuite définitivement guéris [2].

Cependant, 60 à 70 % des enfants présentent des rechutes. Une rechute est définie par une protéinurie s'accompagnant d'un syndrome néphrotique clinique (œdèmes, prise de poids...) et/ou biologique (voir ci dessus la définition du syndrome néphrotique) ou par la persistance d'une protéinurie isolée (protéinurie/créatinurie >1 en g/g ou > 0,11 en g/mmol) plus de 3 semaines. [1]

On distingue 2 types de rechutes :

- La rechute précoce survenant lors de la décroissance de la corticothérapie ou moins de 3 mois après la fin de celle-ci définissant le syndrome néphrotique corticodépendant (SNCD) (60% des cas).

- La rechute tardive survenant plus de 3 mois après l'arrêt du traitement. Il s'agit alors du syndrome néphrotique à rechutes espacées (10% des cas).

Un SNCD à rechutes fréquentes est défini par la survenue de plus de deux rechutes en 6 mois ou 4 ou plus en 12 mois à n'importe quel moment de la maladie [4,5].

Ces patients corticodépendants posent souvent des problèmes thérapeutiques.

## B. LES FACTEURS PREDICTIFS D'UN SNCD

Plusieurs études avaient pour objectifs de déterminer les facteurs qui permettaient de prédire une corticodépendance dès la première poussée et donc une évolution prolongée de la maladie. Il est important de pouvoir identifier ces patients qui sont potentiellement corticodépendant afin d'adapter précocement leurs traitements.

Les principaux facteurs déterminés sont le jeune âge des patients, la durée du traitement pour obtenir une négativation de la protéinurie lors de la première poussée [3,6].

Selon Bérard et al [1], la dose cumulée de prednisone reçue lors de la première poussée (3990 mg/m<sup>2</sup> selon la recommandation du protocole de la Société Française de néphrologie pédiatrique) permet de maintenir 30 % des patients en rémission prolongée de 2 ans après le traitement et de limiter significativement le nombre de malades

corticodépendants par rapport à des doses inférieures.

De même, dans une étude récente, Golay et al [7] ont montré qu'une première rechute significativement plus précoce (4 mois versus 7 mois;  $p < 0,001$ ), l'utilisation de bolus de corticoïdes, la dose cumulée de corticoïdes et le nombre de rechutes étaient significativement liés au fait de recevoir un traitement immunosuppresseur ultérieurement.

### C. LES DIFFERENTES ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES DU SNCD DE L'ENFANT

Dans cette partie, nous présentons une revue de la littérature des différents traitements disponibles, de leurs indications et de leurs effets indésirables, tout en comparant leurs efficacités.

#### 1. La corticothérapie prolongée :

En cas de corticodépendance, la société Française de pédiatrie recommande de reprendre un traitement par la prednisone orale à raison de : 60 mg/m<sup>2</sup>/jour jusqu'à 6 à 8 jours après la négativation de la protéinurie ; puis une dégression est entamée en suivant le schéma suivant :

- 60 mg/m<sup>2</sup> 1 jour sur 2 pendant 4 semaines;
- 45 mg/m<sup>2</sup> 1 jour sur 2 pendant 4 semaines;
- 30 mg/m<sup>2</sup> 1 jour sur 2 pendant 4 semaines;
- 15 mg/m<sup>2</sup> 1 jour sur 2 pendant 4 semaines.

La corticothérapie alternée est ensuite poursuivie à cette dernière dose pendant 12 à 18 mois sans rechute, avant de tenter une diminution puis un arrêt des corticoïdes [1].

Cependant, lorsque le malade a déjà fait une ou plusieurs rechutes, et que la dose seuil avant la rechute est déjà connue, il est possible de procéder à une dégression plus rapide toutes les deux semaines jusqu'à atteindre une dose supérieure au seuil [1, 4].

Dans la même situation, les KDIGO (Kidney Disease Improval Global Outcomes) recommandent un traitement par la prednisone orale : 60 mg/ m<sup>2</sup>/jour ou 2 mg/kg/jour jusqu'à 3 jours après la négativation de la protéinurie, puis 40 mg/m<sup>2</sup> ou 1,5 mg/kg 1 jour sur 2 pendant au moins 4 semaines puis à la dose alternée minimale nécessaire pour maintenir la rémission pour une durée minimale totale de 3 à 4 mois [8]. Ils recommandent en plus un passage d'une dose

minimale alternée un jour sur deux à une même dose quotidienne durant une semaine en cas d'infection des voies respiratoires hautes permettant alors d'éviter les rechutes [8].

La bonne observance thérapeutique est un élément important à vérifier à chaque consultation et surtout en cas de rechutes fréquentes et ce avant de juger de l'inefficacité de la corticothérapie prolongée seule. Dans ce cas, on peut avoir recours (hors AMM) à des injections mensuelles par voie intramusculaire d'un glucocorticoïde: Le Triamcinolone acétonide (Kenacort retard) permettant alors d'espacer les prises et de garantir l'observance [9].

La corticothérapie, quelle que soit sa voie d'administration, doit être associée aux traitements adjuvants. Au cours d'une corticothérapie à forte dose (supérieure à 30 mg/m<sup>2</sup> par jour), le régime doit être désodé strict; normoprotidique ; et pauvre en sucres d'absorption rapide [1].

D'autre part, les apports en eau sont à adapter en fonction de l'état clinique (œdèmes, prise de poids) de la diurèse et de la natrémie ; alors que l'apport de potassium n'est pas nécessaire le plus souvent. La supplémentation en calcium et en vitamine D est systématique mais il y a un risque d'hypercalciurie qui doit donc être surveillée [1].

Concernant les effets indésirables des corticoïdes, ils sont représentés par: le syndrome cushingoïde ( vergetures pourpres, acné, surcharge pondérale et obésité), les troubles de l'humeur et la modification du comportement, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, le diabète, l'ostéoporose, la toxicité gastrique, la cataracte, le glaucome, l'ostéonécrose aseptique de la tête du fémur et l'hypertension intracrânienne. Le retard de croissance s'observe principalement avec des doses supérieures à 0,5 mg/kg/jour et le passage à une corticothérapie à dose alternée pourrait diminuer le retard statural et éviter les autres complications [10].

L'objectif du néphrologue pédiatre est donc de maintenir une rémission prolongée et de prévenir les complications cortico-induites et ce en visant une dose minimale efficace et en limitant la durée d'exposition. Parfois la dégression de la corticothérapie n'est possible qu'en s'aidant des traitements d'épargne cortisonique.

#### 2. Les thérapeutiques d'épargne cortisonique :

En cas de rechutes fréquentes ou de forte corticodépendance, des traitements

immunosuppresseurs ou non doivent être utilisés qui sont : Le Léвамисole qui est un antihelminthique, le Cyclophosphamide qui est un agent alkylant, le Mycophénolate Mofétil (MMF), la Ciclosporine ou le Tacrolimus qui sont des inhibiteurs de la calcineurine, et le plus récent : le Rituximab qui est un anticorps monoclonal anti CD20.

### 2.1 Le Léвамисole : (Elmisol®)

A côté des thérapeutiques immunosuppressives, certaines molécules immunomodulatrices ont été proposées, représentées principalement par le Léвамисole.

Il s'agit d'un produit antiparasitaire antihelminthique doté d'une action immunostimulante qui reste mal comprise. Il agit, probablement en potentialisant une réponse immune de type Th1 via un récepteur nicotinique de type 2 présent à la surface des lymphocytes B et T [11]. Il a été utilisé comme un antihelminthique depuis 1960 et dans le traitement du SNCD depuis 1980 [12]. Ce médicament a une durée d'action prolongée probablement par l'intermédiaire de ses métabolites [10].

La non disponibilité du Léвамисole dans beaucoup de pays surtout ceux en voie de développement fait que les études sont rares et souvent de faible effectif.

Une récente méta-analyse regroupant 6 études, dont 3 contrôlées et randomisées, a conclu qu'il y avait moins de rechutes sous Léвамисole administré pendant 4, 6 ou 12 mois que sous placebo, sous corticoïdes seuls, ou sous les 2 associés ou en l'absence de traitement. Il persistait un bénéfice du Léвамисole sur le taux de rechute à 6 et 12 mois quand il était arrêté depuis 3 à 6 mois, par rapport aux corticoïdes seuls. Cependant, l'hétérogénéité des études et leurs faibles effectifs font que ces résultats même encourageants ne sont pas très soutenus [13].

La société Française de pédiatrie recommande le Léвамисole après la troisième poussée ou lorsque le niveau de la corticodépendance dépasse 15 mg/m<sup>2</sup>, à la dose de 2,5 mg/kg un jour sur deux en une prise (comprimés à 50 mg avec possibilité de reconditionnement). Au bout de deux mois, il doit permettre la dégression progressive de la corticothérapie. Si ce but n'est pas atteint au bout de 6 mois, le traitement est arrêté. En l'absence de rechute, la durée du traitement est de 24 mois voire plus. Ce médicament peut être associé à d'autres thérapeutiques [1, 4].

Les KDIGO recommandent l'administration du Léвамисole en tant qu'agent d'épargne cortisonique à la même dose pendant au moins 12 mois car la plupart des enfants rechutent lorsque le Léвамисole est arrêté plus précocement [8].

Concernant ses effets indésirables, le Léвамисole est généralement bien toléré. Il convient de surveiller la numération formule sanguine de façon mensuelle et à chaque épisode infectieux en raison du risque de neutropénie qui est réversible après l'arrêt du traitement [1, 4].

D'autres effets secondaires plus rares peuvent être observés à type de thrombopénie, de réactions cutanées et de cytolysé hépatique [14]. Des complications neurologiques ont été également rapportées comme des convulsions ou une ataxie [15]. L'exposition prolongée au Léвамисole (1-5 ans) peut entraîner rarement une vascularite cutanée ou disséminée des petits vaisseaux avec présence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). L'évolution est favorable après l'arrêt du traitement [16].

### 2.2 Le Cyclophosphamide : Endoxan®

C'est un agent alkylant qui agit en se fixant sur les bases guanines de l'ADN empêchant la division cellulaire, en particulier des lymphocytes [10]. Il a été utilisé depuis longtemps mais il n'est plus d'utilisation actuelle courante à cause de sa toxicité potentielle en le comparant à d'autres nouvelles molécules de meilleure tolérance [4].

Plusieurs études ont montré que le Cyclophosphamide associé à la prednisone permettait de diminuer le risque relatif de rechute de 56 % par rapport à la prednisone seule [8]. D'autres études ont rapporté que le Cyclophosphamide peut entraîner une rémission prolongée [1, 17].

En revanche, son efficacité dépend de plusieurs facteurs. La durée du traitement peut influencer la réponse puisque dans une étude allemande 67% des patients étaient en rémission à 2 ans après une cure de 12 semaines contre seulement 30% après une cure de 8 semaines [18]. En plus, il a été démontré que la réponse au Cyclophosphamide est également liée à la réponse à la corticothérapie puisque 75 % des enfants ayant des rechutes espacées survenant après l'arrêt de la corticothérapie restent en rémission prolongée après l'adjonction du Cyclophosphamide contre seulement 30 % des enfants corticodépendants avec des rechutes fréquentes [2]. Azib et al [19] ont rapporté que le Cyclophosphamide garde toujours une place



comme traitement de seconde ligne dans la prise en charge du SNCD de l'enfant et que son efficacité maximale est observée chez les malades âgés de plus que 7 ans et demi.

La société française de pédiatrie recommande d'utiliser le Cyclophosphamide à la dose de 2 à 2,5 mg/kg par jour en une prise matinale pendant 10 à 12 semaines (dose cumulée inférieure à 180 mg/kg). Pour arrondir à un nombre entier de comprimés de 50 mg, il est plutôt conseillé de diminuer la dose journalière et d'allonger la durée de traitement pour atteindre la dose totale [1, 2]. Des résultats favorables ont été également rapportés avec les perfusions mensuelles de Cyclophosphamide [20].

D'autre part, les KDIGO recommandent son utilisation à la même dose et pendant la même durée en insistant que la cure ne doit être débutée que lorsque le malade a achevé sa rémission. Une cure unique est recommandée à cause de sa toxicité [8].

En effet, le principal effet indésirable des traitements alkylants est la gonadotoxicité qui est dose-dépendante et peut conduire à une infertilité au-delà des doses recommandées. Elle semble être plus importante chez le garçon que chez la fille. De plus, une toxicité médullaire peut être observée, elle nécessite des contrôles hématologiques réguliers afin de guetter une baisse des globules blancs en dessous de  $3\ 000/\text{mm}^3$ , justifiant alors l'arrêt du traitement en attendant la remontée du chiffre leucocytaire. Ce traitement doit également être interrompu en cas d'infection intercurrente ou d'une thrombopénie inférieure à  $100\ 000$  éléments/ $\text{mm}^3$ . L'alopécie et l'hémorragie vésicale secondaires au Cyclophosphamide sont rarement observées avec les doses utilisées [1, 2].

Enfin, il convient de rappeler que des rémissions du SNCD peuvent être obtenues par un autre agent alkylant qui est le Chlorambucil (Chloraminophène\*) utilisé à la dose de 0,2 mg/kg par jour pendant 40 jours avec une dose cumulée inférieure à 8 mg/kg [1].

### 2.3 Le Mycophénolate Mofétil : (Cellcept®)

Le MMF a été utilisé dans la transplantation d'organe depuis 1996 et dans le traitement du SNCD depuis le début des années 2000. Il est commercialisé sous le nom de Cellcept® (Mycophénolate Mofétil). D'autres molécules dérivées de la même famille, comme le Mycophénolate Sodique (Myfortic®) sont

commercialisées et également utilisées dans les mêmes indications [21, 22].

Il était classiquement proposé après l'échec du Cyclophosphamide avant de devenir de plus en plus indiqué de première intention. La principale vertu qui a fait du MMF une alternative thérapeutique intéressante est sa bonne tolérance et surtout l'absence de néphrotoxicité [22].

Sur le plan pharmacologique, le MMF est rapidement et complètement absorbé après une prise orale, puis hydrolysé et transformé en une prodrogue : l'acide mycophénolique (AMP). Ce dernier est un inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) qui est l'enzyme limitante de la synthèse de novo des nucléosides guanosine, eux-mêmes nécessaires à la synthèse de l'ADN et de l'ARN. L'AMP inhibe 5 fois plus l'isoforme II de l'IMPDH qui est exprimée par les lymphocytes, que l'isoforme I qui est exprimée par la plupart des autres cellules, d'où son effet principalement immunosuppresseur [10]. Ainsi, il inhibe la prolifération des lymphocytes T et B et la production d'anticorps. En outre, il a une action non immune en inhibant la prolifération des cellules non immunitaires, telles que les cellules musculaires lisses, les cellules mésangiales et les fibroblastes, ce qui conduit à prévenir les dommages rénaux non immuns [23,24]. L'absence d'effet rémanent du MMF pourrait être due à l'absence d'effet apoptotique [25].

Chez les enfants atteints de SN, la clairance du MMF dépend du poids, de la surface corporelle et surtout du taux d'albumine ce qui fait qu'en cas de rechute, l'AMP lié à l'albumine peut être éliminé dans les urines entraînant une diminution de son efficacité [10].

En 2003, Bagga et al [26] étaient les premiers à rapporter dans une étude rétrospective colligeant 19 malades atteints d'un SNCD et traités par MMF, une diminution de la fréquence des rechutes et une épargne cortisonique sous traitement.

Et depuis plusieurs études ont soutenu l'efficacité du MMF dans la prise en charge du SNCD [27,28]. En effet, Dehoux et al [29] ont indiqué que par rapport à la dernière année avant le début du MMF, il y avait 67% de réduction du taux de rechute chez des enfants atteints de SNCD.

Dans une étude prospective, Baudouin et al [30] ont rapporté que la probabilité de rechute au cours des six premiers mois de traitement par MMF n'était que de 17,6% (IC 95% 5,4-35,0). De plus, Fujinaga et al [31] ont rapporté que la thérapie par MMF induisait une épargne stéroïdienne et/ou de la ciclosporine significative et une réduction des taux



de rechutes chez les enfants atteint d'un SN Ciclo-dépendant.

Néanmoins, l'absence de l'effet rémanent du MMF et l'absence d'influence sur le profil évolutif de la maladie ont été rapportés par beaucoup d'autres études [25,29]. Ainsi, Dehoux et al [29] ont suggéré que le MMF est un traitement utile du SNCD en attendant soit la guérison définitive et spontanée de la maladie, soit le moment opportun pour l'introduction d'autres médicaments avec un effet résiduel comme le Cyclophosphamide ou le Rituximab. Alors que Banerjee et al [32] ont préféré l'utiliser comme un agent d'épargne cortisonique de troisième ligne après le Léвамисole et le Cyclophosphamide. L'absence d'effet à long terme peut entraîner une MMF dépendance qui remplace une corticodépendance [22].

Il existe une variabilité interindividuelle de l'efficacité du MMF, pouvant nécessiter un monitoring du médicament avec établissement d'une courbe à fin de rechercher la posologie adéquate pour chaque patient [4].

Ainsi, l'absence d'effet bénéfique du MMF peut être attribuée à la variabilité interindividuelle de la concentration d'AMP. Gellermann et al [33] ont rapporté que les patients ayant une expérience d'exposition à l'AMP plus faible présentaient significativement plus de rechutes que ceux ayant une exposition plus élevée à l'AMP. Ils ont ajouté qu'une forte exposition à l'AMP ( $AUC > 50 \mu\text{g} / \text{ml}$ ) pourrait avoir une efficacité thérapeutique similaire à celle de la Ciclosporine. De plus, Tong et al [34] ont rapporté qu'à 6 mois de suivi, les enfants ayant une forte concentration d'AMP ( $AMP-AUC \geq 30 \mu\text{g.h} / \text{mL}$ ) avaient tendance à consommer moins de stéroïdes et avaient des taux de rémission plus élevés que les patients à faible concentration ( $< 30 \mu\text{g.h} / \text{mL}$ ) sans augmentation significative des événements indésirables. Ainsi, l'ajustement de la dose de MMF pourrait améliorer l'efficacité de cet agent immunosuppresseur.

La société Française et les KDIGO recommandent l'utilisation du Mycophénolate Mofétil comme un agent d'épargne cortisonique. Il se prescrit en deux prises quotidiennes espacées idéalement de 12 heures, débuté à la dose de  $600 \text{mg}/\text{m}^2/\text{j}$  avec une augmentation progressive à  $1,2 \text{g}/\text{m}^2/\text{j}$  [4,8]. Puis la corticothérapie est diminuée progressivement voire arrêtée [4]. Aucune de ces sociétés savantes n'a précisé la durée de traitement. Une durée minimale de 1 an a été préconisée par le KDIGO [8]. Tant que le MMF est bien toléré, on ne l'arrête pas avant 2 ans [22].

En Tunisie, le MMF est commercialisé sous forme de gélules à 250 mg, de comprimés à 500 mg. Une suspension à 200 mg/ml mieux adaptée à l'enfant existe en France [21].

Le MMF peut présenter quelques effets indésirables représentés essentiellement par les troubles digestifs bénins comme la diarrhée et les vomissements qui disparaissent à la diminution ou au fractionnement des doses.

Il existe également un risque hématologique et la numération formule sanguine devrait être surveillée à 1 semaine, 1 mois, puis tous les 3 mois. De même pour le bilan hépatique [4].

Les parents doivent être informés d'une susceptibilité aux infections et d'un risque théorique de lymphoprolifération. La charge virale de l'Epstein Barr Virus (EBV) est surveillée tous les 6 mois et la survenue d'une fièvre fait rechercher une infection à cytomégalovirus ou à EBV. Enfin des conseils de photo protection devaient être proposés au malade [21].

#### 2.4 Les inhibiteurs de la calcineurine : (INC)

Deux molécules de la famille des inhibiteurs de la calcineurine ont prouvées leur efficacité dans le traitement du SNCD de l'enfant et qui sont représentées par la Ciclosporine (Néoral®) et le Tacrolimus (Prograf®).

Les premières utilisations de la Ciclosporine dataient des années 1980 et de dix ans plus tard pour le Tacrolimus [10].

Au cours de la néphrose idiopathique, les INC ont une action immunosuppressive en inhibant la synthèse d'interleukines notamment l'IL-2 par les cellules T helper et en diminuant l'expression de ses récepteurs à la surface des lymphocytes T cytotoxiques. Cette interleukine est indispensable à l'auto-activation des lymphocytes T et à leur différenciation. Etant donné que la coopération lymphocytes T-lymphocytes B est indispensable à l'activation des lymphocytes B, ces derniers sont également inhibés de même que la production d'anticorps [10].

En plus, les INC sont connus avoir des effets directs sur les podocytes en stabilisant le cytosquelette, et en assurant une survie et une maturation cellulaire ce qui permet une protection cellulaire et une réduction de la protéinurie [35,36]. Par ailleurs, la ciclosporine possède des effets hémodynamiques néfastes sur la vascularisation rénale en diminuant le débit de perfusion rénale et en augmentant les résistances vasculaires par une vasoconstriction de l'artériole afférente [10].

La Cochrane a comparé par des méta-analyses l'efficacité de la Ciclosporine par rapport aux agents alkylants et a démontré l'absence de différence significative dans le risque de rechute entre la Ciclosporine administrée pendant 12 mois et le Cyclophosphamide administré pendant huit semaines et ce à la fin du traitement par la Ciclosporine. De même, il n'y avait pas de différence significative dans le risque de rechute entre la Ciclosporine administrée pendant 24 semaines et le Chlorambucil administré pendant six semaines à la fin du traitement par la Ciclosporine [13].

D'autre part, plusieurs études ont comparé le MMF à la Ciclosporine. Dorresteijn et al [37] ont démontré dans une étude multicentrique et randomisée colligeant 24 patients qui ont reçus soit le MMF soit la Ciclosporine, que sept des 12 patients du groupe MMF et 11 des 12 patients du groupe CsA restaient en rémission complète pendant toute la période d'étude. Le taux de rechute dans le groupe MMF était de 0,83 / an contre 0,08 / an dans le groupe Ciclosporine A ( $p = 0,08$ ). Ils ont conclu que par rapport à CsA, le MMF était mieux toléré; cependant, sa prescription était associée à un risque de rechute plus élevé.

Gellermann et al [38] ont rapporté dans une étude randomisée, multicentrique, comparant l'efficacité et l'innocuité d'un an de traitement avec du MMF ou avec de la CsA chez 60 patients atteints d'un syndrome néphrotique corticodépendant avec des rechutes fréquentes, qu'aucours du traitement par la Ciclosporine, aucune rechute n'a été observée chez 84% des enfants mais neuf enfants ont présenté 13 rechutes. Alors qu'aucours du traitement par MMF, aucune rechute n'a été observée chez 64% des enfants, mais 21 enfants ont présenté 44 rechutes. Ces données ont suggéré que la Ciclosporine était plus efficace que le MMF pour prévenir les rechutes. En plus, le temps passé sans rechute était significativement plus long avec CsA qu'avec MMF pendant la première année ( $p = 0,05$ ), mais pas pendant la deuxième année ( $p = 0,36$ ). Les patients qui avaient une faible exposition à l'acide mycophénolique ( $AUC < 50 \text{ mg / h / ml}$ ) ont fait 1,4 rechute par an contre 0,27 rechute par an chez ceux avec une forte exposition ( $AUC > 50 \text{ mg/h / ml}$ ,  $p = 0,05$ ). Enfin, la clairance de la cystatine, le débit de filtration glomérulaire estimé et le taux d'hémoglobine ont augmenté significativement avec le MMF comparativement à la CsA. Ces résultats indiquaient que le MMF était inférieur à la CsA dans la prévention des rechutes chez les patients atteints d'un SNCD avec des rechutes

fréquentes, mais peut être considéré comme une alternative thérapeutique moins néphrotoxique.

Il est certain que la CsA est un traitement efficace dans la prise en charge du SNCD, en revanche cette corticodépendance est souvent remplacée par une ciclodépendance puisque la majorité des malades rechutent à l'arrêt du traitement. C'est ce qui a été démontré par Ishikura et al [39] dans une étude prospective où le taux de survie sans rechute après l'arrêt de la CsA prescrite pendant deux ans, n'était que de 15,3%. Le taux de rechute était plus important chez les malades qui ont déjà rechuté sous CsA. De plus, le suivi plus prolongé des ces malades, pendant une durée moyenne de 10,3 ans du début du traitement par la Ciclosporine, a montré que seulement 21,7% des malades étaient en rémission (absence de rechutes pendant au moins 2 ans) et que 50% des patients continuaient à avoir des rechutes fréquentes [40].

Puisque la majorité des malades rechutent à l'arrêt du traitement par la CsA, le clinicien se trouve obligé de poursuivre la prescription pendant plus de 2 ans mais ceci au prix d'un risque de néphrotoxicité et d'autres effets indésirables. Hamasaki et al [41] ont étudié rétrospectivement les dossiers des malades atteints d'un SNCD et qui ont été traité par la CsA pendant une durée supérieure à 3 ans. La dose prescrite a été ajustée pour maintenir une ciclosporinémie à 80-100 ng / ml pendant les 6 premiers mois, à 60-80 ng / ml pendant 18 mois, puis à environ 50-60 ng / ml par la suite. Les auteurs ont démontré qu'une prescription prolongée par la CsA est utile pour la prise en charge du SNCD de l'enfant, à condition que sa dose soit contrôlée et que des biopsies rénales soient régulièrement pratiquées. L'intervalle de réalisation de la ponction biopsie rénale varie de 2 à 5 ans selon les études [41-43].

Les autres effets indésirables des INC sont l'élévation de la créatinémie et l'HTA, retrouvées chez 13 et 10% des malades respectivement, les dyslipidémies, la neurotoxicité, l'hypertrichose, l'hyperplasie gingivale pour la ciclosporine et l'alopécie et le diabète pour le Tacrolimus [10,13]. La surveillance comprend le suivi régulier de la pression artérielle, de la fonction hépatique, de l'hémogramme, de la fonction rénale, de la kaliémie et du taux résiduel ou du taux à 2 h après administration [10].

En fin, Wang et al [44], ont évalué, à partir d'une étude prospective colligeant 40 patients atteints de SNCD, l'efficacité et la sécurité de la CsA et du Tacrolimus dans le maintien d'une rémission. Ils ont démontré qu'il n'y avait aucune différence

significative ni dans l'induction d'une rémission à court terme ni dans la fréquence des rechutes durant les deux premières années ni dans la fréquence des effets indésirables notamment la néphrotoxicité ou l'hirsutisme. Ainsi, pour ces auteurs, le Tacrolimus n'a pas démontré d'efficacité supérieure par rapport à la CsA.

La dose recommandée de la CsA est de 150mg/m<sup>2</sup>/j en deux prises. Des taux résiduels de 140 à 200 µg/L peuvent être proposés en début de traitement puis une décroissance progressive pour essayer de garder le patient en rémission avec des résiduels inférieurs à 100 µg/L. Une surveillance du T2 peut aussi être réalisée. La durée du traitement est jusqu'à 2 ans pour la société Française [4] et de 1 an au minimum pour le KDIGO [8].

Concernant le Tac, il est prescrit à la dose initiale de 0,2 mg/kg/jour en deux prises matin et soir à heures régulières et en dehors des repas. Le KDIGO recommande une dose plus basse de 0.1mg/Kg/j en deux prises [8]. Du fait d'une grande variabilité interindividuelle, la dose sera à adapter en fonction des dosages sanguins avec un taux résiduel de 6 à 10 µg/L au début du traitement puis entre 3 et 6 µg/l à la phase d'entretien [4].

## 2.5 Le Rituximab : (Mabthera)

Le rituximab (RTX) est un anticorps chimérique monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 qui est quasi exclusivement exprimé à la surface des lymphocytes B à tous les stades de maturation sauf sur les plasmocytes [10]. L'administration de ce traitement induit donc une lymphopénie plus ou moins associée à une hypogammaglobulinémie puisque ce sont les plasmocytes qui produisent les immunoglobulines et qui ne sont pas détruits par le RTX [45].

Ses premières indications étaient les affections hématologiques associées à une prolifération des lymphocytes B puis les maladies auto-immunes [45]. Son efficacité dans le SN a été découverte fortuitement chez un patient présentant également un purpura thrombopénique idiopathique et un autre qui avait un lymphome EBV induit en plus du SN. Chez ces malades, outre l'efficacité attendue pour les indications habituelles, on a remarqué une modification du cours évolutif du SN suite aux injections du RTX [46].

Depuis ces premières descriptions, plusieurs études ont vu le jour rapportant l'effet bénéfique du RTX dans la prise en charge du SNI de l'enfant.

Sa place dans l'escalade thérapeutique reste encore mal définie. Il est le plus souvent utilisé dans les

SNI cortico-sensibles ou corticodépendants, qui rechutent malgré l'association de traitements d'épargne cortisonique ou en cas d'effets indésirables graves ou d'impossibilité de sevrage de ces traitements [8].

Guignonis et al [47], ont rapporté dans une étude ayant comporté 22 patients corticodépendants ou corticorésistants mais ciclosensibles, que le RTX a permis d'arrêter au moins un traitement immunosuppresseur chez 85 % des patients. Ruggenenti et al [48], ont également démontré l'efficacité du RTX dans la prévention des rechutes et dans la réduction du besoin d'immunosuppresseur dans le syndrome néphrotique corticodépendant ou à rechutes fréquentes, et à stopper le déficit de croissance associé à la maladie.

Malgré son efficacité, le risque de rechute du SN après la réémergence des lymphocytes B est important pouvant atteindre 94% des malades selon une récente étude multicentrique, contrôlée et randomisée [49].

Pour remédier à cette insuffisance, certains auteurs ont démontré l'efficacité de la prescription de CsA ou de MMF dans le maintien d'une rémission prolongée après une dose unique de RTX [50]. D'autres auteurs ont proposé de multiplier les cures de RTX (plusieurs cycles dont chacun comporte 4 doses hebdomadaires de 375mg/ m<sup>2</sup>) sans pour autant augmenter le risque des effets indésirables [51].

Enfin, il faut noter qu'il est possible d'observer des rechutes même au cours de la période de déplétion des lymphocytes B [52].

Concernant ses effets indésirables, le RTX provoque des réactions cytokiniques transitoires et réversibles à type de fièvre, vomissements, diarrhées, éruption cutanée et bronchospasme [10]. Il favorise les infections telles que le zona, les infections pulmonaires, les abcès à Staphylocoque doré, et les pneumocystoses [47]. Un cas de myocardite virale nécessitant une transplantation cardiaque et un cas de fibrose pulmonaire mortelle ont été également rapportés [53].

En cas d'allergie ou d'intolérance au RTX, la prescription de Ofatumumab, un anticorps humain ayant une forte affinité anti CD20, peut être utile [54, 55]. La comparaison de l'efficacité de ces deux molécules est en cours d'étude [56].

La dose la plus utilisée du RTX est de 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, mais le nombre de doses et leur fréquence ne sont pas définis de manière consensuelle [4]. La surveillance hématologique et du risque infectieux au moins 6 mois après

la perfusion est nécessaire. Une substitution en immunoglobulines peut être nécessaire en cas d'hypogammaglobulinémie secondaire [10].

## 2.6 Autres thérapeutiques :

### 2.6.1 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes de l'angiotensine 2 (ARA2) :

Les IEC et les ARA2 sont utilisés dans le but de diminuer le débit de filtration glomérulaire et donc le débit de la protéinurie en cas d'échec des autres traitements spécifiques. Le mécanisme d'action passe par une réduction de la pression dans les capillaires glomérulaires suite à une dilatation de l'artériole efférente entraînant une modification de la perméabilité glomérulaire avec une augmentation de la sélectivité membranaire et une baisse de la protéinurie [36].

L'association IEC et des ARA II bloque l'effet de l'antagoniste 2 en diminuant sa synthèse et a un effet également bénéfique sur la réduction de la protéinurie [57].

Pour les IEC, on peut utiliser : Enalapril à la dose de 0.1 à 0.5 mg/Kg/j ou Lopril à la dose de 0.5 à 3 mg/Kg/j. Pour les ARA 2 (Losartan, Irbesartan), ils n'ont pas l'AMM pour l'enfant avant 06 ans.

### 2.6.2 Les échanges plasmatiques et l'immuno-adsorption :

La récurrence du SN après transplantation rénale a fait évoquer l'hypothèse d'un facteur circulant modifiant la perméabilité glomérulaire, ce qui a conduit à proposer l'utilisation des techniques de plasmaphérèse aussi bien dans les formes immunologiques du syndrome néphrotique corticorésistant que dans le SNCD [36]. Le terme plasmaphérèse désigne toutes les techniques d'aphérèse qui vont soustraire du plasma de l'organisme et qui sont représentées essentiellement par les échanges plasmatiques et l'immuno-adsorption [58].

Quelle que soit la méthode d'épuration, il est nécessaire d'y associer un traitement immunosuppresseur pour prévenir la resynthèse de la substance pathogène épurée responsable d'un effet rebond [58].

Ces techniques sont peut utilisées chez l'enfant ce qui fait la rareté voire l'absence de séries pédiatriques.

## D. CONCLUSION

Malgré la disponibilité de plusieurs molécules d'efficacité variable, la prise en charge du SNCD de l'enfant reste difficile. Elle nécessite un suivi par un néphrologue pédiatre afin de préciser la stratégie adaptée à chaque patient et les modalités de la surveillance spécifiques de chaque traitement.

## REFERENCES

- [1] Bérard E, Broyer M, Dehennault M, Dumas R, Eckart P, Fischbach M et al. Syndrome néphrotique pur (ou néphrose) corticostensible de l'enfant Protocole de traitement. La Société de Néphrologie Pédiatrique Néphrologie et Thérapeutique 2005 ;1 : 150-156.
- [2] Niaudet P. Syndrome néphrotique chez l'enfant. EMC pédiatrie- maladies infectieuses 4-083-L-10, 2008.
- [3] Deschênes G, Leclerc A. Épidémiologie du syndrome néphrotique de l'enfant. Archives de Pédiatrie 2010;17:622-623.
- [4] Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. Journal de pédiatrie et de puériculture 2017 ; 30 : 32-42.
- [5] Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagarj S, Smoyer WE, Mahan JD et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. Pediatrics 2009; 124:747-757.
- [6] Chandra M, Lewy JE, Mouradian J, Susin M, Hoyer JR. Recurrent nephrotic syndrome with three successive renal allografts. Am J Nephrol 1981; 1:110-114.
- [7] Golay M, Douillard A, Nagot N, Fila M, Ichay L, DallaVale F et al. Syndrome néphrotique idiopathique corticodépendant de l'enfant: facteurs prédictifs de recours à un traitement. Archives de Pédiatrie. 2017; 24:1096-1102.
- [8] Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. Pediatr Nephrol 2013; 28:415-426.
- [9] Ulinski T, Carlier-Legrès A, Schlecht DB, Ranchin B, Cochat P. Triamcinolone acetonide: a new management of noncompliance in nephrotic children Pediatr Nephrol 2005; 20:759-762.
- [10] Couderc A, Bérard E, Guignon V, Vrillon I, Hogan J, Audard V et al. Traitements du syndrome néphrotique corticodépendant de l'enfant. Archives de Pédiatrie 2017;24:1312-1320.
- [11] Brunner CJ, Muscoplat CC. Immunomodulatory effects of levamisole. J Am Vet Med Assoc 1980; 176:1159-62.
- [12] Van Wauwe J, Janssen PAJ. On the biochemical mode of action of levamisole: an update. Inter J Immunopharmacol 1991;13:3-9.
- [13] Pravittikul N, Willis NS, Hodson EM, Craig JC. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev 2013; 10:CD002290.
- [14] Sumegi V, Haszon I, Ivanyi B, Bereczki C, Papp F, Turi S. Long-term effects of levamisole treatment in childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2004; 19:1354-60.
- [15] Palcoux JB, Niaudet P, Goumy P. Side effects of levamisole in children with nephrosis. Pediatr Nephrol 1994; 8:263-264.
- [16] Barbano G, Ginevri F, Ghiggeri GM, Gusmano R. Disseminated autoimmune disease during levamisole treatment of nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1999;13:602-603.

- [17] Larkins N, Kim S, Craig J, Hodson E. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. *Arch Dis Child* 2016; 101:404-408.
- [18] Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeits gemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. *Arch Dis Child* 1987; 62:1102-1106.
- [19] Azib S, Macher MA, Kwon T, Dechartres A, Alberti C, Loirat C et al. Cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2011; 26(6):927-932.
- [20] Gulati S, Pokhariyal S, Sharma RK, Elhence R, Kher V, Pandey CM, et al. Pulse cyclophosphamide therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2013-2017.
- [21] Ranchin B. Syndrome néphrotique idiopathique, quelle place pour le mycophénolate mofétil ? *Archives de Pédiatrie* 2012;19:192-193
- [22] Ulinski T, Aoun B. Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) : stratégies thérapeutiques - notions récentes. *Archives de Pédiatrie* 2009; 16:799-801.
- [23] Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000; 47:85-118.
- [24] Morath C, Schwenger V, Beimler J, Mehrabi A, Schmidt J, Zeier M et al. Antifibrotic actions of mycophenolic acid. *Clin Transplant* 2006; 20:25-29.
- [25] Sellier-Leclerc AL, Macher MA, Loirat C Guérin V, Watier H, Peuchmaur M et al. Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1109-1115.
- [26] Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1114-1120.
- [27] Jellouli M, Fitouhi S, Abidi K, Hammi Y, Naija O, Zarrouk C et al. Mycophenolate mofetil in treatment of childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Tun Med* 2016; 94: 221-225.
- [28] Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362:629-639
- [29] Dehoux L, Hogan J, Dossier C, Fila M, Niel O, Maisin A et al. Mycophenolate mofetil in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 2095-2101.
- [30] Baudouin V, Alberti C, Lapeyraque AL, Bensman A, André JL, Broux F et al. Mycophenolate mofetil for steroid-dependent nephrotic syndrome: a phase II Bayesian trial. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:389-396.
- [31] Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Yet al. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:71-76.
- [32] Banerjee S, Pahari A, Sengupta J, Patnaik SK. Outcome of severe steroid-dependent nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:93-97.
- [33] Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P, Querfeld U. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:1689-1697.
- [34] Tong K, Mao J, Fu H, Shen H, Liu A, Shu Q et al. The Value of Monitoring the Serum Concentration of Mycophenolate Mofetil in Children with Steroid Dependent/Frequent Relapsing Nephrotic Syndrome. *Nephron* 2016; 132:327-334.
- [35] Schonenberger E, Ehrich JH, Haller H, Schiffer M The podocyte as a direct target of immunosuppressive agents. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:18-24
- [36] Chemli J, Harbi A Treatment of steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome *Archives de Pédiatrie* 2009; 16:260-268.
- [37] Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtschenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:2013-2020.
- [38] Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P, Querfeld U. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:1689-1697.
- [39] Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K et al. Two-Year Follow-Up of a Prospective Clinical Trial of Cyclosporine for Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1576-1583.
- [40] Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Nakanishi K, Matsuyama T et al. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol*. 2015 ; 30(3):459-468.
- [41] Hamasaki Y, Komaki F, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H et al. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment. *Pediatr Nephrol* 2017 Aug; 32(8):1383-1390.
- [42] Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002; 61:1801-1805.
- [43] Fujinaga S, Kaneko K, Muto T, Ohtomo Y, Murakami H, Yamashiro Y. Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 2006; 91:666-670.
- [44] Wang W, Xia Y, Mao J, Chen Y, Wang D, Shen H et al. Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:2073-2079.
- [45] Guignonis V. Nouveaux traitements dans le syndrome néphrotique idiopathique. *Archives de Pédiatrie* 2009;16:802-804.
- [46] Benz K, Dotsch J, Rascher W, Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:794-797.
- [47] Guignonis V, Dallochio A, Baudouin V, Dehennault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:1269-1279.
- [48] Ruggenenti P, Ruggiero B, Cravedi P, Vivarelli M, Massella L, Marasà M et al. Rituximab in steroiddependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:850-863.
- [49] Kamei K, Ishikura K, Sako M Aya K, Tanaka R, Nozu K et al. Long-term outcome of childhood onset complicated nephrotic syndrome after a multicenter, double-blind, randomized, placebocontrolled trial of rituximab. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32: 2071-2078.
- [50] Fujinaga S, Someya T, Watanabe T, et al. Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission of steroiddependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab. *Eur J Pediatr* 2013; 172:513-518.

- [51] Kim JH, Park E, Hyun HS, Cho MH, Ahn YH, Choi HJ et al. Long-term repeated rituximab treatment for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Kidney Res Clin Pract* 2017; 36:257-263.
- [52] Sato M, Kamei K, Ogura M, Ishikura K, Ito S. Relapse of nephrotic syndrome during post-rituximab peripheral blood B-lymphocyte depletion. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Feb;22(1):110-116.
- [53] Sellier-Leclerc AL, Belli E, Guérin V, Dorfmueller P, Deschênes G. Fulminant viral myocarditis after rituximab therapy in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013;28:1875-1879.
- [54] Vivarelli M, Colucci M, Bonanni A, Verzani M, Serafinelli J, Emma F et al. Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to rituximab. *Pediatr Nephrol*. 2017 Jan; 32(1):181-184.
- [55] Bonanni A, Calatroni M, D'Alessandro M, Signa S, Bertelli E, Cioni M et al. Adverse events linked with the use of chimeric and humanized anti-CD20 antibodies in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jun; 84(6):1238-1249.
- [56] Ravani P, Bonanni A, Marco Ghiggeri G. Randomised controlled trial comparing ofatumumab to rituximab in children with steroid-dependent and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome: study protocol. *BMJ Open*. 2017 ;7:e013319.
- [57] Supavekin S1, Surapaitoolkorn W, Tancharoen W, Pattaragarn A, Sumboonnanonda A. Combined renin angiotensin blockade in childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Int*. 2012 Dec; 54(6):793-797.
- [58] Ridet C, Kissling S, Mesnard L, Hertig A, Rondeau É. Echanges plasmatiques en néphrologie: techniques et indications. *Néphrologie & thérapeutique* Volume 2017 ; 13, 43-55.

# DONNEES PRATIQUES CONCERNANT LE CERTIFICAT MEDICAL DE DECES

## PRACTICAL DATA CONCERNING THE MEDICAL CERTIFICATE OF DEATH

S. BARDAA<sup>1,2</sup>, N. KARRAY<sup>1,2</sup>, M. ZRIBI<sup>1,2</sup>, Z. HAMMAMI<sup>1,2</sup> ET S. MAATOUG<sup>1,2</sup>

1 : Service de médecine légale CHU Habib Bourguiba Sfax-Tunisie

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

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

### Résumé

Le certificat médical de décès (CMD) est un document important. Une fois que l'officier de l'état civil l'a obtenu, il autorise l'inhumation et indique le nouvel état civil du défunt. Ce certificat permet également aux ayants-droits de bénéficier de leurs droits (héritage, règlement de positions avec des banques et des compagnies d'assurance, et avantages octroyés par les fonds sociaux). En effet, la délivrance du CMD est obligatoire. Il doit être rédigé selon un formulaire officiel, conforme au modèle international du CMD. La délivrance d'un CMD est l'une des pratiques quotidiennes pour tous les médecins. Cette délivrance ne pose pas de problèmes en cas de mort naturelle. Dans d'autres cas, elle devient la tâche la plus difficile pour de nombreux médecins. De ce fait, nous nous proposons de rappeler comment rédiger un CMD et comment surmonter les problèmes afin de garantir les droits du défunt et de sa famille et exclure toute forme de mise en jeu de la responsabilité du médecin.

**Mots clés :** Certificat de décès ; Mort suspecte ; Justice ; Obstacle médico-légal.

### Abstract

The medical certificate of the cause of death (MCCD) is considered as an important document. Once the civil registrar has obtained it, he authorizes the burial and indicates the new civil status of the deceased. This certificate also allows the beneficiaries to benefit from their rights (heritage, settlement of positions with banks and insurance companies and benefits granted by social funds). Indeed, the deliverance of the MCCD is mandatory. It is required to have this certificate in an official form, conforming to the international model of the death certificate. The deliverance of MCCD is one of the daily practices for all physicians. This deliverance does not pose any problems in case of natural death. In other cases, it becomes the most difficult task for many doctors. As a result, we propose to recall how to write a medical certificate of death and how to overcome the problems to guarantee the rights of the deceased and his family and to exclude any form of medical liability.

**Key words:** Medical certificate of death; Suspicious death; Justice; Medico-legal obstacle.

### ملخص

تعتبر شهادة الوفاة من الوثائق الهامة التي بمجرد أن يحصل عليها ضابط الحالة المدنية يرخص لذوي الهالك بالشروع في مراسم الدفن وينصص على الحالة المدنية الجديدة للهالك كما تمكن ذويه من الشروع في المطالبة بالامتيازات العينية كالإرث و تسوية الوضعيات مع البنوك وشركات التامين و التمتع بالمنافع الممنوحة من الصناديق الاجتماعية وتمثل هذه الشهادة بالنسبة للعدالة وثيقة هامة يتم على ضوئها فتح التحقيق اللازم في الجرائم و تتبع كل مسؤول. لذلك، فقد اعتبر المشرع شهادة الوفاة من الشهادات الوجوبية و قيد الطبيب المحرر بضرورة تحريرها حسب أنموذج رسمي يتوافق مع الأنموذج الدولي. ولئن كان تحرير شهادة الوفاة من الأعمال الطبية المطروحة بشكل مستمر أمام كل الأطباء و لا تشكل عائقا فيما يتعلق بالوفاة الطبيعية، فإن التنصيص على وجود مانع طبي شرعي للدفن من عدمه يشكل العمل الأهم والأصعب لدى الكثير من الأطباء. لذلك، فإننا نقتراح التذكير بأهم المعطيات الواجب تعميمها بدقة في شهادة الوفاة و في نفس الوقت شرح كيفية التخلص إلى وضع مانع طبي شرعي للدفن بصفة صحيحة بما يضمن حقوق المتوفى وذويه و استبعاد كل أنواع المسؤولية الطبية.

**الكلمات المفتاحية:** شهادة الوفاة ; عدالة ; مانع طبي شرعي للدفن ; الموت المستتراب .



## INTRODUCTION

Tout médecin, quel que soit sa spécialité, peut être appelé à constater un décès et par suite à délivrer un certificat médical de décès (CMD). Ce certificat est l'un des certificats obligatoires. En effet, il est indispensable pour l'inhumation, le permis d'inhumer étant délivré par l'officier d'état civil sur production de ce certificat. Il permet aussi, l'ouverture de la succession.

Ce certificat est important pour la justice quand la mort est suspecte, ou dans les cas de morts violentes, criminelles, accidentelles ou suicidaires. Une enquête est, alors, entreprise et une autopsie est indispensable.

Le certificat de décès est aussi une source de données épidémiologiques.

A travers cette mise au point, nous nous proposons, de rappeler les différentes formes médico-légales de la mort, la conduite à tenir du médecin certificateur, les différents volets du certificat à remplir. Nous insistons, particulièrement, sur la façon de faire avec la case obstacle médico-légal à l'inhumation.

## RAPPEL DES DIFFERENTES FORMES MEDICOLEGALES DE LA MORT

### - Les morts ne posant pas de problème médico-légal :

Ce sont les morts naturelles. Le médecin va, dans ce cas, constater le décès et délivrer à la famille un certificat médical de décès qui va leur servir à procéder à l'inhumation en suivant les formalités habituelles et très simples.

### - Les morts posant un problème médico-légal :

Ce sont :

- Les morts violentes : qui résultent d'un accident, d'un suicide ou d'un crime
- Les morts subites : qui surviennent d'une façon inattendue et soudaine.
- Les morts suspectes : dont le fondement est le doute (en milieu psychiatrique : violence, suicide, intoxication ; en milieu carcéral : torture, violence, négligence ; en jardins d'enfants ou dans une crèche : traumatisme, asphyxie, intoxication).

Dans ces cas, une autopsie médico-légale est nécessaire pour préciser les circonstances et la cause de la mort [1].

## CONDUITE A TENIR DU MEDECIN CERTIFICATEUR

Avant de commencer la rédaction d'un certificat médical de décès, le médecin est appelé à constater le décès. Accomplir cette tâche doit préalablement comporter [4-7] :

### - Le recueil des commémoratifs

Le médecin doit, avant tout, commencer par un interrogatoire minutieux concernant notamment :

- L'heure du décès ou de la découverte du cadavre.
- Les circonstances et le lieu de survenue de la mort.
- Les antécédents du défunt.
- Etude d'un éventuel dossier médical.
- L'histoire clinique, les prodromes ou les signes ayant précédé la mort.

### - Un examen attentif de l'entourage du cadavre, à la recherche

- De désordre
- De traces biologiques
- D'emballages de produits médicamenteux
- D'armes
- De sources de CO
- De lettre d'adieu...

### - Un Examen des vêtements

- Traces biologiques
- Traces de vomissements
- Traces de toxiques ou de produits suspects de l'être.
- Déchirures
- Mouillure en regard des zones intimes

### - Un examen externe du cadavre

Rechercher les signes cadavériques et leur aspect :

- Refroidissement
- Lividités : aspect, siège couleur
- Rigidité cadavérique
- Déshydratation

L'examen doit se faire sur un cadavre nu  
Examiner les pupilles (myosis !!)

➤ Examen du cuir chevelu (plaie, ecchymose...)

- Examen de la bouche et du pourtour narinaire (rechercher des signes de suffocation : écorchure narinaire, écume mousseuse...)
- Examen du cou (sillon de pendaison ou de strangulation, traces de coups d'ongles) +++
- Examen des mains (traces de toxiques, marques électriques)
- Recherche de signes d'asphyxie
- Recherche de lésions traumatiques et leurs localisations
- Examen sexuel

- **La prise des prélèvements :**

Tout produit retrouvé sur les lieux ou sur le cadavre doit être écouvillonné et prélevé en double échantillon. Il faut effectuer un prélèvement de sang en cas de suspicion d'intoxication au CO et prélèvements vaginaux et anaux en cas de suspicion d'agression sexuelle (confirmation, identification génétique, ...) [2-8-9]

**COMPOSITION DU CERTIFICAT MEDICAL DE DECES**

Le modèle du CMD a été institué par le Décret N° 99-1043 du 17 mai 1999 (voir annexe). Des carnets à souche sont disponibles à la direction régionale de la santé publique et au conseil régional de l'ordre des médecins [10]. Ce modèle est conforme au modèle international recommandé par l'O.M.S.

- **Composition du recto :**

La première page du modèle du certificat médical de décès se compose de deux parties :

- **Une partie supérieure nominale :** qui sert pour la déclaration du décès à l'état civil et dans laquelle le médecin rédigeant ce certificat atteste que la mort est réelle et constante. Cette partie contient les renseignements qui permettent d'identifier la personne décédée, le nom et la qualité du médecin qui a constaté le décès. Ce dernier doit dater et signer cette première partie. Dans cette partie, le médecin doit également mentionner s'il existe ou non un obstacle médico-légal éventuel à l'inhumation. En effet, si le médecin relève des signes ou indices de mort violente ou suspecte, il doit cocher sur le CMD qu'il existe un obstacle médico-légal à l'inhumation.

Enfin, la dernière rubrique à remplir par le médecin se rapporte à l'obligation de mise en bière immédiate qui concerne les décès dus aux maladies contagieuses suivantes : choléra, rage, sida, hépatites virales (sauf l'hépatite A confirmée) et les fièvres hémorragiques virales [11].

- **Une partie inférieure (anonyme) :** réservée aux renseignements d'ordre médical. Cette partie est confidentielle, elle doit être cachetée par le médecin immédiatement après sa rédaction [6-7]. Elle mentionne, en effet, les causes médicales du décès. Les renseignements concernant les causes de décès sont répartis dans deux groupes :

- **Un paragraphe I :** réservé aux événements dont l'enchaînement a abouti à la mort, dans les cas de morts naturelles, les causes de décès y sont inscrites dans l'ordre chronologique, en commençant par la cause dernière (ligne a) ou cause immédiate qui correspond à l'affection ou l'état morbide directement responsable de la mort.

*Exemple :*

I	II
a) Etat de choc septique (12 heures)	diabète, tabac
b) Péritonite (3jours)	éthylisme chronique
c) Perforation d'ulcère (05jours)	
d) Ulcère gastrique (06 ans)	

Il est important de signaler l'arrêt cardiaque est un signe précoce de la mort et non une cause de mort. Toutes les morts quel que soient leurs causes commencent par un arrêt cardiaque (à l'exclusion des morts cérébrales).

Si l'affection mentionnée à la ligne (a) était la conséquence d'une autre affection (état de choc septique : première affection, conséquence d'une autre qui est la péritonite), c'est cette dernière (c'est-à-dire la péritonite) qu'il faut inscrire à la ligne (b) et ainsi de suite. Quel que soit le nombre des affections en cause, on en indiquera la succession intégrale à raison d'une affection par ligne, en commençant par la plus récente, et en terminant par la plus ancienne ou cause initiale.

Les affections mentionnées dans la colonne I doivent former un enchaînement net des faits, de sorte que chacune d'elle est la conséquence directe de celle qui vient en dessous.

En regard de chaque affection portée sur le certificat, un espace est réservé pour y indiquer la

durée de l'intervalle écoulé entre le début supposé du processus morbide et la date du décès. Ce délai sera mentionné s'il est connu, même de façon approximative, ou alors on marquera : «inconnu».

➤ Un paragraphe II : où le médecin inscrira les autres états morbides ou physiologiques qui ont défavorablement influé sur l'évolution du processus pathologique, et ont contribué de la sorte à l'issue fatale, sans pour autant être en rapport avec la maladie ou l'état morbide qui a directement provoqué la mort. Il s'agit des causes dites associées.

Compte tenu de l'importance de ces informations pour l'élaboration de la statistique nationale sur les causes médicales de décès, il est indispensable que le médecin certificateur écrive très lisiblement et sans abréviations toutes les informations qui sont à sa disposition.

Il faut noter que cette partie confidentielle et anonyme ne sera ouverte qu'à l'Institut National de Santé Publique par le Médecin de la Santé Publique qui sera chargé de la saisie et de la codification des causes de décès.

#### - **Composition du verso :**

Des indications sur les textes réglementaires concernant la rédaction du volet administratif,

Des exemples qui illustrent la manière de remplir le volet médical [5-12]. Ces exemples existent sur le verso du certificat de décès et ils ont été mis pour aider le médecin certificateur à remplir correctement le certificat.

#### **OBSTACLE MEDICOLEGAL A L'INHUMATION**

En cas de mort violente ou suspecte : (mort posant un problème médico-légal), le médecin a un rôle médico-social déterminant.

Ces morts posent un obstacle médico-légal à l'inhumation et le médecin doit cocher sur le certificat de décès la mention : obstacle médico-légal à l'inhumation.

Dans ces cas, une enquête judiciaire est toujours ouverte et une autopsie médico-légale est demandée [13]. Cette mention est cochée chaque fois que la mort est violente traumatique, toxique ou asphyxique qu'elle soit suicidaire, accidentelle ou criminelle et quelque soit le délai entre l'évènement initial et la mort. Par exemple, un accidenté qui a été hospitalisé initialement en réanimation et a subi des interventions

chirurgicales et a quitté l'hôpital et il est décédé à domicile trois mois après l'accident. Même si la cause de la mort semble pour le médecin certificateur secondaire à une autre pathologie, il faut obligatoirement cocher obstacle médico-légal à l'inhumation pour rechercher un éventuel lien de causalité avec l'accident. De même, pour un noyé sauvé, par exemple, et qui décède en réanimation après une semaine, il ne faut pas dire que la mort est secondaire à des troubles ventilatoires ou en rapport avec une infection ou un choc septique. Il faut, dans ce cas, revenir à l'évènement initial, la noyade, et cocher obstacle médico-légal à l'inhumation.

La mention obstacle médico-légal à l'inhumation doit également être cochée en cas de mort subite de survenue rapide dont la cause est imprécise ou dont les prodromes ont évolué rapidement dans un délai inférieur à 24 heures. Cette mort, généralement naturelle, peut cacher une mort violente sans signes extérieurs nets (intoxication aux bêta-bloquants, aux antidiabétiques oraux, à la théophylline ou aux neuroleptiques ; suffocation oro-faciale à l'aide d'un linge lourd et large et une disproportion de force entre la victime et l'agresseur ; hématome extra ou sous duraux suite à un traumatisme crânien proche au début négligé ; syndrome du bébé secoué...).

On doit aussi cocher obstacle médico-légal à l'inhumation dans les cas de morts suspectes citées plus haut, à la constatation du moindre signe externe de violence ou dans le cas où les circonstances de survenue de la mort recueillies à l'interrogatoire, restent imprécises, louches, discordants ou semblent, pour le médecin, non convaincant et peuvent cacher quelque chose.

Concernant le décès d'un malade hospitalisé depuis quelques jours, et dont la cause de la mort n'est pas établie, il est important de rappeler à nos confrères que cocher un obstacle médico-légal à l'inhumation, dans ce cas, car la mort est de cause inconnue, veut dire, indirectement, que cette mort en milieu hospitalier est suspecte et qu'elle peut résulter soit :

-d'un acte de soins fautif.

-d'un empoisonnement criminel en milieu hospitalier.

-d'une violence mortelle subie par le défunt de la part de l'équipe soignante ou autre.

Ceci transforme des formalités simples de sortie de cadavre en procédure complexe ou une enquête judiciaire est ouverte.

La sortie du cadavre est retardée de quelques heures à des journées. Pour un malade hospitalisé, si pendant son hospitalisation, les différentes données cliniques, les différentes techniques d'imagerie médicale, les différents examens de laboratoire, n'ont pas amené le médecin à poser un diagnostic, ce diagnostic ne peut être établi par le médecin légiste examinant des organes modifiés, des rapports entre organes altérés et les liquides biologiques dont les composants et le contenu sont changés et altérés en post-mortem. Le médecin légiste se trouve alors souvent dans l'obligation de prendre des prélèvements toxiques et anatomopathologiques. Ces prélèvements prennent pour être acheminés au laboratoire et examinés des semaines, voire des mois. Pendant cette période, le dossier du défunt est en suspension et tous les droits et les problèmes médico-légaux et sociaux cités plus haut sont bloqués.

Il serait sage, si la mort n'est pas de cause évidente, ou si elle est survenue brutalement de façon inexplicable chez un malade hospitalisé depuis quelques jours de vérifier auprès de l'administration l'absence d'opposition et de demander une autopsie scientifique au lieu d'une autopsie médico-légale.

D'ailleurs pour la justice l'autopsie n'est pas demandée pour connaître la cause de la mort. Peu importe qu'elle soit d'origine cardiaque, rénale, neurologique, infectieuse ou métabolique. L'essentiel, c'est qu'il n'y a pas eu d'acte criminel, d'empoisonnement ou de traumatisme donc d'une tierce responsable.

### **Certificat de décès et responsabilité médicale :**

Toutes les responsabilités du médecin peuvent être engagées du fait d'un certificat incorrectement rédigé : la responsabilité pénale, en cas où on certifie faussement la cause de la mort, ou on omet de cocher les infections qui requièrent la mise en bière immédiate ; la responsabilité ordinaire si le certificat n'obéit pas aux règles générales de rédaction, ou si le médecin en a refusé la délivrance, s'il s'agit d'un certificat de complaisance ou encore en cas de violation du secret médical ; la responsabilité civile puisque les ayant-droits peuvent intenter une action civile contre le médecin pour dommages et intérêts si un certificat incorrectement rédigé leur a fait perdre leurs droits.

### **CONCLUSION**

La rédaction du certificat de décès est un acte courant et important. Tout médecin quelque soit sa spécialité doit en connaître les règles de rédaction, l'utilité de ce certificat et les conséquences d'un certificat faussement rédigé. C'est un certificat obligatoire qui doit être correctement rédigé sur un modèle officiel.

### **REFERENCÉS**

- [1] Ceccaldi PF, Durigon M. Médecine légale à usage judiciaire. Cujas; 1979.
- [2] Loiret P. La théorie du secret médical. 1988;
- [3] Martin J-C, Delemont O, Esseiva P, Jacquat A. Investigation de scène de crime: fixation de l'état des lieux et traitement des traces d'objets. PPUR Presses polytechniques; 2010.
- [4] Malicier D, Miras A, Fanton F, Tilhet-Coartet S. La levée de corps médico-légale, Editions Eska, Paris, 2000.
- [5] Dhieb A, Jarraya A, Maatoug S .Le certificat médical, Edition JIM. ISBN:9973-816-00-5 octobre 1989
- [6] Code de déontologie médicale. Edition Avril 2017.
- [7] Code pénal tunisien. Publications de l'Imprimerie officielle de la République Tunisienne. année 2000
- [8] Durigon M. Pratique médico-légale. (DEPRECIATED); 2004.
- [9] Soutoul J-H, Chevrant-Breton O. Les agressions sexuelles de l'adulte et du mineur. Paris Ellipses. 1994;
- [10] Décret n°99-1043 du 17 mai 1999, fixant le modèle du certificat médical de décès et les mentions qu'il doit comporter. Journal Officiel de la République Tunisienne-28 mai 1999.
- [11] Loi n° 2007-12 du 12 février 2007, modifiant et complétant la loi n° 92-71 du 27 juillet 1992, relative aux maladies transmissibles. Journal Officiel de la République Tunisienne-16 Février 2007.
- [12] HAJEM S, ACHOUR N. Le Certificat Médical de la Cause de Décès: Guide pratique à l'usage du médecin certificateur. Doc Édité Par Inst Natl Santé Publique. 1. décembre 1998
- [13] Loi n° 57-3 du 01 août 1957, réglementant l'état civil. Journal Officiel de la République Tunisienne. 30 juillet-2 Août 1957.

# LES NOUVELLES DISPOSITIONS LEGALES RELATIVES A L'EXPERIMENTATION DES MEDICAMENTS DESTINES A LA MEDECINE HUMAINE THE NEW LEGAL FRAMEWORK FOR MEDICAL EXPERIMENTATION OF MEDICINES IN TUNISIA

W. BEN AMAR<sup>1,2,\*</sup>, N. FEKI<sup>1,2</sup>, M. ZRIBI<sup>1,2</sup>, K. JAMMELI<sup>1,2</sup>, Z. KHEMAKHEM<sup>1,2</sup>, S. BARDAA<sup>1,2</sup>,  
Z. HAMMAMI<sup>1,2</sup> ET S. MAATOUG<sup>1,2</sup>

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

2 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

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

## Résumé

L'expérimentation scientifique sur les êtres humains fait l'objet depuis plusieurs années de toutes les attentions législatives et réglementaires pour éviter les dérives et garantir le respect des droits des personnes. Si les principes éthiques sont universels et immuables, les dispositions légales relatives à l'expérimentation scientifique sur les êtres humains se doivent d'être évolutives pour résoudre les nouvelles questions soulevées par les progrès incessants dans le domaine de la recherche.

Ainsi, pour répondre à cette évolutivité, notre pays a récemment modifié et enrichi le corpus législatif relatif à l'expérimentation médicale et scientifique des médicaments à destinée humaine.

Les objectifs de ce travail sont de décrire l'évolution juridique dans le domaine de la réglementation des essais cliniques en Tunisie, d'exposer les nouvelles dispositions légales en la matière, et de situer ces nouvelles dispositions par rapport aux exigences éthiques à respecter dans ce domaine.

**Mots clés :** Recherche biomédicale ; Consentement ; Information ; Ethique médicale.

## Abstract

Scientific experimentation on human beings has always been the subject of all legislative attention, to avoid abuses and ensure respect of human rights. In contrast with the ethical principles which are universal and immutable, the regulations concerning scientific experimentation on human beings must evolve to solve the new questions raised by the continual progress in the field of research.

In order to respond to this evolution, our country has recently modified and enriched the legislative framework concerning the medical and scientific experimentation of medicines for human use.

Our objectives are to describe the legal evolution in the field of clinical trials in Tunisia, to expose the new regulations in this field and to situate them in relation to the ethical requirements to be respected.

**Key words:** Biomedical research; Consent; Medical ethics.

## ملخص

ان التجارب الطبية أو العلمية كانت ولا تزال موضوعا للاهتمامات التشريعية والتنظيمية في كثير من الدول وذلك لمنع التجاوزات وضمان حقوق الأشخاص. ويعكس المبادئ الأخلاقية المتميزة بعالميتها و باستقرارها، فان الأحكام القانونية المتعلقة بالتجارب العلمية على البشر تحتاج إلى أن تكون قابلة للتطوير حتى تتمكن من معالجة القضايا الجديدة التي يثيرها التقدم المستمر في مجال العلوم عموما والبحوث خصوصا. واستجابة لهذه التطورات، أحدث المشرع التونسي مؤخرا تنقيحات جوهرية على النصوص القانونية المنظمة للتجارب العلمية أو الطبية للأدوية المعدة للطب البشري.

أهداف هذا العمل هي وصف التطورات في الاطار القانوني المنظم للتجارب السريرية في تونس، وتفصيل الأحكام القانونية الجديدة في هذا الشأن، وأخيرا بيان مدى استجابة هذه الأحكام الجديدة للمتطلبات الأخلاقية الواجب توافرها في هذه المجال.

**الكلمات المفتاحية :** بحث علمي; أخلاقيات طبية; موافقة; اعلام

## INTRODUCTION

La recherche biomédicale a pour objectif l'amélioration de la connaissance de l'être humain. Bien qu'elle soit indispensable à l'essor des sciences médicales, elle a toujours soulevé un débat éthique qui préoccupe les sociétés et les civilisations. Il est certes important de promouvoir les expérimentations, mais il ne faut pas perdre de vue le droit fondamental de la personne à la vie et à la dignité en toute garantie de l'intangibilité humaine. [1]

Afin d'éviter les dérives dans le domaine des expérimentations médicales, des normes éthiques internationales régissant la recherche ont été mises en place. Chaque pays s'adonnant à l'activité de recherche a défini ses normes légales fixant des principes visant à assurer la protection d'un sujet participant à la recherche biomédicale et le respect de ses droits, ainsi que les mécanismes de contrôle de la mise en œuvre pratique de ces principes.

Ces normes ne peuvent pas être figées, elles doivent impérativement s'adapter aux nouvelles questions posées par les progrès de la recherche biomédicale, domaine en perpétuelle évolution.

### 1- Evolution la législation relative à l'expérimentation médicale des médicaments en Tunisie :

Chaque Etat a un grand rôle dans l'élaboration d'une législation ou encore l'amélioration d'une législation de nature à protéger la dignité humaine et les droits de l'homme. Chaque Etat doit relever les défis éthiques qui diffèrent en fonction des normes et pratiques sociales, des valeurs culturelles, des besoins biomédicaux et s'adapter à l'évolution de chacun de ces paramètres.

Dans le domaine des essais cliniques sur les nouveaux médicaments, la Tunisie est le premier des pays arabes et africains voire des pays émergents qui dispose d'une réglementation spécifique [2]. Le premier texte qui s'y est rapporté était la loi n°85-91 du 22 novembre 1985 réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine [3]. Les différentes modalités de l'expérimentation médicale scientifique de ces médicaments ont été précisées par la suite par le décret n°90-1401 du 3 septembre 1990 [4], qui constitue l'acte central de l'arsenal juridique relatif à l'expérimentation humaine des nouveaux médicaments.

Ce texte a été modifié une première fois en 2001 par le biais de l'arrêté du 28 mai 2001[5] qui a remplacé l'autorisation relative à l'expérimentation

par le respect des cahiers de charge par le promoteur, et a fixé la liste des documents obligatoires. Toutefois, l'apport de tels annexes reste limité d'autant plus que leurs dispositions s'insèrent plutôt dans un cadre contractuel qui unit le ministère de la santé, au promoteur et à l'investigateur qui signent seuls ce cahier en guise d'engagement à respecter les bonnes pratiques dans la recherche biomédicale. Quant à la personne soumise à l'expérimentation, elle peut rester dans l'ignorance de ses droits et obligations.

Ce n'est qu'en octobre 2014 qu'a eu lieu la modification la plus substantielle du décret de 1990, avec la promulgation en janvier 2015 d'une série d'arrêtés d'application, sur le chemin de la protection des droits de la personne soumise à l'expérimentation.

Ainsi, à côté des textes déjà cités, les textes actuellement en vigueur en matière d'essais cliniques sur les nouveaux médicaments, sont :

- ❖ Le décret n°2014-3657 du 3 octobre 2014 [6], modifiant et complétant le décret n° 90-1401 du 3 septembre 1990, fixant les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine
- ❖ L'arrêté du ministre de la santé du 13 Janvier 2015 fixant le modèle du formulaire du consentement éclairé dans le cadre de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine[7].
- ❖ L'arrêté du ministre de la santé du 13 janvier 2015, relatif à la création des comités de protection des personnes se prêtant à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine et fixant leurs attributions, leurs compositions et leurs modalités de fonctionnement [8].
- ❖ L'arrêté du ministre de la santé du 13 janvier 2015, fixant le modèle du fichier spécial des volontaires sains participants à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine [9].

A côté de ces dispositions réglementaires, s'ajoute le code de déontologie [10] et son titre IV traitant « des règles relatives à l'expérimentation et aux recherches sur l'homme» dans ses articles de 99 à 111, qui a consacré entre autres le principe du rapport bénéfice risque suffisant, la nécessité d'une information suffisante et adéquate et l'obligation du consentement libre et éclairé du sujet.

## **2- Apport de la nouvelle réglementation des essais cliniques sur les nouveaux médicaments en matière de protection des droits des sujets :**

Les nouveautés apportées par cette réglementation ont porté sur :

### **2-1- Les sujets d'expérimentation :**

La règle établie par le décret de 1990 stipule que seules les personnes majeures (d'âge supérieur à 18 ans), jouissant de leur capacité de fait (facultés mentales) et de leur capacité juridique peuvent faire l'objet d'une expérimentation. Les mineurs et les femmes enceintes ou allaitantes étant formellement exclues des expérimentations, et les incapables majeurs sont autorisés par dérogation aux essais à visée thérapeutique spécifiques à la déficience mentale qu'ils portent.

Le décret de 2014 est venu élargir le champ de l'expérimentation aux malades mineurs à condition qu'elle soit à finalité purement thérapeutique et spécifique à la maladie. Ainsi, l'interdiction relative aux mineurs qui était en vigueur est explicitement levée et encadrée désormais par le recours au consentement « libre, éclairé et écrit » de leur tuteur.

Toutefois, les femmes enceintes et allaitantes restent encore exclues de la recherche médicale. Ceci nous prive des possibilités d'approfondir nos connaissances sur les phénomènes de la grossesse, de l'accouchement ou de l'allaitement.

Par ailleurs, une attention particulière a été apportée par le législateur aux volontaires sains. Un fichier spécial des volontaires sains a été mis en place au sein du ministère de la santé. Ce fichier comporte des renseignements relatifs à l'expérimentation, au promoteur, à l'investigateur et au volontaire lui-même. D'ailleurs, le volontaire sain ne peut pas se prêter à plus de deux essais par an, séparés par une période minimale de quatre mois.

L'inscription au fichier, effectuée par l'investigateur, a pour objectif la sécurité des personnes, permettant ainsi la vérification du respect de la période d'exclusion, et la protection contre les dérives mercantilistes des essais.

### **2-2- La compensation pécuniaire des volontaires sains :**

La compensation pécuniaire des volontaires sains est désormais bien codifiée. Elle s'effectue sur la base d'un contrat signé entre l'investigateur et le volontaire sain (Annexe 1). Ce contrat note, dans le détail, tous les frais à rembourser par le promoteur et qui concernent les frais de déplacement entre le

domicile et le lieu de l'expérimentation, de logement, de compensation de perte des revenus, de compensation des contraintes ainsi que d'autres frais, à préciser. Toutefois, la somme des frais de repas, d'hébergement et de déplacement ne doit pas dépasser une valeur spécifiée sur le contrat.

D'autre part, le montant maximal perçu par le volontaire sain durant douze mois au titre de sa participation à l'expérimentation ne doit pas dépasser un montant égal cinq fois le salaire minimum interprofessionnel garanti. Le versement est effectué immédiatement à la fin de la participation à l'expérimentation.

### **2-3- Obligations en matière d'information :**

L'information est toujours dispensée par le médecin investigateur. Il s'agit d'informer le sujet de ses droits afin qu'il soit à même de prendre la décision de participer ou pas à l'expérimentation en connaissance de cause.

La nouvelle législation a apporté des nouveautés quant au contenu et aux modalités de cette information.

#### **2-3-1- Contenu de l'information :**

A coté de l'objectif de l'expérimentation, son mode, sa durée, ses contraintes et ses effets indésirables prévisibles, le sujet d'expérimentation devra désormais être informé en détail du planning des procédures de l'expérimentation (leur nature et leur rythme) ; les personnes à contacter en cas de questions (en temps de travail ou en cas d'urgence) ainsi que les motifs possibles d'interruption de l'expérimentation par l'investigateur.

Concernant les droits de la personne soumise à l'expérimentation, elle devra être informée de son droit d'interrompre l'expérimentation sans se justifier et de la possibilité de demander des éclaircissements à l'investigateur. Par ailleurs, l'identité et la participation de la personne à une expérimentation médicale demeureront strictement confidentielles. Elle ne sera pas identifiée ni par le nom ni d'aucune autre manière reconnaissable dans aucun des dossiers, résultats ou publications en rapport avec l'expérimentation. La protection des données personnelles est assurée conformément aux dispositions de la loi organique n° 2004-63 du 27 juillet 2004[11].

En ce qui concerne ses devoirs, la personne se prêtant à l'expérimentation devra savoir qu'elle doit lire l'information écrite destinée aux patients et respecter les exigences de l'expérimentation mentionnées dans l'information et les



recommandations de l'investigateur. Elle sera également informée de l'obligation de signaler à l'investigateur de toute autre prise médicamenteuse et tout événement inattendu, et de se soumettre à un examen final en cas d'interruption de la participation à sa demande.

Par ailleurs, la personne se prêtant aux essais cliniques devra être informée qu'il lui est strictement interdit de participer à une autre expérimentation y compris la prise d'un traitement expérimental tout au long de l'expérimentation en cours.

### **2-3-2- Modalités de l'information :**

L'information dispensée sera orale d'abord en langage clair et facile à comprendre, avec des réponses convaincantes aux questions posées. Elle devra être aussi obligatoirement écrite, et la preuve d'information est gardée dans le dossier d'expérimentation.

### **2-4- Obligations en matière de consentement :**

Conformément aux dispositions du décret du 14 octobre 2014 et de ses arrêtés d'application, ce consentement sera recueilli après un délai de réflexion suffisant et sur un modèle fixé par l'arrêté du 13 janvier 2015 dit « formulaire de consentement éclairé » (Annexe 2). Le sujet doit conserver une copie signée et datée de ce formulaire.

La réalisation de l'expérimentation ne peut être entamée en cas d'opposition de la personne concernée ou en cas de retrait de sa participation à l'expérimentation. La preuve de ce retrait doit être gardée au dossier de l'expérimentation. De plus, il faut mettre à jour le consentement en cas de données nouvelles pouvant affecter la volonté du sujet de poursuivre l'essai.

### **2-5- Dispositions particulières aux personnes vulnérables :**

Le formulaire de consentement éclairé, est actuellement sujet à des variantes selon le degré de maturité ou de discernement de la personne.

Pour le malade illettré, la notion de « personne de confiance » est introduite. Cette personne choisie par lui et n'ayant pas d'intérêt direct ou indirect dans la réalisation de l'expérimentation, l'assistera lors de l'expression de son consentement, et devra être présente le long de tout le processus d'information.

Pour le mineur ou le déficient mental, il doit être informé de l'expérimentation et de ses résultats prévisibles, en présence de son tuteur légal, en

langage qui convient à son niveau de maturité ou discernement selon le cas, et ce par tout moyen laissant une trace écrite. La réalisation de l'expérimentation, ne peut, en aucun cas, être entamée, en cas d'opposition de la personne concernée ou de retrait de sa participation à l'expérimentation.

En cas d'incapacité temporaire: le consentement sera renouvelé dès qu'il sera possible et la personne sera libre d'arrêter ou poursuivre l'expérimentation.

### **3- Modalités de contrôle des obligations en matière d'expérimentation des médicaments à usage humain :**

Jusqu'à présent, les essais de nouveaux médicaments en Tunisie, étaient soumis à l'avis de comités d'éthique « locaux ». Non institutionnalisés, les textes évoquant simplement les « comités » ou « conseils scientifiques » de l'hôpital, faute d'autorité spécialement créée à cet effet [12].

La nouvelle législation a instauré les comités de protection des personnes se prêtant à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine, organes largement inspirés des comités de protection des personnes français.

Ils ont compétence territoriale. Trois comités sont actuellement institués, celui du nord, du centre et du sud de la Tunisie. Les membres sont nommés par le ministre de la santé pour trois années. Chaque comité se compose de deux types de collègues : scientifique (médecins, pharmaciens, infirmiers) et sociétal (personnes qualifiées en éthique, juristes, psychologues, représentants d'associations de malades). Lorsque le projet de l'expérimentation médicale porte sur des personnes de moins de seize ans, le comité s'adjoint la compétence d'un pédiatre s'il ne comprend pas en son sein un tel spécialiste. De même, lorsque le projet de l'expérimentation porte sur des personnes majeures incapables d'exprimer leur consentement, le comité s'adjoint d'une personne qualifiée au regard de la spécificité de la maladie et de la population concernée. Ces spécialistes participent aux réunions du comité pour les besoins de l'expérimentation médicale concernée avec une voix consultative.

La saisine de ce comité est obligatoire et leurs avis sont motivés. Ces avis doivent être donnés en référence à certains critères objectifs, déterminés par le texte : l'évaluation bénéfices/risques, le

caractère suffisant des informations données aux volontaires et ayant conditionné leur consentement, les modalités de leur recrutement...

#### 4- Conclusion

Les dernières réformes du décret n°90-1401 constituent une avancée certaine dans le sens de la protection des droits des personnes se prêtant aux essais cliniques face aux intérêts des promoteurs et des investigateurs.

Toutefois, la multiplicité des textes nous incite à mettre l'accent sur la nécessité de regrouper dans une même loi, les dispositions délimitant les responsabilités de chacune des parties concernées par l'expérimentation médicale sur l'homme. Cette loi présenterait l'avantage d'énoncer les principaux droits et obligations de tous les intervenants en matière d'essai clinique dans le cadre d'un seul texte, et de prévoir les sanctions doubles sur le plan civil et pénal en cas d'infraction. Le prononcé de cette sanction ouvrira droit à la victime éventuelle à la réparation pour garantir une meilleure protection contre les abus.

#### Annexe 1 :

**Modèle du contrat relatif aux frais et aux montants des compensations dans le cadre de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine**

Entre l'investigateur, en sa qualité personnelle..... et par délégation à la fois du promoteur (le fabricant).....  
Et du directeur général de l'établissement.....  
D'une part, ..... en sa qualité de volontaire sain,  
Et.....  
D'autre part, .....  
Vu le décret n° 90-1401 du 3 septembre 1990, fixant les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine, tel que modifié et complété par le décret n°..... du..... et notamment son article 3 (nouveau),  
Vu l'arrêté du ministre de la santé publique du 28 mai 2001, portant approbation du cahier des charges relatif à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine,  
Vu l'accord du comité ou du conseil scientifique de l'établissement public.....  
Vu l'accord du comité de protection des personnes se prêtant à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine.....

Vu la convention conclue entre l'investigateur et le promoteur (le fabricant) dans le cadre de l'expérimentation.....  
Vu la délégation signée le..... entre..... et.....  
Vu la délégation signée le..... entre..... et.....

Dans le cadre de l'expérimentation.....  
Et sur la base de l'accord.....

**Il a été convenu, entre les deux parties, ce qui suit:**

**Article 1 -** Le présent contrat fixe les frais et les montants des compensations, versées par la première partie du contrat à la deuxième partie, dans le cadre de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine en application des dispositions de l'article 3 du décret n°90-1401 du 3 septembre 1990, susvisé.

**Article 2 -** La période de l'expérimentation s'étale de..... au.....

**Article 3 -** Le versement des montants susvisés sera effectué immédiatement à la fin de la participation à l'expérimentation.

**Article 4 :** Les montants susvisés, estimés à..... sont détaillés ainsi qu'il suit :

- Frais de déplacement.....
- Frais de logement.....
- Compensation de perte des revenus.....
- Compensation des contraintes.....
- Autres frais.....

**L'investigateur, Le volontaire sain**

\* Le montant global perçu par le volontaire sain durant douze mois au titre de sa participation à l'expérimentation ne doit pas dépasser un montant égal cinq fois le salaire minimum interprofessionnel garanti.

**Annexe 2 :**

**II- FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ**

Titre de l'expérimentation : .....

Le promoteur : .....

Lieu de réalisation de l'expérimentation : .....

Médecin investigateur : .....Inscrit au conseil de l'ordre des médecins sous le n° .....

Initiales du participant : .....

Numéro de sa carte d'identité nationale .....

**Je déclare ce qui suit :**

- avoir été informé(e), oralement et par écrit, par le médecin indiqué ci-dessus, des objectifs de l'expérimentation (indiquer son intitulé), son déroulement et ses effets présumés, de sa durée, de ses avantages et de ses inconvénients possibles ainsi que de ses risques éventuels.
- avoir lu et compris l'information écrite destinée aux patients qui m'a été remise sur cette expérimentation, datée du ..... J'ai reçu des réponses convaincantes aux questions que j'ai posées sur ma participation à cette expérimentation. Je conserve également une copie de ce formulaire de consentement éclairé signé et daté, ainsi que de la note d'information destinée au participant.
- J'ai été informé(e) de la possibilité de thérapies alternatives.
- J'ai eu suffisamment de temps pour prendre ma décision de participation à l'expérimentation en mon âme et conscience.
- J'ai été informé(e) que le promoteur ..... couvre les dommages éventuels pouvant découler directement de l'expérimentation.
- J'ai été informé(e) de l'existence d'une police d'assurance.
- Avoir su que mes données personnelles seront transmises aux experts mandatés par le promoteur de l'essai clinique ou son représentant, aux autorités compétentes et au comité de protection des personnes se prêtant à l'expérimentation médicale, pour la mesure et l'analyse des résultats des examens l'étude et que les résultats seront renvoyés à mon médecin traitant. J'accepte également que les structures susvisées, puissent consulter mes données, afin de procéder à des examens et des contrôles, à condition toutefois que leur confidentialité soit strictement assurée.

- Avoir pris de façon volontaire à cette expérimentation. Que je puisse, à tout moment et sans avoir à fournir de justification, retirer mon consentement à participer à cette étude, sans pour cela en subir quelque inconvénient que ce soit dans mon suivi médical ultérieur. Dans ce cas, je prendrais part à un examen médical final dans toute la mesure du possible, pour ma propre sécurité.
- être conscient(e) du fait que les exigences mentionnées dans l'information destinée au participant devront être respectées pendant la durée de l'expérimentation. Le médecin-investigateur peut m'exclure à tout moment dans l'intérêt de mon état de santé. De mon côté, je m'engage à informer le médecin-investigateur de tout traitement prescrit par un autre médecin ainsi que de la prise de médicaments (qui m'ont été prescrits ou achetés par moi-même).
- Que je m'engage également à informer le médecin investigateur de tout événement inattendu pouvant survenir durant cette étude et à me conformer à ses recommandations.

**Dans les cas suivants est ajouté ce qui suit :**

**\* pour le volontaire illettré le témoin déclare que :**

J'ai été présent tout au long du processus d'information du patient et je confirme que l'information sur les objectifs et les procédures de l'expérimentation a été fournie de manière adéquate, que le participant a compris l'étude au mieux de ses capacités et que son consentement à participer a été donné librement.

**\* pour les malades mineurs et les déficients mentaux, le représentant légal déclare que :**

- j'ai été informé qu'on me demande de prendre une décision de participation à l'expérimentation de la personne que je représente à l'essai clinique au mieux de ses intérêts et en tenant compte, si possible, de sa volonté.
- Mon consentement s'applique à tous les items repris dans le formulaire d'information du participant.
- J'ai été également informé, en cas d'une incapacité temporaire de la personne que je représente, que dès que sa situation clinique le permettra, elle sera mise au courant de sa participation à cette expérimentation et qu'elle est libre, à ce moment, de consentir à poursuivre cette participation ou d'y mettre un terme en signant ou en refusant de signer le formulaire de consentement éclairé.

Tunis, le .....

Les initiales du Participant.....Date..... heure..... Signature .....

Nom du témoin .....Date.....heure.....Signature.....

Nom du représentant légale.....Date.....heure.....Signature.....

Nom de l'investigateur.....Date.....heure.....Signature.....

**REFERENCES**

[1] Lopez A. Enjeux éthiques et juridiques de la recherche médicale en Espagne. In : Duguet AM, Droit et éthique de la recherche biomédicale. Bordeaux : Les Etudes Hospitalières, 2004.p.179-200.

[2] Ghachem A. Les essais cliniques de nouveaux médicaments chez l'homme. IXème Conférence Annuelle du comité national d'éthique médicale. Tunis, le 30 Septembre 2005. [cited 2017; Available from: <http://www.comiteethique.rns.tn/ethique/CONFERENCES/CONFERENCE9.pdf>].

[3] Loi n°85-91 du 22 novembre 1985 réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine. JORT n°84 du 29 Novembre 1985 : 1574-76. [cited 2017; Available from: <http://www.cnudst.rnrt.tn/jortsrc/1985/1985f/jo08485.pdf>].

[4] Décret n°90-1401 du 3 septembre 1990, , *fixant les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine*. JORT n°60 du 21 Septembre 1990 : 1354-60. [cited 2017; Available from: <http://www.cnudst.rnrt.tn/jortsrc/1990/1990f/jo06090.pdf>].

[5] Arrêté du 28 mai 2001 portant approbation du cahier des charges relatif à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine. JORT n°47 du 12 juin 2001: 1415. [cited 2017; Available from: <http://www.cnudst.rnrt.tn/jortsrc/2001/2001f/jo0472001.pdf> ]

[6] Décret n°2014-3657 du 3 octobre 2014, modifiant et complétant le décret n° 90-1401 du 3 septembre 1990, fixant les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine. 2014, IORT. [cited 2017; Available from: [http://www.dpm.tn/PDF/Decret\\_2014\\_3657\\_fr.pdf](http://www.dpm.tn/PDF/Decret_2014_3657_fr.pdf) ].

[7] Arrêté du ministre de la santé du 13 Janvier 2015 fixant le modèle du formulaire de consentement éclairé dans le cadre de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine. JORT n°9 du 30 Janvier 2015 : 317. [cited 2017; Available from: <http://www.cnudst.rnrt.tn/jortsrc/2015/2015f/jo0092015.pdf> ]

[8] Arrêté du ministre de la santé du 13 janvier 2015, relatif à la création des comités de protection des personnes se prêtant à

l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine et fixant leurs attributions, leurs compositions et leurs modalités de fonctionnement. JORT n°9 du 30 Janvier 2015 : 311. [cited 2017; Available from:

<http://www.cnudst.rnrt.tn/jortsrc/2015/2015f/jo0092015.pdf> ].

[9] Arrêté du ministre de la santé du 13 janvier 2015, fixant le modèle du fichier spécial des volontaires sains participants à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine. JORT n°9 du 30 Janvier 2015 : 314. [cited 2017; Available from: <http://www.cnudst.rnrt.tn/jortsrc/2015/2015f/jo0092015.pdf> ].

[10] Décret n°496 du 20/10/1973, portant code de déontologie médicale. *Livre IV : Règles relatives à l'expérimentation et aux recherches sur l'homme*. JORT n°40 du 30 octobre 1973 : 1647-53. [cited 2016; Available from: <http://www.cnudst.rnrt.tn/jortsrc/1973/1973f/jo04073.pdf> ].

[11] Loi organique n° 2004-63 du 27 juillet 2004 portant sur la protection des données a caractère personnel. JORT n°61 du 30 Juillet 2004 : 1988-98. [cited 2016; Available from: <http://www.cnudst.rnrt.tn/jortsrc/2004/2004f/jo0612004.pdf> ].

[12] Ghachem A. Les comités d'éthique locaux. Deuxième conférence annuelle.

Tunis, le 22 Octobre 1997. [cited 2017 ; Available from: <http://www.comiteethique.rns.tn/ethique/CONFERENCES/CONFERENCE2.pdf> ].

# LE PRONOSTIC DES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS SANS SUS DECALAGE DE ST CHEZ LE DIABETIQUE

## PROGNOSIS OF ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST ELEVATION IN DIABETIC

R. HAMMAMI<sup>1,4,\*</sup>, H. ABDOULI<sup>2,4</sup>, S. MALLEK<sup>1,4</sup>, J. JEDIDI<sup>3,4</sup>, A. BAHLOUL<sup>1,4</sup>, S. CHARFEDDINE<sup>1,4</sup>, T. ELLOUZE<sup>1,4</sup>, L. ABID<sup>1,4</sup> ET S. KAMMOUN<sup>1,4</sup>

1 : Service de Cardiologie, Hôpital Hédi Chaker, Sfax-Tunisie.

2 : Service d'anesthésie réanimation, Hôpital Habib Bourguiba de Sfax-Tunisie.

3 : Service de Médecine préventive, Hôpital Hédi chaker, Sfax- Tunisie.

4 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

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

### Résumé

La prévalence du diabète ne cesse d'augmenter dans notre population. Nous avons réalisé cette étude afin de déterminer le pronostic des syndromes coronariens aigus sans sus décalage de ST chez le diabétique.

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant consécutivement 250 patients avec syndrome coronarien aigu sans sus décalage de ST hospitalisés dans le service de cardiologie de Sfax pendant l'année 2014.

La prévalence du diabète était de 47,2%. La survie globale des diabétiques était de 96,7% à 1 mois et de 75,2% à 6 mois sans différence significative avec les non diabétiques. Le diabète était retrouvé comme un facteur prédictif d'événements cardiovasculaires au long cours, mais pas de mortalité cardiovasculaire.

Notre étude confirme que le pronostic du diabétique s'est relativement amélioré à la phase aiguë grâce au recours plus large à la coronarographie. Cependant le pronostic au longs cours reste réservé, vu l'utilisation limitée des stents actifs.

**Mots clés:** Diabète ; Syndrome coronarien aigu sans sus décalage de ST ; Pronostic .

### Abstract

The prevalence of diabetes is increasing in our population. We then conducted this study to determine the prognosis of Acute coronary syndrome in diabetic. This is a retrospective study including 250 consecutive patients hospitalized with acute coronary syndrome without ST elevation during 2014. The prevalence of diabetes was 47.2%. Overall survival of diabetics was 96.7% at 1 month and 75.2% at 6 months without significant difference with non-diabetics. Diabetes was found as a predictor of cardiovascular events at long term, but not of cardiovascular mortality. Our study confirms that diabetic prognosis was relatively improved in the acute phase due to wider use of coronary angiography. However, the long-term prognosis remains reserved given the limited use of drug eluting stent.

**Key words:** Diabetes; Acute coronary syndrome without ST elevation; Prognosis

### ملخص

يعتبر انتشار مرض السكري في تزايد سكاني في بلدنا. أجرينا هذه الدراسة لتحديد تشخيص متلازمة الشرايين التاجية الحادة مع فترة ST سلبية لدى مرضى السكري.

قمنا بدراسة استيعابية على 250 مريضا يعانون من هذا النوع المرضي وقع إيواؤهم بقسم أمراض القلب بالمستشفى الجامعي بصفاقس خلال عام 2014.

كان انتشار مرض السكري في مستوى 47.2%. كان معدل البقاء الكلي لمرضى السكر 96.7% في شهر واحد و 75.2% في 6 أشهر مع عدم وجود اختلاف كبير مع المصابين من غير مرضى السكري. تم العثور على مرض السكري ليكون مؤشرا متكهنا لأحداث القلب والأوعية الدموية على المدى الطويل، ولكن ليس له علاقة في حصول وفيات القلب والأوعية الدموية.

تؤكد دراستنا على أن تطور مرض السكري قد تحسن بشكل نسبي في المرحلة الحادة بفضل الاستخدام الواسع للتصوير التاجي. ومع ذلك، يبقى التكهّن على المدى الطويل بصفة محتززة، نظراً للاستخدام المحدود للدعامات النشطة في الشرايين التاجية.

**الكلمات المفاتيح:** مرض السكري ; متلازمة الشرايين التاجية الحادة دون ST ; تكهن التطور.

## INTRODUCTION

Le diabète sucré représente une épidémie mondiale, sa prévalence ne cesse de croître. En Tunisie, non seulement la prévalence du diabète a presque triplé en 18 ans : estimée à 3,5% en 1979[1], à 7,2% en 1990 [2] et à 9,9% en 1997 [3], mais aussi le diabète est devenu une spécificité du coronarien tunisien.

C'est un facteur de risque majeur de morbidité et de mortalité cardiovasculaires. D'après Wrong et Coll la maladie coronaire est responsable de 40% des décès chez les diabétiques et de 27% chez les non diabétiques [4].

Cette surmortalité est liée à une incidence plus élevée de la maladie coronarienne chez les diabétiques et à une maladie plus sévère. En effet, le diabète confère aux syndromes coronariens aigus (SCA) et notamment sans sus-décalage de ST, une gravité particulière.

L'objectif de cette étude était d'établir le pronostic des patients diabétiques ayant un syndrome coronarien aigu sans sus décalage de ST.

## PATIENTS ET METHODES

Notre étude est rétrospective incluant tous les patients hospitalisés consécutivement au service de cardiologie de l'hôpital universitaire Hédi Chaker de Sfax pour un syndrome coronarien aigu sans sus décalage de ST, entre Janvier 2014 et Décembre 2014. Le diagnostic de SCA ST- était retenu devant l'association de douleurs thoraciques angineuses et un électrocardiogramme (ECG) ne montrant pas un sus décalage persistant de ST. Différents remaniements électriques peuvent être observés : un sus décalage transitoire de ST, un sous décalage de ST, des ondes T négatives ou plates, une pseudo-normalisation des ondes T ou un ECG normal. Ont été aussi inclus les patients asymptomatiques ou avec symptômes atypiques (nausée/vomissements, dyspnée, fatigue, syncopes ou palpitations...) mais présentant des modifications électrocardiographiques suspectes avec ou sans élévations des enzymes myocardiques [5].

Le diagnostic de diabète était retenu chez tout patient connu diabétique ou ayant les signes cliniques du diabète sucré (polyurie polydipsie...) avec une valeur de glycémie à l'admission > 2g/l, soit 11,1 mmol/l sur un prélèvement fait à n'importe quel moment de la journée ou une valeur de glycémie à jeun > 1,26g/l, soit 7 mmol/l à deux reprises ou encore une valeur de l'HbA1c  $\geq$  6,5% (48mmol/mol). Les prélèvements doivent être

réalisés en absence de toute perfusion de sérum glucosé [6-7].

Les données ont été recueillies à partir des dossiers hospitaliers des patients.

Nous avons appliqué les recommandations européennes de 2016 pour stratifier le risque de nos patients. Les scores TIMI et GRACE [8] ont été calculés chez tous les patients (tableau I).

- Score TIMI (thrombolysis In Myocardial Infarction) (Annexe 1): Publié en 2000, regroupe un ensemble de variables identifiées comme indépendamment associées à la survenue d'évènements cardiaques majeurs au cours des SCA ST- à court terme, validés ultérieurement à moyen et à long terme.

Chaque variable est coté 0 ou 1 et la somme correspond au score TIMI permettant de classer les patients en faible, intermédiaire ou haut risque d'évolution vers l'infarctus du myocarde (IDM) et le décès cardiaque.

- Score TIMI 0-2 : risque faible.
- Score TIMI 3-4 : risque intermédiaire.
- Score TIMI 5-7 : risque élevé.

Dans notre étude nous avons défini les évènements cardiovasculaires par l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus de myocarde et le décès cardiovasculaire.

L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel SPSS 20. L'analyse de la survie des patients a été faite par le test de Kaplan Mayer et la comparaison de deux ou plusieurs courbes de survies par le test de Lang Rank. Pour l'étude des facteurs pronostiques indépendants (analyse multivariée), nous avons utilisé le modèle de COX introduisant tous les facteurs ayant un  $p \leq 0,2$ . Pour l'étude de la validité des scores TIMI et GRACE, nous avons utilisé la courbe ROC (Receiver Operating Curve). L'aire sous la courbe calculée a été statistiquement comparée à 0,5. Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5%.

## RESULTATS

Dans notre population incluant 250 patients, la prévalence du diabète était de 47,2%. La moyenne d'âge était comparable entre les diabétiques et les non diabétiques (61,65ans  $\pm$  11,9 vs 53,4 ans  $\pm$  12,13 ;  $P=0,384$ ). Chez les diabétiques la proportion des femmes était plus importante (44,9% vs 31,1%  $P=0,024$ ). Les diabétiques cumulaient plus de facteurs de risque cardiovasculaires [HTA (73,7% vs 53% ;  $P=0,001$ ), dyslipidémie (50% vs 19,7% ;  $P<0,001$ ) et obésité

(44,9% vs 29,5% ; P= 0,006)]. Ces caractéristiques sont résumées dans le tableau II.

La coronarographie a été réalisée chez 241 patients : 205 patients au cours de la même hospitalisation (94 diabétiques et 111 non diabétiques) et 36 patients après un test d'ischémie non invasif (20 diabétiques et 16 non diabétiques). Neuf patients n'ont pas eu de coronarographie (4 diabétiques et 5 non diabétiques) et avaient tous un risque TIMI faible. Les délais d'exploration invasive sont résumés dans le tableau III.

Les résultats de la coronarographie étaient comparables entre les deux groupes sauf pour le statut tri tronculaire qui était significativement plus fréquent chez les diabétiques (30,7% des diabétiques vs 40,17% des non diabétiques ; P=0,002).

Concernant la conduite thérapeutique, les analyses n'ont pas révélé de différence significative entre le groupe diabétiques et non diabétiques que ce soit pour le traitement médical sans revascularisation (39,83% diabétique vs 47% non diabétiques ; P=0,888), ni l'angioplastie transluminale (47,45% diabétiques VS 40,9% non diabétiques ; P=0,298) et ni le pontage aorto-coronarien (12,71% diabétiques vs 12,1% non diabétiques ; P=0,256).

Le clopidogrel et l'acide acétyl-salicylique étaient les deux seuls antiagrégants plaquettaires (AAP) utilisés.

L'héparine à bas poids HBPM ou non fractionnée HNF était le seul anticoagulant utilisé. Aucun patient n'a reçu le prasugrel comme AAP ou la fondaparinux comme anticoagulant.

Nous avons eu recours aux stents actifs plus fréquemment chez les diabétiques. Les caractéristiques des stents utilisés nous informent sur la qualité des coronaires chez les diabétiques qui étaient plus grêles avec des lésions plus étendues (tableau III).

La survie globale de la population était de 97,4% à 1 mois et de 95,8% à 6 mois. Celle des diabétiques était de 96,7% à 1 mois et de 75,2% à 6 mois (tableau IV).

La survie sans événement cardio-vasculaire majeur de la population était de 91,1% à 1 mois et de 85,6% à 6 mois. Celle des diabétiques était de 84,9% à 1 mois et de 81,8% à 6 mois (tableau V).

Les facteurs de risque prédictifs de décès pendant le suivi dans la population générale et chez les diabétiques sont résumés dans les tableaux VI et VII.

Les facteurs de risque prédictifs de survenue d'événement cardio-vasculaire majeur pendant le suivi dans la population générale et chez les diabétiques étaient le diabète, l'âge > 75 ans, l'insuffisance rénale, les scores GRACE > 140 et TIMI > 5 (tableaux VI et VII).

**Tableau I : Le score GRACE**

Le risque de décès intra hospitalier		
Score GRACE	< 108	risque faible
	109 – 140	risque intermédiaire
	> 140	risque élevé
Le risque de décès à 6 mois		
Score GRACE	< 88	risque faible
	89 – 118	risque intermédiaire
	> 118	risque élevé



**Tableau II : Les caractéristiques cliniques et paracliniques de la population étudiée :**

	Diabétiques	Non diabétiques	P	
Age moyen	61,5 ans+/-11,9	34 ans ±12,13	0,384	
Sexe féminin	44,9%	31,1%	0,024	
HTA	73,7%	53%	0,001	
dyslipidémie	50%	19,7%	P<0,001	
obésité	44,9%	29,5%	0,006	
Moyenne de la creatinine	106,58 ±103,42	80,84 ±20,16	0,005	
Dysfonction du VG (FE<50%)	31 (26,3%)	31 (26,3%)	=0,217	
Moyenne TIMI	3,52 ±1,50	2,98 ±1,22	0,002	
Grace à l'admission	Faible risque	53 (40,15%)	37 (31,35%)	0,148
	Risque intermédiaire	48 (36,36%)	40 (33,89%)	0,685
	Haut risque	41 (34,74%)	31 (23,48%)	0,050

HTA: hypertension artérielle; VG: ventricule gauche; FE : fraction d'éjection du VG

**Tableau III : Comparaison des particularités angiographiques des lésions coronaires chez les diabétiques et les non diabétiques**

Délai de la coronarographie	Groupe D N=114	Groupe ND N=127	P
<b>Immédiate (&lt; 2 H)</b>	<b>13 (11,4%)</b>	<b>3 (2,4%)</b>	<b>=0,005</b>
<b>Précoce (&lt; 24 H)</b>	49 (43%)	37 (29,1%)	=0,025
<b>Programmée (24-72 H)</b>	18 (15,8%)	14 (11%)	=0,276
<b>Retardée (&gt; 72 heures)</b>	<b>34 (29,8%)</b>	<b>73 (57,5%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Angioplastie</b>			<b>P</b>
<b>Nombre de stent</b>	66	57	=0,340
<b>Nombre de stent actif</b>	<b>38 (57,57%)</b>	<b>18(31,03%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Moyenne de longueur du stent (mm)</b>	<b>28,22 ±5,35</b>	<b>17,87 ±5,23</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Moyenne du calibre du stent (mm)</b>	<b>3 ±0,32</b>	<b>3,42 ±0,47</b>	<b>&lt;0,001</b>

**Tableau IV : Comparaison de la survie globale entre diabétiques et non diabétiques**

Survie	Diabétiques N=118	Non diabétiques N=132	P
A 1 mois	96,7%	98%	=0,185
A 6 mois	75,2%	96,3%	NS

**Tableau V : Comparaison de la Survie sans événement cardio-vasculaire majeur entre diabétiques et non diabétiques**

Survie	Diabétiques N=118	Non diabétiques N=132	P
A 1 mois	84,9%	97%	<b>=0,006</b>
A 6 mois	81,8%	89%	NS

NS : non significatif

**Tableau VI : Facteurs indépendants prédictifs de décès cardiaque au cours du suivi dans la population générale**

Facteurs de risques	P	OR	95,0% IC pour OR	
			Inférieure	Supérieure
Diabète	0,610	0,652	0,126	3,371
Dyslipidémie	0,410	2,222	0,333	14,824
HTA	0,629	1,494	0,294	7,589
Hb<10g/dl	<b>0,004</b>	<b>12,565</b>	<b>2,205</b>	<b>71,620</b>
GRACE> 140	<b>0,010</b>	<b>7,827</b>	<b>1,632</b>	<b>37,530</b>
TIMI> 5	<b>0,001</b>	<b>9,289</b>	<b>2,364</b>	<b>36,507</b>
Tri tronculaire	<b>0,005</b>	<b>7,324</b>	<b>1,818</b>	<b>29,501</b>

**Tableau VII : Facteurs indépendants prédictifs de décès cardiaque au cours du suivi chez les diabétiques**

Facteurs de risques	P	OR	95,0% IC pour OR	
			Inférieure	Supérieure
HTA	0,575	2,028	0,171	24,015
Hb<10g/dl	<b>0,001</b>	<b>45,339</b>	<b>4,691</b>	<b>438,195</b>
GRACE> 140	0,044	8,882	1,058	74,540
TIMI> 5	<b>0,006</b>	<b>19,754</b>	<b>2,376</b>	<b>164,237</b>
Tritronculaire	<b>0,029</b>	<b>9,076</b>	<b>1,257</b>	<b>65,532</b>

HTA : hypertension artérielle, Hb : Hémoglobine, OR : odd Ratio, IC : intervalle de confiance

INFLUENCE DU DIABETE SUR LE PRONOSTIC DES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS

**Tableau VIII : Facteurs prédictifs indépendants de survenue d'événement cardio-vasculaire majeur au cours du suivi dans la population**

Facteurs de risques	P	OR	95,0% IC pour HR	
			Inférieure	Supérieure
Diabète	0,019	2,521	1,165	5,457
HTA	0,346	1,511	0,640	3,565
Age >75 ans	0,012	2,574	1,230	5,387
IRC	0,056	2,627	,977	7,065
GRACE > 140	0,003	2,880	1,432	5,793
TIMI > 5	0,001	3,317	1,663	6,616

OR : Odd ratio, HTA : hypertension artérielle, IRC : Insuffisance rénale, IC : intervalle de confiance

**Tableau IX : Facteurs indépendants prédictifs de survenue d'événement cardio-vasculaire majeur chez les diabétiques**

Facteurs de risques	P	OR	95,0% IC pour HR	
			Inférieure	Supérieure
HTA	0,287	1,964	0,568	6,793
Age >75 ans	0,009	3,291	1,347	8,043
IRC	0,017	3,456	1,248	9,574
GRACE > 140	0,022	2,664	1,149	6,176
TIMI > 5	0,003	3,439	1,514	7,812

OR : Odd ratio, HTA : hypertension artérielle, IRC : Insuffisance rénale, IC : intervalle de confiance

Annexe 1 : score TIMI

**TIMI RISK SCORE for UA/NSTEMI**

HISTORICAL	POINTS	RISK OF CARDIAC EVENTS (%) BY 14 DAYS IN TIMI 11B*		
		RISK SCORE	DEATH OR MI	DEATH, MI OR URGENT REVASC
Age ≥ 65	1	0/1 2 3 4 5 6/7	3 3 5 7 12 19	5 8 13 20 26 41
≥ 3 CAD risk factors (FHx, HTN, ↑ chol, DM, active smoker)	1			
Known CAD (stenosis ≥ 50%)	1			
ASA use in past 7 days	1			
<b>PRESENTATION</b>				
Recent (<24H) severe angina	1			
↑ cardiac markers	1			
ST deviation ≥ 0.5 mm	1			
<b>RISK SCORE = Total Points (0 - 7)</b>				

\*Entry criteria: UA or NSTEMI defined as ischemic pain at rest within past 24H, with evidence of CAD (ST segment deviation or +marker)

For more info go to [www.timi.org](http://www.timi.org)

Antman et al JAMA 2000; 284: 835 - 842

## DISCUSSION

La prévalence du diabète chez les coronariens est estimée dans la population européenne entre 15% et 35% : 10,8% dans le registre TRACE [9], 32% dans le registre de l'Euro Heart Survey [10], et entre 15% et 30% selon le risque selon le registre national français GRACE [11]. Dans un registre espagnol, récemment publié recensant tous les malades hospitalisés pour syndrome coronarien, le pourcentage des diabétiques était de 44% [12].

Dans la population Tunisienne, une étude réalisée en 2012 TAHINA [13] qui a analysé la transition épidémiologique de notre population et la prévalence des facteurs de risque cardio-vasculaire a conclu que la prévalence du diabète est de 9,1%.

D'après d'autres registres, le diabète semble être une spécificité du coronarien tunisien. En effet son incidence était plus importante dans la majorité des études faites en Tunisie comparées à la littérature: 50% dans l'étude de Ben Romdhane [13] et 49,3% dans l'étude de Ben Salem [14].

En effet, le diabète altère de multiples voies métaboliques avec comme conséquence une augmentation des médiateurs pro-inflammatoires de l'athérogenèse. L'hyperglycémie et la résistance à l'insuline contribuent à la diminution de la production et de la biodisponibilité de l'oxyde d'azote dérivé de l'endothélium, ainsi qu'à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, ce qui induit à une vasoconstriction, une rétention hydrosaline et une hypertrophie du muscle lisse vasculaire. L'activation plaquettaire induite par le diabète est également multifactorielle. La cascade de coagulation est activée comme conséquence de plusieurs facteurs : une diminution de la thrombolyse endogène, une clairance augmentée de l'activateur tissulaire du plasminogène fibrinolytique, une diminution des taux circulants des anticoagulants endogènes que sont l'antithrombine III et la protéine C, un taux augmenté de facteurs de coagulation plasmatiques, notamment du facteur VII.

Dans la prise en charge, 24 patients diabétiques ont été explorés par un test d'ischémie non invasif avant d'indiquer une coronarographie alors que la société européenne de cardiologie en 2015 [5] recommande leur exploration systématique par coronarographie.

Bien que comparativement aux recommandations [5] les délais de prise en charge des patients étaient un peu allongés, dans notre étude les diabétiques étaient pris en charge précocement.

Et une coronarographie immédiate était plus fréquemment réalisée chez les diabétiques.

Les résultats de la coronarographie confirment le caractère grave et complexe de la maladie coronaire chez le diabétique qui présente plus de lésions tri tronculaires, étendues et serrés.

Dans la conduite thérapeutique, le stent actif était plus fréquemment utilisé chez les diabétiques et ce ci conformément aux recommandations de la ESC (société européenne de cardiologie) [5]. Mais les antiagrégants utilisés étaient le clopidogrel et l'acide acétyl-salicylique, les deux seuls AAP disponibles dans notre structure sanitaire tunisienne.

Dans l'étude pronostique, la survie globale était comparable entre les diabétiques et les non diabétiques, par contre, les diabétiques avaient significativement plus d'événements cardiovasculaires majeurs. De plus, en étude multivariée, le diabète était retrouvé comme facteur prédictif indépendant de survenue d'événement cardiovasculaire majeur pendant le suivi des patients. En effet, grâce à la prise en charge plutôt invasive, précoce des patients diabétiques, leur survie globale rejoint celle de la population générale et des patients non diabétiques. Cependant, le pronostic des diabétiques est plus grave en matière de survenue d'événement cardiovasculaire majeur, mais, dans notre centre nous ne disposons pas des nouvelles molécules anti thrombotique, comme la bivalirudine ou le prasugrel. L'étude de TRITON-TIMI 38 [15], a démontré que le taux d'événement cardiovasculaire est significativement réduit sous prasugrel comparé au clopidogrel au cours des SCA. Bien que le risque hémorragique soit plus élevé avec le prasugrel, ce risque ajouté n'a pas été mis en évidence dans le sous-groupe diabétique. D'autre part, l'utilisation des stents actifs dans notre série était limitée à 59% alors qu'elle avoisine les 90% dans les registres GRACE et TIMI chez les diabétiques, d'où le risque important de resténose et événement cardiovasculaire au long cours.

Dans notre série, les non diabétiques avaient une survie meilleure que les diabétiques à court terme, mais à long terme, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en matière de mortalité, ceci rejoint les résultats récemment publiés par Cordero et al [8].

Dans ce registre le pronostic des syndromes coronariens s'est amélioré à la phase aigue grâce à l'utilisation plus large de la stratégie invasive et les différents antithrombotiques.

Cependant la mortalité à long terme reste toujours plus élevée chez les diabétiques à cause de l'évolution plus rapide et agressive de la maladie coronaire [8] à côté de l'atteinte rénale associée et l'insuffisance cardiaque [8].

## CONCLUSION

Notre étude confirme que le pronostic du diabétique s'est relativement amélioré à la phase aigüe grâce à une standardisation de la prise en charge et surtout le recours plus large à la coronarographie. Cependant le pronostic au long cours reste réservé, vu l'utilisation limitée des stents actifs dans notre population et le statut tritronculaire de plus en plus fréquemment rencontré même chez les jeunes.

## REFERENCES

- [1] Gharbi M, Belhani A, Ben Aleya A, Aouidet A, Nasraoui A, Achour A, et al. [Epidemiology of diabetes in Tunisia]. *Tunis Médicale*. juill 1995;73(6-7):235-239.
- [2] Gharbi M, Akrouf M, Zouari B. [Prevalence and risk factors of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the rural and urban population of Tunisia]. *Rev Dépidémiologie Santé Publique*. sept 2002;50(4):349-355.
- [3] Bouguerra R, Alberti H, Salem LB, Rayana CB, Atti JE, Gaigi S, et al. The global diabetes pandemic: the Tunisian experience. *Eur J Clin Nutr*. févr 2007;61(2):160-165.
- [4] Wong JS, Pearson DW, Murchison LE, Williams MJ, Narayan V. Mortality in diabetes mellitus: experience of a geographically defined population. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. mars 1991;8(2):135-139.
- [5] Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 14 janv 2016;37(3):267-315.
- [6] WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. Report no. 99.2. [http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who\\_ncd\\_ncs\\_99.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who_ncd_ncs_99.2.pdf)
- [7] Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1: S64-71.
- [8] Kristen F, Robert J, Goldberg Ph et al. implications of diabetes in patients with acute coronary syndrome. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Arch Intern Med*. 164, 2004, pp. 1457-63.
- [9] Gustafsson I, Hildebrandt P, Seibaek M, Melchior T, Torp-Pedersen C, Køber L, et al. Long-term prognosis of diabetic patients with myocardial infarction: relation to antidiabetic treatment regimen. The TRACE Study Group. *Eur Heart J*. déc 2000;21(23):1937-1943.
- [10] Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. nov 2004;25(21):1880-1890.
- [11] Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, et al. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 12 juill 2004;164(13):1457-1463.
- [12] Cordero A, López-Palop R, Carrillo P, Moreno-Arribas J, Bertomeu-González V, Frutos A, et al. Comparison of Long-Term Mortality for Cardiac Diseases in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*. 1 avr 2016;117(7):1088-1094.
- [13] Ben Romdhane H, Ben Ali S, Skhiri H, Traissac P, Bougatef S, Maire B, et al. Hypertension among Tunisian adults: results of the TAHINA project. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. mars 2012;35(3):341-347.
- [14] Ben Salem H, Ouali S, Hammas S, Bougmiza I, Gribaa R, Ghannem K, et al. [Influence of diabetes mellitus on the prognosis of non-ST-elevation acute coronary syndromes]. *Ann Cardiol Angéiologie*. févr 2011;60(1):33-38.
- [15] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 15 nov 2007;357(20):2001-2015.

# PLACE DE LA BILI-IRM DANS L'EXPLORATION DES HEPATOPATHIES AUTO-IMMUNES DE L'ENFANT

## PLACE OF BILI-MRI IN THE EXPLORATION OF AUTOIMMUNE HEPATIC DISEASES IN CHILDREN

L. GARGOURI<sup>1,4,\*</sup>, F. SAFI<sup>1,4</sup>, M. HSAIRI<sup>1,4</sup>, Z. DHOUB<sup>2,4</sup>, H. FOURATI<sup>2,4</sup>, I. EL AOUD<sup>2,4</sup>, Z. MNIF<sup>2,4</sup>,  
H. MASMOUDI<sup>3,4</sup>, H. HACHICHA<sup>3,4</sup> ET A. MAHFOUDH<sup>1,4</sup>

1 : Service de pédiatrie urgences et réanimation pédiatrique, CHU Hédi Caker de Sfax-Tunisie

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

3 : Laboratoire d'immunologie, CHU Habib Bourguiba de Sfax- Tunisie

4 : Faculté de médecine, université de Sfax- Tunisie

### Résumé

Objectifs : Etudier la place de la Bili-IRM dans l'exploration des hépatopathies auto-immunes de l'enfant.

Patients et méthodes : Etude rétrospective colligeant tous les cas d'hépatopathies auto-immunes de l'enfant durant une période de 13 ans (2005-2017).

Résultats: Neuf cas d'hépatopathies auto-immunes ont été colligés : il s'agit d'une cholangite sclérosante primitive (CSP) (5 cas), d'une hépatite auto-immune (HAI) de type 1 (1 cas), d'une hépatite auto-immune séro-négative (1 cas) et du syndrome de chevauchement HAI/CSP (2 cas). La Bili-IRM, réalisée dans 7 cas, a permis d'affirmer le diagnostic d'une cholangite sclérosante en montrant une raréfaction biliaire avec un aspect en arbre mort dans 5 cas et une alternance de sténoses et de dilatations réalisant un aspect moniliforme en collier de perle dans 2 cas.

Conclusion : Les progrès réalisés en Bili-IRM en association avec l'identification d'auto-anticorps et l'étude anatomopathologique permettent de préciser le diagnostic étiologique.

**Mots clés :** Hépatite auto-immune ; Cholangite sclérosante ; Bili-IRM ; Enfants

### Abstract

Objectives: To study the role of Bili-MRI in the exploration of children' autoimmune hepatopathies.

Patients and methods: We conducted a retrospective study and collected all cases of childhood autoimmune liver disease

Results: Nine cases of autoimmune liver disease were collected. The diagnosis of primary sclerosing cholangitis was retained in 5 cases, autoimmune hepatitis type 1 in 1 case, sero-negative autoimmune hepatitis in 1 case and overlap syndrome in 2 cases. Bili-MRI, performed in 7 cases, allowed to assert the diagnosis of a sclerosing cholangitis by showing a rarefaction biliary with a dead tree aspect in 5 cases and an alternation of stenoses and dilations achieving a moniliform aspect in pearl necklace in 2 cases.

Conclusion: Advances in Bili-MRI in combination with autoantibody identification and pathological study support the etiological diagnosis.

**Key words:** Autoimmune hepatitis; Sclerosing cholangitis; Bili-MRI; Children

### ملخص

الأهداف: دراسة دور التصوير بالرنين المغناطيسي للقنوات الصفراوية في استكشاف اعتلالات الكبد ذاتية المناعة لدى الأطفال المرضى والطرق: دراسة استرجاعية لجميع حالات أمراض الكبد ذاتية المناعة لدى الأطفال على مدى 13 سنة (2005-2017). النتائج: تم الإبلاغ عن تسع حالات من أمراض الكبد المناعية الذاتية: التهاب الأقنية الصفراوية المصلب الأولي (CSP) في 5 حالات ، والتهاب الكبدي المناعي الذاتي (HAI) من النوع 1 (حالة واحدة) ، التهاب الكبد المناعي الذاتي السلبي (حالة واحدة) ومتلازمة التداخل HAI / CSP (حالتان). وقع تصوير القنوات الصفراوية بالرنين المغناطيسي في 7 حالات ، وأكد تشخيص التهاب الأقنية الصفراوية المصلب عن طريق إظهار نادرة الصفراء مع ظهور شجرة ميتة في 5 حالات و حصول لتضيقات و لتوسعات بالتناوب تنتج عنها مظهر أحادي يشابه قلادة اللؤلؤ في حالتين.

الخلاصة: يعتبر التقدم في تصوير القنوات الصفراوية بالرنين المغناطيسي و بالاشتراك مع تحديد الأجسام المضادة الذاتية والدراسة التشريحية المرضية عوامل مساعدة على توضيح التشخيص المسبب للمرض.

**الكلمات المفتاحية:** التهاب الكبد ذاتية المناعة ; التهاب الأقنية الصفراوية المصلب ; التصوير بالرنين المغناطيسي للقنوات الصفراوية ; الأطفال

## INTRODUCTION

Les hépatopathies auto-immunes (HPAI) regroupent un ensemble de maladies caractérisées par une inflammation non résolutive et une fibrose progressive du foie d'origine multifactorielle. Il peut s'agir de l'hépatite auto-immune (HAI) de types 1 ou 2, la cholangite sclérosante primitive (CSP) et le syndrome de chevauchement HAI/CSP ou overlap syndrome [1-3].

Les hépatopathies auto-immunes sont rares chez l'enfant et posent de sérieux problèmes diagnostiques. Elles peuvent survenir à tout âge. Leur faible incidence pourrait être expliquée par la présentation clinique assez variable allant de la forme asymptomatique jusqu'à la forme d'hépatite fulminante en passant par la forme de cirrhose non compliquée ou associée à des signes d'hypertension portale, ce qui peut rendre la maladie sous diagnostiquée.

Lors de la présentation initiale, les tests hépatiques sont souvent perturbés (transaminases, GGT, PAL, bilirubines) ne permettant pas de faire la part entre la CSP, l'HAI et le syndrome de chevauchement HAI/CSP car aucun test n'est spécifique d'une entité particulière [4].

En plus, le profil d'auto-Ac diffère selon le type d'hépatopathie. Il s'agit d'anticorps de spécificité et de sensibilité différentes et leur présence doit être confrontée aux données cliniques et biologiques [5] d'où l'intérêt de l'imagerie qui occupe une place indéniable dans le diagnostic d'HPAI.

Si l'échographie constitue le premier examen à pratiquer pour l'examen du foie, la Bili-IRM est actuellement l'examen de choix dans l'exploration des anomalies des voies biliaires.

## PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, à visée descriptive menée dans le service de pédiatrie urgence et réanimation pédiatriques du CHU Hédi Chaker de Sfax sur une période de 13 ans allant du 1<sup>er</sup> Janvier 2005 au 31 Décembre 2017.

Nous avons inclus tous les patients de moins de 16 ans atteints d'HPAI.

Les critères diagnostiques adoptés pour le diagnostic de l'HAI sont établis par l'international group of auto-immune hepatitis [6]. Ces critères montrent clairement qu'une preuve histologique est nécessaire pour porter le diagnostic.

Pour les patients portant le diagnostic d'une CSP, au moins deux critères parmi les suivants étaient présents pour retenir le diagnostic de cette

entité [7]: signes biologiques ou cliniques de cholestase, association à d'autres maladies, surtout les MICI, anomalies des voies biliaires intra ou extra-hépatiques au cholangiogramme, une biopsie hépatique montrant des lésions de cholangite fibreuse oblitérante. Le critère radiologique peut être suffisant pour porter le diagnostic positif de CSP.

Tous les dossiers des patients inclus dans l'étude ont été revus et différents paramètres cliniques, biologiques, histologiques et radiologiques ont été recueillis. Pour chaque patient, le traitement et l'évolution de la maladie ont été notés.

## RESULTATS

Neuf cas d'hépatopathies auto-immunes ont été colligés. Le diagnostic de cholangite sclérosante primitive a été retenu dans 5 cas, d'hépatite auto-immune de type 1 dans 1 cas, d'hépatite auto-immune séro-négative dans 1 cas et de syndrome de chevauchement dans 2 cas. Le tableau I est un tableau récapitulatif des différentes observations. Le sexe ratio était de 0.5. L'âge moyen au moment diagnostique était de 6 ans et 7 mois avec des extrêmes allant de 2 à 12 ans.

Un début insidieux de la maladie était noté chez 5 enfants. Deux cas d'HAI se présentaient dans un tableau d'insuffisance hépatique aiguë et les 2 cas de syndrome de chevauchement HAI type 2/CSP avaient un début de la maladie simulant une hépatite aiguë.

Les signes fonctionnels les plus fréquents étaient la douleur abdominale dans 7 cas, et l'ictère cutanéomuqueux dans 6 cas. Une diarrhée chronique a été notée chez une patiente (observation n°6) ayant l'association CSP/RCH (Tableau I).

A l'examen physique, les signes les plus fréquents sont : hépatomégalie isolée (4cas) splénomégalie isolée (2cas) et hépato-splénomégalie (1 cas).

Sur le plan biologique, une cytolysse hépatique a été retrouvée dans 6 cas et une cholestase biologique dans 4 cas. Dans la CSP, la biologie montrait une cholestase avec un taux moyen de PAL de 961 UI/l (min 318 UI/L, max 1296 UI/L). Chez les patients ayant une HAI, le bilan hépatique a retrouvé une cytolysse avec un taux moyen d'ASAT de l'ordre de 1080 UI/l. Une cholestase associée à une cytolysse a été retrouvée dans les 2 observations du syndrome de chevauchement HAI/CSP avec des valeurs moyennes de 1166 UI/l pour la PAL et de 681 UI/l pour l'ASAT. Le TP était bas dans tous les cas inférieur à 30% dans un cas.



Au bilan immunologique, la positivité des auto-anticorps a permis d'orienter vers le diagnostic d'HPAI. Le profil d'auto-Ac était différent selon le type d'hépatopathie. Les ANCA positifs orientaient vers une CS (3 cas), les anticorps anti LKM1 positifs (2 cas) et les anticorps anti LC1 positifs (1 cas).

Une échographie a été réalisée dans tous les cas montrant une hépatomégalie dans 5 cas, une anomalie de l'écho-structure dans 3 cas et une anomalie des voies biliaires dans 2 cas à type de dilatation. Elle était normale dans 2 cas.

Pour tous nos patients, la cholangio IRM a été demandée et faite dans 7 cas. Ce procédé a permis de visualiser les anomalies des voies biliaires intra et extra hépatiques, d'identifier des lésions de cholangite sclérosante et de les classer permettant ainsi le diagnostic d'une CSP ou d'un syndrome de chevauchement HAI/CSP (figure 1,2).

La Bili-IRM était pathologique dans les 2 cas où l'échographie était sans anomalie.

L'étude histologique a montré la présence de lésions d'hépatite d'interface (2 cas), une fibrose avec des lésions nécrotico-inflammatoires (1 cas) et des canaux biliaires raréfiés de petite taille (1cas) tableau I.

La prise en charge thérapeutique était adaptée selon le type de pathologies. En cas d'HAI, corticothérapie, seule ou associée à l'azathioprine en cas de CS, l'acide ursodésoxycholique, les  $\beta$ bloquants en cas d'hypertension portale associée à des varices oesophagiennes.

Dans notre étude, deux enfants diagnostiqués d'HAI ainsi qu'un enfant portant le diagnostic de syndrome de chevauchement sont décédés à cause d'une insuffisance hépatique aigue terminale, malgré la mise en place d'un traitement étiologique et des mesures de réanimation.

## DISCUSSION

Les HPAI sont des maladies inflammatoires chroniques du foie. Des lésions des voies biliaires y sont fréquentes à type d'œdème et de fibrose mais des lésions d'inflammation péri-portale et de cholangite peuvent être retrouvées telles que dans la cholangite sclérosante [1].

La présentation clinique des HPAI est hétérogène et l'évolution naturelle est caractérisée par les fluctuations de l'activité de la maladie rendant compte des manifestations cliniques variables allant de l'absence de symptômes à l'insuffisance hépatique aigue sévère [6].

Sur le plan biologique, les tests hépatiques sont souvent perturbés (transaminases, GGT, PAL, bilirubines) ne permettant pas de faire la part entre la CSP, l'HAI, et la CSAI car aucun n'est spécifique d'une entité particulière [5,6]. Certes le profil d'auto-anticorps diffère selon le type d'hépatopathie mais il s'agit d'anticorps de spécificité et de sensibilité différente et leur présence doit être confrontée aux données cliniques et biologiques [6].

L'étude histologique constitue une étape essentielle mais il s'agit d'un geste invasif associé à des risques de complications avec une morbidité et mortalité non négligeables. Il est souvent contre indiqué devant des sujets qui présentent des troubles sévères de l'hémostase [6].

Dans notre étude l'étude histologique a confirmé le diagnostic d'HAI en montrant la présence de lésions d'hépatite d'interface (2 cas), a montré une fibrose avec des lésions nécrotico-inflammatoires dans le syndrome de chevauchement (2 cas) et des canaux biliaires raréfiés de petite taille dans un cas de CS ( tableau I).

Face à cette difficulté diagnostique, les explorations radiologiques du foie occupent une place importante dans la mise en évidence des lésions hépatiques, le typage de l'HPAI et le choix de la conduite thérapeutique.

Certes l'échographie et la tomодensitométrie abdominales permettent d'orienter vers la chronicité de l'atteinte hépatique en montrant un aspect hétérogène du parenchyme hépatique ou une dysmorphie. Cependant la normalité de ces examens ne permet pas d'exclure le diagnostic d'HPAI.

La cholangiographie par résonance magnétique ou Bili-IRM est l'examen de choix de nos jours dans l'exploration des anomalies des voies biliaires grâce aux avantages qu'elle présente.

La cholangio-IRM permet d'obtenir de façon rapide, non invasive et non irradiante des images de haute résolution de l'arbre biliaire rappelant en tout point les images de cholangiographie conventionnelle. Cette imagerie très fortement pondérée T2, permet d'annuler le signal des tissus et de ne recueillir que le signal des liquides stationnaires. Ces séquences permettent de fournir une cartographie des canaux bilio-pancréatiques. Les acquisitions sont possibles en bidimensionnel (Bili-IRM 2D) et en tridimensionnel (ou Bili-IRM 3D).

L'étude morphologique du parenchyme hépatique et du pancréas en T1 et T2 est réalisée systématiquement dans un premier temps.

La cholangiopancréatographie par résonance magnétique fournit une excellente résolution pour l'imagerie des canaux biliaires intra hépatiques et extra hépatiques chez les enfants plus âgés. Cette technologie non invasive tend à remplacer les procédures invasives, même chez les patients jeunes [8].

Les VBIH et VBEH sont fréquemment touchés par la maladie. Les lésions limitées aux branches intra hépatiques se retrouvent dans 30% à 40% des patients, tandis que les anomalies limitées exclusivement aux canaux extra hépatiques sont rares (< 10 %) [9].

Les images radiologiques données par cholangio-IRM doivent être interprétées en analysant l'importance de la sténose et la présence ou non de dilatations au niveau de la voie biliaire principale (VBP), du canal hépatique droit (CHD) et du canal hépatique gauche (CHG) et de classer les lésions selon la Classification de Craig et al [10].

L'expérience de certains centres de référence suggère l'intérêt de la cholangio-IRM dans l'exploration la CSP (sensibilité : 88-90 %, spécificité : 91-97 %, précision diagnostique : 90 %) [11].

Dans notre étude, la cholangio IRM faite dans 7 cas a montré une raréfaction biliaire avec un aspect en arbre mort dans 5 cas et une alternance de sténoses et de dilatations réalisant un aspect moniliforme en collier de perle dans 2 cas. L'atteinte était localisée uniquement au niveau des VBIH dans 3 cas. Dans 4 cas, les VBIH et les VBEH étaient atteintes. Les lésions de cholangite sclérosante ont été identifiées et classées selon la classification de Craig et al [10]. Par ailleurs, l'échographie abdominale était normale dans l'observation 1 et 5 alors que la Bili IRM a permis de redresser le diagnostic en faveur d'une CSP. La Bili-IRM a permis de dispenser les patients d'une PBF dans les 4 cas de CSP isolée (observation 1,2, 5, et8) puisque un critère histologique et/ou radiologique est obligatoire pour porter le diagnostic positif de CSP.

En aidant au diagnostic du type de maladie de l'HPAI, la Bili-IRM a permis par conséquence d'adapter le traitement adéquat et spécifique à chaque patient.

Toutefois, la cholangio-IRM présente des limites [11]. Les malades inclus dans certaines études avaient des formes évoluées probablement plus faciles à étudier et il n'est pas possible de généraliser les conclusions aux formes débutantes de la maladie au cours desquelles les voies biliaires sont peu dilatées et difficiles à étudier en IRM [12]. La cholangio-IRM est certainement moins sensible pour détecter les CSP débutantes et les CSP se présentant sans dilatation canalaire [13, 14]. En plus, elle ne permet pas de visualiser correctement les voies biliaires intra hépatiques de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> ordre [15].

Quant à l'exploration et l'évaluation de la fibrose hépatique, d'autres techniques innovantes apportant d'avantage d'information concernant l'état du tissu hépatique et de façon non invasive ont été récemment décrites. Il s'agit de l'élastographie par résonance magnétique (ERM) [16] et l'IRM de diffusion [17].

L'ERM est une méthode basée sur la transmission d'ondes de cisaillement dans un tissu et sur l'analyse de la déformation du tissu induite par la propagation des ondes par IRM [16].

L'ERM en écho planar peut être réalisée rapidement tout en donnant des résultats similaires aux séquences écho de spin pour l'évaluation de la fibrose hépatique.

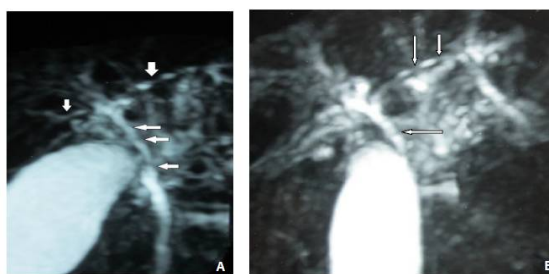
Quant à l'IRM de diffusion [17], elle analyse, à l'échelle du voxel, la diffusion spontanée des spins des protons de l'eau dans le tissu d'un organe. Cette diffusion étant contrainte par les tissus environnants, l'IRM de diffusion peut donner une information spécifique et quantitative sur les modifications pathologiques d'un tissu donné.

## CONCLUSION

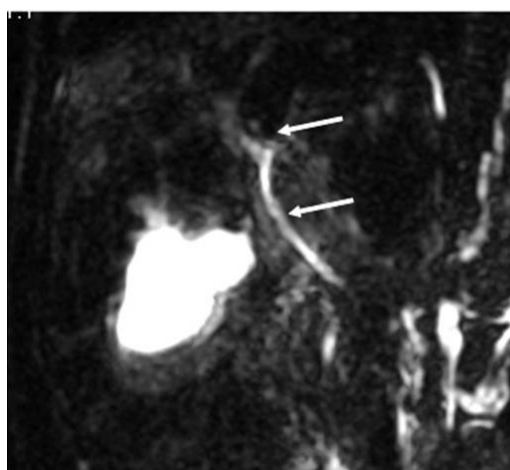
Les HPAI doivent être systématiquement évoquées devant toute atteinte hépatique aigue ou chronique de l'enfant. Les manifestations cliniques et biologiques sont variables et fluctuantes. Les progrès réalisés en Bili-IRM en association avec l'identification d'auto-anticorps et l'étude anatomopathologique permettent un diagnostic rapide et précis de la pathologie en vu d'un traitement précoce et spécifique.

**Tableau I :** Tableau récapitulatif des données cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques des neuf observations cliniques

Obs	Clinique	Biologie initiale	Radiologie	PBF	Diagnostic
1	Ictère conjonctival Absence d'HSMG Bon développement statur pondéral	ASAT=19.50 UI/L ALAT= 6 UI/L GGT=11 UI/L BT=30.5 µmol/L PAL=919 UI/L ANCA négatifs	Echographie : foie de taille normale, absence de dilatation des VBIH et VBEH, tronc porte de calibre normal Bili-IRM : aspect grêle par endroit et irrégulier des VBIH droite en projection de la plaque hilaire, VBP de calibre normal	Non faite	CSP
2	Absence d'ictère Absence d'HSMG Bon développement statur pondéral	ASAT=201 UI/L ALAT=320 UI/L GGT=318 UI/L BT=23 µmol/L PAL=1061 UI/L ANCA négatifs	Echographie : foie de taille normale, VBIH dilatés, VB alithiasique a paroi fine, Bili-IRM : aspect irrégulier des voies biliaires évoquant une CS Absence de dilatation de la VBP	Non faite	CSP
3	Subictère conjonctival Enfant eutrophique Apyrexie Absence d'angiome stellaire et de CVC HSMG	ASAT=272 UI/L ALAT=278 UI/L GGT=110 UI/L BT=27 µmol/L PAL=1570 UI/L ANCA positifs Anti LK1 positif	Echographie : foie dysmorphique micronodulaire avec hypertrophie du lobe gauche d'échostructure échogène. Absence de dilatation des VBIH ou VBEH, SMG Dérivations porto-caves Bili-IRM : aspect en collier de perles évocateur d'une CSP	Tissu hépatique d'architecture conservée Hépatite d'interface ; Canaux biliaires de petite taille atrophiques et enchassés dans la fibrose Images de nécrose monocellulaire intra lobulaire et des hépatocytes géants multinucléés	Syndrome de chevauchement HAI/CSP
4	Ictère conjonctival SMG	ASAT =1090 UI/L ALAT =890 UI/L GGT =300 UI/L BT =113 µmol/L PAL=763 UI/L ANCA négatifs Anti-LKMI : positifs	Echographie : foie d'échostructure hétérogène de taille normale Absence de dilatation des VBIH et VBEH, Tronc porte de calibre normal perméable, SMG Bili-IRM : aspect en arbre mort	Espaces portes élargies par la présence de fibrose avec obstruction des canaux biliaires qui sont rarifiés Lésions nécrotico-inflammatoires périportales et lobulaires	Syndrome de chevauchement HAI/CSP
5	Ictère conjonctival Vitiligo en périorbitaire et en regard des articulations Absence d' HSMG	ASAT=41 UI/L ALAT= 7 UI/L GGT=11 UI/L BT=16 µmol/L PAL= 751 UI/L ANCA négatifs	Echographie : foie de taille normale d'échostructure normale sans dilataion des voies biliaires Bili-IRM, Canal biliaire droit effilé	Non faite	CSP
6	HMG	ASAT=70 UI/L ALAT =105 UI/L GGT=79 UI/L BT=9.1 µmol/L PAL=1296 UI/L Hb= 5.4 g/dL ANCA positifs Test de coombs + Ac anti TG +	Echographie : foie augmenté de taille, absence de dilataion des VBIH et VBEH, tronc porte modérément dilaté et perméable Bili-IRM : aspect en arbre mort	Canaux biliaires rarifiés des petites tailles en faveur d'une CS	Association : -CSP -AHAI -DDB -RCH -Maladie coeliaque latente
7	Ictère cutaneo-muqueux HSMG	ASAT=1574 UI/L ALAT=1387 UI/L GGT =147UI/L BC =98µmol/l PAL=476UI/L anti LKMI positives	HMG homogène finement hétérogène Vésicule biliaire en place alithiasique	Non faite	HAI type 2
8	Ictère conjonctival Absence d'HSMG Bon développement statur pondéral	ASAT=786 UI/L ALAT= 218UI/L GGT= 89UI/l BT=3 µmol/L PAL=134 UI/l	Echographie : CVC, hépatomégalie sans lésion focale, Ascite	Hépatite d'interface périportale	HAI séronégative Granulomteuse septique chronique
9	Absence d'ictère Absence d'HSMG Bon développement statur pondéral	ASAT =800UI/L ALAT=500 UI/L GGT=145 PAL=778 ANCA : positifs	Echographie : hépatomégalie homogène Bili IRM : irrégularités des parois avec images de sténoses multiples des VBIH	Non faite	CSP



**Figure 1:**Cholangio-IRM (observation 3) : Aspect des sténoses serrées séparées par segments normaux au niveau des canaux hépatiques communs et du cholédoque (flèches).



**Figure 2 :** Cholangio-IRM (observation 4) : Sténoses sévères des VBIH et modérées de VBP associées à une raréfaction diffuse de l'arbre biliaire.

## REFERENCES

- [1] Debray D. cholangites sclérosantes. In: Lacaille F., Lachaux A., editors .Maladies du foie et des voies biliaires. Paris : Doin Editeurs ; 2010.p.181-182.
- [2] Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997;25:541–547
- [3] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawit EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. AASLD Practice Guidelines: diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:1–31
- [4] Mieli-Vergani G, Vergani D. Paediatric autoimmune liver disease. *Arch Dis Child*. 2013;98:1012-1017
- [5] Alvarez F, MD. Autoimmune Hepatitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Liver Dis* 10 (2006) 89– 107
- [6] Liberal R, Vergani D, Mieli Vergani G. Update on Autoimmune Hepatitis . *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2015 vol. 3 ; 42–52
- [7] Chazouillères O, Wendum D. Maladies des voies biliaires intra hépatiques: Diagnostic et principes du traitement. 2003.307-318
- [8] Textor HJ, Flacke S, Pauleit D, et al. Three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography with respiratory triggering in the diagnosis of primary sclerosing cholangitis: comparison with endoscopic retrograde cholangiography. *Endoscopy* 2002;34:984– 990.
- [9] Meng Y, Liang Y, Liu M. The value of MRI in the diagnosis of primary biliary cirrhosis and assessment of liver fibrosis. *PLoS One*. 2015 Mar 17;10(3):e0120110.
- [10] Craig DA, MacCarty RL, Wiesner RH, Grambsch PM, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis: value of cholangiography in determining the prognosis. *AJR* 1991; 157:959-964
- [11] Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013; 382:1587–1599.
- [12] Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015 ;110:646–659.
- [13] Ponsioen CY, Vrouenraets SM, Prawirodirdjo W, Rajaram R, Rauws EA, Mulder CJ, et al. Natural history of primary sclerosing cholangitis and prognostic value of cholangiography in a Dutch population. *Gut* 2002;51:562-6.
- [14] Ludwig J. Small-duct primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991;11:11-17.
- [15] Keiding S, Hansen SB, Rasmussen HH, Gee A, Kruse A, Roelsgaard K, et al. Detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis by positron emission tomography. *Hepatology* 1998;28:700-706.
- [16] Milot L, Grenier D, Pilleul L, Beuf O. Élastographie par IRM. *Journal de radiologie* 2008 ; Vol 89, N° 1-C1. 71-73
- [17] Lewin M, Arrivé L, Lacombe C, Vignaud A, Azizi L, Raynal M, et al. Imagerie par résonance magnétique de diffusion (IRMD) en pathologie hépatique : principe et applications cliniques. *J Radiol* 2010;91(1 Pt 1):11-26.

# EVALUATION IN VITRO DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE ET ANTIFONGIQUE DE QUATRE ESPECES ALGALES MARINES IN VITRO EVALUATION OF THE ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITIES OF MARINE ALGAE

R. BEN ABDALLAH<sup>1,\*</sup>, D. FRIKHA<sup>2</sup>, S. MAALEJ<sup>2</sup> ET S. SASSI<sup>3</sup>

1: Laboratoire des Biotechnologies Végétales Appliquées à l'Amélioration des Cultures, Faculté des Sciences de Sfax - Tunisie.

2: Unité de la biodiversité et écosystèmes aquatiques, Faculté des Sciences de Sfax - Tunisie.

3 : Unité de Valorisation des Bioressources des zones arides, Faculté des Sciences de Gabes - Tunisie.

\*e-mail de l'auteur correspondant : rihab\_b86@hotmail.com

## Résumé

**Objectif:** La présente étude a été menée pour évaluer l'activité antimicrobienne et antifongique des extraits d'hexane, d'acétate d'éthyle et du méthanol de quatre algues marines du littoral tunisien (Chebba): deux phéophytea et deux chlorophytea. **Méthodes:** Ces extraits ont été testés contre sept bactéries pathogènes humaines: *Escherichia coli*, *Escherichia coli DH5 (alpha)*, *Listeria monocytogène*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, une levure (*Saccharomyces cerevisiae*) et un champignon (*Aspergillus niger*). **Résultats:** Les résultats de ces extraits naturels d'origine marine ont montré une activité antimicrobienne intéressante contre les bactéries Gram (+), ainsi que les activités inhibitrices maximales ont été observées chez les algues brunes, qui ont été plus actives sur les bactéries que sur les champignons en utilisant la méthode de dosage par diffusion sur disque d'agar. **Conclusion:** Les résultats de la présente étude ont révélé que ces algues marines tunisiennes semblent avoir un potentiel immense en tant que source de composés antibactériens et antifongiques, ils pourraient être utilisés dans le traitement des maladies causées par ces d'organismes.

**Mots clés:** Algues marines ; Activité antibactérienne ; Activité antifongique ; Méthode de diffusion sur disque.

## Abstract

**Objective:** The present study was conducted to evaluate the antimicrobial and antifungal activity of hexane, ethyl acetate and methanol extracts from four Tunisian littoral marine algae (Chebba): two phéophytea and two chlorophytea. **Methods:** These extracts were tested against seven human pathogenic bacteria: *Escherichia coli*, *Escherichia coli DH5 (alpha)*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) and a fungus (*Aspergillus niger*).

**Results:** The results of these natural extracts of marine origin showed interesting antimicrobial activity against Gram (+) bacteria, as well as maximal inhibitory activities were observed in brown algae, which were more active on bacteria than on fungi using the agar disc diffusion assay method. **Conclusion:** The results of the present study revealed that these Tunisian marine algae seem to have immense potential as a source of antibacterial and antifungal compounds; they could be used in the treatment of diseases caused by these organisms.

**Key words:** Marine algae; Antibacterial activity; Antifungal activity; Disk diffusion method.

## ملخص

الهدف: أجريت هذه الدراسة لتقييم النشاط المضاد للميكروبات ومضاد للفطريات مقتطفات من الهكسان، خلات الإيثيل والميثانول أربعة الساحل التونسي الأعشاب البحرية (الشابة): اثنان فيوفتة واثنين من كلوروفتة. الطرق: تم يعاير هذه المقتطفات ضد سبعة من البكتيريا المسببة للأمراض البشرية: الإشريكية القولونية، كولاوي ده 5 ألفا، المستوحدة الليستيريا، المكورات العنقودية الذهبية، ميكروكوكس لوتس، الخميرة الممرضة الإنسان (خميرة الخبز) والفطريات (الرشاشيات النيجر). النتائج: نتائج هذه مقتطفات الطبيعية المستمدة البحرية أظهرت النشاط البكتيري للاهتمام ضد غرام (+)، وشوهدت الحد الأقصى للأنشطة المثبطة في الطحالب البني، والتي كانت الأكثر نشاطا في البكتيريا كما الفطريات باستخدام أجار طريقة نشر القرص. الخلاصة: أظهرت نتائج هذه الدراسة أن الطحالب البحرية التونسية يبدو أن لديها إمكانات كبيرة كمصدر للمركبات مضادة للجراثيم والفطريات، وأنها يمكن أن تستخدم في علاج الأمراض التي تسببها هذه الاختبارات الكائنات الحية.

**الكلمات المفتاح:** النشاط المضاد للبكتيريا ; النشاط المضاد للفطريات ; طريقة نشر القرص.

## INTRODUCTION

Les infections bactériennes sont causées par différents micro-organismes et sont la cause des maladies les plus fatales et des épidémies les plus répandues. De nombreux antibiotiques sont développés pour les traiter, cependant leur utilisation abusive est à l'origine de l'apparition de la multirésistance bactérienne.

Un antibiotique est une substance antibactérienne produite par des micro-organismes (champignons et bactéries) ou de synthèse chimique capable d'inhiber la multiplication ou détruire les micro-organismes [1].

La maîtrise des infections bactériennes devient complexe du fait que de nombreuses bactéries ont développé une résistance à la plupart des antibiotiques ce qui a constitué un problème de santé important à l'échelle mondiale.

Cependant, il y a une préoccupation concernant les effets indésirables des molécules synthétiques destinées à la lutte contre le stress oxydant et les infections bactériennes. Il semble donc important de trouver une alternative à l'utilisation des antioxydants synthétiques et des antibiotiques classiques. Les remèdes à base d'algues constituent une alternative dans les systèmes de soins primaires et donc, une voie prometteuse pour le développement des médicaments traditionnellement améliorés. Récemment, beaucoup de chercheurs s'intéressent aux algues médicinales pour leur richesse en antioxydants naturels à savoir les polyphénols, les flavonoïdes, les tannins, etc. qui possèdent des activités antioxydantes et antimicrobiennes. De ce fait, l'exploitation de nouvelles molécules bioactives ayant des effets secondaires limités ou inexistantes depuis des sources naturelles et leur adoption comme une alternative thérapeutique aux molécules synthétiques sont devenues des objectifs prioritaires pour les recherches scientifiques et les industries alimentaires et pharmaceutiques.

Le présent travail a été entrepris afin d'évaluer les activités antibactérienne et antifongique des extraits de quatre espèces algales prélevées de la zone de Chebba : deux algues brunes (*Cystoseira crinita* et *Dictyota dichotoma*) et deux algues vertes (*Flabellia petiolata* et *Anadyomene setellata*) vis-à-vis huit souches par le test de diffusion sur l'agar.

## MATERIELS ET METHODES

### 2.1. Mise en évidence de l'activité antimicrobienne et antifongique :

L'évaluation des activités antibactérienne et antifongique a été réalisée par la méthode de diffusion en gélose dite méthode de diffusion sur disques [2].

#### 2.1.1. Méthode de diffusion en milieu solide :

Nous avons utilisé la méthode de diffusion en milieu solide (milieu Muller- Hinton) pour l'activité antibactérienne et (milieu Sabouraud) pour l'activité antifongique. De ce fait, chacun des disques de papier Wattman stérile N° 3 et de diamètre 6 mm est imprégné par 20 µl de chaque extrait algal à une concentration de 50 mg/ml et placé à la surface du milieu de la boîte de pétri en présence des disques imbibés par une solution aqueuse (témoins négatifs). Des disques d'ampicilline commercialisée (à 10µg/ disque) comme témoins positifs, et des disques de cycloheximide (10µg/ disque) qui ont été pris comme antifongique pour les témoins positifs. Les boîtes ont été ensuite incubées 2h à 4°C puis à 37°C pendant 24 h pour les bactéries et à 30°C pendant 48 h pour les champignons. La mesure des diamètres des zones d'inhibition entourant les disques contenant les échantillons à tester a été réalisée.

#### 2.1.2. Souches microbiennes utilisées :

Notre étude a porté sur 7 souches de référence qui sont les suivantes :

➤ 5 bactéries pathogènes à Gram<sup>+</sup> et Gram<sup>-</sup> : *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Escherichia coli* DH5 (alpha), *Listeria monocytogene* (BUG 496), *Staphylococcus aureus* (ATCC6538), *Micrococcus luteus* (LB 14110).

➤ 1 espèce de champignon : *Aspergillus niger* (MTCC 281).

➤ 1 espèce de levure : *Saccharomyces cerevisia* (baker's yeast).

Ces souches appartiennent au laboratoire de microbiologie du département des sciences de la vie de la faculté des sciences de Sfax.

#### 2.1.3. Détermination de la concentration minimale inhibitrice :

Afin de mieux évaluer cette activité une étude plus poussée a été menée par la détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) des extraits algaux contre les différentes souches bactériennes selon la méthode de micro-dilution. La CMI est définie comme étant la plus faible concentration capable d'inhiber toute croissance microbienne visible à l'œil nu.

L'activité antimicrobienne contre les micro-organismes analysés dans la présente étude a été évaluée qualitativement et quantitativement en fonction de la présence ou l'absence de zones d'inhibition, le diamètre de la zone (DD) et la concentration minimale inhibitrice (CMI), par rapport à l'ampicilline et à la cycloheximide utilisés comme des médicaments antibiotique et antifongique de référence.

La méthode de microdilution sur milieu liquide utilisant des plaques Elisa à 96 puits a été utilisée [3]. Des précultures sont préparées de la même façon que celles décrites précédemment pour le test de diffusion. L'inoculum a été préparé afin d'obtenir une densité cellulaire finale d'environ  $10^6$  CFU/ml.

Dans les plaques à 96 puits, des dilutions en série de l'extrait algal, convenablement solubilisés ont été préparées. En parallèle des contrôles appropriés ont été utilisés comme témoins positifs et négatifs. Les plaques ainsi préparées ont été incubées sous agitation modérée, à la température optimale de croissance du microorganisme : à (37°C) pendant 24 h pour les bactéries et à (30°C) pendant 48h pour les champignons. Les tests ont été réalisés deux fois à raison de 3 puits/échantillon lors de chaque essai.

Suite à une incubation, la CMI a été déterminée en suivant le virage de la coloration rouge brique du phénol à une coloration jaune, en présence de microorganismes en croissance. Une fois la croissance a été bloquée, on remarque que la couleur rouge du phénol persiste. La CMI correspond à la première concentration en échantillon du premier puits rouge et ne présentant ni trouble ni culot bactérien.

### ANALYSES STATISTIQUES

Les résultats des tests effectués *in vitro* sont exprimés en moyenne  $\pm$  SD. Les comparaisons multiples et la détermination des taux de signification sont faites par le test ANOVA univarié suivi du test de Tukey.

Les différences sont considérées statistiquement significatives au seuil de 0,05.

### RESULTATS

Nos extraits marins ont été testés *in vitro* pour évaluer leur activité antibactérienne et antifongique et leur capacité à stimuler l'expression de médiateurs de l'immunité.

L'activité antimicrobienne contre les micro-organismes analysés dans la présente étude a été évaluée qualitativement et quantitativement en fonction de la présence ou l'absence de zones d'inhibition, le diamètre de la zone (DD) et la concentration minimale inhibitrice (CMI), par rapport à l'ampicilline et à la cycloheximide utilisés comme des médicaments antibiotique et antifongique de référence (Tableau I).

La méthode des disques de diffusion est une technique permettant d'avoir une idée préliminaire sur la capacité d'un extrait à inhiber la croissance microbienne.

Les résultats révèlent que les plus haut niveaux d'activités marqués ont été enregistré par les 2 algues brunes *Dictyota dichotoma* et *Cystoseira crinita* contre les bactéries Gram(+) *Micrococcus luteus* et *Staphylococcus aureus* avec un diamètre d'inhibition de l'ordre de 21.84 mm, 20.66 mm et 19.87 mm, suivi par des activités légèrement moins importante à absente pour les bactéries Gram (-).

Les résultats ont révélé que les bactéries Gram<sup>+</sup>, étaient plus sensibles à ces extraits que les Gram<sup>-</sup> avec des valeurs des CMI allant de 6,25 à 50 mg/ml (Tableau I).

En ce qui concerne l'activité antifongique, les zones d'inhibition maximale a été observée contre *Aspergillus niger* (14.99 mm et 12.77 mm) suivie de *Saccharomyces cerevisiae* (10.78) (Tableau I).

Pour l'activité antifongique, nos résultats ont montré des diamètres d'inhibition compris entre 9.20 et 14.99 mm, observées pour *Dictyota dichotoma* et *Cystoseira crinita*. Pour les algues vertes étudiées, aucune activité n'a été détectée contre les champignons.

**Tableau I:** Les diamètres des zones d'inhibition et de la concentration minimale inhibitrice des différents extraits algaux.

	DD (Extraits)	DD (Contrôles)	CMI (mg/ml)
<b>Bactéries Gram (-)</b>			
<b><i>Escherichia coli</i></b>			
<i>Hexane (Dd)</i>	-	22.00 ± 1.0	-
<i>Acétate d'éthyle (Dd)</i>	2.01± 1.1	22.00 ± 1.0	06.25
<i>Méthanol (Dd)</i>	-	22.00 ± 1.0	-
<i>Hexane (Cc)</i>	-	22.00 ± 1.0	-
<i>Acétate d'éthyle (Cc)</i>	-	22.00 ± 1.0	-
<i>Méthanol (Cc)</i>	12.96± 0.5	22.00 ± 1.0	25.00
<i>Hexane (As)</i>	-	22.00 ± 1.0	-
<i>Acétate d'éthyle (As)</i>	-	22.00 ± 1.0	-
<i>Méthanol (As)</i>	-	22.00 ± 1.0	-
<i>Hexane (Fp)</i>	-	22.00 ± 1.0	-
<i>Acétate d'éthyle (Fp)</i>	13.31±0.17	22.00 ± 1.0	12.50
<i>Méthanol (Fp)</i>	17.00±0.22	22.00 ± 1.0	06.25
<b><i>Escherichia coli</i> DH5 (alpha)</b>			
<i>Hexane (Dd)</i>	7.58±0.41	20.60 ± 0.5	-
<i>Acétate d'éthyle (Dd)</i>	5.84±1.20	20.60 ± 0.5	-
<i>Méthanol (Dd)</i>	8.85±0.24	20.60 ± 0.5	-
<i>Hexane (Cc)</i>	-	20.60 ± 0.5	-
<i>Acétate d'éthyle (Cc)</i>	-	20.60 ± 0.5	-
<i>Méthanol (Cc)</i>	-	20.60 ± 0.5	-
<i>Hexane (As)</i>	-	20.60 ± 0.5	-
<i>Acétate d'éthyle (As)</i>	4.07±0.11	20.60 ± 0.5	12.50
<i>Méthanol (As)</i>	-	20.60 ± 0.5	-
<i>Hexane (Fp)</i>	-	20.60 ± 0.5	-
<i>Acétate d'éthyle (Fp)</i>	10.47±0.07	20.60 ± 0.5	12.50
<i>Méthanol (Fp)</i>	8.62±0.20	20.60 ± 0.5	50.00
<b><i>Listeria monocytogène</i></b>			
<i>Hexane (Dd)</i>	-	21.50 ± 0.7	-
<i>Acétate d'éthyle (Dd)</i>	17.95	21.50 ± 0.7	50.00
<i>Méthanol (Dd)</i>	12.44	21.50 ± 0.7	06.25
<i>Hexane (Cc)</i>	-	21.50 ± 0.7	-
<i>Acétate d'éthyle (Cc)</i>	10.22	21.50 ± 0.7	12.50
<i>Méthanol (Cc)</i>	-	21.50 ± 0.7	-
<i>Hexane (As)</i>	-	21.50 ± 0.7	-
<i>Acétate d'éthyle (As)</i>	-	21.50 ± 0.7	-
<i>Méthanol (As)</i>	15.59	21.50 ± 0.7	25.00
<i>Hexane (Fp)</i>	7.89	21.50 ± 0.7	06.25
<i>Acétate d'éthyle (Fp)</i>	-	21.50 ± 0.7	-
<i>Méthanol (Fp)</i>	-	21.50 ± 0.7	-
<i>Méthanol (Dd)</i>	-	25.60 ± 0.5	-
<i>Hexane (Cc)</i>	-	25.60 ± 0.5	-
<i>Acétate d'éthyle (Cc)</i>	-	25.60 ± 0.5	-
<i>Méthanol (Cc)</i>	10.78	25.60 ± 0.5	06.25
<i>Hexane (As)</i>	-	25.60 ± 0.5	-
<i>Acétate d'éthyle (As)</i>	-	25.60 ± 0.5	-
<i>Méthanol (As)</i>	-	25.60 ± 0.5	-
<i>Hexane (Fp)</i>	-	25.60 ± 0.5	-
<i>Acétate d'éthyle (Fp)</i>	-	25.60 ± 0.5	-
<i>Méthanol (Fp)</i>	-	25.60 ± 0.5	-



<b>Bactéries Gram (+)</b>			
<b><i>Staphylococcus aureus</i></b>			
<i>Hexane (Dd)</i>	-	25.60 ± 0.5	-
<i>Acétate d'éthyle (Dd)</i>	15.74	25.60 ± 0.5	50.00
<i>Méthanol (Dd)</i>	21.84	25.60 ± 0.5	50.00
<i>Hexane (Cc)</i>	6.84	25.60 ± 0.5	06.25
<i>Acétate d'éthyle (Cc)</i>	17.84	25.60 ± 0.5	50.00
<i>Méthanol (Cc)</i>	20.66	25.60 ± 0.5	50.00
<i>Hexane (As)</i>	-	25.60 ± 0.5	-
<i>Acétate d'éthyle (As)</i>	6.84	25.60 ± 0.5	06.25
<i>Méthanol (As)</i>	16.84	25.60 ± 0.5	12.50
<i>Hexane (Fp)</i>	-	25.60 ± 0.5	-
<i>Acétate d'éthyle (Fp)</i>	18.74	25.60 ± 0.5	50.00
<i>Méthanol (Fp)</i>	20.44	25.60 ± 0.5	25.00
<b><i>Micrococcus luteus</i></b>			
<i>Hexane (Dd)</i>	12.84	20.00 ± 0.5	12.50
<i>Acétate d'éthyle (Dd)</i>	19.87	20.00 ± 0.5	12.50
<i>Méthanol (Dd)</i>	12.80	20.00 ± 0.5	50.00
<i>Hexane (Cc)</i>	-	20.00 ± 0.5	-
<i>Acétate d'éthyle (Cc)</i>	-	20.00 ± 0.5	-
<i>Méthanol (Cc)</i>	14.45	20.00 ± 0.5	12.50
<i>Hexane (As)</i>	8.74	20.00 ± 0.5	06.28
<i>Acétate d'éthyle (As)</i>	11.55	20.00 ± 0.5	06.25
<i>Méthanol (As)</i>	-	20.00 ± 0.5	-
<i>Hexane (Fp)</i>	-	20.00 ± 0.5	-
<i>Acétate d'éthyle (Fp)</i>	-	20.00 ± 0.5	-
<i>Méthanol (Fp)</i>	10.47	20.00 ± 0.5	06.25
<b>Champignons</b>			
<b><i>Aspergillus niger</i></b>			
<i>Hexane (Dd)</i>	-	21.00 ± 1.0	-
<i>Acétate d'éthyle (Dd)</i>	-	21.00 ± 1.0	-
<i>Méthanol (Dd)</i>	12.77	21.00 ± 1.0	12.50
<i>Hexane (Cc)</i>	-	21.00 ± 1.0	-
<i>Acétate d'éthyle (Cc)</i>	09.20	21.00 ± 1.0	-
<i>Méthanol (Cc)</i>	14.99	21.00 ± 1.0	12.50
<i>Hexane (As)</i>	-	21.00 ± 1.0	-
<i>Acétate d'éthyle (As)</i>	-	21.00 ± 1.0	-
<i>Méthanol (As)</i>	-	21.00 ± 1.0	06.25
<i>Hexane (Fp)</i>	-	21.00 ± 1.0	-
<i>Acétate d'éthyle (Fp)</i>	-	21.00 ± 1.0	-
<i>Méthanol (Fp)</i>	-	21.00 ± 1.0	-
<b><i>Saccharomyces cerevisiae</i></b>			
<i>Hexane (Dd)</i>	-	25.60 ± 0.5	-
<i>Acétate d'éthyle (Dd)</i>	-	25.60 ± 0.5	-
<i>Méthanol (Dd)</i>	-	25.60 ± 0.5	-
<i>Hexane (Cc)</i>	-	25.60 ± 0.5	-
<i>Acétate d'éthyle (Cc)</i>	-	25.60 ± 0.5	-
<i>Méthanol (Cc)</i>	10.78	25.60 ± 0.5	06.25
<i>Hexane (As)</i>	-	25.60 ± 0.5	-
<i>Acétate d'éthyle (As)</i>	-	25.60 ± 0.5	-
<i>Méthanol (As)</i>	-	25.60 ± 0.5	-
<i>Hexane (Fp)</i>	-	25.60 ± 0.5	-
<i>Acétate d'éthyle (Fp)</i>	-	25.60 ± 0.5	-
<i>Méthanol (Fp)</i>	-	25.60 ± 0.5	-

Les données sont exprimées en moyenne ± SD (n = 3 essais pour chaque échantillon)

DD (extraits): diamètre des disques d'inhibition (mm) des extraits algaux (100 µg/disc) de *Dd* (*Dictyota dichotoma*), *Cc* (*Cystoseira crinita*), *Fp* (*Flabellia petiolata*) et *As* (*Anadyoméne stellata*); DD (contrôles): diamètre des disques d'inhibition (mm) de l'ampicilline (10 µg/disc) et du cycloheximide (10 µg/disc), utilisés comme contrôles positifs pour les bactéries et les champignons, respectivement. CMI: concentration minimale inhibitrice (mg/ml), (-) pas d'activité.

## DISCUSSION

Les substances antimicrobiennes sont définies comme étant des substances utilisées pour détruire les micro-organismes ou empêcher leur croissance, y compris les antibiotiques et d'autres agents antibactériens et antifongiques. Cependant, en raison du souci croissant des consommateurs aux denrées contenant de tels additifs synthétiques, la recherche des additifs naturels, particulièrement d'origine marine, a notamment augmenté ces dernières années.

Par conséquent, le développement des produits naturels possédant une activité antibactérienne s'avère nécessaire et utile [4].

Les résultats ont révélé que les bactéries Gram<sup>+</sup>, étaient plus sensibles à ces extraits que les Gram<sup>-</sup> avec des valeurs des CMI allant de 6,25 à 50 mg/ml. Ce qui est en cohérence avec les études récentes qui ont montré des activités antibactériennes marquées contre les deux types de bactéries avec une inhibition élevée contre les Gram (+) [5, 6] ayant des CMI similaires à celles rapportées dans cette étude.

La grande sensibilité de *Staphylococcus aureus* et *Micrococcus luteus* pourrait être due à la structure de la membrane et de la paroi cellulaire extérieure.

La résistance importante des bactéries Gram (-) pour nos extraits pourrait probablement être attribuée à leurs membranes extérieures qui entourent la paroi de la cellule et qui limitent la diffusion des composés hydrophobes par les lipopolysaccharides de couverture.

Par contre, pour les bactéries Gram (+), l'absence de cette barrière permet le contact direct des constituants des composés phénoliques isolés avec les phospholipides bicouches de la membrane cellulaire, ce qui provoque une augmentation de la perméabilité aux ions et le passage des constituants ou une altération des systèmes enzymatiques bactériens intracellulaires vitaux [7].

Selon Candan et ses collaborateurs [8], les substances hydrosolubles exercent un effet plus faible comparé à celui des substances non hydrosolubles. Cela réfère probablement à la capacité des molécules liposolubles de s'insérer dans les membranes des cellules bactériennes et les endommager.

Il a été rapporté que les composés responsables de l'action antibactérienne semblent vraisemblablement être les diterpénoïdes phénoliques, qui sont les composés principaux de la fraction apolaire des extraits des plantes [9]. Ces composés sont de nature hautement lipophile est

par conséquent sont extraits par des solvants de faible polarité tel que l'hexane [10]. Ceci pourrait expliquer la modeste activité de l'extrait méthanolique envers les bactéries Gram<sup>+</sup>.

Concernant l'activité antifongique, nos résultats ont montré que parmi les espèces testées, celles qui appartiennent à Phéophyceae étaient les plus actives par rapport aux Chlorophyceae. Les algues appartenant au genre de *Cystoseira* possèdent une grande variété de composés avec différentes activités biologiques. Ces résultats sont intéressants car nous traitons avec un extrait et non un produit pur; par conséquent, l'activité antimicrobienne peut être due à des composés différents et liés à la présence de métabolites bioactifs.

De ce fait, une étude plus approfondie sera nécessaire sur la purification du principe actif de cet extrait, afin d'ouvrir la voie au développement de nouveaux médicaments potentiels pour traiter des infections fongiques opportunistes résistantes.

## CONCLUSION

Les organismes marins ont plusieurs produits chimiques actifs tels que des composés antioxydants et antimicrobiens. Les organismes marins font actuellement l'objet d'investigations détaillées dans le but d'isoler des molécules biologiquement actives ainsi que de rechercher de nouveaux composés.

Cette étude rapporte la présence de composés antibactériens et antifongiques dans des algues marines collectés sur la côte de la Chebba.

*Cystoseira crinita*, *Dictyota dichotoma*, *Flabellia petiolata* et *Anadyomene setellata* sont une source prometteuse d'agents antibactériens ce qui est expliqué par la nature des composés présents dans ces algues.

## REFERENCES

- [1] Yala D, Merad A S, Mohamedi D and Ouar Korich M N (2001). Classification et mode d'action des antibiotiques. *Médecine du Maghreb*, n° 91.
- [2] Rahal, J. J (2006). Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clinical infectious diseases*, 43(Supplement 2), S95-S99.
- [3] Gulluce, M., Sahin, F., Sokmen, M., Ozer, H., Daferera, D., Sokmen, A& Ozkan, H. (2007). Antimicrobial and antioxidant properties of the essential oils and methanol extract from *Mentha longifolia* L. ssp. *longifolia*. *Food chemistry*, 103: 1449-1456.
- [4] Bougherra, H. H., Bedini, S., Flamini, G., Cosci, F., Belhamel, K., & Conti, B. (2015). Pistacia lentiscus essential oil has repellent effect against three major insect pests of pasta. *Industrial Crops and Products*, 63: 249-255.

- [5] Krichen, F., Karoud, W., Sila, A. d., Abdelmalek, B. E., Ghorbel, R., Ellouz-Chaabouni, S& Bougatef, A. (2015). Extraction, characterization and antimicrobial activity of sulfated polysaccharides from fish skins. *International journal of biological macromolecules*, 75, 283-289.
- [6] Vijayabaskar, P., Vaseela, N& Thirumaran, G. (2012). Potential antibacterial and antioxidant properties of a sulfated polysaccharide from the brown marine algae *Sargassumswartzii*. *Chin. J. Nat. Med*, 10 : 421-428.
- [7] Kontiza, I., Stavri, M., Zloh, M., Vagias, C., Gibbons, S& Roussis, V. (2008). New metabolites with antibacterial activity from the marine angiosperm *Cymodocea nodosa*. *Tetrahedron*, 64: 1696-1702.
- [8] Candan F, Unlu M, Tepe B, Daferera D, Polissiou M, Sökmen A and Akpulat H A (2003). Antioxidant and antimicrobial activity of the essential oil and methanol extracts of *Achillea millefolium* subsp. *millefolium* Afan. (Asteraceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 87, 215-220.
- [9] Fernandez-Lopez J, Zhi N, Aleson-Carbonell L, Perez-Alvarez J A and Kuri V (2005). Antioxidant and antibacterial activities of natural extracts: application in beef meatballs. *Meat Science*, 69, 371-380.
- [10] Albano S M and Miguel M G (2010). Biological activities of extracts of plants grown in Portugal. *Industrial Crops and Products*, 1-6.

# LE LAMBEAU INTER-METACARPIEN DORSAL PERFORATEUR : ASTUCES ET PERSPECTIVES. A PROPOS DE 9 CAS DORSAL METACARPAL PERFORATOR FLAP: TIPS AND PERSPECTIVES ABOUT 9 CASES

I.GHORBEL<sup>1,2,\*</sup>, F.BOUAZIZ<sup>1,2</sup>, S.MOALLA<sup>1,2</sup>, KH.ENNOURI<sup>1,2</sup>

1: Service de chirurgie plastique, réparatrice et esthétique, CHU Habib Bourguiba, Sfax- Tunisie

2: Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

\*: e-mail de l'auteur correspondant : iadh\_ghorbel@medecinesfax.org

## Résumé

**Introduction :** Notre but est d'évaluer l'intérêt du lambeau inter-métacarpien dorsal perforateur (LIMDP) dans la couverture des pertes de substance cutanées palmaires et/ou distales des doigts longs et de la main.

**Matériel et méthode :** Etude rétrospective descriptive menée entre Aout 2014 et Mars 2016 ayant colligée les patients qui ont bénéficié d'une reconstruction par un LIMDP.

**Résultats :** Le LIMDP a été utilisé pour couvrir 8 doigts longs chez 7 patients, dont 3 index, 3 médus, 1 annulaire et 1 auriculaire. Huit lambeaux ont été destinés à la couverture des pertes de substance palmaires. Le juncturae tendinosum a été coupé dans 6 cas et l'artère métacarpienne dorsale, a été ligaturée dans 4 cas. L'arc de rotation a pu atteindre la face dorsale l'inter-phalangienne distale dans 1 cas et la face palmaire de la moitié distale de la deuxième phalange dans 3 cas.

**Conclusion :** L'arc de rotation du Lambeau inter-métacarpien perforateur peut être amplifié par la section du juncturae-tendinosum et/ou par la ligature l'Artère métacarpienne dorsale et/ou par modification de sa forme.

**Mots clés :** Lambeau inter-métacarpien dorsal perforateur ; Pertes de substance ; Doigts

## Abstract

**Introduction:** Our goal is to evaluate its interest in the coverage of palmar and / or distal skin defects of the long fingers and the hand.

**Patients and Methods:** A retrospective descriptive study conducted between August 2014 and March 2016 on patients who underwent reconstruction with a DMPF.

**Results:** The DMPF used to cover eight long fingers in seven patients, including three indexes, three middle fingers, one ring finger, and one little finger. Eight flaps intended to cover palmar skin defects of the long fingers and the hand. The juncture tendinosum was cut in six cases and the dorsal metacarpal artery (DMA) was ligated in four cases. The arc of rotation of the DMPF was able to reach the distal interphalangeal dorsal surface in one case and the palmar surface of the distal half of the second phalanx in three cases.

**Conclusion:** The juncture-tendinosum section and / or the AMD ligation, and / or the modification of its form can amplify its rotation arc.

**Key words:** Dorsal metacarpal artery perforator flap; Skin defect; Fingers

## ملخص

تختلف استعمالات الشريحة الظهرية لمشط اليد وفقاً للمؤلفين. هدفنا هو تقييم أهميته في ترميم الإصابات القريبة و / أو البعيدة للأصابع الطويلة ولليد. تم إجراء دراسة وصفية بأثر رجعي بين أغسطس 2014 ومارس 2016 على المرضى الذين خضعوا لعمليات جراحية باستعمال DMPF.

تم استخدام DMPF لتغطية ثمانية أصابع طويلة لسبعة مرضى، بما في ذلك ثلاثة سبابات، ثلاثة أصابع وسطى، إصبع رابع واحد، وإصبع صغير واحد. كان الهدف من ثمانية تغطية عيوب البشرة للأصابع الطويلة واليد. تم قطع الوترية الناضجة في 6 حالات وشروط الشريان الظهرية في أربع حالات. كان قوس دوران DMPF قادراً على الوصول إلى السطح الظهرية للمفصل البين السلامي الأقصى في حالة واحدة والسطح الراحي للنصف القاصي من السلامي الثاني في ثلاث حالات. للإطالة مدى دورانها يمكن قطع الوترية الناضجة و / أو تغيير تصميم الشريحة، مما يسمح بالوصول إلى الجزء البعيد من الإصبع.

**الكلمات المفاتيح :** الإصابات الجلدية; الأصابع; الشريحة الظهرية لمشط اليد.

## INTRODUCTION

Les traumatismes de la main exposant des éléments nobles restent un motif fréquent d'hospitalisation dans notre contexte. La modalité de réparation fait souvent recours aux lambeaux dont le type dépend essentiellement du siège et de la taille de la perte de substance cutanée (PDS) [1]. Les lambeaux locorégionaux et à distance sont indiqués pour la couverture des grandes pertes de substance. Pour les défauts de petite et de moyenne taille, les lambeaux locaux restent privilégiés car ils permettent une reconstruction à l'identique et une meilleure restauration fonctionnelle [1-6]. Le lambeau inter-métacarpien dorsal à contrario, décrit par Dautel et Maryuma [7,8], est capable de couvrir des PDS cutanées dorsales des doigts [3,8,9]. Ses indications ont été restreintes vu son arc de rotation limité à la face dorsale de la deuxième phalange et l'inconstance de son pédicule [1,3,4,7,8,10-12]. Quaba et Davison ont décrit le lambeau inter-métacarpien dorsal perforateur (LIMDP) qui est vascularisé par une perforante cutanée constante issue de l'artère métacarpienne dorsale ou du réseau palmaire profond [3]. Malgré sa fiabilité vasculaire, ce lambeau, comme son précédent, garde le même arc de rotation. Par ailleurs, son utilisation pour la couverture des pertes de substance cutanées palmaires est un sujet de controverse [3,7,8] et ceci en raison de son insensibilité et de la qualité de peau différente de celle palmaire. Le but de ce travail est d'évaluer l'intérêt des LIMDP dans la couverture des pertes de substances cutanées palmaires et/ou distales des doigts et de la main.

## PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive menée entre Aout 2014 et Mars 2016 au service de Chirurgie Plastique Réparatrice et Esthétique au C.H.U HABIB BOURGUIBA SFAX, colligeant les patients qui ont bénéficié d'une un lambeau inter-métacarpien perforant et dont le suivi a pu être fait. Le recueil des données s'est fait par l'étude des dossiers d'hospitalisation de chaque patient. Nous avons recueilli les données sociodémographiques, l'étiologie ainsi qu'une description précise de la perte de substance et les caractéristiques du lambeau inter-métacarpien dorsal perforateur.

## TECHNIQUE OPERATOIRE

L'intervention s'est déroulée sous anesthésie générale ou loco-régionale avec une hémostase préventive par garrot pneumatique posé à la racine du membre. L'exsanguination était partielle afin de permettre la visibilité des petits capillaires sanguins. Le dessin de la palette cutanée en fuseau a été faite sur la face dorsale de la main au niveau de l'espace intermétacarpien choisi en fonction du siège de la perte de substance à reconstruire. Les dimensions ont été dessinées en fonction de la taille de la perte de substance multipliée par 1,5. La palette a été dessinée le plus proximal possible, sans dépasser le pli de flexion dorsal du poignet, afin de garder un pédicule sous cutané en amont de la perforante ce qui permet d'augmenter l'arc de rotation du lambeau. L'incision a été faite jusqu'au fascia des muscles inter-osseux emportée. On a essayé de toujours garder une veine à la base du lambeau ce qui améliore la qualité du retour veineux. Après dissection du lambeau de proximal en distal et pour augmenter l'arc de rotation du lambeau, on a procédé à une section du juncturae tendinosum et de l'artère métacarpienne dorsale quand elle était présente. Le lambeau a été transposé au site receveur. On a évité de passer le pédicule dans un tunnel faute de quoi on augmenterait le risque de congestion veineuse. Le lambeau a été fixé par des point en U ce qui diminue les forces de tractions sur le réseau dermique et sous dermique et optimise ainsi le débit sanguin. Au niveau de la zone donneuse, on a fermé plan par plan avec un surjet intra dermique.

## RESULTATS

Notre série a comporté neuf patients avec une prédominance masculine (5 hommes et 4 femmes). La médiane d'âge a été de 22 ans variant de 05 à 59 ans. Tous les patients ont été des droitiers et n'ont pas présenté de comorbidités. Selon l'étiologie de la perte de substance, on a pu distinguer deux catégories : Cinq patients ont présenté une perte de substance aigue suite à une excision de nécrose et quatre patients ont présenté une perte de substance résultante d'une libération d'une rétraction cutanée post brulure. L'accident à l'origine le plus fréquent a été la brulure électrique (5 cas). Il s'agissait d'un accident domestique dans la majorité des cas (7 cas). (Tableau I)

La main non dominante a été atteinte six fois sur neuf. Huit doigts ont été reconstruits par le LIMDP dont trois index, trois médus, un annulaire et un auriculaire. Dans deux cas, la PDS a été située au niveau de la paume de la main en regard du 5ème rayon. En totalité, 16 unités plastiques ont été atteintes. (Tableau II)

Pour les doigts longs, la PDS a été située au niveau de la face palmaire dans six cas, au niveau de la face dorso-radiale dans un cas et au niveau de la face latérale ulnaire dans un cas. Sa limite distale était localisée au niveau de la moitié distale de la deuxième phalange (P2) pour trois doigts (figures 1 et 2), la base de la troisième phalange (P3) pour deux doigts et au niveau de la base de la deuxième phalange (P2), la moitié proximale de la première phalange (P1) et la moitié distale de la première phalange (P1) pour un doigt chacun. (Tableau II)

La taille de la perte de substance a varié de 1 à 3.9 cm de long (moyenne : 2.45 cm) et 0.5 à 2,6 cm de large (moyenne : 1.55 cm). L'exposition d'éléments nobles a été notée presque dans tous les cas (Tableau II).

Les sites donneurs du lambeau ont été le 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> espace inter métacarpien. Aucun des patients n'a été opéré en urgence ;

tous les actes opératoires ont été faits à distance des circonstances de déclenchement. La taille moyenne de la palette cutanée a été de 5\*2.63cm (variation de 3\*2cm à 7\*3.5cm).

Le juncturae tendinosum a été coupée dans 6 cas et l'artère métacarpienne dorsale, quand elle a été présente, a été ligaturée dans quatre cas. Le site donneur a été fermé de première intention chez tous les patients (Tableau III). Dans les suites précoces, il a été noté trois cas de souffrance distale qui ont bien évolué, et un seul cas de nécrose totale d'un lambeau qui a été utilisé en syndactylie pour couvrir une perte de substance distale au niveau de deux doigts adjacents (Tableau III). Pour le site donneur, nous n'avons relevé ni trouble de cicatrisation, ni désunion des sutures.

Notre recul moyen a été de 18 mois. Le résultat fonctionnel final a été jugé satisfaisant avec restauration des principales pinces de la main (pince palmo-digitale, pollici-digitale, interdigital) chez huit patients. Un seul cas a eu un reclassement professionnel vu la gravité du traumatisme initial. Par ailleurs, on n'a pas pu distinguer des modifications histologiques au niveau de la peau du lambeau ni une re-sensibilisation objective dans tous les cas.

**Tableau I** : Les caractéristiques sociodémographiques de notre série et de l'Accident

	Age (ans)	Sexe* (H/F)	Profession	Coté dominant	Co morbidités	Etiologies de la PDS*	Accident d'origine	Circonstances***
1 <sup>er</sup> patient	24	F	infirmière	droitière	Φ	Excision nécrose	Ecrasement – brulure thermique	AT*
2 <sup>ème</sup> patient	09	H	élève	droitier	Φ	Excision nécrose	Brulure électrique	AD*
3 <sup>ème</sup> patient	05	H	-	droitier	Φ	Excision nécrose	Brulure électrique	AD
4 <sup>ème</sup> patient	39	H	Agent d'électricité	droitier	Φ	Libération d'une rétraction Post brulure	Brulure électrique	
5 <sup>ème</sup> patient	17	F	élève	droitière	Φ	Libération d'une rétraction Post brulure	Brulure thermique	AD
6 <sup>ème</sup> patient	42	H	Sous-lieutenant (garde nationale)	droitier	Φ	Excision nécrose	Meule à disque	AD
7 <sup>ème</sup> patient	21	F	Femme au foyer	droitière	Φ	Excision nécrose	Brulure thermique	AD
8 <sup>ème</sup> patient	15	H	élève	droitier	Φ	Libération d'une rétraction Post brulure	Brulure électrique	AD
9 <sup>ème</sup> patient	59	F	Femme au foyer	droitière	Φ	Libération d'une rétraction Post brulure	Brulure électrique	AD

\*F : Femme, H : Homme ; \*\*PDS : Perte de substance ; \*\*\*AT : Accident de travail, AD : Accident domestique

**Tableau II** : Les caractéristiques de la perte de substance dans notre série

Cas	Main dominante	Siège de la PDS*	Localisation	Etendue de la PDS*	Exposition d'éléments nobles	Taille de la PDS* (cm)
1	Non	Médius	Bord cubital- face palmaire	Moitié de P1*→col de P2*	Oui	3.2*1.7
2	Non	Index	Bord radial- face dorsale	base de P1 → col de P2	Oui (IPP*)	2.6*1.3
3	Non	Index + Médius	Index : bord cubital Médius : bord radial – face palmaire	Index : moitié de P2 → base de P3* Médius : base de P2 → base de P3	Oui (IPD*) Non	1*0.5 1*0.7
4	Oui	Paume de la main	en regard du 5ème rayon	–	Oui (tendons fléchisseurs)	3.8*2.6
5	Oui	Paume de la main	en regard du 5ème rayon	–	Oui (tendons fléchisseurs)	3.6*2.2
6	Oui	Annulaire	Face palmaire	Unité plastique de P1	Oui (tendons fléchisseurs)	2.7*1.6
7	Non	Index	Face palmaire	Base de P1 → col de P2	Oui (tendons fléchisseurs)	3.9*1.8
8	Non	Médius	Face palmaire	Moitié proximale de P1	Oui (tendons fléchisseurs)	1.8*1.2
9	Non	Auriculaire	Face palmaire	Moitié de P1 → base de P2	Oui (tendons fléchisseurs)	1.8*1.5

\*P1 : première phalange ; \*\* P2 deuxième phalange ; \*\*\*P3 troisième phalange.

**Tableau III** : Les caractéristiques du lambeau et l'évolution

Cas	Site donneur (EIM*)	Taille (cm)	Forme	Technique chirurgicale			Fermeture du site donneur	Nécrose/type
				Juncturae sectionné	AMD** présente	Ligaturée		
1	3 <sup>ème</sup>	4.5*2.5	En ilot	Oui	Oui	Oui	Primaire	Non
2	2 <sup>ème</sup>	4*2.5	En ilot	Oui	Non	Non	Primaire	Non
3	2 <sup>ème</sup>	7*3	En ilot	Oui	Oui	Oui	Primaire	Oui/Totale
4	4 <sup>ème</sup>	7*3.5	En ilot	Non	Non	Non	Primaire	Oui/Partielle
5	4 <sup>ème</sup>	5*3	En ilot	Non	Non	Non	Primaire	Non
6	3 <sup>ème</sup>	5.5*2.5	En ilot	Oui	Oui	Non	Primaire	Oui/Partielle
7	2 <sup>ème</sup>	6*3	En ilot	Oui	Oui	Oui	Primaire	Oui/Partielle
8	3 <sup>ème</sup>	3*2	En ilot	Oui	Oui	Oui	Primaire	Non
9	4 <sup>ème</sup>	3*2	En ilot	Non	Non	Non	Primaire	Non

\*EIM : espace inter-métacarpien ; \*\*AMD : artère métacarpienne dorsale





Figure 1

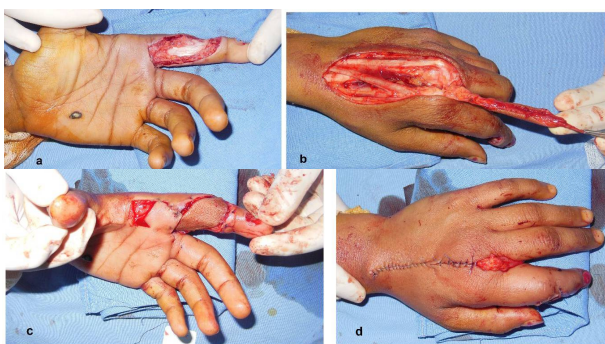


Figure 2

## DISCUSSION

Les exigences fonctionnelles de la main et des doigts font de la reconstruction des pertes de substance qui exposent des éléments nobles et /ou qui siègent à cheval entre deux unités plastiques un vrai défi pour le chirurgien de la main [1,4,8,11]. Le geste de reconstruction à prévoir dépend de la complexité de la blessure, de la taille et du siège de cette perte de substance. Les lambeaux locaux demeurent le premier choix car ils fournissent des qualités similaires à la peau détruite, et offrent un meilleur résultat fonctionnel vu la possibilité de rééducation précoce [1,4]. Cependant, ils ne couvrent que les pertes de substance de petite taille [2,7]. L'apparition des lambeaux inter métacarpiens dorsaux a permis d'éviter le recours systématique à des lambeaux à distance pour couvrir des pertes de substance distales et/ou de taille moyenne au niveau des doigts longs et de la main. Trois variantes anatomiques ont été décrites dans la littérature qui sont successivement : le lambeau inter-métacarpien dorsal à contrario [7,8], lambeau inter métacarpien dorsal perforateur et le lambeau

métacarpien dorsal à pédicule rétrograde étendu [9,13,14].

Le lambeau inter métacarpien dorsal perforateur offre une bonne alternative pour la reconstruction des pertes de substance cutanée de la face dorsale de la main et des doigts longs. L'artère perforante est constante contrairement à l'AMD. Ceci attribue au LIMDP une fiabilité constante et rend l'examen Doppler préopératoire non indispensable [1,4]. Dans notre pratique, on n'a pas rencontré une difficulté pour repérer cette perforante chez tous nos patients. La variabilité anatomique de l'AMD incite, par contre, à la prudence lorsqu'on décide la réalisation d'un lambeau inter-métacarpien ou d'un lambeau métacarpien dorsal à pédicule rétrograde étendu car tous les deux incluent cette artère lors de leur prélèvement. Ainsi un doppler préopératoire et même une angiographie sont fortement recommandés voire même obligatoires pour certaines équipes [4-8,13,14]. Comme le cas de notre étude, la plupart des auteurs notent une prédominance masculine pour les PDS de la main [1,4,5,7-9,14]. L'âge des individus varie entre 2 ans et 72 ans avec une moyenne de 36.5ans. Les étiologies les plus rapportées dans la littérature sont : l'origine traumatique et l'excision post brûlure [3]. La taille moyenne du LIMDP dans notre série était de 5\*2.63cm. Ces valeurs sont proches de celles retrouvées dans la littérature : 5.97\*2.36 cm dans la série de Quaba et Davison[3], 4.5\*2.3 cm dans la série de Sandeep [4] et 5.14\*2.42cm dans la série de katerinakia [1]. Il est préconisé de ne pas dépasser une largeur de 3 à 3.5cm pour pouvoir fermer directement le site donneur [1,4]. Le territoire hémodynamique de la perforante sous cutanée du LIMDP est mal identifié [1,4,8]. Comme les autres auteurs [1,3-5], on ne dépasse pas en proximal le pli d'extension du poignet, en distal les articulations métacarpo-phalangienne et latéralement les bords externes des métacarpiens adjacents. Pour augmenter les dimensions du LIMDP et couvrir des PDS plus larges, l'utilisation d'une expansion cutanée a été rapportée dans la littérature et ceci en insérant des implants dans les deux tiers proximaux de la main pour éviter d'endommager le pédicule [1,3,4]. Le point pivot du LIMDP est représenté par la perforante sous cutanée qui l'irrigue. Son arc de rotation est limité par l'anastomose avec le réseau palmaire au niveau du col métacarpien [8,15]. Afin d'augmenter cet arc de rotation, il a été réalisé, chez six de nos patients, une section du juncturae-tendinosum et/ou une ligature l'AMD juste avant l'émergence de la perforante cutanée. Ceci nous a



permis d'atteindre la face dorsale de l'inter-phalangienne distale et la face palmaire de la moitié distale de la deuxième phalange des doigts longs. Sandeep Sebastin et Aymeric YT Lin [4] ont aussi joué sur la forme du lambeau ; en utilisant un dessin en hélice incurvé, ils ont gagné un supplément de 8 à 10 mm en distal. Ainsi, dans la littérature, le territoire de recouvrement peut inclure la face dorsale de l'inter-phalangienne distale [1,4] et la face palmaire de la moitié proximale de la deuxième phalange des doigts longs [4]. Si on souhaite aller au-delà de ces limites, on peut recourir à d'autres moyens de reconstruction comme le lambeau métacarpien dorsal perforant étendu. Selon Quaba et Davison [3], la palette cutanée est levée dans le plan supra-tendineux en respectant le fascia interosseux dorsal, sans inclure l'AMD et sans section du juncturae-tendinosum. Dans ce cas, le LIMDP ne dépasse pas la moitié proximale de la phalange moyenne pour les pertes de substance dorsales des doigts longs [3,4].

Dans notre pratique, la bonne perfusion du LIMDP a été vérifiée au lâcher du garrot et a été jugée bonne chez tous nos patients. Cependant, en post opératoire précoce (les premières 48h), sur huit lambeaux réalisés pour couvrir des pertes de substance palmaires de la main et des doigts longs on a eu quatre cas de souffrance dont une a évolué vers la nécrose totale du lambeau.

Quaba et Davison [3], dans leur série de vingt et un cas, ont utilisés trois LIMDP pour couvrir des pertes de substance palmaires et qui ont tous nécrosés. Par ailleurs, Sandeep Sebastin et Aymeric YT [4], pour les vingt et un lambeaux destinés à la couverture des pertes de substance palmaires des doigts longs, un seul a présenté une nécrose totale. La nécrose partielle ou totale peut s'expliquer : 1- soit par une traction excessive sur le pédicule qui est une source d'ischémie [2] ; 2- soit par la survenue d'une congestion veineuse [3-6,8] probablement à cause d'un effet « twist » sur le pédicule et donc une occlusion des vaisseaux surtout des veines ; 3- soit en rapport avec un terrain diabétique ou artéritique ou tabagique [4,9]. Dans notre série, on explique les cas de nécrose survenue par une congestion veineuse : Dans 3 cas ce problème de retour veineux a été noté suite à une rotation du LIMDP d'un angle près de 180 degrés et dans 1 seul cas pour un angle de rotation de 90 degré. Par ailleurs, afin d'augmenter la qualité de retour veineux un bon nombre d'auteurs [1,4-6] ont préconisé de ne pas disséquer le pédicule car le tissu conjonctif entourant l'artère

contient les veines de drainage, d'éviter la tunnelisation sous cutanée qui représente une source de compression veineuse, d'appliquer des pansements non restrictifs et de surélever le membre supérieur en postopératoire. Quand la congestion veineuse prend lieu, les conduites diffèrent selon les auteurs : soit l'utilisation des sangues [1,8], soit la méthode des saignées [6], soit la réalisation de micro-anastomoses veineuses [3].

La fermeture du site donneur a été réalisé en première intention dans tous les cas de notre série et ceci grâce à la laxité de la peau dorsale de la main. D'autres équipes [3,4] ont eu parfois recours à une greffe de peau quand la suture directe n'était pas possible. Comme notre étude, aucune des séries revues n'a rapporté un retard de la cicatrisation. La cicatrice, aussi bien pour le site donneur que receveur, est généralement bien acceptée par les patients. Mais étant donné que la face dorsale de la main est la face sociale, dont le patient veille à garder le côté esthétique, certains auteurs [5,6] ont noté un mécontentement en cas de cicatrice hypertrophique ou de trouble de la pigmentation surtout si une greffe du site donneur a été pratiquée.

Devant le nombre limité de notre échantillon ainsi que le recul réduit, on n'a pas pu distinguer des modifications histologiques au niveau de la peau du lambeau ni une re-sensibilisation objective dans tous les cas. La revue de la littérature a montré que dans la série de Lu Lai-jin [6] composée de cent cinquante-trois cas de lambeau inter-métacarpien dorsal a contrario, une récupération partielle de la sensibilité peut être notée. Cependant pour d'autres auteurs [1,3,5,8] ce lambeau demeure insensible.

## CONCLUSION

Dans notre pratique, le LIMDP occupe une place de choix dans la couverture des pertes de substance de petite à moyenne taille au niveau de la main et des doigts longs. Il évite l'utilisation abusive des lambeaux locorégionaux et à distance. Sa limite de couverture peut arriver jusqu'à la face dorsale de l'inter-phalangienne distale et jusqu'à la face palmaire de la moitié distale de la deuxième phalange des doigts longs. Par ailleurs, ses indications pour la couverture des pertes de substance cutanées palmaires doit faire l'objet d'une étude prospective évaluant les modifications histologiques de la peau dorsale et la qualité de la re-sensibilisation.

## REFERENCES

- [1] Katerinaki E, Chakrabarty KH. Distally based dorsal metacarpal flaps: a review of a series of patients treated in a 6-month period. *Injury*. 2004; 35(11) :1176–1181.
- [2] Légré R. Les « petits lambeaux » en chirurgie de la main. *Chir Main*. 2004;23(3):119–130.
- [3] Quaba A, Davison P. The distally-based dorsal hand flap. *Br J Plast Surg*. 1990;43(1):28–39.
- [4] Sebastin SJ, Mendoza RT, Chong AKS, Peng YP. Application of the Dorsal Metacarpal Artery Perforator Flap for Resurfacing Soft-Tissue Defects Proximal to the Fingertip.
- [5] Gérard F, Obert L, Pem R, Tropet Y. L'utilisation du lambeau dorsal intermétarpien a contrario pour couvrir les pertes de substances traumatiques dorsales des doigts longs. *Chir Main*. 2001 Jan;20(2):138–143.
- [6] Lu Lai-jin, MD, and Gong Xu, MD. The Reverse Dorsal Metacarpal Flap Experience With 153 Cases. *Annals of Plastic Surgery*. Jun 2006; 56(6): 614-617.
- [7] Maruyama Y. The reverse dorsal metacarpal flap. *Br J Plast Surg*. 1990 Jan;43(1):24–27.
- [8] Dautel G, Merle M. Dorsal metacarpal reverse flaps. Anatomical basis and clinical application. *J Hand Surg Edinb Scotl*. 1991;16(4):400–405.
- [9] Vuppapalati G, Oberlin C, Balakrishnan G. 'Distally based dorsal hand flaps': clinical experience, cadaveric studies and an update. *Br J Plast Surg*. oct 2004;57(7):653-667.
- [10] Bakhach J. Lambeaux pédiculés du dos de la main. In: *Approche pratique de la couverture des pertes de substance cutanée de la main et des doigts* [Internet]. Paris: Springer Paris; 2007 [cited 2018 Dec 14]. p. 97–105. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-2-287-72096-3\\_13](http://link.springer.com/10.1007/978-2-287-72096-3_13)
- [11] Laulan J. Bases vasculaires des lambeaux pédiculés (main et doigts). In: *Approche pratique de la couverture des pertes de substance cutanée de la main et des doigts* [Internet]. Paris: Springer Paris; 2007 [cited 2018 Dec 14]. p. 23–30. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-2-287-72096-3\\_4](http://link.springer.com/10.1007/978-2-287-72096-3_4)
- [12] Yang D, Morris SF. Vascular basis of dorsal digital and metacarpal skin flaps. *J Hand Surg*. janv 2001;26(1):142 -146.
- [13] Karacalar A, Ozcan M. A new approach to the reverse dorsal metacarpal artery flap. *J Hand Surg*. mars 1997;22(2):307-310.
- [14] Koch H, Bruckmann L, Hubmer M, Scharnagl E. Extended reverse dorsal metacarpal artery flap: clinical experience and donor site morbidity. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. 2007;60(4):349-355.
- [15] Germann G, Biedermann N, Levin SL. Intrinsic Flaps in the Hand. *Clin Plast Surg*. 2011;38(4):729–738.

# EVALUATION ET PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR DE L'ENFANT AUX URGENCES

## EVALUATION AND MANAGEMENT OF THE CHILD'S PAIN IN EMERGENCIES

L. GARGOURI <sup>1,3,\*</sup>, M. JERBI <sup>1,3</sup>, F. SAFI <sup>1,3</sup>, M. CHAABENE <sup>1,3</sup>, A. TRIKI <sup>1,3</sup>, N. REKIK <sup>2,3</sup>,  
O. CHAKROUN <sup>2,3</sup> ET A. MAHFOUDH <sup>1,3</sup>

1 : Service de Pédiatrie, Urgence et de Réanimation pédiatriques. CHU Hédi Chaker. Sfax – Tunisie

2 : SAMU. CHU Habib Bourguiba. Sfax - Tunisie

3 : Faculté de Médecine, Université de Sfax-Tunisie

### Résumé

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

Introduction : La douleur reste sous estimée et moins bien traitée particulièrement chez l'enfant.

Patients et méthodes : Etude prospective colligeant les enfants âgés de 4 ans ou plus, qui se sont présentés aux urgences pédiatriques pour douleur non traumatique, durant une période de 9 jours du 04/12/2017 au 12/12/2017. Les parents ont été contactés par téléphone après 10 jours pour apprécier l'évolution de la douleur de l'enfant.

Résultats : Nous avons colligés 90 patients avec un sexe ratio de 1,1 et une médiane d'âge de 6,5 ans. L'échelle de visages a été utilisée dans 95% des cas pour quantifier la douleur. La douleur a été jugée intense dans 50% des cas. Le paracétamol per os a été prescrit aux urgences chez 12% des patients. Une ordonnance avec la prescription d'un traitement antalgique a été délivrée à la sortie des urgences dans 78 % des cas.

Conclusion : L'évaluation de la douleur est une étape indispensable à la prise en charge thérapeutique

**Mots clés :** Douleur ; Evaluation ; Antalgique ; Enfant

### Abstract

Introduction: Pain remains underestimated and poorly treated particularly for children.

Patients and methods: A prospective study collects children aged 4 years or older, who presented to the pediatric emergency department for non-traumatic pain, during a period of 9 days from 04/12/2017 to 12/12 / 2017. The parents were contacted after 10 days to assess the progress of their child's pain.

Results: We collected 90 patients with a sex ratio of 1.1 and a median age of 6.5 years. The face scale was used in 95% of cases. The pain was found to be intense in 50% of cases. Oral paracetamol was prescribed in emergencies in 12% of patients. The prescription of an analgesic treatment was issued at the exit of emergencies in 78% of the cases.

Conclusion: Assessment of pain is an essential step in therapeutic management

**Keywords:** Pain; Evaluation ; Analgesic; Child

### ملخص

مقدمة: يبقى الألم مقللاً من الواقع المعاش لدى المريض ولا يعالج بشكل جيد ولا سيما لدى الأطفال. المرضى والأساليب: تجمع الدراسة الاستقصائية الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 4 سنوات أو أكثر، والذين قدموا لقسم الاستعجالي للأطفال من أجل الألم غير ناجم عن رضوض، خلال فترة 9 أيام من 04/12/2017 إلى 12/12/2017. تم الاتصال بالوالدين عن طريق الهاتف بعد 10 أيام لتقييم تطور الألم لدى الطفل.

النتائج: جمعنا 90 مريضاً بنسبة جنس بلغت 1.1 و وسط عمر يبلغ 6.5 عاماً. تم استخدام مقياس الوجه في 95% من الحالات. تم تقييم الألم من النوع الحاد في 50 % من الحالات. تم وصف الباراسيتامول عن طريق الفم في حالات الاستعجالي لدى 12 % من المرضى. وقع وصف علاج مسكن عند الخروج من قسم الاستعجالي في 78 % من الحالات. الاستنتاج: يعتبر تقييم الألم خطوة أساسية في الإدارة العلاجية

**الكلمات المفتاحية:** الألم ; التقييم ; مسكن ; الطفل

## INTRODUCTION

La douleur constitue un motif fréquent de consultation aux urgences [1]. La douleur doit être reconnue, évaluée et traitée, quel que soit l'âge. Des recommandations ont été émises par différentes sociétés savantes concernant la prise en charge de la douleur aux urgences pédiatriques [2-4]. Les objectifs de ce travail sont de décrire les caractéristiques épidémiologiques, étiologiques et thérapeutiques des enfants consultant aux urgences pédiatriques pour douleur non traumatique.

## PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle incluant de façon consécutive les enfants d'âge supérieur ou égale à quatre ans consultant pour douleur non traumatique à l'unité des urgences pédiatriques du service de pédiatrie, urgences et réanimation pédiatriques du CHU Hédi Chaker à Sfax, durant une période de 9 jours allant du 4 décembre 2017 au 12 décembre 2017. Ont été exclus les patients âgés de plus de 14 ans, ceux ayant un handicap ou autre état clinique entravant un interrogatoire bien mené, ainsi que les enfants ayant une notion de traumatisme récent ou qui ont refusé de participer à cette étude.

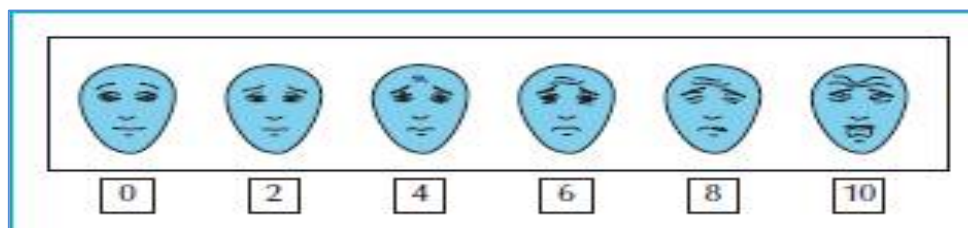
L'étude s'est déroulée en deux étapes. Les deux périodes ont été assurées par deux médecins dédiés pour la collecte des données et le suivi par téléphone de tous les patients. *La première étape de l'étude* étant à l'arrivée au box de consultation des urgences ; l'un des deux médecins a conduit l'interrogatoire concernant la douleur pour laquelle a consulté le patient. Une évaluation de l'intensité de la douleur a été assurée par l'échelle de visages (Figure 1). Cette échelle est appliquée à l'enfant à partir de l'âge de 4 ans.

Le médecin de l'étude a expliqué aux parents qu'ils seraient recontactés par téléphone après 10 jours pour prendre des nouvelles de leur enfant. Le patient est ensuite examiné et pris en charge, par les urgentistes.

Les différentes données cliniques, paracliniques, thérapeutiques du patient ainsi que le diagnostic définitif retenu aux urgences ont été consignés par le premier médecin.

*La deuxième étape de l'étude* a consisté en un appel téléphonique à J10. Cet appel avait pour but de vérifier l'évolution du patient en ce qui concerne le symptôme pour lequel il a consulté aux urgences et son observance du traitement prescrit aux urgences. Les variables étudiées ont été de type *démographiques* (âge, sexe, origine du patient), *anamnestiques* comprenant les antécédents du patient, les circonstances de consultations aux urgences (jour et heure de consultation, moyens d'arrivée aux urgences, nombre d'accompagnant par patient) ainsi que les données relatives au symptôme douleur (mode de début, ancienneté, intensité, type et localisation, moyens de prise en charge, délais de prise en charge), *cliniques, paracliniques, thérapeutiques* (moyens de gestion de la douleur aux urgences, demande d'avis spécialisé, décision spécifique de la prise en charge étiologique de la douleur) et *évolutives* (Devenir immédiat du patient et à J 10).

Les données recueillies ont été exploitées par les logiciels : SPSS (version 18) et EXCEL (version 17). L'étude statistique a comporté deux étapes. Une étude descriptive de la population avec un calcul des paramètres relatifs aux différentes variables étudiées. L'âge moyen des patients était exprimé en Moyenne  $\pm$  Déviation Standard (SD). Le délai de prise en charge était exprimé en minutes et associé avec les valeurs extrêmes. Les autres résultats étaient exprimés en pourcentage (%). Une étude analytique comparant les deux groupes de patients : « Echelle de visage intense » et « non intense ». Nous avons utilisé le test de Chi-Deux  $X^2$  pour la comparaison des fréquences, le test de Student pour la comparaison des moyennes, le test de corrélation bi variée de Pearson pour comparer les variables quantitatives. La valeur seuil de signification a été à  $p=0,05$ . La différence a été jugée significative si  $p < 0,05$ .

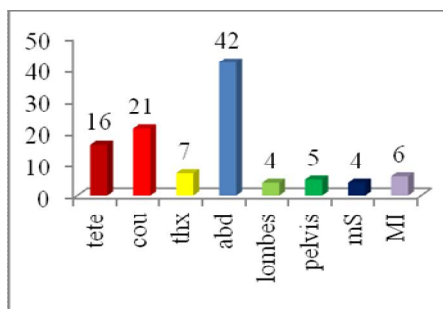


**Figure 1** : Echelle de visage : « Montre-moi le visage qui a mal autant que toi » [5].

## RESULTATS

Durant la période d'étude, il y a eu 852 passages aux urgences. Nous avons colligés 90 enfants algiques, soit une moyenne de 10,56 % des consultants aux urgences. L'âge moyen des patients était de 7,4 ans (+/-2,7) avec un sexe ratio de 1,1. La médiane des âges était de 6 ans et demi avec des extrêmes de 4 et 13 ans. Le patient était issu d'une zone rurale dans 12% des cas. La période de travail nocturne a été légèrement plus importante en termes de fréquence d'inclusion de patients (38%). Les deux autres périodes (matin et après midi) ont été équivalentes (31%). Tous les patients sont arrivés par leurs propres moyens. Deux accompagnants ont été présents aux cotés de l'enfant au cours de sa prise en charge dans la majorité des cas. Le délai d'attente a été en moyenne de 24 minutes. Ce délai a varié entre 4 min et 60 min.

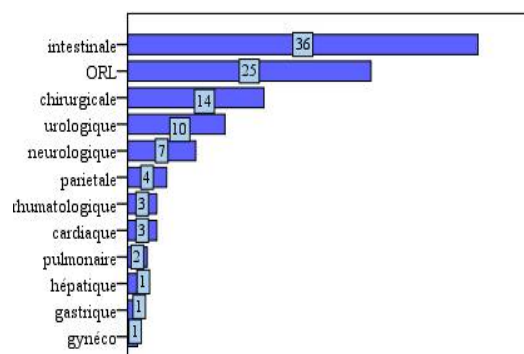
C'est l'intensité de la douleur qui a motivé le plus les parents à consulter en urgence (47,8%). L'installation de la douleur a été brutale pour 73,3% des patients et progressive chez les autres (26,7%). Il s'agissait du premier épisode douloureux chez 83,3% des patients. Dans la majorité des cas (84,4 %), aucune prise en charge de la douleur n'a été rapportée avant la consultation aux urgences. Une consultation préalable aux urgences a été réalisée pour 5,5% des patients remontant à plus qu'une semaine pour tous les cas. L'intensité de la douleur a été évaluée par l'échelle de visage et a été estimée intense dans 50% des cas modérée dans 37,8% des cas et de faible intensité dans 7,8 % des cas. L'intensité de la douleur n'a pas pu être évaluée pour 4 patients âgés de 4 à 6 ans parce qu'ils ont trouvé des difficultés dans l'assimilation de cette échelle et la distinction entre les différents visages. La douleur était essentiellement localisée au niveau abdominal (figure 2).



**Figure 2:** Répartition des patients selon la localisation de la douleur.

L'existence de deux localisations ou plus a été décrite par 12,2 % des patients liées essentiellement à l'association d'angine et de gastroentérite. Une irradiation de la douleur a été notée dans 2 cas.

Parmi les antécédents médicaux, certaines pathologies pourvoyeuses de douleur ont été rapportées y compris la constipation chronique, le rhumatisme articulaire aigu, la sinusite et la péricardite. Chaque enfant a bénéficié d'un examen physique complet et ciblé par l'interrogatoire. Les données anamnestiques et cliniques ont orienté vers au moins une étiologie probable présentée par les étiologies digestives dans la plupart des cas (40%) suivi par les causes ORL (27,7%) et les urgences chirurgicales (15,5%). Les causes urologiques ont été suspectées dans 11% cas (Figure 3).



**Figure 3:** Répartition des effectifs des patients selon la première étiologie suspectée par le médecin des urgences.

Une exploration para-clinique a été jugée nécessaire chez 38% des patients.

Un avis spécialisé a été demandé chez 32% patients. Le spécialiste a éliminé toute urgence chez 23,33% patients. Pour la majorité des patients (72%), le diagnostic retenu a été en rapport avec une pathologie qui aurait pu être suivie et prise en charge par le médecin de famille ou une structure sanitaire de base (angine, bronchite, otite, gastroentérite..). Une urgence médicale (crise d'asthme sévère, RAA, crise de migraine) a été retenue chez 6 patients. Une urgence chirurgicale (appendicite) a été retenue dans un cas unique. Une infection urinaire a été diagnostiquée chez 8 patients et une pathologie chirurgicale différée (hydrocèle, hernie inguinale) dans 2 cas. Un seul patient a été perdu de vue. Un suivi à titre externe a été organisé pour 5 patients pour complément d'exploration étiologique. L'hospitalisation a été décidée pour 7 patients : 6 au service de pédiatrie ,



un seul cas a été admis au service de chirurgie pédiatrique.

Le paracétamol per os a été prescrit aux urgences chez 12% des patients pour ses effets antipyrétiques essentiellement et antalgique secondairement. Une ordonnance pour traitement en ambulatoire a été prescrite chez 78% des patients. La molécule antalgique prescrite en première intention a été le paracétamol per os (45,56%). Il a été associé à un AINS chez 4 enfants. Les co-antalgiques essentiellement prescrits ont été les antispasmodiques dans 43,3% des cas. Les antiémétiques et les corticoïdes ont été prescrits dans respectivement 24,44% et 2,22%.

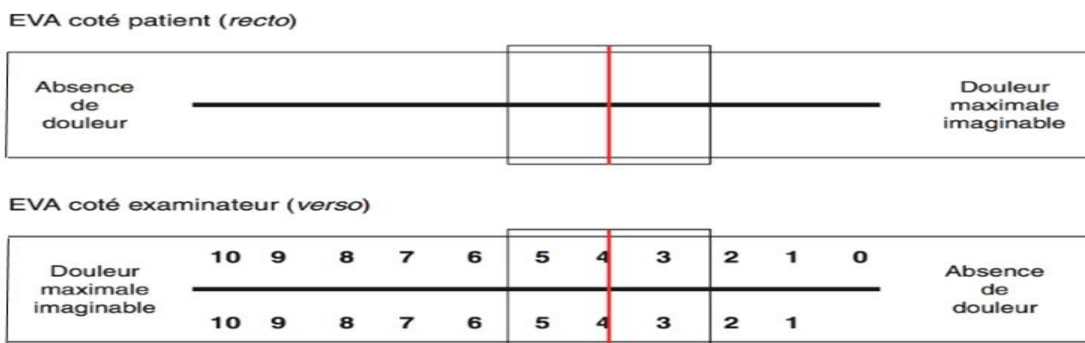
Le contact téléphonique à J10 du passage aux urgences a été réalisé dans 60% des cas. La douleur a totalement disparue dans 83% des cas après la sortie des urgences. L'intensité de la douleur a pu être évaluée pour la majorité des enfants par l'échelle de visage (n=86, 95%). Ainsi, on a pu réaliser une étude comparative de l'intensité de la douleur en fonction des différents paramètres prédictifs possibles. La perception de l'intensité de la douleur n'a aucune corrélation avec l'âge. Le coefficient de corrélation de Pearson entre l'âge et l'échelle de visage est de 0,197 (p=0,063). La douleur a été sentie plus intense par les filles que par les garçons (intense par 53,7 % des filles versus 46,9% chez les garçons ; p=0,001). Le délai d'attente avant le premier contact médical a été comparable dans les deux groupes (p=0,781). En effet, la présence de nombreux accompagnants (2 ou plus) n'a pas été corrélée à la présence de douleur intense (p=0,317). De même, la corrélation entre le mode d'installation de la douleur et la présence d'une douleur intense n'est pas significative (p=0,186). Le siège de la douleur au niveau des membres inférieurs a été la seule localisation associée à une perception plus intense de la douleur (p= 0,022). Par ailleurs, l'intensité de la douleur a été corrélée à l'augmentation du taux

d'hospitalisation (p= 0, 014) et à la prescription d'antalgiques à la sortie (p=0,049).

**DISCUSSION**

Le dépistage et l'évaluation de la douleur doivent être réalisés de façon systématique afin de mettre en place une prise en charge globale et d'éviter la survenue d'une chronicisation [5]. L'intérêt scientifique de notre travail s'est révélé par plusieurs études montrant l'insuffisance de pratiques professionnelles pour l'évaluation et la prise en charge de la douleur de l'enfant puisque l'évaluation de la douleur n'a été pratiquée que dans 6 à 15,2% [6,7]. Plusieurs raisons ont été évoquées : la difficulté liée à l'âge de l'enfant, surtout ceux qui ne parlent pas encore ; l'implication certaine de l'anxiété dans l'expression de la douleur ; l'inexpérience dans l'utilisation des différentes échelles d'évaluation ; la charge de travail importante et le manque de temps du personnel soignant [8,9] , la méconnaissance du traitement, la peur des effets secondaires des médicaments et la crainte que l'analgésie masque les signes d'examen physique [10, 11].

L'amélioration de la prise en charge de la douleur de l'enfant passe par la diffusion d'outils d'évaluation fiables et reproductibles [5,12,13]. L'autoévaluation de la douleur est considérée comme le « gold standard » et est l'approche la plus validée [5]. Le choix d'une échelle d'auto évaluation est orienté par l'âge et le développement de l'enfant. L'échelle des visages semble être la meilleure échelle pour l'évaluation chez l'enfant scolaire de 4 à 12 ans [14]. Néanmoins, les enfants de 4 à 5 ans distinguent deux niveaux de réponse alors que les enfants de 6 à 7 ans en distinguent trois sur six [15, 16]. L'échelle visuelle analogique (EVA) apparaît comme la meilleure échelle pour l'évaluation de la douleur aiguë et chronique chez les enfants plus âgés à partir de 8 ans et les adolescents (Figure 4) [14, 17, 18].



**Figure 4 :** L'échelle visuelle analogique (EVA)

Une réévaluation de la douleur doit être obligatoirement réalisée afin d'adapter le traitement antalgique. Elle s'effectue avec le même outil initial [19, 20].

Le délai d'attente dans les services d'urgence avant d'être examiné par un médecin est souvent long [21]. Dans notre étude, il a été en moyenne à 24 minutes. De nombreuses études montrent que l'administration d'antalgiques avant un examen clinique n'interfère pas sur le diagnostic final. Ainsi, la réticence des médecins à prescrire des antalgiques et surtout de la morphine, devant une douleur abdominale, en attendant l'avis chirurgical, n'est pas justifiée [22, 23]. La douleur doit être évaluée dès l'accueil et soulagée sans délai. La douleur doit être le cinquième signe vital recherché systématiquement par le médecin, au même titre que la pression artérielle, le pouls, la fréquence respiratoire et la température [5]. Les douleurs symptomatiques doivent conduire à un diagnostic étiologique, un traitement spécifique, mais aussi un traitement antalgique. Par contre, les douleurs non spécifiques d'origine plus complexe plutôt d'ordre psychosomatique réclament une approche multidisciplinaire [24]. Dans notre étude, une névrose de conversion a été retenue chez deux patients.

Ces deux antalgiques de niveau 1, ont été fréquemment délivrées dans la littérature [18,19] et également recommandées par l'OMS pour le traitement des douleurs d'intensité légère à modérée et /ou affections fébriles [25]. L'*ibuprofène* est l'AINS de référence en pédiatrie. L'association AINS-paracétamol est préconisée dans le traitement des douleurs de moyenne à forte intensité lors d'une stratégie de prise en charge analgésique multimodale [25]. Les antalgiques centraux, opioïdes faibles, de niveau 2 représentés par la *codéine* et le *tramadol* sont indiqués pour les douleurs modérées à intenses [25]. Les antalgiques centraux de niveau 3, sont indiqués dans les douleurs intenses à très intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible [12]. Elles regroupent les opioïdes forts y compris la morphine [12]. C'est un antalgique puissant dont l'utilisation fait encore peur aux personnels soignants et aux parents [19]. En plus des antalgiques, on retrouve les co-antalgiques qui sont administrés pour potentialiser l'action des antalgiques ou pour agir sur des symptômes associés [26] : antispasmodiques, myorelaxants, anxiolytiques, corticoïdes, etc. Les antispasmodiques ont été les co-antalgiques majoritairement prescrits dans

l'ordonnance de sortie de nos patients suivis par les antiémétiques et les corticoïdes.

## CONCLUSION

La douleur aigüe de l'enfant reste encore mal évaluée et insuffisamment traitée. Sa prise en charge peut certainement être améliorée par la formation et la sensibilisation des professionnels de santé et une organisation spécifique des services d'urgences. L'instauration de protocole d'analgésie et idéalement dans le cadre de la pathologie

## REFERENCES

- [1] Cordel WH, Keene KK, Giles BK, Jones JB, Jones JH, Brizendine EJ. The high prevalence of pain in emergency medical case. *Am J Emerg Med* 2002;20(3):165-169.
- [2] American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric Emergency Medicine, American College of Emergency Physicians, Pediatric Committee, Emergency Nurses Association Pediatric Committee. Joint policy statement-guidelines for care of children in the emergency department. *Pediatrics* 2009; 124 (4):1233-1243.
- [3] Schechter NL. The under treatment of pain in children: an over-view. *Pediatr Clin N Am* 1989; 36(4):781-794.
- [4] Wilson JE, Pendelton J. Oligoanalgesia in the emergency department. *Am J Emerg Med* 1989;7(6):620-623.
- [5] ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé). Recommandations pour la pratique clinique. Evaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aigüe en ambulatoire chez l'enfant d'un mois à 15 ans. *Arch Pediatr* 2001; 8:420-432.
- [6] Perquin CW, Hazebroek-Kampscheur AA, Hunfeld JA, et al. Pain in children and adolescents : a common experience. *Pain* 2000 ; 87 : 51-58.
- [7] Randrianambinina T P, Rakotomavo F A, Randriamizao H M R , Razfindraibe F A P , Rakotoarison R C, Rajaonera A T. Prise en charge de la douleur aigüe chez l'enfant aux urgences. *Revue d'anesthésie-réanimation, médecine d'urgence et toxicologie.* 2016 ;8: 22-27.
- [8] Kircher J, Drendel AL, Newton AS et al. Pediatric musculoskeletal pain in the emergency department : a medical record review of practice variation *CJEM* 2013 ; 15: 1-9.
- [9] Drendel AL, Brousseau DC, Gorelick MH. Pain assessment for pediatric patients in the emergency department. *Pediatrics* 2006;117 (5):1511-1519. 24.
- [10] Jones, M, et K Young. 2004. « Effect of a pain identification intervention on improving pain assessment and management in the pediatric emergency department ». *Annals of Emergency Medicine* 44 : S59-S59.
- [11] Kircher J, Drendel AL, Newton AS, Plint AC, Vandermeer B, Dulai S, Ali S. Acute pediatric musculoskeletal pain management in north america: a practice variation survey. *Clin Pediatr* 2014;53(14):1326-1335.
- [12] Kellogg KM, Fairbanks RJ, O'Connor AB, Davis CO, Shah MN. Association of pain score documentation and analgesic use in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2012; 28(12):1287-1292.
- [13] American College of Emergency Physicians. Clinical policy for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1998 ; 31 : 663-677.

## EVALUATION ET PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR DE L'ENFANT AUX URGENCES

- [14] Stinson JN, Kavangh T, Yamada J, Gil N, Stvens B. Systematic review of the psychometric properties, interpretability of self-report pain intensity measures for use in clinical trials in children and adolescents. *Pain*. 2006, 125 (1-2):143-157.
- [15] Stanford EA, Chambers CT, Craig KD. The role of development factors in predicting young children's use of self-report scale for pain. *Pain* 2006 ; 120 : 16-23.
- [16] Decruynaere C, Thonnard JL, Plaghki L. How many response levels do children distinguish on faces scales for pain assessment ? *Eur J Pain* 2009 ; 13 : 641-648.
- [17] Ferrante P, Cuttini M, Zangardi T et al. Pain management policies and practices in pediatric emergency care : a nationwide survey of Italian hospitals. *BMC Pediatr* 2013;13: 139.
- [18] Karling M, Renstrom M, Ljungman G. Acute and postoperative pain in children: a Swedish nationwide survey. *Acta Pediatr* 2002; 91(6):660-666.
- [19] Beltramini A, Bouferrache K, Pateron D. Prise en charge de la douleur de l'enfant aux urgences. *mt* 2007 ; 13 (1).
- [20] Vincent B, Wood C. L'évaluation de la douleur de l'enfant. *mt pédiatrie*, 2009 ; vol. 12 :259-269.
- [21] Fry M, Holdgate A. Nurse-initiated intravenous morphine in the emergency department: efficacy, rate of adverse events and impact on time to analgesia. *Emerg Med* 2002; 14 : 249-254.
- [22] Wolfe JM, Smithline HA, Phipen S, Montano G, Garb JL, Fiallo V. Does morphine change the physical examination in patients with acute appendicitis? *Am J Emerg Med* 2004 ; 22 : 280-285.
- [23] Green R, Bulloch, Kabani A, Hancock BJ, Tenenbein M. Early analgesia for children with acute abdominal pain. *Pediatrics* 2005 ; 116 : 978-983.
- [24] Ferrari A, Cunin-Roy C, Wood C. Rachialgies de l'enfant et de l'adolescent. *Le Courrier de l'Algologie* 2005 ; 4 : 128-134.
- [25] Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant-Recommandations de bonne pratique-Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. Disponible sur lien internet : <http://www.pediadol.org/Afssaps-prise-en-charge.html>. Consulté le 16/4/2018.
- [26] Auquier A, Arthuis M. Rapport de l'académie nationale de médecine« les avancées dans le domaine des douleurs et de leurs traitements chez l'adulte et l'enfant ». 2001. Disponible sur internet à l'URL: <https://www.cnrd.fr/Rapport-de-l-Academie-Nationale-de.html>. Consulté le 17.02.2019



# INTUBATION SOUS MENTALE EN CHIRURGIE MAXILLOFACIALE TRAUMATIQUE

## SUB MENTAL INTUBATION IN TRAUMATIC MAXILLOFACIAL SURGERY

I. ZOUCHE<sup>1,3,\*</sup>, S. ELLEUCH<sup>1,3</sup>, A. KALLEL<sup>2,3</sup>, S. BRIKI<sup>2,3</sup>, F. GRATI<sup>1,3</sup> ET Z. TRIKI<sup>1,3</sup>

1 : Service d'anesthésie Hôpital Habib Bourguiba Sfax TUNISIE

2 : Service de chirurgie maxillo-faciale

3 : Faculté de Médecine, Université de Sfax-Tunisie

\*e-mail de l'auteur correspondant : imen.zouche2016@gmail.com

### Résumé

Lors des traumatismes maxillo-faciaux associés à des fractures de la base du crâne, l'intubation nasotrachéale est contre indiquée. La réparation chirurgicale peut nécessiter un blocage intermaxillaire contre indiquant l'intubation orotrachéale. L'intubation sous mentale est une alternative intéressante à la trachéotomie.

Ce type d'intubation a été utilisé au bloc de chirurgie maxillo-faciale chez 17 patients victimes de fracture mandibulaire nécessitant un blocage associée à une fracture de la base du crâne contre indiquant l'intubation nasotrachéale.

La plupart des lésions étaient des fractures Lefort II. Le temps moyen de réalisation était de 10 minutes (extrêmes : 7-15 minutes). La durée moyenne de l'intubation a été de 25 heures (extrêmes :6-48heures). Il n'y a eu aucune complication peropératoire. En postopératoire, la seule complication que nous ayons eue, a été l'infection au site de l'incision chez un seul patient.

**Mots clés :** Intubation sous mentale; Fracture de la base du crane ; Fracture maxillaire.

### Abstract

Nasotracheal intubation is contraindicated for maxillofacial injuries associated with fractures of the skull base. Surgical repair may require intermaxillary blocking which contraindicate orotracheal intubation. Sub mental intubation is an interesting alternative to tracheotomy. This type of intubation was used at the maxillofacial surgery block in 17 patients with mandibular fracture requiring blockage associated with fracture of the skull base.

Most lesions were Lefort II fractures. The average time of realization is of 10 minutes (extremes: 7-15 minutes). The average duration of intubation was 25 hours (range: 6-48 hours). There were no intraoperative complications. In Postoperative, the only complication we had was infection at the incision site in only one patient.

**Key words:** Maxillary fracture; Basilar skull fracture; Submental intubation.

### ملخص

في حالة الإصابة بكسور الوجه والفكين إضافة الى كسور قاعدة الجمجمة لا يجوز التنبيب من الانف. إضافة ان التنبيب عن طريق الفم يمثل حاجزا امام عملية الإصلاح الجراحي التي تتطلب تثبيت الفكين في وضعية الاغلاق. في تلك الحالة يعتبر التنبيب تحت الذقن بديلا مثيرا للاهتمام.

استعملنا هذا النوع من التنبيب لدى 17 مصاب بكسور في الفك مع كسور قاعدة الجمجمة تتطلب تثبيت الفكين في وضعية الاغلاق. اغلب الكسور كانت من نوع لوفار II.

معدل وقت انجاز عملية هذا التنبيب كان 10 دق (بين 7 دق و 15 دق), معدل بقاء المرضى بهذا النوع من التنبيب 25 س (بين 6س و 48 س), لم نسجل اي مضاعفات طويلة مدة العملية, ولاحظنا حالة تعفن في الجرح تحت الذقن لدى مريض واحد.

**الكلمات المفاتيح:** انبنة تحت الذقن ; كسور الفك ; كسور قاعدة الجمجمة.

## INTRODUCTION

La gestion des voies aériennes supérieures (VAS) et la nécessité d'un champ opératoire libre en traumatologie maxillofaciale constituent un challenge quotidien pour le médecin anesthésiste et le chirurgien maxillofacial [1].

Différentes méthodes d'accès aux voies aériennes sont décrites dans la littérature [2]. Aucun consensus n'existe à ce jour quant à la meilleure façon de gestion des voies aériennes lorsque l'intubation orotrachéale (IOT) ou nasotrachéale (INT) sont contre-indiquées [3]. L'intubation orotrachéale ne permet pas le blocage maxillo-mandibulaire pour rétablir l'articulé dentaire et permettre la consolidation de la fracture mandibulaire. L'intubation nasotrachéale est contre-indiquée lorsque les fractures faciales touchent la pyramide nasale ou irradient vers la base du crâne. Dans ces cas, une trachéotomie est habituellement réalisée. Cette procédure comporte un risque important de complications iatrogènes [4].

L'intubation sous-mentonnière (ISM), peu utilisée en chirurgie maxillofaciale, représente à l'heure actuelle une alternative à la trachéotomie [2, 5].

Nous décrivons notre expérience concernant cette technique dans le but d'évaluer son apport en traumatologie maxillofaciale.

## METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective colligeant les dossiers de patients opérés pour fracas facial au bloc de chirurgie maxillofaciale entre avril 2015 et juin 2017. Etaient éligibles les patients ayant eu un fracas facial et pour lesquels l'IOT et INT étaient contre-indiquées ou gênaient l'acte chirurgical. Les patients ayant eu une trachéotomie primaire ou une intubation prolongée étaient exclus.

Dix sept patients étaient retenus. Tous étaient de sexe masculin et l'âge moyen était de 31 ans (18 à 44 ans).

La plupart des traumatismes maxillo-faciaux étaient une combinaison de fractures touchant l'arcade dentaire (Lefort I, fractures mandibulaires ou fractures alvéolaires) et d'une autre fracture luxation soit de la base du crâne (Lefort de type II ou III fractures) soit une fracture centro-faciale (disjonction orbito-naso-ethmoïdo-frontales).



**Figure 1:** Technique opératoire: réalisation de l'intubation sous mentale

Pour réaliser une ISM, d'abord nous avons intubé le patient par voie orotrachéale sur sonde armée. Par la suite, une incision cutanée de 2 cm a été réalisée dans la région médiane de la zone sous-mentonnière, à 1 cm du rebord mandibulaire. Une dissection platysmale et un repérage du bord médial du ventre antérieur du muscle digastrique ont été effectués. Deux pinces de Kocher ont été introduites médialement par rapport aux ventres antérieurs du digastrique, afin d'éviter une lésion de l'artère sous-mentonnière, le canal de Wharton et les nerfs linguaux. Au cours de la dissection, il a été important que la largeur du tunnel soit suffisante pour laisser passer le tube sans aucune interférence : les plans internes devaient disséqués de manière à assurer la même taille de l'incision de la peau. La sortie dans le plancher buccal a été faite en évitant l'orifice et le conduit submandibulaires. Ensuite, nous avons interrompu la ventilation et nous avons dissocié le raccord du tube pour introduire l'extrémité proximal et le témoin du ballonnet dégonflé à travers le tunnel à l'aide des pinces Kelly. La sonde a été ensuite fixée par laçage. Il était important de s'assurer que le tube n'a pas été déplacé pendant son passage à travers le tunnel. Ceci a pu être vérifié à l'aide de l'auscultation et la capnographie. Après la chirurgie, nous avons retiré la sonde à travers la peau quand les critères d'extubation ont été réunis et nous avons suturé l'incision.

**RESULTATS**

Le traitement chirurgical a permis, pour tous les patients, non seulement la réduction et l'ostéosynthèse des fractures mais aussi le blocage articulaire et ceci en utilisant une ISM.

Le type de lésions faciales est détaillé dans le tableau I.

Le temps moyen de réalisation de l'ISM a été de 10 minutes (extrêmes:7-15 minutes), avec une durée moyenne de déconnexion du respirateur de deux minutes. Aucun épisode de désaturation ni d'extubation accidentelle n'a été noté. La durée moyenne de l'intubation a été de 25 heures (extrêmes: 6-48 heures).

Six patients ont été extubés au bloc opératoire et le recours à l'intubation post opératoire a été effectué chez onze patients.

Nous n'avons pas de déficit sensitif ni moteur. Le conduit salivaire a été respecté chez tous les patients. Nous n'avons pas noté de saignement. La seule complication que nous avons eu, a été l'infection du site de l'incision chez un seul patient. Après deux mois, la cicatrice a été presque invisible et bien acceptée par les patients.

**Tableau I : Types de lésions faciales**

N°	Lefort I	Lefort II	Lefort III	DONEF*	Mandibule	Rhinorrhée LCR	Durée procédure	Durée intubation
1			+	+	+		11min	10h
2				+	+		9min	30h
3		+		+		+	8min	10h
4	+	+		+			13min	30h
5		+			+	+	10min	8h
6		+			+		10min	8h
7		+			+		8min	6h
8			+	+		+	9min	30h
9		+		+		+	8min	30h
10	+		+	+		+	12min	15h
11				+	+		7min	10h
12			+	+	+	+	8min	48h
13				+			10min	24h
14		+		+		+	10min	30h
15		+		+	+		15min	40h
16		+	+	+			10 min	48h
17		+		+	+	+	12min	48h
Total	2	10	5	14	9	8	10min	25h

## DISCUSSION

La gestion des voies aériennes pour les patients qui souffrent de fractures panfaciales, nécessitant à la fois le contrôle des VAS et celui de l'articulé dentaire, est une réelle difficulté. L'intubation nasotrachéale est contre indiquée en cas de traumatismes maxillo-faciales en raison des complications potentielles telles que le passage de la sonde en intracrânien, la méningite, la sinusite et la septicémie [6,7].

L'intubation orotrachéale permet la réduction et l'ostéosynthèse des fractures mais non le blocage articulaire [8]. L'ISM associe les avantages de l'intubation nasotrachéale et ceux de l'intubation orotrachéale en permettant le blocage maxillo-mandibulaire et l'accès à la pyramide nasale [9,10]. Elle permet également d'éviter les risques inhérents à la trachéotomie tels que la sténose trachéale, le pneumothorax, la fistule oeso-trachéale et les lésions des vaisseaux du cou ou de la glande thyroïde [3,11]. La trachéotomie nécessite en post opératoire un nursing spécialisé qui n'est pas disponible dans les hôpitaux des pays sous développés et en cours de développement.

L'ISM a été décrite pour la première fois en 1986 par Hernandez Altemir [12]

comme étant une alternative à la trachéotomie en traumatologie maxillofaciale. D'autres indications, telles que les pathologies nasales ou la chirurgie orthognathique ont été signalées [4, 6,10].

Les contre-indications de cette technique sont l'infection aigue sous-mentonnière, les troubles de la crase sanguine, une anatomie laryngotrachéale modifiée, ou encore la nécessité d'opérations répétées ou d'une intubation prolongée où la trachéotomie trouve sa place (blessures par armes à feu, lésions neurochirurgicales, les traumatismes thoraciques) [2, 6,13,14].

Les complications potentiellement inhérentes à l'ISM sont rares voire exceptionnelles [2,9]: cicatrice hypertrophique, extubation accidentelle, désaturation, hémorragie, hématome, l'infection submentale et la fistule salivaire [2,6,13,15].

La technique originelle a été modifiée afin de la rendre plus sûre au niveau vasculaire et respiratoire [16].

Certains auteurs préfèrent réaliser un abord médian comme a été décrit par MacInnis [17] et ceci pour deux raisons: d'une part, dans cette région médiane, seulement quelques structures nobles sont présentes et donc, il y a moins de risque de lésions vasculaires ou nerveuses. D'autre part l'incision

médiane a une meilleure cicatrisation et donc un retentissement cicatriciel moindre.

En se référant aux expériences des auteurs et à la littérature actuelle,

l'ISM paraît comme une technique sûre, de réalisation simple, peu exigeante et à faible morbidité.

Elle doit être privilégiée chaque fois que l'indication se présente. L'ISM semble être une technique fiable, simple et d'apprentissage rapide. Toutefois, elle nécessite la coopération entre médecin anesthésiste et chirurgien maxillo-facial entraîné.

Elle permet également d'éviter une trachéotomie aux patients.

Enfin, ISM présente une faible incidence de complications per et postopératoires.

## REFERENCES

- [1] Perbet P, Wallet F, Le Manach F, Chainé A, Langeron O. Intubation orotrachéale, puis abord transitoire sous-mental des voies aériennes pour chirurgie maxillofaciale traumatologique en urgence. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:604–605.
- [2] Meyer C, Valfrey J, Kjartansdottir T, Wilk A, Barrière P. Indication for and technical refinements of submental intubation in oral and maxillofacial surgery. *J Craniomaxillofac Surg*. 2003 Dec;31(6):383-388
- [3] Caron G, Paquin R, Lessard MR, Trépanier CA, Landry PE. Submental endotracheal intubation: an alternative to tracheotomy in patients with midfacial and panfacial fractures. *J Trauma*. 2000 Feb;48(2):235-240.
- [4] Amin M, Dill-Russell P, Manisali M, Lee R, Sinton I. Facial fractures and submental tracheal intubation. *Anaesthesia*. 2002 Dec;57(12):1195-1199.
- [5] Taicher S, Givol N, Peleg M, Ardekian L. Changing indications for tracheostomy in maxillofacial trauma. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996 Mar;54(3):292-295.
- [6] Chandu A, Smith AC, Gebert R. Submental intubation: an alternative to short term tracheostomy. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:193–195.
- [7] Johnson TR. Submental versus tracheostomy. *Br J Anaesth* 2002;89:344–345.
- [8] Paetkau DJ, Stranc MF, Ong BY. Submental orotracheal intubation for maxillofacial surgery. *Anesthesiology* 2000; 92:912.
- [9] Anuradha Navaneetham, S. Vinod Thangaswamy, Naveen Rao. Submental intubation: our experience. *J Maxillofac Oral Surg*. 2010 March; 9(1): 64–67
- [10] Caubi AF1, Vasconcelos BC, Vasconcelos RJ, de Moraes HH, Rocha NS. Submental intubation in oral maxillofacial surgery: review of the literature and analysis of 13 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Mar 1;13(3)
- [11] Gadre KS1, Wanknis PP. Transmylohyoid/Submental intubation: review, analysis, and refinements. *J Craniofac Surg*. 2010 Mar;21(2):516-519
- [12] Hernandez Altemir F. The submental route for endotracheal intubation. A new technique. *J Maxillofac Surg* 1986;14:64–65.
- [13] Sharma RK, Tuli VF P., Cyriac C, Parashar A, Makkar S. Submental tracheal intubation in oromaxillofacial surgery. *Indian J Plast Surg* 2008;41:15–19.

[14] Arya VK, Kumar A, Makkar SS, Sharma RK. Retrograde submental intubation by pharyngeal loop technique in a patient with faciomaxillary trauma and restricted mouth opening. *Anesth Analg* 2005;100:534–537.

[15] O'Connell JE1, Kearns GJ. Submental intubation: a retrospective review of 45 cases. *Ir J Med Sci*. 2013 Sep;182(3):309-313

[16] Mahmood S, Lello GE. Oral endotracheal intubation: median submental (retrogenial) approach. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60:473–474.

[17] MacInnis E, Baig M. A modified submental approach for oral endotracheal intubation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999;28:344–346.

# UNICENTRIC CASTLEMAN DISEASE: AN UNUSUAL LOCALIZATION IN THE BREAST

## MALADIE DE CASTELMAN MONO-CENTRIQUE : LOCALISATION INHABITUELLE DANS LE SEIN

H. GASSARA <sup>1,3,\*</sup>, M. MEDHAFFAR <sup>2,3</sup>, F. ZOUARI <sup>1,3</sup>, I. FRIKHA <sup>2,3</sup>, F. KHANFIR <sup>1,3</sup>,  
K. TRIGUI <sup>1,3</sup> ET K. CHAABANE <sup>1,3</sup>

1 : Service de Gynécologie Obstétrique, 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

### Abstract

Castelman disease (CD) is a rare benign lymphoproliferative disorder. Lymph node involvement is common, particularly in the mediastinum. Extranodal localizations are rare. We report the case of an unusual localization in the breast of CD hyalinized vascular type occurring in a 19 years old healthy female. We discuss also clinical findings and treatment options for this disease.

**Key words:** Castelman ; Breast ; Women.

### Résumé

La maladie de Castelman, est une affection rare, caractérisée par un désordre lympho-prolifératif bénin. La localisation ganglionnaire est classique, particulièrement au niveau du médiastin. Les localisations extra-ganglionnaires sont rares. Nous rapportons le cas d'une localisation inhabituelle au niveau du sein d'une maladie de Castelman type hyalino-vasculaire chez une femme de 19 ans sans histoire pathologique connue. Nous discutons aussi les aspects cliniques et les options thérapeutiques de cette maladie.

**Mots clés :** Castelman ; Sein ; Femme.

### ملخص

يعتبر داء كاستيلمان هو حالة نادرة تتميز باضطراب تكاثري ليمفاوي حميد. موضع العقدة هو كلاسيكي، ولا سيما في المنصف الصدري. أما التموقع خارج العقدة هو نادر. قمنا بالتبليغ عن حالة مرض بموقع الثدي غير المعتاد لمرض كاستيلمان من النوع الزجاجي و الوعائي الدموي لدى امرأة تبلغ من العمر 19 عامًا بدون سوابق مرضية معروفة. نناقش أيضا الجوانب السريرية والخيارات العلاجية لهذا المرض.

**الكلمات المفاتيح :** كاستيلمان ; الثدي ; المرأة.

**INTRODUCTION**

Castleman disease (CD), or angiofollicular lymphoid hyperplasia, is a rare lymphoproliferative disorder that was first described in 1956 [1].

It may occur anywhere along the lymphatic chain, but it is frequently found in the mediastinum and then in intra-abdominal [2]. The breast is rarely affected, and only few cases have been reported [3, 4].

CD is categorized into two clinical entities with adverse pathological outcomes: unicentric (localized) and multi-centric (systemic) forms. Pathologically, it is classified as hyaline vascular, plasmacytic, or mixed cellularity types. The hyaline vascular type is found in most unicentric cases with a favorable prognosis. The systemic form is mainly a plasma cell (PC) type with poor prognosis [3]. We present the fifth published case of localized breast CD in our knowledge.

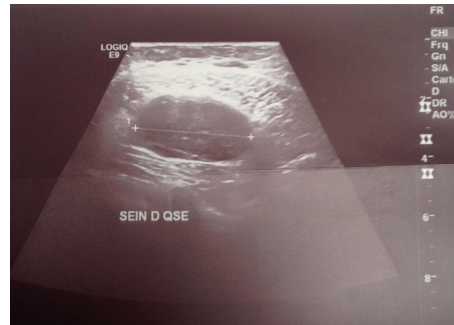
**CASE REPORT**

A 19-year-old female patient presented with a 6-month history of a right-breast nodule discovered by self-examination. Physical examination revealed the presence of a mobile mass situated in the superolateral quadrant measuring approximately about 40 mm diameter. The patient had no other systemic symptoms or abnormal clinical findings.

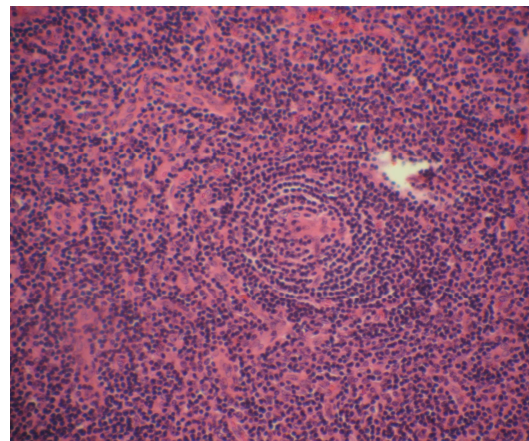
Breast-Ultrasound revealed well-defined rounded, solid nodule in the superolateral quadrant of the right breast, hypo echoic with a hyper echoic span. Sonographic findings were compatible with fibroadenoma (Fig 1).

The resection of the breast nodule and its histological study showed an angio-follicular hyperplasia, also known as giant lymphoid hyperplasia or CD of the hyalinized vascular form (CD/HVF) (Fig 2).

Laboratory analyses were normal. Thoracic and abdominal CT showed absence of another lymphadenopathy. Along 6 months follow-up, the patient was well and free of local or distant lymphadenopathy.



**Fig 1:** Rounded hypoechoic solid nodule with hyperechoic span.



**Fig 2:** Angiofollicular hyperplasia

**DISCUSSION**

Castleman disease (CD), or angio-follicular lymphoid hyperplasia, is a rare lymphoproliferative disorder that was first described in 1956 [1]. It occurs equally for women and men, and it was divided into two subgroups: the unicentric form is more common and the multicentric form is less common. Unicentric and multicentric CD differ in their clinical presentation and their distribution of involved lymph nodes [5]. The etiology and pathogenesis are still not completely elucidated. But the immunologic mechanism hypothesis including over-production of IL-6 and human herpes virus type 8 infection (HHV8), is commonly supported by most authors. The main point in CD pathogenesis is that reactive follicular hyperplasia is a response to an unknown antigenic stimulus [6, 7].

CD was divided into two subgroups based on its histology, the hyalinized vascular type and the plasma cell type [8]. The first subtype is characterized by numerous small- to medium-sized



germinal follicles in the lymph nodes; the hyalinized vessels with the germinal follicles and a concentrically arranged mantle zone producing a characteristic 'onion-peel' appearance is usually found in unicentric CD. The histological appearances of the plasma cell type, typical of multicentric CD, are of an intense plasmacytosis in the inter-follicular areas of the nodes, again with a prominent increase in capillaries and post-capillary venules, which may be hyalinized. Plasma cells are identified by their clock-face nucleus and pale perinuclear cytoplasmic crescent. Mixed forms of CD exist with both hyaline-vascular and plasma cell elements present [8].

Clinically, unicentric CD tends to be present in the form of an enlarged, benign, painless lymph node that generally remains asymptomatic unless it begins to compress adjacent structures or is discovered fortuitously at the time of a routine physical examination [2].

Extra nodal CD, especially when localized in the breast, is extremely rare [3, 7]. Breast localization is clinically related to intra-mammary lymph node (ILN) disease or interpectoral lymph node with axillary involved lymph nodes [3, 9]. Breast CD differential diagnoses include inflammation, reaction to dermatitis, tuberculosis, lymphoproliferative disease, and breast cancer; that means that immunohistochemistry may be required to confirm the diagnosis. Chang et al. published a case report of a ductal-carcinoma in situ with micro-invasion associated with a synchronous axillary CD [10].

The pre-operative diagnosis of CD is still very difficult. The diagnosis of CD is established by biopsy with histological study, and treatment is often based on published case reports only. The best therapeutic approach remains controversial, and many treatment regimens have been proposed, including surgery [11].

For Unicentric CD complete surgical removal remains the best option for better prognosis and a long-term follow-up to detect disease progression and complications. Multi-centric CD has a poor prognosis, and many treatments have been discussed such as cortico-therapy, polychemotherapy and immuno-therapy [11].

## CONCLUSION

CD is a rare and poorly understood disease that created both diagnosis and therapeutic dilemmas for physicians and researchers. Breast unicentric CD is present in the form of asymptomatic nodule.

Only histological exam can improve diagnosis. Surgical treatment is usually curative for the breast and seems to be the most important prognosis factor.

## REFERENCES

- [1] Castleman B, Iverson L, Menendez VP: Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*. 1956 ; 9: 822-830.
- [2] Greco LG, Tedeschi M, Stasolla S, et al. Abdominal nodal localization of Castleman's disease: report of a case. *Int J Surg*. 2010 ; 8(8): 620-622.
- [3] Fama F, Berry MG, Linard C, Patti R, Ieni A, Gioffre-Florio M. Multicentric Castleman disease : an unusual breast lump. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 ; 27(28): 126-127.
- [4] Vieira RA, Kunizaki JS, do Canto AL, Mendes AD, Vial JS, Matthes AG, et al. Localized Castleman's disease in the breast. *Int J Surg Case Rep*. 2013 ; 4(3): 325-329.
- [5] Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, Niesvizky R, Brooks AD, Burt ME, et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer*. 1999 ; 85(3): 706-717.
- [6] Ye B, Gao SG, Li W, Yang LH, Zhao SH, Ma K, et al. A retrospective study of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 52 patients. *Med Oncol*. 2010 ; 27(4): 1171-1178.
- [7] Eward WC, DeWitt SB, Brigman BE, Kontogeorgakos V, Lagoo AS. Extranodal Castleman disease of the extremities: a case report and review of the literature. *Skeletal Radiol*. 2014 ; 43(11): 1627-31.
- [8] Siddiqi IN, Brynes RK, Wang E. B-cell lymphoma with hyaline vascular Castelman disease-like feature: a clinicopathologic study. *Am J Clin Pathol*. 2011 ; 135(6): 901-914.
- [9] Da Silva BB, Lopes Costa PV, Melo PM, Pires CG. Castleman's disease in interpectoral lymphnode mimicking mammary gland neoplasia. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2008 ; 54(1): 63-64.
- [10] Chang YW, Noh HJ, Hong SS, Hwang JH, Lee DW, Moon JH. Castleman's disease of the axilla mimicking metastasis. *Clinical Imaging*. 2007 ; 31(6): 425-427.
- [11] Van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, Fossà A, Srkalovic G, Ide M, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2018 ; 07-862334. [Epub ahead of print].



## RARE CAUSE OF SUDDEN DEATH IN CHILDREN

## UNE CAUSE RARE DE MORT SUBITE CHEZ L'ENFANT

M. ZRIBI<sup>1,2,\*</sup>, S. BARDAA<sup>1,2</sup>, C. MAKNI<sup>1,2</sup>, W. BEN AMAR<sup>1,2</sup>, N. KARRAY<sup>1,2</sup>, H. DHOUB<sup>1,2</sup>,  
Z. KHEMEKHEM<sup>1,2</sup>, Z. HAMMAMI<sup>1,2</sup> ET S. MAATOUG<sup>1,2</sup>

1 : Forensic unit, Habib Bourguiba hospital of Sfax – Tunisia

2 : Faculty of Medicine, University of Sfax - Tunisia

**Abstract**

We report the case of two children who died of occlusion by volvulus due to primary intestinal malrotation and whose diagnosis was only made at autopsy. These types of observation are particularly rare. Indeed, the literature lists only few fatal cases because of the late and fatal nature of prognosis. Fatal cases are rarely reported after the age of one year. The abnormalities of primary intestinal rotation are exceptionally symptomatic for the big child and the adult. At these ages, the very low incidence of their complications, especially small bowel volvulus, makes this diagnosis rarely done. Surgical treatment is validated and effective but must be done early to avoid bowel obstruction by volvulus. Because of their serious and fatal prognosis, it seems important to us to evoke this diagnosis even for children and adults when facing disturbing and unexplained digestive disorders.

**Key words:** Intestinal malrotation; Autopsy; Death; Volvulus occlusion.

**Résumé**

Nous rapportons le cas de deux enfants décédés suite à une occlusion par volvulus secondaire à une malrotation intestinale primaire dont le diagnostic n'a été posé qu'à l'autopsie. Le décès suite à cette malformation intestinale est particulièrement rare. En effet, la littérature ne répertorie que quelques cas mortels chez les nouveaux nés. Le décès par malrotation intestinale est rarement rapporté après l'âge d'un an. Les anomalies de la rotation intestinale primaire sont exceptionnellement symptomatiques chez le grand enfant et l'adulte. À ces âges, la très faible incidence de leurs complications, en particulier du volvulus de l'intestin grêle, rend ce diagnostic rarement établi. Le traitement chirurgical est validé et efficace mais doit être effectué très rapidement pour éviter l'occlusion intestinale par le volvulus. En raison de son pronostic grave et fatal, il nous semble important d'évoquer ce diagnostic, même chez les enfants plus âgés et les adultes face à des troubles digestifs inexpliqués.

**Mots clés :** Malrotation intestinale ; Autopsie ; Décès ; Occlusion intestinale.

**ملخص**

نقدم في هذا العمل حالنا وفاة لطفلين توفيا بعد انسداد المعوي الدقيق من جراء تشويه خلقي نوع سوء استدارة الأمعاء وقد تم تشخيص سبب الوفاة فقط بعد تشريح الجثة. الموت الناجم عن هذا التشوه المعوي نادر للغاية. أدرجت الدراسات الطبية السابقة عدد قليل من الحالات المميتة لأطفال حديثي الولادة بسبب الطبيعة المتأخرة والمميتة لتشخيص المرض ونتائج خطيرة. نادراً ما يكون هذا التشوه الخلقي سبباً للوفاة بعد سن سنة واحدة. تشوهات دوران الأمعاء الأولية هي أعراض استثنائية عند الطفل الكبير الكهول. خلال هذه الأعمار، نسبة تشخيص مضاعفات تشوه سوء استدارة الأمعاء منخفض للغاية، وبالتالي يكون عادة هذا التشخيص متأخراً أو غير مبرر، الذي يمكن أن يهدد حياة المريض ويكون مميتاً. غالباً ما يتم تشخيص هذه التشوهات في وقت مبكر من حياة الوليد. العلاج الجراحي فعالاً عندما يكون استعجالياً لتجنب انسداد الأمعاء. على الرغم من الطبيعة الاستثنائية لهذا المرض وبسبب نكته الجدي والمميت، يبدو لنا من المهم استحضار هذه الأمثلة حتى لدى الأطفال الكبار والكهول لمواجهة اضطرابات الجهاز الهضمي الخطيرة والمميتة أحياناً إن لم يتم تشخيصها في الوقت المناسب.

**الكلمات المفتاحية:** سوء استدارة الأمعاء ; التشريح ; الموت ; انسداد الأمعاء.

## INTRODUCTION

Intestinal malrotation is an abnormality of rotation of the primitive intestinal loop during de embryonic development. It is always congenital. It occurs in 1 in 500 live births [1] although autopsy studies estimate that it may be as high as 1% of the total population [2]. It is the most frequent congenital malformation of the small intestine. Intestinal malrotation can stay asymptomatic if the bowel movement is possible. This anatomical abnormality is severe as it exposes the patients to a high risk of duodenal obstruction from small bowel volvulus, which also leads to ischemia of the midgut from superior mesenteric artery occlusion [1]. The diagnosis is made before the age of one month in 80% of the cases [3]. In the following report, we describe two uncommon cases of suspect death of two kids whose autopsy revealed a natural death caused by occlusion by volvulus due to primary intestinal malrotation and whose diagnosis was never suspected before their death.

## CASE REPORT

### Case history

Case 1: A 14-month-old boy born full-term of a healthy pregnancy with no family history holds a personal history of multiple consultations in the emergency department for recurring abdominal pain and bloating since the first months of life. The symptoms were attributed to simple abdominal colic and the boy has been discharged with symptomatic treatments. One day before his death, the boy became ill with symptoms including refusal to eat, abdominal pain, minimal bloating and a single episode of green vomiting. A plain abdominal X-ray was made in the emergency department, turning out to be normal. He was once again given symptomatic medicine with a clinical improvement and was discharged. The infant was found dead in his crib the next morning.

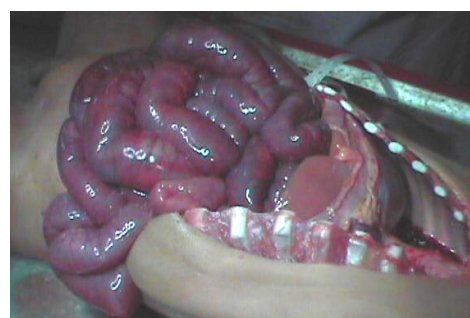
Case 2: It is the case of a two-year-old boy also born full-term of a healthy pregnancy and without family history. He was also brought multiple times to the emergency department for abdominal symptoms and was given symptomatic medicine. He had abdominal pain, diarrhea, green vomiting, and refused to eat one day before his death. The symptoms were attributed to gastroenteritis and the boy was given symptomatic treatment. The evolution of his state was marked by an alteration of his general condition followed by his death after few hours.

### Autopsy findings

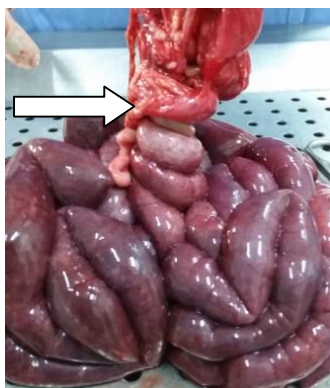
The victims were a 14-month-old and two-year-old eutrophic male infants. Both were slightly dehydrated. No traumatic injuries were found at the external examination. Autopsy findings of the two infants showed a profuse hemoperitoneum and a necrosis aspect of the small intestine and the colon (*Figure 1, 2*). Furthermore, a midgut volvulus in the right upper quadrant was found with a total of four coils containing the duodenal-jejunal junction, the coecum and the appendix (*Figure 3, 4, 5, 6*). There were no other positional abnormalities of the rest of the organs.



**Figure 1:** Case 1: Important hemoperitoneum and necrosis aspect of the intestines and colon.



**Figure 2:** Case 2: Necrosis aspect of the intestines and colon.



**Figure 3: Case 1:** Midgut volvulus in the right upper quadrant. Four coils containing the duodenal-jejunal junction, the caecum and the appendix



**Figure 4: Case 2:** Midgut volvulus in the right upper quadrant. The coils contain the duodenal-jejunal junction, the caecum and the appendix



**Figure 5: Case 1:** The appendix shown after devolvulation of the coils



**Figure 6: Case 2:** the appendix shown after the devolvulation of the coils.

## DISCUSSION

The prevalence of intestinal malrotation at birth is variable according to each author. The prevalence at the adult age is about 0, 2 à 0, 5% and it corresponds to the asymptomatic non-diagnosed forms [1]. The incidence of intestinal malrotation is around 1 out of 500 live births [1]. It is the most frequent congenital malformation of the small intestine [4]. The sex ratio is up to 2/1 for boys in the neonatal period. The prevalence of symptomatic forms is identical in both sexes after the first year of life [7]. The diagnosis is made before the first year of life in 90% of the cases and 80% of the patients are diagnosed in the first month of life [2]. Intestinal rotation occurs from the fourth to the twelfth weeks of gestation [5]. The digestive tube makes a total of three counterclockwise rotations during this period: 90°, 180° and 270° rotations. This sequence of return causes the duodenum and proximal jejunum to be pushed superiorly and to the left posterior to the superior mesenteric artery so that they become fixed in a 270° rotation from their initial position [5]. Fixation of the intestines in this position takes place over the fourth and fifth months of gestation [5]. Intestinal malrotation is the term given to errors of rotation of the midgut around the superior mesenteric artery and the midgut's following fixation in the peritoneal cavity [6].

When the rotation is stopped at 180°, the caecum and the duodeno-jejunal loop are positioned in the upper right quadrant and fixed with an adhesive peritoneal band called Ladd's band. The diagnosis of intestinal malrotation can be done at different ages, the symptoms being different according to the age. In the first month of life and more frequently in the first days, there are acute symptoms such as bilious vomiting, stop of bowel movements after emitting the meconium. Before the age of one year, the patient presents subacute occlusive symptoms. The main symptom is bilious or green vomiting. Between one and fifteen years old, the patient can suffer from chronic abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, constipation or an acute small bowel obstruction. After that age, if there are abdominal symptoms, the diagnosis is hard and often not mentioned. But in most of the cases, the patients are asymptomatic; therefore, there are a lot of fortuitous diagnoses. The main paraclinical exams are upper Gastro-intestinal contrast study and abdominal doppler ultrasound [8]. If the diagnosis is delayed, a clinical diagnosis of small bowel volvulus is suspected when the patient presents with bilious and green vomiting (97% of the patients [1]), abdominal pain, minor bloating, stop of bowel movements, nausea... [1, 6]. The gold standard for the diagnosis is the upper Gastro-intestinal contrast study. The sensitivity for the diagnosis of malrotation was 96% showing an abnormal location of the duodeno-jejunal flexure and presence of the proximal jejuna loops in the right hemiabdomen [10, 11]. The UGI contrast can also show the characteristic "corkscrew" appearance in volvulus with a sensitivity of 79% [1, 9]. The diagnosis can also be made with a Doppler ultrasound showing a "whirlpool" or "swirl" sign corresponding to a twisting of the superior mesenteric vein and mesentery around the superior mesenteric artery in 83% of the patients [11, 12]. In the case of the one-year-old infant, only plain abdominal X-ray was made, which negative predictive value is very low [7]. When the diagnosis of midgut volvulus is suspected, Ladd's procedure surgery is an emergency and is immediately indicated. It consists in untwisting the intestine, dividing any adhesive bands, and widening the mesentery to result in the bowel being in a "safe" non-rotated position [1]. Both Laparoscopic Ladd and Open Ladd's procedures are the standard surgical approach [13]. The evolution is generally favorable if the diagnosis is made and the patient is managed on time [7].

## CONCLUSION

Intestinal malrotation is an abnormality of rotation of the primitive intestinal loop. It is a severe anomaly as it exposes the patient to lethal complications if the diagnosis is missed; therefore, any clinical symptom reminding the clinician of intestinal malrotation or midgut volvulus must indicate the appropriate investigations especially because there are sensitive and specific paraclinical exams and efficient treatments. This must raise awareness to be more vigilant and to evoke the diagnosis when there are chronic abdominal symptoms in order to avoid the lethal evolution of the complications. The autopsy diagnosis is unfortunately still possible.

## REFERENCES

- [1] Shalaby MS, Kuti K, Walker G. Intestinal malrotation and volvulus in infants and children. *BMJ*. 2013 Nov 26;347:6949.
- [2] Durkin ET, Lund DP, Shaaban AF, et al. Age-related differences in diagnosis and morbidity of intestinal malrotation. *J Am Coll Surg*. 2008 Apr;206(4):658-63.
- [3] von Flue M, Herzog U, Ackermann C, et al. Acute and chronic presentation of intestinal nonrotation in adults. *Dis Colon Rectum* 1994;37:192-8
- [4] R. Ramirez, K. Chaumotre, F. Michel, F. Sabiani, T. Merrot. Intestinal obstruction in children due to isolated intestinal malrotation. Report of 11 cases. *Archives de Pédiatrie* 2009;16:99-105
- [5] Langer JC. Intestinal Rotation Abnormalities and Midgut Volvulus. *Surg Clin North Am*. 2017 Feb;97(1):147-159.
- [6] Kamal IM. Defusing the intra-abdominal ticking bomb: intestinal malrotation in children. *CMAJ*. 2000;162(9):1315-7
- [7] Peyron P-A, Dorandeu A, Baccino E. Death due to congenital intestinal malrotation: A two case report (child and young adult). *La revue de médecine légale* ;2011,181-7
- [8] Dietz DW, Walsh RM, Grundfest-Broniatowski S, et al. Intestinal malrotation: a rare but important cause of bowel obstruction in adults. *Dis Colon Rectum*. 2002; 45(10):1381-6.
- [9] Carroll AG, Kavanagh RG, Ni Leidhin C, et al. Comparative Effectiveness of Imaging Modalities for the Diagnosis of Intestinal Obstruction in Neonates and Infants: A Critically Appraised Topic. *Acad Radiol*. 2016 ;23(5):559-68.
- [10] Houben CH, Hiorns MP. Is ultrasonography a good screening test for intestinal malrotation? *J Pediatr Surg*. 2007 Oct;42(10):1795.
- [11] Lee HC, Pickard SS, Sridhar S, et al. Intestinal malrotation and catastrophic volvulus in infancy. *J Emerg Med*. 2012 Jul;43(1):e49-51.
- [12] Pracros JP, Sann L, Genin G, et al. Ultrasound diagnosis of midgut volvulus: the "whirlpool" sign. *Pediatr Radiol*. 1992;22(1):18-20.
- [13] Kinlin C, Sawyer AC. The surgical management of malrotation: A Canadian Association of Pediatric Surgeons survey. *J Pediatr Surg*. 2017 May;52(5):853-8.
- [14] Kinlin C, Sawyer AC. The surgical management of malrotation: A Canadian Association of Pediatric Surgeons survey. *J Pediatr Surg*. 2017 May;52(5):853-8.

## HEPATOCELLULAR CARCINOMA REVEALED BY A RIGHT ATRIAL TUMOR

CARCINOME HEPATO-CELLULAIRE REVELE PAR UNE  
TUMEUR AURICULAIRE DROITEF. TRIKI<sup>1,2,\*</sup>, A. TOUNSI<sup>1,2</sup>, S. MALLEK<sup>1,2</sup>, M. AKROUT<sup>1,2</sup>, L. ABID<sup>1,2</sup>, M. HENTATI<sup>1,2</sup> ET S. KAMMOUN<sup>1,2</sup>

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

2: Faculty of Medicine, University of Sfax - Tunisia

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

**Abstract**

Hepatocellular metastatic carcinomas of the heart are uncommon malignant tumors that are usually located to the right atrium.

Herein, we present a 50-year-old cirrhotic Tunisian gentleman presented to our department with jaundice, bilateral lower leg edema, continuous cough and dyspnea of one month's duration. His medical history included hepatitis B marker positive. He denied any known cardiac or pulmonary disease.

Echocardiography revealed right atrial obstruction caused by a huge right atrial mass. Abdominal MRI and Computed tomography demonstrated the typical appearance of hepatocellular carcinoma, with associated thrombus, extending from the right lobe of the liver into the hepatic vein and inferior vena cava and into the right atrium. Tumor was surgically excised under cardiopulmonary bypass. One month later a recurrence of the atrial mass was observed. So, when a patient with a history of chronic hepatic disease presents with symptoms of right heart failure one must be cautious and should bear in mind that right heart involvement from a malignant tumor may be present.

**Key words:** Hepatocellular carcinoma; Cardiac metastatic; Heart failure; Thrombus

**Résumé**

Les métastases cardiaques des carcinomes hépato-cellulaires sont des tumeurs malignes rares qui sont d'habitude localisées au niveau des oreillettes.

Nous rapportons ainsi le cas d'un homme cirrhotique de 50 ans qui a consulté pour un ictère, des œdèmes des membres inférieurs, une toux continue et une dyspnée évoluant depuis un mois. Il était porteur de l'hépatite B mais il n'avait aucun antécédent cardiaque ou pulmonaire.

L'échocardiographie a révélé une obstruction de l'oreillette droite à cause d'une volumineuse masse auriculaire. L'imagerie abdominale a objectivé l'existence d'un carcinome hépatocellulaire, avec thrombus associé, s'étendant du lobe droit du foie vers la veine hépatique à la veine cave inférieure jusqu'à l'oreillette droite. La tumeur atriale a été chirurgicalement réséquée sous circulation extracorporelle. Un mois plus tard une récurrence de la masse atriale a été observée.

Il faut évoquer une métastase cardiaque d'une tumeur maligne hépatique devant toute hépatopathie chronique avec insuffisance cardiaque droite.

**Mots clés :** Carcinome hépato-cellulaire ; Métastase cardiaque ; Insuffisance cardiaque ; Thrombus

**ملخص**

الانبيثات من سرطان الخلايا الكبدية على مستوى القلب هي من الأورام الخبيثة النادرة و التي توجد عادة في الأذنين. قمنا بوصف حالة رجل عمره 50 سنة يعاني من التليف الكبدى و تم فحصه لوجود يرقان و وذمة في الأطراف السفلية و سعال مستمر وضيق تنفس من مدة شهر. كان هذا الرجل حاملاً لالتهاب الكبد (ب) ولكن لم يكن لديه سوابق في أمراض القلب أو الرئتين. كشف تخطيط صدى القلب انسداد الأذنين الأيمن بسبب كتلة ضخمة. وقد أثبت التصوير الطبي للبطن وجود سرطان الكبد و حصول جلطة في شكل صمام متخثر في نفس الوقت ويمتد من الفص الكبدى الأيمن إلى الوريد الكبدى و من الوريد الأجوف السفلي إلى الأذنين الأيمن. تم استئصال الورم جراحياً تحت الدورة الدموية خارج الجسم. بعد شهر واحد لوحظ تكرار كتلة الأذنين. فمن الضروري استحضار حصول انبيثات لورم خبيث في القلب صادر عن ورم خبيث في الكبد أمام أي مرض مزمن في الكبد مع قصور القلب الأيمن.

**الكلمات المفاتيح:** سرطان خلايا الكبد ; انبيثات القلب ; قصور القلب ; خثرة الدم.



## BACKGROUND

Hepatocellular metastatic carcinomas to the heart are uncommon malignant tumors that are usually located to the right atrium. Prompt diagnosis of their presence is of major clinical importance because although rare they can cause obstructive phenomena, heart failure and even sudden cardiac death [1-2-3]. Herein, we present a patient with a metastatic hepatocellular carcinoma located in the right atrium and invading the right ventricle, the pre-operative workout and the subsequent management.

## CASE PRESENTATION

A 54-year-old cirrhotic Tunisian gentleman presented to the cardiology emergency department with jaundice, bilateral lower leg edema, continuous cough and exertional dyspnea of one month's duration. His medical history included hepatitis B marker positive. He denied any known cardiac or pulmonary disease. He had neither a central venous catheter nor other obvious prothrombotic cause for atrial thrombus formation. His blood pressure was 110/70 mmHg, heart rate 100 beats/minute, body temperature 38°C. Although pulse oximetry showed 96% oxygen saturation on room air.

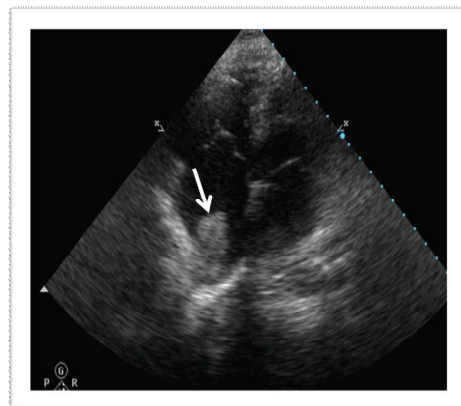
On physical examination, the patient had acute ill looking, dyspnea, icterus sclera, ascites and a distended abdomen with engorged superficial veins was noted. A gallop rhythm and grade III/VI holosystolic murmur were detected on auscultation. Significant biochemistry results were as follows: aspartate aminotransferase (AST) 89 IU/L, alanine transaminase (ALT) 67 IU/L, total bilirubin 29 mg/dL and albumin 24g/L. Coagulation profile was within normal limit. He had a normal serum level of alpha-fetoprotein 5.3 ng/mL (Normal reference upper limit 10 ng/mL).

A 12-lead electrocardiogram and cardiac troponin I test was normal. Urgent cardiac ultrasound revealed a giant mass that partially occupied the right atrium with a diameter of 20 millimeters. (Figure 1). Urgent chest computed tomography (CT) showed a tumor thrombus extending through the right hepatic vein and inferior vena cava (IVC) into the right atrium (Figure 2). There is no mass in liver. The patient had no pulmonary embolization. The patient underwent urgent surgical treatment due to worsening of his clinical condition, hemodynamic instability and risk of sudden death:

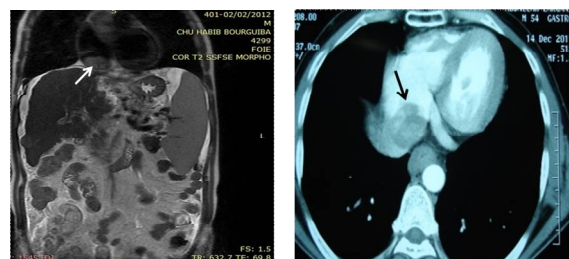
the tumor was surgically excised under cardiopulmonary bypass. Therefore, initially femoro-femoral cannulation was installed (Figure 3). The specimen was histopathologically investigated and eventually diagnosed as a metastatic poorly differentiated hepatocellular carcinoma (HCC).

Recovery was uneventful. One month later a recurrence of the atrial mass was observed.

Additionally, abdominal MRI and Computed tomography demonstrated the typical appearance of hepatocellular carcinoma, with associated thrombus, extending from the right lobe of the liver (one tumor, 2.5 cm in diameter, in segments 6), and into the hepatic vein and inferior vena cava and into the right atrium. No further adjuvant therapy was considered necessary in this stage by our consulting oncologists. He was discharged home for palliative care. When last seen at his follow-up consultation 4 months after discharge, the patient was well without any signs of right heart failure. But 12 months later, the patient died with respiratory and circulatory failure induced by hepatic failure.



**Figure 1:** Echocardiography, apical view showing a giant mass in the right atrium (arrow).



**Figure 2 :** Chest computed tomography (CT) and abdominal MRI showed a tumor thrombus extending through the right hepatic vein and inferior vena cava into the right atrium.

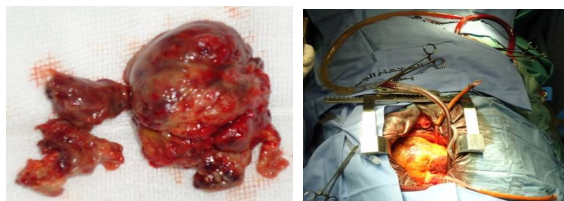


Figure 3: Surgical treatment: the tumor was surgically excised under cardiopulmonary bypass.

## DISCUSSION

Primary liver cancer is the fifth most common neoplasm. Predisposing factors for orthotopic primary Hepatocellular Carcinoma (HCC) generations are chronic hepatitis B or C, infection and cirrhosis secondary to other chronic liver disease. Worldwide, most patients with HCC have underlying cirrhosis, and it is uncommon to find HCC in patients without cirrhosis [1]. Although HCC has a very aggressive metastatic profile, its tendency to spread towards the heart is unusual but well documented through several published case reports which define an incidence of cardiac metastasis at 0.67-3% [2, 3].

However very few cases of giant metastatic HCC within the right cardiac cavities that cause significant occlusion of the tricuspid valve are described in the current literature.

Therefore, an interesting feature of HCC can be its varied and sometimes bizarre presentation [4]. This report describes an unusual presentation of HCC. The patient appeared with symptoms of acute heart failure caused by a giant right Metastatic disease as the initial presentation of HCC appears in less than 5% of cases [5]. In addition, histological investigation defines whether the mass derives from an occult HCC or is presented as an ectopic one with no liver involvement.

Regarding the symptoms, there is a variety of clinical manifestations caused by the atrial neoplasm and those are mainly tumor-size dependent. Patients may have no symptoms, dyspnea due to pulmonary embolism, syncope, or heart failure. Physical findings include edema, pansystolic murmur with diastolic rumble over the tricuspid valve, and improvement of symptoms with left lateral decubitus position [6].

Extracardiac tumors involving inferior vena cava and right atrium include renal cell tumor (4-10%) [7], thyroid carcinoma, testicular tumors and HCC. In most cases of advanced HCC, the extent of the disease is verified with presence of metastasis at the lungs, peritoneum, adrenal glands and bones. Generally, HCC appears to tend to

invade vascular structures [8]. A right atrial intracavitary mass is then formatted which causes significant hemodynamic instability. In addition, left atrium, right ventricle, and intramyocardial involvement of the left ventricle have also been reported as rare sites of HCC metastasis as well as spreading of the cancer to the left chambers through pulmonary metastasis or patent foramen oval [9]. Regarding the case described here, the appearance of a metastatic HCC tumor inside the right atrium as the only manifestation and without apparent primary focus is unique. It is important to know the tumor location before bicaval cannulation to prevent fragmentation and embolization of the tumor. The major causes of death are either sudden pulmonary embolism of the thrombus or acute obstruction of the tricuspid valve or both. Resection can provide relatively good mid-term survival regarding this clinical situation but not more than 2 years [10]. A few reports describe the successful removal of HCC from the right atrium without extracorporeal circulation as an alternative [11]. However, both curative resection treatments have a dismal prognosis, with 5 years reported survival around 12-39% [3].

After resection of an HCC, tumor recurrence exceeds up to 70% at 5 years, including recurrence due to dissemination and de novo tumors of the liver. The most important statistically predictor of recurrence seems to be the presence of micro vascular invasion and/or additional tumor sites besides the primary lesion [11]. There is no effective adjuvant therapy that can reduce the recurrence rates. (Recommendation level II) [11, 12] Internal radiation and adoptive immunotherapy by activated lymphocytes may have some anti-tumor efficacy but the early results have not been statistically powered yet [13]. There are no adequate published data to indicate proper treatment of recurrences. Solitary recurrent masses might benefit from repeat resection but in most of the cases recurrence appears to be multifocal and so further treatment is impossible [13].

## CONCLUSION

In conclusion, when a patient with a history of chronic hepatic disease presents with symptoms of right heart failure one must be cautious and should bear in mind that right heart involvement from a malignant tumor may be present. Echocardiography computed tomography and magnetic resonance imaging are the standard

imaging modalities to determine the nature of tumors presented as secondary cardiac neoplasms. Urgent Computed tomography can easily and quickly be performed prior to surgical treatment of emergency cases.

## REFERENCES

- [1] Lovet JM, Bourroughs A, Bruix J: Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003, 363:1907-1917.
- [2] Masci G, Magagnoli M, Grimaldi A, Covini G, Carnaghi C, Rimassa L, et al: Metastasis of Hepatocellular Carcinoma to The Heart: a Case Report and Review of The Literature. *Tumori* 2004, 90:345-7.
- [3] Afonso DV, Laranjeira A, Galrinho A, Fragata J: Metastatic hepatocellular carcinoma: right atrial tumor as primary clinical manifestation. Case report. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc* 2008, 15(2):79-81.
- [4] Sabir AA, Banoo T, Al Haj OB, Fouad Sedky AA, Hamid TA, Mahrous AR: Metastatic hepatocellular carcinoma with occult primary presentation: A case report. *Saudi J Gastroenterology* 1997, 3:49-52.
- [5] Karim RZ, Greenberg ML: Occult hepatocellular carcinoma metastasizing to the left temple diagnosed by fine-needle spiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 2006, 34(6):430-3.
- [6] Hayashi P, Trotter JF, Everson GT: Hepatocellular carcinoma extension into the right atrium. *Liver Transpl* 2003, 9(11):1225-6.
- [7] Zini L, Haulon S, Decoene C, Amara N, Villers A, Biserte J, et al: Renal Cell Carcinoma Associated with tumor Thrombus in The Inferior Vena Cava: Surgical Strategies. *Ann Vasc Surg* 2005, 19:522-8.
- [8] Kojiro M, Nakahara H, Sugihara S, Murakami T, Nakashima T, Kawasaki H: Hepatocellular carcinoma with intra-atrial tumor growth. A clinicopathologic study of 18 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med* 1984, 108:989-92.
- [9] Shyu KG, Chiang FT, Kuan PL, Lien WP, Chen CL, How SW: Cardiac metastasis of hepatocellular carcinoma mimicking pericardial effusion on radionuclide angiocardiology. *Chest* 1992, 102:261-262.
- [10] Elod P, Zsuzsanna K, Nagy KK, Lajos P, Csaba W, Tamas T et al: Pulmonary embolization as primary manifestation of hepatocellular carcinoma with intracardiac penetration: A case report. *World J Gastroenterology* 2005, 11(15):2357-2358.
- [11] Bruix J, Sherman M: Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005, 42:1208-36.
- [12] Schwartz JD, Schwartz M, Mandeli J, Sung M: Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: review of the randomized clinical trials. *Lancet Oncol* 2002, 3:593-603.
- [13] Muto Y, Moriwaki H, Shiratori Y: Prevention of secondary primary tumors by an acyclic retinoid, polypropenoic acid, in patient with hepatocellular cancer. *N Engl J Med* 1996, 334:1561-67.



# 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](mailto:jimsfaxfms@gmail.com)

## PRESENTATION DU MANUSCRIT

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

Le manuscrit comporte dans l'ordre:

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

#### 1-1- Titre

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

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

-Traduction anglaise du titre

#### 1-2- Auteurs

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

- Adresses et références des institutions de chacun des auteurs.

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

#### 1-3- Résumé

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

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

## 1-4- Mots clés

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

## 2/ Le texte proprement dit :

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

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

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

## 3/ Les références :

Les références doivent correspondre à des textes publiés.

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

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

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

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

année de parution ; volume : première 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<sub>a</sub><sup>1,3,\*</sup>, P. NOM<sub>b</sub><sup>2,3</sup>, P. NOM<sub>c</sub><sup>1,3</sup>

1 : service x. Hôpital HH, Ville-Pays

2 : service y. Hôpital hh, Ville-Pays

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

\*E-mail de l'auteur correspondant :

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

**Mots clés** : 2 à 4

### Title in English: maximum 14 words

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

1 : Department x. Hospital HH, City-Country

2 : Department y. Hospital hh, City-Country

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

\*Email of corresponding author:

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

**Key words**: 2 for 4

ملخص لا يتجاوز 1000 حرفا ( بما في ذلك المسافات )

الكلمات المفاتيح: 2 إلى 4

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

1 : service x. Hôpital HH, Ville-Pays

2 : service y. Hôpital hh, Ville-Pays

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

\*E-mail de l'auteur correspondant :

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

**Mots clés :** 2 à 4

### **Title in English: maximum 14 words**

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

1 : Department x. Hospital HH, City-Country

2 : Department y. Hospital hh, City-Country

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

\*Email of corresponding author:

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

**Key words:** 2 for 4

ملخص لا يتجاوز 1000 حرفا ( بما في ذلك المسافات )

الكلمات المفتاحية: 2 إلى 4