

Journal de l'Information Médicale de Sfax

Sommaire

Mises au point	1 – 26
Articles originaux.....	27 – 58
Cas cliniques.....	59 – 74
Recommandations aux auteurs.....	75 –78

N° 33

Octobre 2019

e-mail :

jimsfaxfms@gmail.com

Site Web :

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

ISSN 2534-8264



Le Journal de l'Information Médicale de Sfax

J. I. M. Sfax

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

VISA : 1048 du 12 Août 2008

Directeur de publication

Jalel Gargouri

Rédacteur en chef

Jalel Gargouri

Rédacteurs en chef adjoints

Najmeddine Affes, 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 (KSA), Zouhair Khemakhem, Jean-Pierre Michel (Suisse), Hela Mnif-Trigui, Chakib Marrekchi, Moncef Nasri, Ahmed Rebai, Tarek Saib (Setif), Djamila Si ahmed (bejaia), Souhil Tliba (Bejaia), Nabil Toumi, Moez Trigui, Zied Triki, Jérôme Viala (Paris) et Sourour Yaich.

Attachée de rédaction

Amira Feki

Vérification linguistique

Arabe : Jalel Gargouri, Habib Chebbi, Zouhair Khemakhem

Français : Jalel Gargouri, 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

Diagnostic immuno-hématologique des anémies hémolytiques auto-immunes 1

I. BEN AMOR; I. DIMASSI ; W.BETBOUT ET J.GARGOURI

Prise en charge de la douleur chronique chez le sujet âgé 11

N. BAHLOUL ; K. KSOUDA ; R. GARGOURI ; N. KALLEL ; R. SAHNOUN ; S. MAJDOUB FEHRI ; H. AFFES ; S. MSAAD ET S.KAMMOUN

Actualités dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né 20

A.BEN HAMAD ; A.BEN THABET ; C.REGAIEG ; M.CHARFI ; D.ABID ; R.REGAIG ; N.HAMIDA ; S.KAMMOUN ; A.BOURAOUI ET A.GARGOURI

ARTICLES ORIGINAUX

Evolution de l'observance thérapeutique et facteurs Associés chez les patients déprimés suivis en ambulatoire 27

R. KAMOUN ; R. DAMAK ; M. KAROUÏ ; F. ELLOUZE ; S.MASMOUDI ; MF. M'RAD ET M. CHEOUR

Proposition de questionnaire de satisfaction pour les séances d'apprentissage par simulation 33

J. BEN THABET ; I. BEN AMOR ET J.GARGOURI

Formation en gastroentérologie en Tunisie : évaluation de la satisfaction des résidents 39

L. MNIF ; L. GARGOURI ; M. MOALLA ; H. GDOURA ; L. CHTOUROU, A. AMOURI ; M. BOUDABOUS ET N. TAHRI

L'impulsivité chez les bipolaires : Effet du valproate de sodum et de la carbamazépine 47

J. BEN THABET ; K. KSOUDA ; A. CHAABOUNI ; M. MAALEJ ; S. HAMMAMI ; L. ZOUARI ; Z. SAHNOUN ; K. ZEGHAL ; M. MAALEJ ; N. CHARFI ET H. AFFES

Hyperplasie hypophysaire secondaire à une hypothyroïdie primaire 55

I.GARGOURI ; F. HADJKACEM ; F. MNIF ; M.ELEUCH ; D.BENSALAH ; N. CHARFI ; M.MNIF ; N. REKIK ET M. ABID

CAS CLINIQUES

Intérêt du facteur VII active recombinant dans la thrombocytopenie 59

F. SAFI ; M. HSAÏRI ; M. JMAL ; M. ZRIBI ; N. REKIK ; L. GARGOURI ; J. GARGOURI ; I. BEN AMOR ET A. MAHFOUDH

Lipome colique révélé par une occlusion intestinale 63

L. MNIF ; F. ABID ; L. CHTOUROU ; H. GDOURA ; A. AMOURI ; M. BOUDABOUS ET N. TAHRI

Pyoderma gangrenosum : Une entité à ne pas oublier! 67

D. LAHIANI ; B. MAHDI ; B. HAMMAMI ; CH. MARRAKCHI ; F. SMAOUI ; E. ELLEUCH ET M. BEN JEMAA

Fistule aorto-cave spontanée due à la rupture d'un anévrisme de l'aorte abdominale 72

W.FEKI ; H.GUERMAZI ; N. FEKI ; E.DAOUÏ ; S. MAATOUG ; H.FOURATI ET Z.MNIF

SUMMARY

REVIEW ARTICLES

Immuno hematological diagnosis of autoimmune hemolytic anemia 1

I. BEN AMOR; I. DIMASSI ; W.BETBOUT ; J.GARGOURI

Management of chronic pain in the elderly 11

N. BAHLOUL ; K. KSOUDA ; R. GARGOURI ; N. KALLEL ; R. SAHNOUN ; S. MAJDOUB FEHRI ; H. AFFES ; S. MSAAD ; S.KAMMOUN

MANAGEMENT OF PERSISTENT PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN NEWBORN 20

A.BEN HAMAD ; A.BEN THABET ; C.REGAIEG ; M.CHARFI ; D.ABID ; R.REGAIG ; N.HAMIDA ; S.KAMMOUN ; A.BOURAOUI ; A.GARGOURI

ORIGINAL ARTICLES

Evolution of therapeutic adherence and associated factors among outpatients with major depressive disorder 27

R. KAMOUN ; R. DAMAK ; M. KAROUÏ ; F. ELLOUZE ; S.MASMOUDI ; MF. M'RAD ; M. CHEOUR

proposed satisfaction questionnaire for simulation learning sessions 33

J. BEN THABET ; I. BEN AMOR ; J.GARGOURI

Gastroenterology training in Tunisia: assessment of trainees' satisfaction 39

L. MNIF ; L. GARGOURI ; M. MOALLA ; H. GDOURA ; L. CHTOUROU, A. AMOURI ; M. BOUDABOUS ; N. TAHRI

Sodium valproate and carbamazepine effects on impulsivity in bipolar patients 47

J. BEN THABET ; K. KSOUDA ; A. CHAABOUNI ; M. MAALEJ ; S. HAMMAMI ; L. ZOUARI ; Z. SAHNOUN ; K. ZEGHAL ; M. MAALEJ ; N. CHARFI ; H. AFFES

Pituitary hyperplasia due to primary hypothyroidism 55

I.GARGOURI ; F. HADJKACEM ; F. MNIF ; M.ELEUCH ; D.BENSALAH ; N. CHARFI ; M.MNIF ; N. REKIK ; M. ABID

CASES REPORTS

Interest of recombinant activated factor vii in refractory immune thrombocytopenia 59

F. SAFI ; M. HSAÏRI ; M. JMAL ; M. ZRIBI ; N. REKIK ; L. GARGOURI ; J. GARGOURI ; I. BEN AMOR ; A. MAHFOUDH

Colonic Lipoma revealed by intestinal occlusion 63

L. MNIF ; F. ABID ; L. CHTOUROU ; H. GDOURA ; A. AMOURI ; M. BOUDABOUS ; N. TAHRI

Pyoderma gangrenosum: an entity not to forget ! 67

D. LAHIANI ; B. MAHDI ; B. HAMMAMI ; CH. MARRAKCHI ; F. SMAOUI ; E. ELLEUCH ; M. BEN JEMAA

Spontaneous aorto-caval fistula from ruptured abdominal aortic aneurysms 72

W.FEKI ; H.GUERMAZI ; N. FEKI ; E.DAOUÏ ; S. MAATOUG ; H.FOURATI ; Z.MNIF

DIAGNOSTIC IMMUNO-HEMATOLOGIQUE DES ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES IMMUNOHEMATOLOGICAL DIAGNOSIS OF AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA

I. BEN AMOR^{1,2} ; I. DIMASSI^{1,2} ; W.BETBOUT^{1,2} ET J.GARGOURI^{1,2}

1 : Centre Régional de Transfusion Sanguine de Sfax

2 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

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

Résumé

Le diagnostic des anémies hémolytiques auto-immunes est un diagnostic clinico-biologique. Le test direct à l'antiglobuline (TDA) est la pierre angulaire de l'enquête étiologique d'une anémie hémolytique. Il permet de caractériser le mécanisme de l'hémolyse: immunologique ou non immunologique. Une attention particulière doit être apportée à l'interprétation des résultats du TDA. Nous ferons la synthèse du diagnostic immuno-hématologique à entreprendre devant la suspicion d'une AHAI. Cette exploration biologique répond à un triple objectif : établir le diagnostic et le type du conflit auto-immun, détecter les facteurs prédictifs de sévérité et garantir la sécurité transfusionnelle. Nous proposerons à la fin un algorithme du diagnostic immunohématologique des AHAI.

Mots-clés : Anémie ; Hémolyse ; Antiglobuline ; Autoanticorps

Abstract

Immuno-hematological diagnosis of autoimmune anemia is a clinic biological diagnosis. The direct antiglobulin test (DAT) is the cornerstone of the etiological investigation of hemolytic anemia. It allows the characterization of the hemolysis's mechanism: immunological or non-immunological. Special attention should be paid to the interpretation of the results of TDA. We will synthesize the immuno-hematological diagnosis to be undertaken if AHAI is suspected. This biological exploration has a triple objective: to establish the diagnosis and the type of autoimmune conflict, to detect predictive factors of severity and to guarantee transfusion safety. We will propose at the end an algorithm of immuno-hematological diagnosis of AHAI.

Keywords: Anemia; Hemolysis; Antiglobuline; Autoantibody

ملخص

تشخيص فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي هو تشخيص سريري بيولوجي. اختبار مضاد الغلوبولين المباشر (ADT) هو حجر الزاوية في التحقيق المسبب لفقر الدم الانحلالي و هو مما يجعل من الممكن وصف آلية انحلال الدم من النوعين المناعي أو غير المناعي. يجب إيلاء اهتمام خاص لتفسير نتائج TDA. سنقوم بتجميع التشخيص المناعي الدموي الذي يجب إجراؤه قبل الاشتباه في الإصابة بفقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي: AHAI. هذا الاستكشاف البيولوجي له هدف ثلاثي الأبعاد: تأسيس التشخيص ونوع تعارض المناعة الذاتية للكشف عن العوامل التنبؤية للشدة وضمان سلامة نقل الدم. سنقترح في النهاية خوارزمية للتشخيص المناعي لـ AHAI.

الكلمات المفتاحية : فقر الدم ; انحلال الدم ; الجلوبيولين ; الأجسام المضادة.

1. Introduction

Les anémies hémolytiques auto-immunes font partie des anémies hémolytiques acquises d'origine extra-corpusculaire. Elles sont liées à la destruction accrue des hématies autologues par des autoanticorps dirigés contre des antigènes de la membrane érythrocytaire [1-3]. Ces autoanticorps sont produits par les lymphocytes B auto-réactifs suite à la rupture de la tolérance immune. Bien que les AHAI soient les plus fréquentes des anémies hémolytiques acquises, elles restent un événement rare comparativement à d'autres maladies auto-immunes puisque leur incidence annuelle est estimée entre 1 à 4 pour 100 000. Elles peuvent survenir à tout âge de la vie avec une discrète prédominance féminine [4,5].

La grande variabilité des AHAI se traduit par les nombreuses classifications proposées en fonction de critères immunologiques, étiologiques ou évolutifs. En pratique courante, la connaissance des caractéristiques des autoanticorps responsables a une valeur pronostique et permet d'orienter le traitement. Le laboratoire d'immunohématologie est donc un support indispensable à la décision et au suivi thérapeutique. On distingue les AHAI à autoanticorps chauds, les AHAI à autoanticorps froids, les AHAI mixtes et l'hémoglobinurie paroxystique à frigore.

Le diagnostic biologique des AHAI a largement bénéficié des progrès accomplis dans le domaine de l'immunohématologie érythrocytaire, marqués essentiellement par une optimisation des méthodes de détection des autoanticorps et par l'apparition des anticorps monoclonaux.

Après une première partie consacrée à la classification immunochimique des AHAI, nous ferons la synthèse du diagnostic immunohématologique à entreprendre devant la suspicion d'une AHAI. Cette exploration biologique répond à un triple objectif : établir le diagnostic et le type du conflit auto-immun, détecter les facteurs prédictifs de sévérité et garantir la sécurité transfusionnelle. Nous proposerons à la fin un algorithme du diagnostic immunohématologique des AHAI. Nous n'aborderons pas, dans cette revue générale, les examens complémentaires à entreprendre pour la recherche d'une cause sous-jacente.

2. Classification immunologique des AHAI

La diversité clinique des AHAI est expliquée par la diversité biologique des autoanticorps anti-érythrocytaire. Ainsi, les AHAI sont classées selon

les caractéristiques de l'auto-anticorps en cause : cible antigénique, optimum thermique, classe immunochimique, conditions de fixation et caractère hémolysant. Cette classification revêt un intérêt clinico-biologique, pronostique et thérapeutique [6].

Les autoanticorps sont ainsi qualifiés de « chauds » lorsqu'ils exercent leur activité hémolytique maximale (optimum thermique) à des températures comprises entre 35°C et 40°C, et de « froids » lorsqu'ils sont actifs à des températures inférieures à 30°C (optimum thermique se situant habituellement à 4°C).

Les autoanticorps chauds, qui sont responsables de 60 à 80% de l'ensemble des AHAI [5], sont le plus souvent d'isotype IgG et sont dirigés contre un ou plusieurs antigènes du système Rhésus [7]. L'hémolyse est essentiellement de type intratissulaire et de siège principalement splénique. A l'inverse, les autoanticorps froids, encore appelés agglutinines froides, sont presque toujours de type IgM et ciblent principalement l'antigène I ou i à la surface des hématies. Les agglutinines froides, par leur structure pentamérique, fixent et activent le complément et entraînent une hémolyse intravasculaire ou une lyse des hématies de siège essentiellement hépatique, par le biais des macrophages exprimant le récepteur du C3d [8]. Sur le plan clinique, les AHAI à autoanticorps froids comprennent la forme chronique appelée la maladie chronique des agglutinines froides (MCAF) et les formes transitoires.

La présence simultanée d'auto-anticorps chauds et d'agglutinines froides à titre élevé (>1/1000 à 0-4°C) ou à large amplitude thermique (30-37°C) définit les AHAI mixtes (5 %). Enfin, la forme la plus rare (1 %) est l'hémoglobinurie paroxystique à frigore induite par un autoanticorps, qualifié d'hémolysine biphasique, de classe IgG et de spécificité P qui se fixe sur les hématies à froid et active les premiers composants du complément. A 37°C, l'activation de la cascade du complément se poursuit jusqu'à l'hémolyse [9].

Les principales caractéristiques des différents types d'AHAI et les propriétés immunochimiques des autoanticorps en cause sont résumées dans le tableau I.

3. Diagnostic positif des AHAI : Test direct à l'antiglobuline

Devant la suspicion d'une AHAI, 3 questions doivent être posées : existe-il une hémolyse ?

L'hémolyse est-elle d'origine immunologique ? Si oui, quel est son type ?

3-1- Existe-il une hémolyse ?

La recherche de stigmates d'hémolyse est indispensable dans la mesure où elle permet d'évaluer la signification clinico-biologique d'un test direct à l'antiglobuline (TDA) positif. Au niveau hématologique et biochimique, l'hémolyse exagérée se manifeste par :

- Une augmentation du taux des réticulocytes > 120 000 / μ L. Toutefois, une réticulocytopenie est observée au cours de la phase aiguë de l'AHAI, en cas de déficit en fer, de destruction des précurseurs érythroïdes par les autoanticorps, d'infiltration de la moelle osseuse, de l'aplasie médullaire ou d'infection par le parvo-virus B19 [8, 9]
- Au frottis sanguin : Des microsphérocytes, une polychromatophilie, une discrète myélémie incluant les érythroblastes, parfois des schizocytes dans les hémolyses intravasculaires, une agglutination des globules rouges en présence d'agglutinines froides
- Une hyperbilirubinémie à prédominance non conjuguée
- Des lactates déshydrogénases: augmentées ou normales
- Une haptoglobine : diminuée ou effondrée dans les hémolyses intravasculaires
- Une hémoglobulinurie dans les hémolyses intravasculaires
- Une hémosidérinurie : détectée environ 1 semaine après une hémolyse intravasculaire

Toutefois, ces paramètres biologiques peuvent être normaux surtout en cas d'une hémolyse modérée et compensée [8,9].

3-2- L'hémolyse est-elle d'origine immunologique ?

Devant une anémie hémolytique, il importe d'en identifier l'étiologie. La première étape consiste à caractériser le mécanisme de l'hémolyse : immunologique ou non immunologique. L'implication d'un mécanisme immunologique repose sur la positivité du TDA, encore communément appelé test de Coombs direct, pierre angulaire du diagnostic de l'AHAI [10].

Principe et aspects techniques du TDA :

C'est un test d'agglutination artificielle qui met en évidence, grâce à une antiglobuline humaine, la sensibilisation *in vivo* des globules rouges par des immunoglobulines (Ig) G, M, A et/ou des fractions du complément (C3d), traduction du conflit immunologique en cause [11,12]. En effet, l'antiglobuline humaine entraîne la formation de ponts et l'agglutination des globules rouges sensibilisés. Il est recommandé de toujours commencer par une antiglobuline polyspécifique ayant une activité anti-IgG et anti-C3d [13,14] puis compléter par des antiglobulines spécifiques (anti-IgG, anti-C3d, anti-IgA, anti-IgM) [8]. Il faut souligner que la présence d'IgM à la surface des hématies ne peut, en règle générale, pas être démontrée de façon directe, les IgM étant le plus souvent spontanément éluées de la surface des GR. Actuellement, le TDA fait appel à des antiglobulines humaines monoclonales et la technique classique en tube est le plus souvent remplacée par une technique en microfiltration à l'aide d'une batterie de gels contenant chacun un Ac monoclonal spécifique (figure1). Ces progrès ont haussé la sensibilité du TDA puisqu'ils permettent de détecter jusqu'à 100 à 150 Ig et/ou fractions du complément fixées par hématies, au lieu de 500 par la technique en tube [15].

Il est également possible d'identifier la sous classe de l'IgG par des procédés de microfiltration. Ceci peut apporter une valeur de gravité puisque la présence d'IgG3 a été corrélée à une hémolyse sévère en raison de sa capacité à activer le complément [8, 16].

Prélèvement sanguin nécessaire :

Le TDA se fait sur un prélèvement sanguin réalisé dans un tube avec anticoagulant de type EDTA qui, par le biais de la chélation de calcium, évite la fixation de C4 source de faux positif avec certains réactifs. En effet, cette fraction du complément peut se fixer sur les hématies prélevées dans un tube sec et conservé à +4°C. Le test doit être réalisé dans un délai maximal de 48 heures après le prélèvement [17,18].

Signification diagnostique du TDA :

L'interprétation des résultats du TDA n'est pas toujours aisée. Le plus difficile est de rattacher un TDA positif à un contexte pathologique. Dans ce sens, un TDA positif isolément n'a pas de valeur pathologique propre en l'absence de stigmates clinico-biologiques d'hémolyse. De même, une hémolyse d'origine immunologique plus ou moins importante peut être associée à un TDA négatif.

Nombre de circonstances pathologiques peut s'associer à un TDA faussement positif par adsorption non spécifique d'Ig ou de complexes immuns à la surface des globules rouges : hypergammaglobulinémies polyclonales, autres maladies auto-immunes, administration intraveineuse d'Ig polyvalentes, myélome, cirrhose, infections chroniques, anémie hémolytique immunoallergique causée par un médicament [9]. Un TDA positif en l'absence de toute hémolyse a même été rapporté dans la population générale avec une fréquence estimée de 1/1000 à 1/14000 donneurs de sang [19-21]. La signification de ce résultat n'est pas clairement élucidée, mais certains individus peuvent développer ultérieurement une AHAI ou un cancer [22,23]. Cette prévalence s'élève jusqu'à 1% à 15% dans des populations de patients hospitalisés n'ayant aucun signe clinique associé ni symptôme d'hémolyse [24].

Un TDA positif permet de confirmer la sensibilisation des hématies par des anticorps sans pour autant signifier à coup sûr une AHAI [10]. De ce fait, le contexte clinique est un élément majeur dans l'interprétation d'un TDA positif. Ainsi, devant un TDA positif avec une hémolyse évidente, 5 questions doivent être posées avant de porter le diagnostic d'une AHAI :

(1) Y a-t-il un historique transfusionnel dans les 3 derniers mois ? Si oui, il peut s'agir d'une réaction hémolytique retardée et la positivité du TDA serait expliquée par la sensibilisation des hématies incompatibles du donneur par un allo-anticorps anti-érythrocytaire circulant dans le plasma du receveur.

(2) En période néonatale, s'agit-il de la maladie hémolytique du nouveau-né ? Dans ce cas, le TDA positif atteste la sensibilisation des globules rouges du nouveau-né par des anticorps anti-érythrocytaires d'origine maternelle.

(3) Quels sont les médicaments pris par le patient ? Plusieurs médicaments peuvent entraîner des anémies hémolytiques immuno-allergiques.

(4) Le patient a-t-il subi une transplantation d'organe ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques ? Dans ces cas, il faut considérer une hémolyse allo-immune causée par incompatibilité ABO majeure ou le syndrome des lymphocytes passagers ?

(5) Existe-t-il une autre cause d'hémolyse ?

3-3- Quel est le type de l'AHAI ?

La caractérisation du type de l'AHAI est déterminante dans la prise en charge thérapeutique.

Dans les AHAI à autoanticorps chauds, le TDA peut être de type IgG exclusif (68 % des cas), mixte IgG+C3d (24 % des cas), de type C3d exclusif (7 % des cas) ou négatif (1 % des cas) [5]. Dans les anémies à autoanticorps froids, le TDA est classiquement de type complément exclusif. Une corrélation directe entre le degré de l'hémolyse et la quantité de complément fixée à la surface des hématies a été documentée [18]. Il existe sur le marché des antiglobulines monospécifiques anti-IgM qui pourraient détecter l'IgM responsable. Ces réactifs ne sont pas utilisés en première intention. Un TDA de type complément associé à un syndrome hémolytique sévère chez un enfant ou un adulte jeune doit faire évoquer l'hémoglobinurie paroxytique a frigore et faire pratiquer le test de Donath-Landsteiner [9,18].

Au laboratoire, l'intensité des réactions positives est qualifiée de 4+ (fortement positives) à 1+ (faiblement positives). Il est à noter que les études n'ont pas confirmé la corrélation entre l'intensité du TDA et le degré de l'hémolyse. D'ailleurs, les AHAI à TDA négatif peuvent avoir une symptomatologie modérée et cortico-sensibles ou, au contraire, être sévères mettant en jeu le pronostic vital [16, 25-28].

Chez les patients avec AHAI sous traitement, le TDA est aussi un outil d'évaluation de l'efficacité thérapeutique. Celle-ci est attestée par la négativité du TDA associée à la disparition des signes de l'hémolyse. Toutefois, la persistance d'un TDA positif malgré la maîtrise du processus hémolytique, doit inciter à la prudence avant l'arrêt du traitement puisqu'une récurrence pourrait survenir à plus ou moins long terme [29].

Les AHAI à TDA négatif est une entité particulière qui a suscité beaucoup de débat : un TDA négatif dans un contexte d'anémie hémolytique doit-il faire écarter le diagnostic d'une AHAI ? Tout d'abord, il faut chercher les hémolyses non immunologiques et les anémies hémolytiques immunoallergiques d'origine médicamenteuse [10]. Toutefois, dans d'authentiques AHAI, le TDA peut être négatif [30]. Dans les anciennes études utilisant la technique en tube, ce taux variait de 3 à 11 % selon les séries [8, 30]. En fait, le TDA est une réaction précise dont tous les éléments (réactifs, globules rouges, etc) doivent être corrects. Le non-respect de certaines règles fondamentales peut donner des résultats faussement négatifs ou faussement positifs [31]. Les réactions faussement négatives peuvent être expliquées par :

- **Des problèmes techniques :** mauvaise qualité ou oubli d'ajout de l'antiglobuline, inhibition de l'antiglobuline par son adsorption sur les immunoglobulines résiduelles ou les protéines

plasmatiques en cas de lavage insuffisant des globules rouges, retard de l'ajout de l'antiglobuline après lavage des globules rouges, agitation intempestive du culot des hématies lors de la lecture des réactions, concentration inappropriée de la suspension des globules rouges [10,32].

- **Une quantité trop faible d'auto-anticorps à la surface des hématies en deçà du seuil de sensibilité (<200/hématies)** [33,34].

- **Une faible affinité de l'auto-anticorps** qui est éliminé lors des lavages des hématies. Pour réduire l'éluion des autoanticorps, il a été recommandé de faire des lavages à froids (+4°C) avec une solution isotonique ou à basse force ionique et en utilisant une centrifugeuse réfrigérée [9, 30,35, 36].

- **AHAI à autoanticorps chauds de type IgA :** ces anticorps ne sont pas détectés par les antiglobulines anti-IgG et anti-C3d et nécessitent une antiglobuline monospécifique anti-IgA. Cette entité est rare (0,2 % des AHAI) mais représente 14 % des AHAI à TCD négatif. [29, 37-40].

Ainsi, un TDA par la technique en microfiltration et avec une antiglobuline anti-IgA doit systématiquement être demandé lorsque le test est négatif en IgG et C3d et en présence d'une hémolyse inexplicquée. Toutefois, environ 50 % des AHAI à TDA négatif demeurent sans explication [12]. Le recours à la technique de la cytométrie de flux, réputée plus sensible, peut résoudre certaines difficultés par la mise en évidence des IgG ou du complément à la surface des hématies. A titre indicatif, la sensibilité de cette technique a été estimée à 30- 50 molécules d'Ig/hématie [41,42]. Par ailleurs, chez les enfants se présentant dans un tableau d'hémolyse sévère avec une hémoglobinurie, il faut penser à réaliser le test de Donath Landsteiner à la recherche de l'hémolysine biphasique qui, du fait de ses propriétés thermiques, n'est pas révélée par le TDA à l'anti-IgG et anti-C3d.

Le diagnostic d'AHAI à TDA négatif *stricto sensu* ne peut être retenu qu'après avoir exclu les autres causes d'anémies hémolytiques constitutionnelles ou acquises et devrait être remis en question en

l'absence de réponse à une corticothérapie « d'épreuve » [9].

4. Autres tests utiles dans le cadre d'une AHAI suspectée ou confirmée

4-1 : L'étude du sérum :

Outre le TDA, qui est l'examen clé pour le diagnostic d'AHAI, l'étude du sérum et l'éluion peuvent être utiles dans certains cas. L'étude du sérum permet de détecter et d'identifier les autoanticorps sériques. En effet, dans la majorité des cas, les autoanticorps sont présents aussi bien libres dans le sérum que fixés sur les hématies. Cette étude est particulièrement utile en cas d'autoanticorps de faible affinité ou spontanément élués et donc non détectables par le TDA.

Dans les AHAI à autoanticorps chauds, la mise en évidence des autoanticorps dans le sérum fait appel aux procédés immunohématologiques de la recherche d'agglutinines irrégulières (test de Coombs indirect, à différentes températures : +4°C, + 22°C, + 37°C, avec des hématies normales ou traitées par des enzymes protéolytiques). Il est à noter qu'on observe dans la majorité des cas une pan-agglutination de la totalité des hématies du panel, les autoanticorps reconnaissant des antigènes de grande fréquence [43]. La comparaison de la spécificité des anticorps sériques avec celle de l'éluat permet de rechercher les associations allo- et autoanticorps, élément important pour assurer la sécurité transfusionnelle. Il est opportun de réaliser un témoin autologue en testant le sérum du patient vis-à-vis de ses propres hématies dans les mêmes conditions techniques de la RAI. Sa positivité atteste de la nature autoimmune de la pan-agglutination en l'absence d'un épisode transfusionnel récent.

L'étude du sérum revêt un intérêt particulier dans les AHAI avec TDA positif de type C3 ± IgG. On réalise la recherche et le titrage des agglutinines froides dans le plasma par la technique saline à +4°C. Le plasma doit être obtenu à partir d'un prélèvement sanguin sur EDTA, lequel doit être préalablement placé pendant 1 à 2 heures à 37°C dès son arrivée au laboratoire avant de séparer le plasma des hématies immédiatement à la sortie du bain-marie de façon à éviter la fixation des anticorps sur les hématies [24]. Le titre des autoanticorps froids est classiquement très élevé dans la maladie des agglutinines froides : > 1/500 à +4°C. Dans les AHAI froides post-infectieuses, on observe des titres moindres dépassant rarement

1/64. Il est à noter qu'à l'état physiologique, la plupart des sujets sains présentent des autoanticorps IgM de faible titre $\leq 1/32$ sans hémolyse associée [29]. La présence d'agglutinines froides peut être suspectée devant l'agglutination spontanée des globules rouges dans le tube de prélèvement ou sur le frottis sanguin [43]. Typiquement, cette agglutination disparaît après incubation de l'échantillon sanguin à 37°C. Par ailleurs, en présence d'agglutinines froides, les automates de numération formule sanguine qui analysent les échantillons sanguins avec des réactifs à température ambiante produisent également des artefacts évocateurs : alors que le taux d'hémoglobine est convenablement mesuré, le nombre total d'hématies est exagérément bas, le volume globulaire moyen (VGM) augmenté de façon variable, la CCMH souvent très élevée (37-50 g/dL voire plus), et le calcul de l'hématocrite erroné. Afin d'éviter ce type d'artefacts lorsque la présence d'AF est connue ou suspectée, le prélèvement sanguin doit être rapidement acheminé puis étudié au laboratoire à la température de 37°C [29].

Plus que le titre des agglutinines froides dans le sérum, c'est l'amplitude thermique de l'auto-anticorps qui conditionne sa pathogénicité [8]. Ainsi, il est pertinent de procéder au titrage de l'autoanticorps à diverses températures : +4°C, +22°C, +37°C. Classiquement, ces anticorps ont un optimum thermique à +4°C et deviennent inactifs lorsque la température s'approche de 37°C. Une amplitude thermique large est caractérisée par des réactions encore nettement positives à +37°C et serait corrélée à une plus grande pathogénicité et à une hémolyse plus sévère [44].

L'étude de l'activité hémolytique du sérum peut également être utile d'autant plus qu'elle possède une valeur de gravité [45]. Ça consiste à rechercher la présence d'hémolysines sériques chaudes, froides, acides ou neutres en étudiant différentes dilutions du sérum du patient vis-à-vis d'hématies OI et Oi en milieu acidifié à pH 6,5 (hémolysines acides) ou en milieu neutre (pH 7,3) en présence de complément à +20 °C ou à +37°C [29].

4-2- L'éluat :

L'éluat consiste à détacher les autoanticorps de la surface des hématies par différents procédés

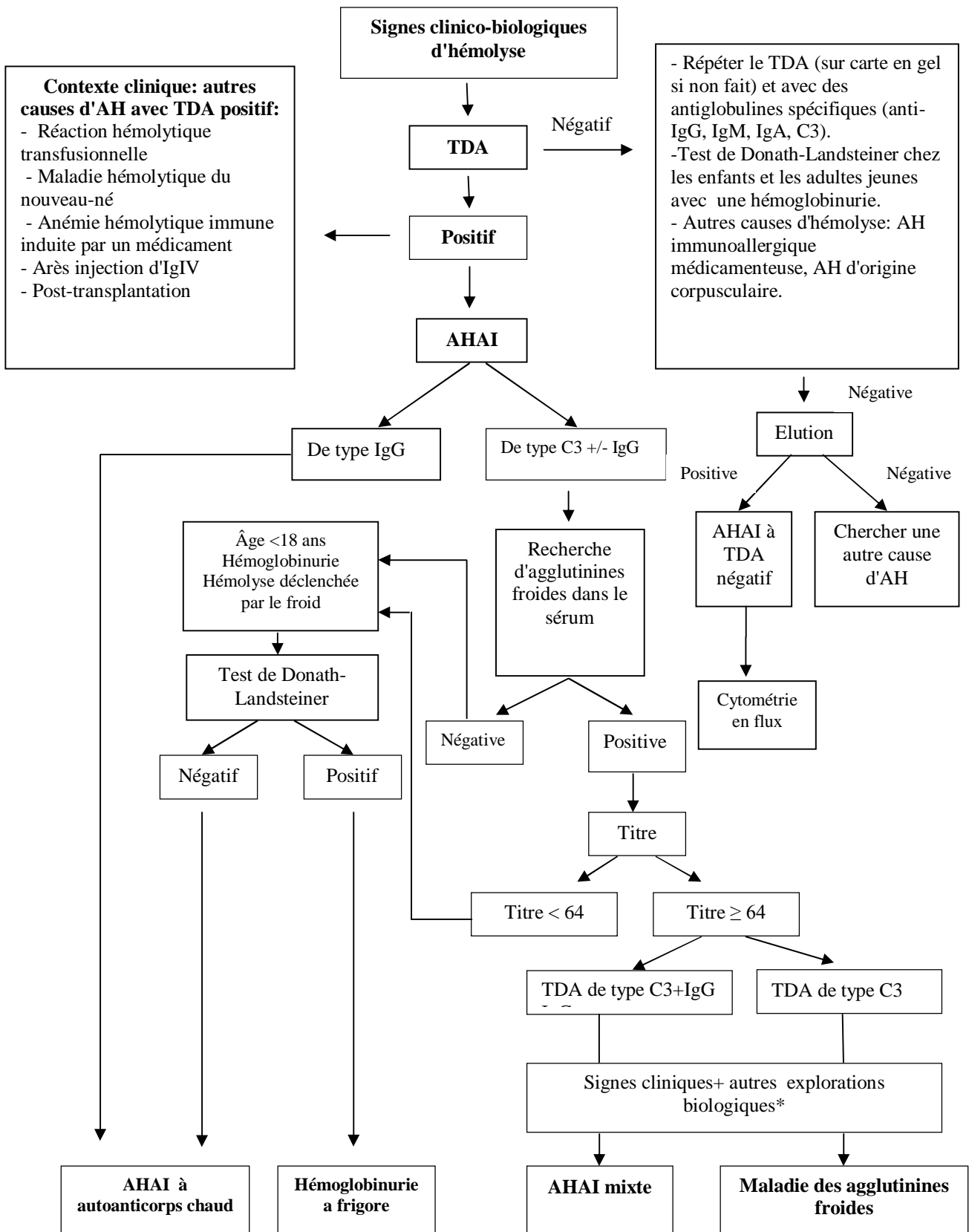
physico-chimiques (chaleur à 56°C, éther, modification du pH...).

Elle permet de confirmer la présence d'anticorps fixés sur les hématies, que le TDA soit positif ou négatif, et d'étudier leurs caractéristiques (spécificité, optimum et amplitude thermique). Dans certains cas, les autoanticorps IgG sont entièrement fixés sur les hématies du patient et ne sont retrouvés que dans l'éluat. D'un point de vue pratique, l'éluat n'est pas indispensable au diagnostic d'AHAI et est rarement réalisée. Elle est surtout utile dans un contexte d'hémolyse post-transfusionnelle pour distinguer des autoanticorps d'allo-anticorps ou encore dans les cas d'hémolyse induite par un médicament [8,9]. Il faut signaler qu'une élution négative n'est pas un argument formel en faveur de l'absence d'autoanticorps. Cette négativité s'observe dans les AHAI à autoanticorps froids et dans l'hémoglobinurie paroxystique a frigore, dans la mesure où les autoanticorps s'éluent spontanément de la surface des hématies dans les zones les plus chaudes de la circulation corporelle.

4-3- Test de Donath-Landsteiner :

Il permet de mettre en évidence l'autoanticorps IgG doté d'une activité biphasique. Il est indiqué dans le cadre d'une AHAI avec un TDA de type C3d+/- IgG après exclusion d'une maladie des agglutinines froides et en présence d'une hémolyse avec hémoglobinurie ou chez un enfant ou un adulte jeune ayant une infection récente (même avec un TDA négatif) [9]. Dans une première étape, on incube le sérum du patient avec des hématies-tests O papainées P1 P2 à +4°C, température optimale à la fixation de l'autoanticorps IgG sur sa cible antigénique, classiquement l'antigène P (GLOB1). La seconde étape consiste à réchauffer le mélange réactionnel à + 37°C qui permet de fixer le complément et de déclencher l'hémolyse. Ce test peut poser de nombreuses difficultés techniques et donner lieu à des faux négatifs [29].

5- Algorithme de la démarche diagnostique immuno-hématologique des AHAI [9]



* étude de l'amplitude thermique, recherche d'agglutinines irrégulières...

Tableau N°I : Caractéristiques principales des AHAI selon le type de l'autoanticorps.

Type d'AHAI	Terrain/clinique	Classe d'Ig	Optimum thermique	Spécificité du TCD	Éluat	Spécificité de l'Ac
AHAI chaudes	Adulte > enfant Hémolyse extravasculaire, mode d'installation subaigu	IgG>>>IgA>IgM	37°C	IgG ou IgG + C3	IgG	- Pan-spécifique - Dans 3% : spécificité pseudoolotypique (anti-e, anti-E, anti-c)
MAF	>50 ans Hémolyse extravasculaire ± acrosyndrome	IgM>>>IgA ou IgG Titre >1/500	4°C (souvent ≥ 30°C)	C3	Négatif	I> i>>Pr
AHAI à autoanticorps froids transitoires	Enfant, adulte jeune Hémolyse intravasculaire	IgM polyclonale Titre souvent < à 1/64 et dépassé rarement 1/256	4°C (souvent < 25°C)	C3	Négatif	I> i
HPF	Exceptionnelle chez l'adulte (<2%) Plus fréquente chez l'enfant Hémolyse aigue intravasculaire	IgG (Hémolysine biphasique de Donath- Landsteiner)	>30°C	C3	Négatif	P
AHAI « mixte »	Adulte	IgG, IgM (peut être de titre faible < 1/64)	Large amplitude thermique (4°C- 37°C)	IgG + C3	IgG	Pan-spécifique pour l'IgG Anti-i ou anti-I pour l'IgM

HPF: Hémoglobinurie paroxystique à frigore

MAF: maladie des agglutinines froides



Figure 1: Cartes en gel pour la réalisation du TDA (Marque: BIO-RAD)

5. CONCLUSION

L'exploration immunohématologique des AHAI doit se faire selon une démarche progressive prenant en compte le contexte clinique ainsi que le résultat du TDA et des autres explorations biologiques. Le laboratoire d'immunohématologie joue un rôle déterminant dans cette démarche diagnostique. Une communication efficace entre le clinicien et le biologiste est de nature à apporter des éléments d'orientation diagnostique mais aussi sur la gravité clinique de l'AHAI. Le Biologiste doit en effet être informé de l'ensemble du tableau clinique afin de pousser les explorations permettant de caractériser les autoanticorps fixés sur les globules rouges et d'étudier le sérum à la recherche d'un éventuel alloanticorps masqué par l'autoanticorps.

6. REFERENCES

- [1] Garraty G. The James Blundell Award Lecture 2007: do we really understand immune red cell destruction? *Transfus Med.* 2008;18(6):321-334.
- [2] Barcellini W. New insights in the pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Med Hemother.* 2015;42(5):287-293.
- [3] Hill QA, Hill A, Berentsen S. Defining autoimmune hemolytic anemia: a systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment. *Blood Adv.* 2019 Jun 25;3(12):
- [4] Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol.* 2011;4(6):607-618.
- [5] Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Autoimmune haemolysis: an 18-year study of 865 cases referred to a regional transfusion centre. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282(6281):2023-2027.
- [6] Bass GF, Tuscano ET, Tuscano JM. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):560-564.
- [7] Barros MM, Blajchman MA, Bordin JO. Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. *Transfus Med Rev.* 2010;24(3):195-210.
- [8] Kalfa TA. Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016 Dec 2;2016(1):690-697.
- [9] Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2017 Feb;176(3):395-411.
- [10] Zantek ND, Koepsell SA, Tharp DR Jr, Cohn CS. The direct antiglobulin test: a critical step in the evaluation of hemolysis. *Am J Hematol.* 2012 Jul;87(7):707-709.
- [11] Coombs RR, Mourant AE, Race RR. A new test for the detection of weak and incomplete Rh agglutinins. *Br J Exp Pathol* 1945;26:255-266.
- [12] Reardon JE, Marques MB. Laboratory evaluation and transfusion support of patients with autoimmune hemolytic anemia. *Am J Clin Pathol* 2006 ;125 :S71-77
- [13] Garraty G. The significance of IgG on the red cell surface. *Transfus Med Rev.* 1987 ;1 :47-57
- [14] Howard JE, Winn LC, Gottlieb CE, Grumet FC, Garraty G, Petz LD. Clinical significance of anti-Complement component of antiglobulin sera. *Transfusion.* 1982 ;22 :269-272
- [15] Meulenbroek EM, Wouters D, Zeerleder SS. Lyse or not to lyse: Clinical significance of red blood cell autoantibodies. *Blood Rev.* 2015 Nov; 29(6):369-376.
- [16] Wheeler CA, Calhoun L, Blackall DP. Warm reactive autoantibodies: clinical and serologic correlations. *Am J Clin Pathol* 2004 ;122 :680-685
- [17] South SF. Use of the direct antiglobulin test in routine testing. In: Wallace MaLJS, editor. *Current Applications and Interpretations of the Direct Antiglobulin Test.* Arlington, VA: American Association of Blood Banks; 1988. pp 25-45.
- [18] Roubinet F, Chiaroni J. Test direct à l'antiglobuline ou test de Coombs direct. In: les analyses immunohématologiques et leurs applications cliniques. Edition John Libbey Eurotext 2011 Paris 78-86.
- [19] Gorst DW, Rawlinson VI, Merry AH, et al. Positive direct antiglobulin test in normal individuals. *Vox Sang* 1980;38:99-105.
- [20] Kajii E, Omi T, Miura Y, Ikemoto S. A new approach for diagnosis of autoimmune hemolytic anemia. *Rinsho Ketsueki.* 1994;35(4):336-340.
- [21] Gilliland BC, Baxter E, Evans RS. Red-cell antibodies in acquired hemolytic anemia with negative antiglobulin serum tests. *N Engl J Med.* 1971;285(5):252-256
- [22] Bareford D, Longster G, Gilks L, et al. Follow-up of normal individuals with a positive antiglobulin test. *Scand J Haematol* 1985;35:348-353.
- [23] Rottenberg Y, Yahalom V, Shinar E, et al. Blood donors with positive direct antiglobulin tests are at increased risk for cancer. *Transfusion* 2009;49:838-842.
- [24] Reardon JE, Marques MB. Laboratory evaluation and transfusion support of patients with autoimmune hemolytic anemia. *Am J Clin Pathol* 2006 ;125 :S71-77.
- [25] Wikman A, Ardorph U, Gryfelt G, Gustafsson L, Björkholm M, Lundahl J. Characterization of red cell autoantibodies in consecutive DAT-positive patients with relation to in vivo haemolysis. *Ann Hematol.* 2005;84:150-158
- [26] Biagi E, Assali G, Rossi F, Jankovic M, Nicolini B, Balduzzi A. A persistent severe autoimmune hemolytic anemia despite apparent direct antiglobulin test negativization. *Haematologica.* 1999;84(11): 1043-1045.
- [27] Karafin MS, Denomme GA, Schanen M, Gottschall JL. Clinical and reference lab characteristics of patients with suspected direct antiglobulin test (DAT)-negative immune hemolytic anemia. *Immunohematology.* 2015;31(3):108-115.
- [28] Sachs UJ, Roder L, Santoso S, Bein G. Does a negative direct anti-globulin test exclude warm autoimmune haemolytic anaemia? A prospective study of 504 cases. *Br J Haematol.* 2006;132(5):655-656.
- [29] Mortelecque R, Noizat-Pirenne F. Anémies hémolytiques autoimmunes. In: les analyses immunohématologiques et leurs applications cliniques. Edition John Libbey Eurotext 2011 Paris. P : 212-224.
- [30] Segel GB, Lichtman MA. Direct antiglobulin ("Coombs") test-negative autoimmune hemolytic anemia: a review. *Blood Cells Mol Dis.* 2014 Apr;52(4):152-60.
- [31] Rouger P, Salmon C. le test de coombs. In : la pratique de l'agglutination des érythrocytes et du test de Coombs. Masson, 1981. pages 49-77.
- [32] Voak D, Downie DM, Moore BP, et al. Replicate tests for the detection and correction of errors in anti-human globulin (AHG) tests: optimum conditions and quality control. *Haematologia (Budap)* 1988;21: 3-16

DIAGNOSTIC IMMUNO-HEMATOLOGIQUE DES ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES

- [33] Merry AH, Thomson EE, Rawlinson VI, et al. Quantitation of IgG on erythrocytes: correlation of number of IgG molecules per cell with the strength of the direct and indirect antiglobulin tests. *Vox Sang* 1984;47:73-81.
- [34] Kamesaki T, Toyotsuji T, Kajii E. Characterization of direct antiglobulin test-negative autoimmune hemolytic anemia : a study of 154 cases. *Am J Hematol*. 2013;88(2):93-96.
- [35] Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with negative routine serology. *Semin Hematol* 2005;42:156-164.
- [36] Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R, Jaliha S, Paul B. Direct Coombs test-negative autoimmune hemolytic anemia and low-affinity IgG class antibodies. *ImmunoHematology*. 1997;13(4):115-118.
- [37] Baek SW, Lee MW, Ryu HW, Lee KS, Song IC, Lee HJ, et al. Clinical features and outcomes of autoimmune hemolytic anemia: a retrospective analysis of 32 cases. *Korean J Hematol*. 2011;46:111-117.
- [38] Philippe P. Diagnostic et prise en charge de l'anémie hémolytique auto-immune. *Presse Med*. 2007;36:1959-69.
- [39] McGann PT, McDade J, Mortier NA, et al. IgA-mediated autoimmune hemolytic anemia in an infant. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:837-839.
- [40] Leger RM, Co A, Hunt P, Garrity G. Attempts to support an immune etiology in 800 patients with direct antiglobulin test-negative hemolytic anemia. *ImmunoHematology*. 2010;26(4):156-160.
- [41] Lin JS1, Hao TC, Lyou JY, Chen YJ, Liu HM, Tzeng CH, Chiou TJ. Clinical application of a flow cytometric direct antiglobulin test. *Transfusion*. 2009 Jul;49(7):1335-1346.
- [42] Fayek MH, Saad AA, Eissa DG, Tawfik LM, Kamal G. Role of gel test and flow cytometry in diagnosis of Coombs' negative autoimmune haemolytic anaemia. *Int J Lab Hematol*. 2012;34(3):311-319.
- [43] Kalfa TA. Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):690-697.
- [44] Jefferies LC. Transfusion therapy in autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994;8:1087-1104.
- [45] Znazen R, Kaabi H, Hmida S, et al. detection of serum hemolysins in autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Clin Biol* 2006 ; 13 :341-345

PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR CHRONIQUE CHEZ LE SUJET AGE

MANAGEMENT OF CHRONIC PAIN IN THE ELDERLY

N. BAHLOUL^{1,3,*}; K. KSOUDA³; R. GARGOURI^{1,3}; N. KALLEL^{1,3}; R. SAHNOUN³;
S. MAJDOUB FEHRI^{1,3}; H. AFFES³; S. MSAAD^{1,3} ET S. KAMMOUN^{1,3}

1 : Service de pneumo-allergologie, CHU Hédi Chaker de Sfax - Tunisie

2 : Laboratoire de pharmacologie, faculté de médecine de Sfax - Tunisie

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

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

Résumé

Malgré ses multiples conséquences néfastes sur le fonctionnement, la santé affective et la qualité de vie de ceux qui en souffrent, la douleur demeure sous-traitée chez les personnes âgées. Une gestion efficace de la douleur doit prendre en compte non seulement les pathologies sous-jacentes contribuant à la douleur, mais également les comorbidités du patient, le potentiel accru d'interactions médicamenteuses, ainsi que les facteurs environnementaux (physiques, psychosociaux et économiques). Les antalgiques utilisés pour la prise en charge de la douleur sont classiquement hiérarchisés en non opioïdes et opioïdes, en palier 1, 2 et 3 par l'Organisation mondiale de la santé. Les co-antalgiques comme les antidépresseurs et antiépileptiques sont particulièrement utilisés pour la prise en charge de la douleur neuropathique. Les médicaments non opioïdes comprennent le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont l'aspirine et le néfopam. Les opioïdes dits « faibles » regroupent la codéine et le tramadol. Les antalgiques de palier 3 (opioïdes forts) sont indiqués d'emblée dans les douleurs très intenses et dans les douleurs modérées à sévères ne répondant pas aux antalgiques de palier 2 (opioïdes faibles).

Mots - clés : Douleur chronique; Sujet âgé; Non opioïdes; Opioïdes; Co-analgésiques.

Abstract

Despite its many negative effects on the functioning, emotional health and quality of life of those who suffer from it, pain remains under-treated in the elderly. Effective pain management must consider not only the underlying pathologies that contribute to the pain, but also the patient's comorbidities, the increased potential for drug interactions, as well as the environmental factors (physical, psychosocial and economic). The analgesics used for the management of pain are classically classified as non-opioid and opioid, in 3 steps by the World Health Organization. Co-analgesics such as antidepressants and antiepileptics are used for the management of neuropathic pain. Non-opioid drugs include paracetamol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) such as aspirin and nefopam. The weak opioids include codeine and tramadol. Strong opioids are indicated immediately in very severe pain and in moderate to severe pain not responding to weak opioids.

Key - words: Chronic pain; Elderly; Non-opioids; Opioids; Co-analgesics.

ملخص

على الرغم من عواقبه السلبية العديدة على أداء ونوعية حياة الذين يعانون منه، فإن الألم المزمن لا يزال يعامل بشكل سيئ لدى كبار السن. يجب أن تأخذ الإدارة الفعالة للألم بعين الاعتبار الأمراض الكامنة التي تساهم في ذلك، الأمراض المصاحبة للمريض، الإمكانيات المتزايدة للتفاعلات الدوائية، فضلاً عن العوامل البيئية (الجسدية والنفسية والاجتماعية والاقتصادية). يتم تصنيف الدواء إلى غير الأفيونيات والأفيونيات. تستخدم المسكنات المشتركة مثل مضادات الاكتئاب ومضادات الصرع بشكل خاص في علاج آلام الأعصاب. تشمل الأدوية غير الأفيونية الباراسيتامول، والأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية بما في ذلك الأسبرين ونيفوبام. وتشمل الأفيونيات الضعيفة الكودايين والترامادول. تستخدم المواد الأفيونية القوية لتسكين الآلام الشديدة أو بعد فشلاً لمواد الأفيونية الضعيفة.

الكلمات المفتاحية: الألم المزمن; كبار السن; غير الأفيونيات; الأفيونيات; المسكنات.

1. Introduction

Malgré ses multiples conséquences néfastes sur le fonctionnement, la santé affective et la qualité de vie de ceux qui en souffrent, la douleur demeure sous-traitée chez les personnes âgées [1]. Seulement 34 % des personnes âgées vivant à domicile et ayant une douleur continue reçoivent un analgésique, dont seulement 9% sont traités avec un opioïde [1]. Dans les lieux d'hébergement pour personnes âgées, le problème est encore plus présent, où environ 25% des patients avec douleur continue ne reçoivent aucun analgésique [2, 3], 16% sont traités avec un opioïde « faible » et seulement 3% reçoivent un opioïde « puissant » [3].

L'objectif principal du traitement de la douleur persistante est d'améliorer le fonctionnement et la qualité de vie tout en minimisant les effets indésirables du traitement [4]. Une gestion efficace de la douleur doit prendre en compte non seulement les pathologies sous-jacentes contribuant à la douleur, mais également les comorbidités du patient, le potentiel accru d'interactions médicamenteuses, ainsi que les facteurs environnementaux (physiques, psychosociaux et économiques).

2. Traitements non pharmacologiques

Les techniques non médicamenteuses sont recommandées en synergie à la prise médicamenteuse chez le sujet âgé. Cette prise en charge multimodale permet souvent d'éviter une augmentation risquée des doses des médicaments dans cette population vulnérable.

Peu d'études spécifiquement chez la personne âgée ont été réalisées comme la neurostimulation transcutanée et la psychothérapie (notamment les thérapies cognitivo-comportementales) [5, 6]. Il existe également une présomption d'efficacité de l'acupuncture dans la douleur post-zostérienne [7]. L'efficacité de l'hypnose a été démontrée chez des sujets âgés [8] mais avec un Mini Mental State 25 [9].

Une méta-analyse en 2018 évaluant la thérapie cognitivo-comportementale seule ou en association avec d'autres thérapies chez les patients âgés (âge moyen de 72 ans) souffrant de douleur chronique faisait état d'une légère réduction de la douleur maintenue pendant six mois [10]. Les avantages ont été plus importants avec une thérapie de groupe plutôt qu'individuelle.

L'efficacité des traitements non pharmacologiques ne semble pas différer chez les adultes plus âgés par rapport aux autres âges. Les recommandations de 2017 du Collège américain des médecins (ACP) pour le traitement de la lombalgie aiguë, subaiguë et chronique recommandent des traitements non pharmacologiques au début du traitement des patients souffrant de lombalgie chronique [11, 12].

3. Traitements pharmacologiques

Les traitements de la douleur chez le sujet âgé sont les mêmes que chez le patient plus jeune mais ne sont pas toujours adaptés de manière adéquate, le plus souvent par méconnaissance des modifications pharmacologiques liées à l'âge, des mécanismes physiopathologiques en cause, des effets indésirables, des interactions médicamenteuses potentielles ou du fait de la non-détection d'une douleur avec un recours trop rapide à des psychotropes [13].

Les antalgiques utilisés pour la prise en charge de la douleur chronique sont classiquement hiérarchisés en non opioïdes et opioïdes, en palier 1, 2 et 3 par l'Organisation mondiale de la santé, et d'autres classifications basées sur le mécanisme d'action ont été aussi proposées [14]. Les co-antalgiques comme les antidépresseurs et antiépileptiques sont particulièrement utilisés pour la prise en charge de la douleur neuropathique. Les médicaments non opioïdes comprennent le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont l'aspirine et le néfopam. Les opioïdes dits « faibles » regroupent la codéine et le tramadol.

3.1. Les antalgiques non opioïdes

3.1.1. Le Paracétamol

En raison de son bon rapport efficacité/tolérance et coût le paracétamol est largement prescrit souvent en première intention pour les douleurs faibles à modérées à la dose maximale de 3 g/jour (500 à 1000 mg toutes les 4 à 6 heures) chez la personne âgée, chez qui la prévalence de pathologies articulaires, en particulier l'arthrose est très élevée. Chez le sujet très âgé ou fragile, un ajustement en fonction du poids, la fonction rénale et hépatique est nécessaire. En effet, la dose maximale est de 3 g/jour en dessous de 50 kg, et est de 2 g/jour pour un poids \leq 33 kg [15].

Des méta-analyses récentes ont mis en doute son efficacité dans la douleur chronique (arthrose)[16]ainsi que sa tolérance [17, 18].

Les effets indésirables traditionnellement rapportés sont rares [19]. Un surdosage aigu pouvant conduire à une nécrose hépatique irréversible, et l'antidote du paracétamol est la N-acétyl-cystéine. Toutefois, il demeure l'antalgique de choix par rapport aux AINS chez le sujet âgé [20]. Un effet indésirable assez récemment décrit du paracétamol concerne son interaction médicamenteuse avec la warfarine et le risque d'hémorragie accru [21].

3.1.2. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens

Lorsque des AINS sont nécessaires chez les personnes âgées, il faut choisir le médicament en fonction des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire et gastro-intestinale du patient [22]. En effet, les AINS inhibent deux isoformes 1 (COX-1) et 2 (COX-2) de la cyclo-oxygénase. Leur profil de sécurité d'emploi dépend donc du rapport d'affinité pour ces deux isoformes. Une action préférentielle sur la COX-1 augmente le risque de complication au niveau du tube digestif et une action préférentielle sur la COX-2 augmente le risque de complication cardiovasculaire [23]. Ainsi, les effets indésirables spécifiques des AINS chez les personnes âgées se trouvent sur les plans digestif, cardiaque, rénal. Le risque de confusion est également à surveiller [5].

La posologie doit être la plus faible possible sur la durée la plus courte de l'ordre de quelques jours (< 8 jours) en faisant un contrôle de la créatininémie à J5 [24].

La co-administration de l'AINS avec de l'aspirine à faible dose, d'anticoagulants oraux et d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) augmente la fréquence des troubles gastro-intestinaux (hémorragies, ulcérations, perforations) et leur gravité [25].

Dans une méta-analyse de 2014 portant sur 280 essais comparant des AINS par rapport au placebo et de 474 essais comparant des AINS, le risque d'accidents coronaires et vasculaires était accru avec les inhibiteurs de la COX-2, le diclofénac à haute dose et éventuellement l'ibuprofène, mais le naproxène n'augmentait pas ce risque [26].

Les AINS topiques sont recommandés dans l'arthrose du genou et de la main en raison de leur non-infériorité antalgique par rapport aux AINS oraux, et surtout du fait de leur meilleur profil de sécurité. Ils ne doivent pas être co-prescrits avec des AINS oraux. Il faut noter que l'aspirine à visée antalgique (recommandation de l'OMS) ne doit pas être utilisée chez la personne âgée [27].

Les lignes directrices de l'American Geriatrics Society recommandent que les AINS ne soient considérés que rarement, et avec beaucoup de prudence, chez des patients âgés très bien sélectionnés qui n'ont pas été soulagés avec d'autres antalgiques non-opioïdes [28]. Des inhibiteurs de la pompe à protons doivent être prescrits en association avec les AINS et les coxibs lorsque ceux-ci sont utilisés pour une longue période. Les patients âgés traités avec des AINS devraient être réévalués de façon régulière pour s'assurer de l'efficacité, ainsi que de l'absence de toxicité et d'interactions médicamenteuses [28].

3.1.3. Le Néfopam

Le néfopam est un analgésique central non opioïde, principalement utilisé dans les situations aiguës. Il n'est pas recommandé chez les patients âgés [29]. En pratique, le néfopam est surtout utilisé par voie orale (hors AMM), sur un sucre et il n'existe pas d'études sur cette voie d'administration.

3.2. Les opioïdes faibles

3.2.1. Généralités

Les opioïdes faibles sont les antalgiques les plus prescrits après le paracétamol chez la personne âgée [30, 31]. Ils sont recommandés en cas de douleurs modérées à sévères et en cas d'échec du paracétamol notamment dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse [32]. Leur efficacité est comparable et reconnue en gériatrie; en revanche leur problème de tolérance amène fréquemment à discuter leur intérêt par rapport à de faibles doses d'opioïdes forts.

Certaines règles spécifiques de prescription d'un opioïde faible en gériatrie sont à appliquer [13]:

- l'espacement de l'intervalle entre deux prises est conseillé chez la personne de plus de 75 ans. Lors de leur initiation, il est recommandé de réduire les posologies et d'utiliser des formes galéniques à demi-vie courte ;
- les trois opioïdes faibles ont une efficacité comparable sur la douleur nociceptive. Il n'y a pas à privilégier l'un par rapport à l'autre, en dehors de la balance bénéfice/risque habituelle, des contre-indications, des co-prescriptions.
- l'automédication fréquente de paracétamol doit être renseignée lors de l'utilisation des associations fixes paracétamol-opioïdes faibles
- les effets indésirables sont globalement identiques à ceux des opioïdes forts et sont en grande partie dose-dépendants ; il convient donc

de les prévenir comme la constipation et la rétention aiguë d'urine bien connus en gériatrie.

3.2.2. Le Tramadol

Le Tramadol a été bien étudié chez les sujets âgés. Les propriétés pharmacocinétiques des formulations à libération immédiate et à libération prolongée ne semblent pas être modifiées de façon significative mais les patients âgés de plus de 75 ans nécessiteraient une dose 20 % moindre que les patients plus jeunes pour un soulagement équivalent [33]. Les deux formulations sont aussi efficaces et bien tolérées chez les patients âgés que chez les plus jeunes [33]. Chez des patients avec douleur secondaire à l'arthrose du genou ou de la hanche, le tramadol à libération prolongée a été rapporté aussi efficace que le diclofénac à libération prolongée, avec une fréquence moindre d'effets indésirables graves [34].

Les effets secondaires sont essentiellement les nausées/vomissements, les étourdissements, la somnolence, la constipation et l'hypotension orthostatique [19].

Les précautions et les contre-indications sont:

- de ne pas dépasser la dose maximale quotidienne de paracétamol si utilisation de combinaison tramadol-paracétamol
- de contre indiquer le tramadol chez les patients avec antécédents neurologiques du fait de la diminution du seuil épileptogène.
- risque théorique de syndrome sérotoninergique lorsque utilisé à hautes doses et/ou en combinaison avec autres médicaments augmentant les niveaux sériques de sérotonine
- la nécessité de sevrage si changement pour un opioïde

3.2.3. La Codéine

La codéine est un pro-médicament qui nécessite une conversion en ses métabolites actifs (morphine et norcodéine) par le cytochrome CYP2D6 pour exercer son activité analgésique. En pratique, la multiplicité des formulations associant codéine et paracétamol à des posologies variables nécessite de porter une attention particulière à leur prescription, en précisant la dose de codéine souhaitée[13]. La posologie de 20 mg de codéine est la dose minimale possible pour débiter chez la personne âgée, à raison d'une prise toutes les 4 à 6 h, en la combinant à une dose complémentaire de 500 mg de paracétamol en cas d'insuffisance d'efficacité et selon les comorbidités (sans dépasser les 3 g/jour

de paracétamol)[13]. Si l'efficacité est insuffisante mais que la tolérance est bonne, il est possible d'augmenter la posologie à 30 mg de codéine par prise, tout en sachant que la dose maximale est de 180 mg par jour, soit 60 mg de codéine par prise. La forme LP de dihydro-codéine, deux fois plus puissante que la codéine, est une alternative intéressante aux prises répétées de codéine après titration [13].

3. 3. Les opioïdes forts

Tout comme chez les patients plus jeunes, les opioïdes sont recommandés chez les patients âgés pour le traitement de la douleur chronique d'intensité modérée à sévère, accompagnée d'impact fonctionnel ou de diminution de la qualité de vie [28, 35].

Lorsqu'on applique les recommandations d'emploi chez la personne âgée, leur bonne maniabilité et leur tolérance les font parfois préférer aux opioïdes faibles ou aux AINS[36, 37]. Le risque d'addiction est moins important que chez le sujet jeune, et dans tous les cas très faible [38, 39].

3.3.1. Les molécules disponibles

a. *La Morphine*

La morphine ne présente pas de modifications de la pharmacocinétique liée à l'âge[40]. Les métabolites actifs étant éliminés par voie rénale, la morphine doit être évitée chez les patients insuffisants rénaux (DFG <30 mL / min) [40].

b. *Oxycodone*

L'oxycodone est l'opioïde fort de choix chez les personnes âgées en raison de sa demi-vie courte, de l'absence de métabolites toxiques et de sa biodisponibilité, tant pour les formes à action brève que pour celles à action prolongée [41].

c. *Fentanyl transdermique*

Il existe de grandes fluctuations du passage transcutané chez la personne âgée donc une plus grande difficulté à anticiper sa biodisponibilité [42]. Du fait de sa grande liposolubilité, le fentanyl s'éliminera plus lentement chez la personne âgée. Le patch transdermique peut être une bonne alternative pour les patients ayant des difficultés à avaler. Enfin son élimination, qui n'est pas liée au rein, en fait une molécule de choix dans l'insuffisance rénale [37].

d. Hydromorphe

Ses propriétés pharmacocinétiques sont comparables à celles de la morphine mais elle serait mieux tolérée en cas d'insuffisance rénale car ses métabolites ont moins d'affinité pour les récepteurs opioïdes [35].

e. Agoniste-antagoniste et agoniste partiel

La buprénorphine est un agoniste des récepteurs mu-opioïdes partiels de haute affinité qui peut être utilisé en toute sécurité chez les patients insuffisants rénaux [43]. Elle est essentiellement utilisée comme traitement substitutif.

La Nalbuphine n'est jamais indiquée dans la douleur chronique.

f. Méthadone

En raison de sa liposolubilité et d'un taux de liaison aux protéines élevé, la méthadone a un grand volume de distribution et une demi-vie longue et variable, variant de 8,5 à 120 heures [44]. Ces caractéristiques rendent l'ajustement de la dose de méthadone difficile, surtout chez les patients âgés avec des réserves limitées, une modification du métabolisme hépatique et une fonction rénale altérée. Pour ces raisons, la méthadone devrait être débutée et augmentée prudemment, par des cliniciens qui en connaissent bien l'utilisation et les risques [28].

3.3.2. Choix de l'opioïde et posologie

Le choix et la dose de l'opioïde dépendent de la voie d'administration souhaitée, du délai d'action, de la durée d'action, des interactions médicamenteuses, des co-morbidités et des antécédents d'effet indésirable et d'intolérance.

Les posologies recommandées pour initier l'opioïde fort sont les suivantes [25] :

-15 à 30 mg de Morphine orale/jour, soit 2,5 à 5 mg par prise toutes les 4 h (ou 6 h si clairance < 30 ml/min), soit 7,5 à 15 mg/jour en sous-cutané ou 5 à 10 mg/jour par voie IV ;

-10 à 20 mg d'oxycodone (posologie un peu élevée par rapport au sulfate de morphine) orale/jour, 7 à 14 mg/jour par voie sous-cutanée ou IV.

En général, les choix raisonnables chez les personnes âgées comprennent la morphine, l'oxycodone, l'hydromorphe, le fentanyl et la buprénorphine.

La majorité des patients souffrant de douleur chronique utiliseront des médicaments par voie orale. Un patch transdermique peut également être une bonne alternative pour les patients ayant des difficultés de déglutition [42].

Les patients souffrant de douleur continue bénéficieront d'un traitement de fond avec la possibilité de doses de « recours » en cas d'accès douloureux paroxystiques (1/6^{ème} à 1/10^{ème} de la dose quotidienne).

Les doses d'opioïdes devraient être réduites chez les adultes plus âgés et ajustées lentement en conséquence, avec une surveillance étroite des effets secondaires. Il a été suggéré de diminuer la dose initiale de 25% pour un patient de 60 ans (de 50% pour un patient de 80 ans) par rapport à la dose initiale normalement reçue par un patient de 40 ans, mais aux mêmes intervalles [45]. Les sujets plus âgés ont généralement une sensibilité pharmacodynamique accrue aux opioïdes, mais une grande variabilité dose-réponse interindividuelle rendant le dosage plasmatique impossible [45].

3.3.3. Les effets indésirables

En raison de leurs réserves physiologiques diminuées, les patients âgés sont plus sensibles aux effets indésirables des opioïdes. Il est important de rechercher la présence d'effets indésirables de façon systématique et, lorsque c'est possible, les prévenir et les traiter [19]; les plus fréquemment rapportés sont :

- La constipation, systématique, et souvent déjà présente avant l'introduction de l'opiacé ou majorée dès l'introduction de l'opiacé [13]. Sa fréquence est de 30% dans le cadre d'une revue systématique de l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse chez les adultes âgés (tranche d'âge moyenne de 60 à 73 ans). Un laxatif est à introduire dès le début du traitement par opioïde en plus des règles hygiéno-diététiques classiques [46];

- Les nausées-vomissements ne sont pas systématiques et disparaissent en général après quelques jours de traitement [47]. Les patients peuvent être soulagés par l'halopéridol ou du métoclopramide [37].

- La somnolence, souvent favorisée par la co-prescription d'autres psychotropes potentiellement sédatifs, nécessitant une adaptation de la posologie de ces derniers. Si elle apparaît en cours de traitement, il faut vérifier la fonction rénale [36] ;

- La rétention d'urine qui sera d'autant plus favorisée si le malade a un adénome de la prostate ou un fécalome ;
- La confusion, les hallucinations : en respectant les recommandations de prescription dans le grand âge, elles ne sont pas si fréquentes. Avant d'incriminer l'opiacé, on éliminera une autre cause (globe vésical, troubles ioniques, déshydratation) en gardant à l'esprit que la douleur non soulagée est aussi une cause de confusion [48];
- Les chutes [49].

3.3.4. Surveillance

En cas de traitement au long cours, il faut contrôler régulièrement la fonction rénale, de façon systématique ou en cas de problème (ex : apparition d'une somnolence en cours de traitement).

La dépression respiratoire n'est pas à craindre si l'on respecte les règles de prescription. Elle sera toujours précédée par des troubles de la vigilance quand on utilise les voies orale, sous-cutanée ou transdermique. La surveillance d'un traitement opiacé se fait donc par le contrôle de la vigilance et de la fréquence respiratoire (FR). Une $FR \leq 8$ impose le recours à l'antidote (Naloxone). Une FR entre 8 et 10 demande une surveillance plus rapprochée, la stimulation et la suspension de l'opiacé s'il est administré en continu jusqu'à ce qu'elle redevienne ≥ 12 [50].

3.4. Co-analgésiques ou Analgésiques adjuvants

3.4.1. Antidépresseurs

a. *Les antidépresseurs tricycliques*

L'efficacité analgésique des antidépresseurs tricycliques a été établie pour plusieurs types de douleur souvent rencontrés chez les patients âgés (ex. névralgie post-herpétique, neuropathie diabétique). Malheureusement, l'utilisation de ces agents chez les patients âgés est limitée par les nombreux effets indésirables, incluant des effets anti-cholinergiques (bouche sèche, constipation, vision brouillée, rétention urinaire), des changements cognitifs (état confusionnel aigu, troubles mnésiques), une toxicité cardiovasculaire (hypotension orthostatique, tachycardie) et un risque accru de chutes et fractures [51]. Les amines secondaires (nortriptyline, désipramine) semblent avoir une efficacité analgésique similaire aux amines tertiaires (amitriptyline, imipramine,

doxépine) et sont mieux tolérées chez les patients âgés [52].

La demi-vie d'élimination des antidépresseurs tricycliques est augmentée de 3 à 4 fois chez les patients âgés en raison de changements du métabolisme hépatique (oxydation). La fraction libre est également augmentée en présence d'hypoalbuminémie, fréquente chez les patients âgés, ce qui peut avoir des répercussions cliniques étant donné leur fort taux de liaison aux protéines (90-98 %). Pour toutes ces raisons, l'utilisation des antidépresseurs tricycliques devrait être évitée chez les patients âgés, et réservée à ceux qui ne répondent pas aux autres analgésiques adjuvants [28].

b. *Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline*

La venlafaxine et la duloxétine, ont été démontrées efficaces pour la douleur neuropathique. Il existe plus de données supportant l'efficacité de la duloxétine, qui peut soulager à la fois la douleur et améliorer la cognition chez des patients âgés souffrant de dépression majeure. Toutefois, l'effet analgésique est obtenu à des doses inférieures aux doses antidépresseurs [53, 54]. La venlafaxine et la duloxétine sont toutes deux habituellement bien tolérées chez les patients âgés, sans nécessiter de réduction de la dose [53, 55]. L'élimination de la duloxétine est légèrement diminuée avec l'âge, alors que les niveaux de venlafaxine sont légèrement plus élevés chez les patients âgés [56]. Lors de la prescription, il faut toutefois porter attention aux interactions médicamenteuses pharmacocinétiques impliquant le cytochrome CYP2D6, dont la duloxétine est un inhibiteur modéré et la venlafaxine un faible inhibiteur.

c. *Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)*

Ils sont habituellement recommandés pour les patients âgés dépressifs en raison d'une faible fréquence d'effets indésirables. Le citalopram offre l'avantage d'un risque plus faible d'interactions pharmacocinétiques dû à leur inhibition minimale du CYP450. Bien que leur élimination soit diminuée chez des sujets âgés, ils sont habituellement bien tolérés [51, 57, 58]. Leur efficacité analgésique n'a cependant pas été clairement démontrée. L'utilisation d'antidépresseurs (surtout les ISRS) a été associée à un risque accru de chutes. Des stratégies de prévention des chutes devraient

toujours être utilisées lorsqu'un antidépresseur est prescrit à un patient âgé [59].

3.4.2. Antiépileptiques

En raison de leur efficacité analgésique pour plusieurs types de douleurs neuropathiques, leur bonne tolérance et l'absence d'interactions médicamenteuses, la gabapentine et la prégabaline sont habituellement recommandées en première ligne pour le traitement de la douleur neuropathique, surtout chez les patients âgés avec plusieurs comorbidités et une polymédication [60, 61]. La prégabaline semble aussi efficace chez les patients âgés que chez les jeunes et est bien tolérée [62, 63].

Les effets indésirables les plus fréquents incluent la somnolence, les étourdissements, les troubles de la marche et les œdèmes. Ces symptômes se résolvent parfois spontanément après quelques jours, et peuvent être évités en utilisant de petites doses de départ et en augmentant la dose lentement, tout en surveillant de près la survenue d'effets indésirables [51].

En raison de leur élimination rénale, les sujets âgés répondent souvent à des doses plus faibles que les doses thérapeutiques habituelles et peuvent rarement tolérer une augmentation jusqu'à la dose maximale. Des concentrations plasmatiques de prégabaline plus élevées ont été observées chez les sujets plus âgés [64].

Bien que plusieurs autres antiépileptiques aient été démontrés efficaces pour la douleur neuropathique, la survenue fréquente d'effets indésirables, spécialement avec la phénytoïne et la carbamazépine, limite leur utilisation. Ils devraient donc être restreints au traitement de la douleur neuropathique réfractaire aux analgésiques mieux tolérés.

3.4.3. Benzodiazépines

Le clonazépam est une benzodiazépine dont peu de données dans la littérature soutiennent son efficacité analgésique chez les patients souffrant de douleur neuropathique [65]. Il peut être envisagé en cas de douleur neuropathique réfractaire associée à une anxiété [65].

3.4.4. Règles générales d'utilisation

Il est habituel de commencer par les plus faibles doses quel que soit la molécule choisie, d'augmenter progressivement par paliers en

fonction de l'efficacité et de la tolérance, et de surveiller cette tolérance par la suite de façon régulière une fois l'efficacité obtenue [66]. Mais, selon les molécules concernées, leur délai d'action peut être retardé de plusieurs jours à plusieurs semaines et leur efficacité variable sur les divers symptômes douloureux décrits. L'arrêt des traitements se fera ensuite progressivement, afin d'éviter un sevrage brutal [52].

4. Conclusion

La douleur est très fréquente chez la personne âgée et il est estimé que 40 à 75 % de personnes vivant à leur domicile et près de 90 % en institution souffrent de douleur chronique qui est souvent sous-évaluée et sous-traitée. La polymédication, les comorbidités et les effets indésirables des médicaments augmentent avec l'âge. Paradoxalement, les antalgiques, en particulier les opioïdes demeurent sous-utilisés, et la douleur insuffisamment traitée. Les traitements de la douleur chez le sujet âgé sont les mêmes que chez le patient plus jeune mais ne sont pas toujours adaptés de manière adéquate, le plus souvent par méconnaissance des modifications pharmacologiques liées à l'âge, des mécanismes physiopathologiques en cause, des effets indésirables, des interactions médicamenteuses potentielles ou du fait de la non-détection d'une douleur avec un recours trop rapide à des psychotropes. Les antalgiques utilisés pour la prise en charge de la douleur chronique sont classiquement hiérarchisés en non opioïdes et opioïdes, en palier 1, 2 et 3 par l'Organisation mondiale de la santé, et d'autres classifications basées sur le mécanisme d'action ont été aussi proposées [40]. Les co-antalgiques comme les antidépresseurs et antiépileptiques sont particulièrement utilisés pour la prise en charge de la douleur neuropathique. Les médicaments non opioïdes comprennent le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont l'aspirine et le néfopam.

Les opioïdes dits « faibles » regroupent la codéine et le tramadol.

5. Références

- [1] Landi F, Onder G, Cesari M, et al. Pain management in frail, community-living elderly patients. *Arch Int Med* 2001; 161:2721-2724.
- [2] Won A, Lapane K, Gambassi G, Bernabei R, Mor V, Lipsitz LA. Correlates and management of non malignant pain in the nursing home. *J Amer Geriatr Soc* 1999; 47: 936-942.

- [3] Boerlage AA, van Dijk M, Stronks DL et al. Pain prevalence and characteristics in three Dutch residential homes. *Eur J Pain* 2008; 12: 910-916.
- [4] Weiner DK. Office management of chronic pain in the elderly. *Am J Med* 2007; 120:306.
- [5] Abdulla A, Adams N, Bone M, Elliott AM, Gaffin J, Jones D, et al. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing* 2013;42:57.
- [6] Rapo-Pylkkö S, Haanpää M, Liira H. Neuropathic pain among community-dwelling older people: a clinical study in Finland. *Drugs Aging* 2015;32:737-42.
- [7] Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et traitement de la douleur (SFETD). *Doul Eval Diagn Traitement* 2010;11:3-21.
- [8] Lutgendorf SK, Lang EV, Berbaum KS, Russell D, Berbaum ML, Logan H, et al. Effects of age on responsiveness to adjunct hypnotic analgesia during invasive medical procedures. *Psychosom Med* 2007;69:191-9.
- [9] Ardigo S, Herrmann FR, Moret V, Déramé L, Giannelli S, Gold G, et al. Hypnosis can reduce pain in hospitalized older patients: a randomized controlled study. *BMC Geriatr* 2016;16(1):14.
- [10] Niknejad B, Bolier R, Henderson CR Jr, et al. Association Between Psychological Interventions and Chronic Pain Outcomes in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018; 178:830.
- [11] Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Non invasive Treatments for Acute, Sub acute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166:514.
- [12] Morone NE, Greco CM, Moore CG, et al. A Mind-Body Program for Older Adults With Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176:329.
- [13] Jarrell JF, Vilos GA, Allaire C, Burgess S, Fortin C, Gerwin R et al. Consensus multidisciplinaire d'experts endouleur et gériatrie : utilisation des antalgiques dans la prise en charge de la douleur de la personne âgée (horsanesthésie). *J Obstet Gynaecol Can.* 2018 ;40 (11):788-836.
- [14] Lussier D. AGS guidelines on persistent pain in older persons: lack of specific pharmacotherapeutic recommendations. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(6):883-4.
- [15] <http://www.ansm.sante.fr/>.
- [16] Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* 2016;387(10033):2093—105.
- [17] Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin CW, Day RO, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015;350:1225.
- [18] Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2016;75(3):552-9.
- [19] Douleur et personne âgée. Institut UPSA de la Douleur. Édition 2010
- [20] Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther* 2005;12(2):133—41.
- [21] Parra D, Beckey NP, Stevens GR. The effect of acetaminophen on the international normalized ratio in patients stabilized on warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2007;27(5):675-83.
- [22] Scheiman JM, Hindley CE. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clin Ther* 2010; 32:667.
- [23] Moore RA, Derry S, Phillips CJ, et al. Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cyclooxygenase-2 selective inhibitors (coxibs) and gastrointestinal harm: review of clinical trials and clinical practice. *BMC Musculoskelet Disord* 2006;7:79.
- [24] Gloth FM 3rd. Pharmacological management of persistent pain in older persons: focus on opioids and non opioids. *J Pain* 2011; 12:S14.
- [25] American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(8):1331-46.
- [26] Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382:769.
- [27] Pickering G. Analgesic use in the older person. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012;6(2):207-12.
- [28] AGS Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:1331-46.
- [29] Rodger K, Greasley-Adams C, Hodge Z, Reynish E. Expert opinion on the management of pain in hospitalized older patients with cognitive impairment: a mixed methods analysis of anational survey. *BMC Geriatr* 2015;15:56.
- [30] Bertin P, Becquemont L, Corruble E, Derumeaux G, Falissard B, Hanon O, et al. The therapeutic management of chronic pain in ambulatory care patients aged 65 and over in France: the SAGESCohort. Baseline data. *J Nutr Health Aging* 2013;17(8):681-6.
- [31] Clot-Faybessé P, et al. Analgesic consumption in nursing homes: observational study about 99 nursing homes. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2017;15(1):25-34.
- [32] Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique noncancéreuse chez l'adulte -Recommandations de bonne pratique clinique par consensus formalisé. SFETD; 2016.
- [33] Likar R, Wittels M, Molnar M, Kager I, Ziervogel G, Sittl R. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of tramadol IR and SR in elderly patients: A prospective, age-group-controlled study. *Clin Ther* 2006; 28: 2022-2039.
- [34] Beaulieu AD, Peloso PM, Haraoui B, et al. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Pain Res Manag* 2008; 13:103-110.
- [35] Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: Consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008; 8:287-313.
- [36] Guerriero F. Guidance on opioids prescribing for the management of persistent non-cancer pain in older adults. *World J Clin Cases* 2017;5(3):73-81.
- [37] Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC, 2012. *Lancet Oncol* 2012;13(2):e58-68.

- [38] Moisset X, Trouvin AP, Tran VT, et al. Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations française de bonne pratique clinique par consensus formalisé (SFETD). *Presse Med* 2016;45:447-62.
- [39] Naples GJ, Gellad WF, Hanion JT. Managing pain in older adults: the role of Opioid Analgesics. *Clin Geriatr Med* 2016;32(4):725-35.
- [40] King S, Forbes K, Hanks GW, et al. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011; 25:525.
- [41] Arnstein P. Balancing analgesic efficacy with safety concerns in the older patient. *Pain Manag Nurs* 2010; 11:S11.
- [42] Heiskanen T, Mätzke S, Haakana S, et al. Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients. *Pain* 2009; 144:218.
- [43] Vadivelu N, Hines RL. Management of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine. *Clin Interv Aging* 2008; 3:421.
- [44] Payne R. Opioid pharmacotherapy. In: Berger AM, Portenoy RK, Weissman DE, editors. *Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology*, 2nd edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002, 68-83.
- [45] Gupta DK, Avram MJ. Rational opioid dosing in the elderly: dose and dosing interval when initiating opioid therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91:339.
- [46] Papaleontiou M, Henderson CR Jr, Turner BJ, et al. Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:1353.
- [47] Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, et al. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55:569.
- [48] Vella-Brincat J, Macleod AD. Adverse effects of opioids on the central nervous systems of palliative care patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2007; 21:15.
- [49] Weiner DK, Hanlon JT, Studenski SA. Effects of central nervous system polypharmacy on falls liability in community-dwelling elderly. *Gerontology* 1998; 44:217.
- [50] Zutler M, Holty JE. Opioids, sleep, and sleep-disordered breathing. *Curr Pharm Des* 2011; 17:1443.
- [51] Lotrich FE, Pollock BG. Aging and clinical pharmacology: implications for antidepressants. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 1106-1122.
- [52] Pickering G, Marcoux M, Chapiro S, David L, Rat P, Michel M, et al. An algorithm for neuropathic pain management in older people. *Drugs Aging* 2016;33:575-83.
- [53] Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatr* 2007;164:900-909.
- [54] Raskin J, Xu JY, Kadasz DK. Time to response for duloxetine 60 mg once daily versus placebo in elderly patients with major depressive disorder. *Intern Psychogeriatr* 2007;20:309-327.
- [55] Wasan AD, Ossanna MJ, Raskin J, et al. Safety and efficacy of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in older patients. *Curr Drug Saf* 2009; 4:22-29.
- [56] Skinner MH, Kuan HY, Skerjanec A, et al. Effect of age on the pharmacokinetics of duloxetine in women. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57:54-61.
- [57] Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat Med* 2011; 25: 504-515
- [58] Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid rotation: The science and the limitations of the equianalgesic dose table. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 426-439
- [59] Kerse N, Flicker L, Pfaff JJ, et al. Falls, depression and antidepressants in later life: a large primary care appraisal. *PLoS ONE* 2008; 3:e2423.
- [60] Gore M, Sadosky A, Leslie D, Sheehan AH. Selecting an appropriate medication for treating neuropathic pain in patients with diabetes: a study using the U.K. and Germany Medplus Databases. *Pain Pract* 2008; 8:253-262.
- [61] Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: fit for the aged. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:560-561.
- [62] Sharma U, McCarberg W, Young JH, LaMoreaux L. Pregabalin treatment for neuropathic pain: efficacy and tolerability in older people. *J Pain* 2005; 3(Suppl. 1):S29.
- [63] Montgomery S, Chatamra K, Pauer L, Whalen E, Baldinetti F. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Br J Psychiat* 2008;193:389-394.
- [64] May TW, Rambeck B, Neb R, Jürgens U. Serum concentrations of pregabalin in patients with epilepsy: the influence of dose, age, and comedication. *Ther Drug Monit* 2007;29:789-794.
- [65] Hugel H, Ellershaw JE, Dickman A. Clonazepam as an adjuvant analgesic in patients with cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26:1073.
- [66] Hanon O, Jeandel C. Guide PAPA. Prescriptions médicamenteuses adaptées aux personnes âgées. *Pharm Hosp Clin* 2015;51(4):376-7.

ACTUALITES DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE PERSISTANTE DU NOUVEAU-NE MANAGEMENT OF PERSISTENT PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN NEWBORN

A.BEN HAMAD^{1,3,*} ; A.BEN THABET^{1,3} ; C.REGAIEG^{1,3} ; M.CHARFI^{1,3} ; D.ABID^{2,3} ; R.REGAIG^{1,3} ;
N.HAMIDA^{1,3} ; S.KAMMOUN^{2,3} ; A.BOURAOUI^{1,3} ET A.GARGOURI^{1,3}

1 : Service de Néonatalogie – CHU Hédi Chaker de Sfax-Tunisie

2 : Service de Cardiologie - CHU Hédi Chaker de Sfax -Tunisie

3: Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

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

Résumé

L'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) est un syndrome clinique caractérisé par le maintien après la naissance, de résistances pulmonaires élevées et de shunts droite-gauche extra-pulmonaires et/ou intrapulmonaires à l'origine d'un état d'hypoxémie réfractaire. Plusieurs options thérapeutiques sont disponibles parmi lesquelles : le monoxyde d'azote inhalé (NOi), la ventilation par oscillation à haute fréquence (OHF) qui permet une ventilation ajustée pour obtenir un recrutement alvéolaire optimal, souvent et la sédation par des curares. Le sildénafil et le milrinone sont deux nouvelles molécules utilisées dans l'HTAPPN. Leurs effets passent par une inhibition de la phosphodiesterase. L'effet indésirable majeur de ces deux molécules est l'hypotension systémique. La dernière option, très invasive et peu accessible, reste l'ECMO (oxygénation par membrane extracorporelle).

Mots - clés : Hypertension artérielle pulmonaire persistante ; Nouveau-né ; Monoxyde d'azote ; Sildénafil

Abstract

Persistent Pulmonary Arterial Hypertension (HTAPPN) is a clinical syndrome characterized by postnatal maintenance of elevated pulmonary resistance, and extra-pulmonary and / or intrapulmonary right-to-left shunts causing a refractory hypoxemia. The available treatment options are inhaled nitric oxide (NOi), ventilation is adjusted to achieve optimal alveolar recruitment, often using high frequency oscillation (HF) ventilation and curare sedation. Sildenafil and milrinone are two new molecules used in the HTAPPN. Their effects go through an inhibition of phosphodiesterase. The major adverse effect of these two molecules is systemic hypotension. The last option, very invasive and not very accessible, is the ECMO (extracorporeal membrane oxygenation).

Key - words: Persistent pulmonary arterial hypertension; Newborn; Nitric oxide; Sildenafil

ملخص

ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي المستمر (HTAPPN) هو متلازمة سريرية تتميز بمقاومة رئوية مرتفعة ، ومقاطععات من اليمين إلى اليسار خارج الرئة و / أو تنقيسات رئوية و تتسبب في نقص الأوكسجين في الخلايا . خيارات العلاج المتاحة هي أكسيد النيتريك المستنشق (NOI) ، و ضبط التنفس الاصطناعي لتحقيق التوظيف السنخي الأمثل ، وغالبًا باستخدام التنفس الاصطناعي عالية التردد والتخدير . فياغرا و ملرينون نوعان من الجزيئات الجديدة المستخدمة في ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي المستمر. آثارها تمر عبر تثبيت فسفوديستراز. التأثير السلبي الرئيسي لهذه الجزيئات هو انخفاض ضغط الدم. الخيار الأخير يصعب الوصول إليه، هو ECMO (الأوكسجين عبر غشاء خارج الجسم).

الكلمات المفتاح : ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي المستمر ; الوليد ; أكسيد النيتريك ; فياغرا

1. Introduction

L'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) est le résultat du maintien, après la naissance, des RVP élevées et des shunts droite-gauche par le canal artériel et/ou le foramen ovale, ce qui serait à l'origine d'une hypoxémie souvent redoutable. L'incidence de l'HTAPPN varie entre 0,4 et 6,8 pour mille naissances vivantes aux Etats-Unis et entre 0,43 et 6 pour mille naissances vivantes aux Royaumes Unis [1-2]. Elle peut être secondaire à une mauvaise adaptation vasculaire pulmonaire associée à des pathologies parenchymateuses pulmonaires (le syndrome d'inhalation, la détresse respiratoire transitoire, l'alvéolite infectieuse, le sepsis...) ou à une vascularisation pulmonaire remodelée avec un parenchyme pulmonaire normal et enfin à une hypoplasie vasculaire pulmonaire qui survient chez les nouveau-nés ayant une hypoplasie du parenchyme pulmonaire secondaire à une hernie de coupole diaphragmatique ou un oligoamnios prolongé.

Malgré les avancées thérapeutiques dans sa prise en charge, elle demeure responsable d'une mortalité précoce de l'ordre de 10%. Chez les survivants, l'évolution est grevée de morbidité élevée à long terme, puisque 25% des enfants auront une anomalie du développement psychomoteur comme conséquence de l'hypoxémie néonatale [3-4].

2. Prise en charge thérapeutique de l'HTAPPN :

Il existe des principes généraux dans la prise en charge de l'HTAPP du nouveau-né. Le maintien d'une normothermie, d'un taux normal des électrolytes et du glucose, d'un volume intravasculaire normal, de la capacité de transport de l'oxygène, et de la ventilation sont nécessaires.

2.1. La vasoconstriction systémique :

Maintenir des résistances vasculaires systémiques au niveau ou au-dessus du niveau des résistances vasculaires pulmonaires peut inverser le shunt pulmonaire et améliorer temporairement l'oxygénation. La pression artérielle systémique devrait être maintenue à des valeurs normales pour l'âge.

2.2. oxygénothérapie et ventilation artificielle :

L'oxygène est un puissant vasodilatateur

pulmonaire, l'élévation de la pression en oxygène qui survient après la naissance est très importante pour réduire les pressions des résistances vasculaires pulmonaires. Un recrutement pulmonaire optimal, une pression positive en fin d'expiration et une pression pulmonaire moyenne aident à baisser les résistances vasculaires pulmonaires. La ventilation à haute fréquence est utilisée pour optimiser l'inflation pulmonaire et réduire les lésions pulmonaires chez les enfants ayant une pathologie pulmonaire sévère [5]. L'association de la ventilation à haute fréquence et du monoxyde d'azote inhalé améliore considérablement l'oxygénation chez les nouveau-nés ayant une HTAP secondaire à une pathologie du parenchyme pulmonaire [6]. La saturation en oxygène doit être maintenue entre 90 et 97% ce qui correspond à une PaO₂ entre 60 et 80 mmHg. Ce taux d'oxygène est associé à une vasodilatation pulmonaire maximale et diminue le stress oxydatif [7,8].

2.3. Le surfactant :

Chez les enfants ayant une pathologie pulmonaire parenchymateuse, une administration précoce du surfactant à la dose de 100 à 200mg/kg et un recrutement pulmonaire optimal sont associés à de meilleurs résultats et réduisent le recours à l'ECMO et l'évolution vers le décès.

2.4. Les glucocorticoïdes :

Ils ont des propriétés anti-inflammatoires puissantes bénéfiques dans le syndrome d'inhalation méconiale sévère, en présence d'œdème pulmonaire, d'une vasoconstriction pulmonaire, et d'inflammation. Dans le modèle animal de l'HTAP, l'hydrocortisone améliore significativement l'oxygénation, atténue le stress oxydatif et élève le taux de GMPC.

2.5. Les vasodilatateurs pulmonaires :

En cas d'HTAP, l'altération de la fonction endothéliale résulte de l'altération de la balance entre les vasodilatateurs et les vasoconstricteurs. La production des vasodilatateurs (comme le NO et la prostacycline) est diminuée et la production des vasoconstricteurs (comme l'endothéline 1) est élevée. Dès qu'un recrutement pulmonaire optimal est atteint, d'autres thérapeutiques de l'HTAP du nouveau-né devraient être utilisées visant : une vasodilatation pulmonaire sélective, la restauration d'une fonction endothéliale normale et l'inversion

du remodelage de la vascularisation pulmonaire. Les principaux agents thérapeutiques de cette situation peuvent être classés selon leur action sur les voies de GMPc, AMPc et de l'endothéline.

2.5.1. Les vasodilatateurs pulmonaires qui agissent à travers la voie de la GMPc :

a- Le monoxyde d'azote inhalé (NOi) :

Le NO est synthétisé par les cellules endothéliales. Il diffuse vers les myocytes de la paroi artérielle, se fixe à la guanylate cyclase soluble et favorise la conversion du GTP (guanyl-triphosphate) en GMPc (guanylmonophosphate cyclique) (figure 1) [9].

Les mécanismes myorelaxants médiés par la GMPc sont multiples, notamment via une diminution du calcium cytosolique. Le NOi est un gaz inodore et incolore ajouté aux gaz inspirés du ventilateur. Il diffuse à travers la paroi de l'alvéole vers les cellules musculaires lisses des artérioles. Là, ses effets sont semblables à ceux du NO endogène. Lors d'une exposition prolongée, la NO synthase (NOS) qui produit la molécule native au niveau endothélial peut être inhibée. Ensuite, le NO diffuse dans les vaisseaux et se lie à l'hémoglobine pour se trouver inactivé, ce qui explique l'absence d'effets au niveau systémique. Les effets du NOi ne sont pas limités à son rôle vasodilatateur. Il possède des propriétés anti-oxydantes (aux doses utilisées en pratique clinique), anti inflammatoires et antiprolifératives [10].

L'apport thérapeutique du NOi chez le nouveau-né à terme ou prématuré a été évalué par plusieurs études multicentriques [11, 12,13]. Chez l'enfant à terme ou peu prématuré (après 34 semaines), l'utilisation du NOi, à des doses de 5 à 20 ppm, permet d'améliorer rapidement l'oxygénation et diminue la mortalité ou le recours à l'ECMO [9]. Après quelques heures ou jours, la diminution spontanée des pressions artérielles pulmonaires permet l'arrêt graduel du traitement, pour éviter un rebond probablement lié à l'inhibition de la NOS.

Le NOi est initié à 20 ppm chez les nouveau-nés à terme atteints d'HTAP sévère (IO>25). Il devrait être diminué lentement à mesure que l'oxygénation s'améliore pour maintenir la dose minimale efficace. Des doses plus élevées sont associées à un risque plus élevé de méthémoglobinémie et de NO2 et sont donc non recommandées [14]. Plusieurs stratégies de sevrage ont été utilisées dans les essais. En général, le NOi peut être réduit de 20 à 10 puis à 5 ppm toutes les quatre heures

pour IO ≤10, puis le sevrage doit se produire de 1ppm toutes les quatre heures jusqu'à ce que le traitement soit interrompu [14]. En pratique clinique, les effets secondaires sont peu rencontrés. L'oxydation de l'hémoglobine par le NO ne cause généralement pas de méthémoglobinémie problématique [10]. La formation de dioxyde d'azote (NO2) reste faible avec les doses de NOi utilisées et n'atteint pas des valeurs toxiques pour le système respiratoire [9].

Le suivi de ces enfants montrerait même une tendance à un meilleur pronostic neuro-développemental, avec une diminution nette du risque d'épilepsie [11]. Le NOi n'est pas pour autant devenu le traitement miracle espéré, car un tiers des nouveau-nés n'y répond pas. L'utilisation prolongée de NOi est associée à une amélioration des pronostics pulmonaire et neurologique, avec une diminution des bronchodysplasies, des hémorragies cérébrales et des leucomalacies périventriculaires chez les enfants de plus de mille grammes de poids [13,15].

b- Le sildénafil :

Le phosphodiesterase-5 (PDE-5) hydrolyse GMPc en GMP inactive. Le sildénafil est un inhibiteur sélectif du (PDE-5). Il améliore la relaxation vasculaire médiée par le NO. Il a été initialement utilisé pour faciliter le sevrage du NOi après une intervention chirurgicale d'une cardiopathie congénitale [16]. Dans une petite série randomisée de nouveau-nés à terme atteints d'HTAP et en l'absence de NOi, le sildénafil par voie orale améliore la survie par rapport au placebo [17]. D'autres études ont montré que le sildénafil par voie orale permet l'arrêt du NOi chez des enfants gravement malades et réduit la durée de la ventilation mécanique et la durée du séjour en unité de soins intensifs [18-19]. Le sildénafil par voie orale a été approuvé par FDA en 1998 pour le traitement des dysfonctions érectiles chez l'homme. En comprenant l'action de cet agent sur les vaisseaux pulmonaires, des données chez les nouveau-nés atteints d'HTAP ont émergé. Cependant l'utilité du sildénafil chez la majorité des nouveau-nés atteints d'HTAPN était limitée jusqu'à ce que FDA a approuvé une formule intraveineuse en 2009. L'effet indésirable majeur du sildénafil en néonatalogie est l'hypotension systémique. Des saignements importants ont été rapportés chez l'enfant, bien que l'incidence de cet effet indésirable reste indéterminée [20-21]. D'autres effets indésirables de la voie orale ont été

rapportés chez l'enfant : diarrhées, rougeur et agitation [22]

Le sildénafil est utilisé par voie orale à la dose de 0,5 mg/kg toutes les huit heures, cette dose peut être augmentée à 2mg/kg/dose ou 10mg/dose. Cependant, certains essais cliniques ont inclus des intervalles plus courts (toutes les 6 heures) ou des doses maximales plus élevées (3mg/kg). Ces doses doivent être utilisées avec précaution.

Par voie intraveineuse, le sildénafil est commencé à la dose de 0,4mg/kg sur trois heures relayée par 0,66mg/kg/h en continu [23]. Une surveillance rigoureuse de la pression artérielle est recommandée après le début du traitement surtout pour la voie intraveineuse.

2.5.2. Les vasodilatateurs pulmonaires qui agissent à travers la voie de l'AMPc :

a- Prostanoides, prostacycline(PGI2) :

Un métabolite de l'acide arachidonique, est produit par l'endothélium vasculaire et entraîne son effet vasodilatateur à travers une activation de l'adénylate cyclase et l'élévation du taux de l'AMPc. La prostacycline est un puissant vasodilatateur pulmonaire et systémique. Les analogues PGI2 sont des vasodilatateurs pulmonaires importants chez l'adulte et l'enfant ayant une HTAP. L'hypotension systémique associée a limité son utilisation chez le nouveau-né avec HTAPPN. Epoprostenol (Flolan) a montré qu'il améliore l'oxygénation et réduit l'hypertension pulmonaire dans le modèle animal et les essais cliniques sans baisser la pression sanguine systémique [24-25]. Dans une petite série, Iloprost (ventavis) a montré qu'il est plus efficace que le sildénafil concernant le temps adéquat de la réponse clinique, la durée de la ventilation mécanique et la nécessité d'un support par les agents inotropes. Aucun effet sur la pression sanguine n'a été observé dans le « groupe Iloprost » [26].

b- Milrinone :

La phosphodiesterase-3 (PDE-3) active l'arrêt de l'adénosine monophosphate (AMPc) un composant essentiel de la voie de la prostacycline. De la même façon que le sildénafil, le milrinone induit une vasodilatation pulmonaire en inhibant PDE-3. De plus, il potentialise l'activation médiée par l'AMPc de la protéine kinase au niveau du tissu cardiaque élevant la phosphorylation des canaux calciques et potassiques responsables de la contractilité et de la

repolarisation cardiaque. Les propriétés vasodilatatrices pulmonaires de cet agent sont reconnues depuis 20 ans [27]. Ces effets sont confirmés chez les nouveau-nés une décennie après. Récemment, plusieurs séries ont émergés chez des nouveau-nés à terme ayant une HTAP sévère réfractaire au NOi (IO>20) [28-29]. Au total, ces études incluent 47 nouveau-nés et montrent des améliorations spectaculaires de l'IO et du débit ventriculaire. L'hypotension systémique est l'effet indésirable le plus commun du traitement par Milrinone à cause d'une réduction importante de la post-charge. Cet effet survient généralement au cours des premières heures du traitement et disparaît sans qu'il y ait besoin d'arrêter le traitement lorsque le débit cardiaque s'améliore.

En pratique, le Milrinone est débuté en cas d'HTAP sévère réfractaire au NOi et compliqué d'une faible fonction cardiaque à l'échocardiographie. Récemment, une série de cas a décrit la réussite d'une dose de charge de 0.5 mg/kg pendant 60 minutes suivie par un débit de perfusion de 0.33 mcg/kg/min, titrée jusqu'à une dose maximale de 1 mcg/kg/min [30]. Le traitement par milrinone nécessite un monitoring rigoureux et une surveillance stricte.

Le milrinone améliore la réponse au NOi et réduit la durée du traitement par NOi et de la ventilation mécanique [31].

2.5.3. Les vasodilatateurs pulmonaires qui agissent à travers la voie de l'endothéline :

a- Besentan : Endotheline-1(EDT1) :

C'est un composant essentiel de la vasoconstriction pulmonaire fœtale qui inhibe l'oxyde nitrique synthétase endothéliale (eNOS) [32]. Besentan est un récepteur antagoniste de (EDT1) par voie orale utilisé pour baisser les RVP chez l'enfant et l'adulte[33]. Une étude contrôlée randomisée de 47 nouveau-nés à terme avec HTAPPN (IO=40) sans accès au NOi ou à l'ECMO a trouvé que 87,5% des nouveau-nés traités par le Besentan ont une amélioration de l'oxygénation de 20% par rapport au placebo (p<0,001). Le traitement par Besentan a beaucoup d'effets indésirables. Chez les nouveau-nés, l'anémie et les œdèmes sont les effets indésirables les plus rapportés dans les essais [34-35].

L'utilisation du Besentan en milieu de soins intensifs est aussi limitée à cause de sa forme orale. La dose est généralement initiée à 1 mg/kg/dose

toutes les 12 heures et peut être augmentée à 2 mg/kg/dose [36].

2.5.4. Autres vasodilatateurs pulmonaires :

a- Arginine vasopressine :

C'est une hormone anti-diurétique, une hormone neurohypophysaire associée à la rétention d'eau et à une vasoconstriction systémique. L'arginine vasopressine est utilisée dans certains centres pour supporter certains enfants ayant une HTAPPN et une instabilité hémodynamique. Les études cliniques de l'arginine en intraveineux sont limitées en néonatalogie. Une seule série a montré une amélioration transitoire de l'oxygénation chez cinq nouveau-nés traités [37].

b- L-citrulline :

La supplémentation par L-citrulline augmente le taux de L-arginine à travers l'argininosuccinate synthétase et l'argininosuccinate lyase. La citrulline par voie orale a été utilisée avec succès dans le modèle animal. D'autres investigations sont recommandées.

c- Cinaciguat :

Elle active GCs qui est fréquemment déficiente ou oxydée en cas d'HTAPPN. Chez le nouveau-né agneau, le cinaciguat a un effet plus élevé sur RVP que l'oxygène et le NOi [38]. D'autres essais cliniques sont nécessaires.

d. Selexipag :

C'est un agoniste du récepteur de la prostacycline par voie orale, a récemment montré une réduction significative de l'hospitalisation et de la progression de la maladie dans un large essai contrôlé randomisé chez l'adulte avec HTAP[39]. Chez le nouveau-né et l'enfant aucune étude n'a été réalisée.

2.6. L'oxygénation extra-corporelle (ECMO) :

Elle permet d'assurer une oxygénation et une décarboxylation adéquate, de limiter le barovolotraumatisme du poumon et d'améliorer la défaillance cardiaque droite. L'ECMO est indiquée lorsque l'hypoxémie persiste malgré une prise en charge médicale optimale. Une hémorragie intracranienne doit être exclue avant la mise sous ECMO[40].

Les critères d'un branchement sous ECMO sont les suivants :

- SpO2 préductale < 80% alors que la pression inspiratoire est supérieure à 28 cmH2O (ou pression moyenne >15cmH2O en HFO)
- HTAPPN et insuffisance circulatoire résistantes au traitement médical
- AG > 34SA
- Poids de naissance > 2Kg.

Le suivi des enfants traités par ECMO à l'âge de un an et 7 ans a montré que l'ECMO réduit le risque de décès sans augmenter le risque d'infirmité motrice associée [41]. Les avancées thérapeutiques dans la prise en charge de l'HTAPPN ont permis de réduire le nombre de nouveau-nés qui nécessitent un traitement par ECMO [42].

3.CONCLUSION

L'HTAPPN reste une pathologie très sévère et redoutée. Le monoxyde d'azote et le sildénafil ont amélioré le pronostic de cette maladie mais malgré les avancées thérapeutiques dans la prise en charge de l'HTAPPN, le meilleur traitement reste la prévention des états morbides qui peuvent entraîner cette pathologie.

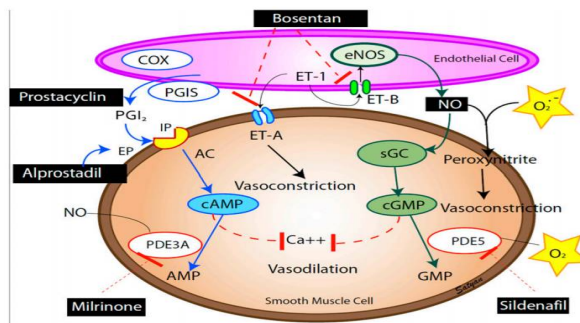


Figure 1: Mécanisme d'action des vasodilatateurs artériels pulmonaires (D'après Sharma et al. [10])

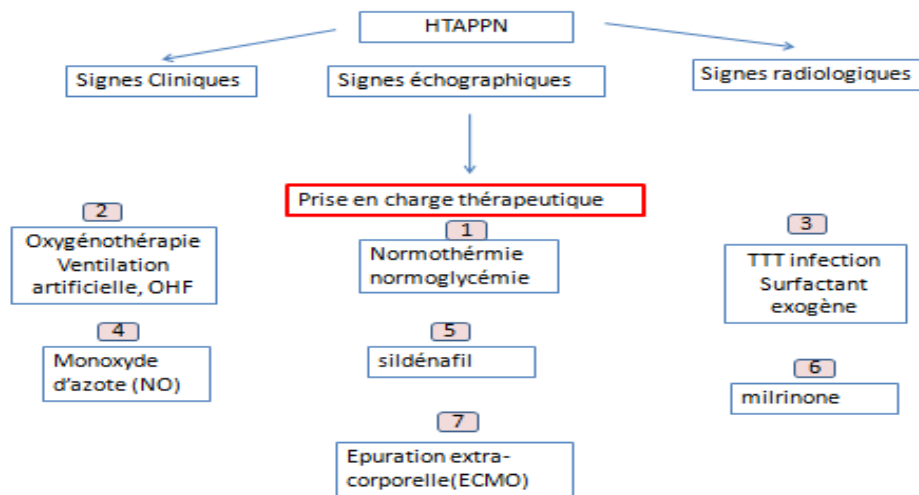


Figure 2: Algorithme de prise en charge de l'HTAPPN

REFERENCES

[1] Walsh-Sukys MC, Tyson JE., Wrightavroy LL. et al : Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in the Era Before Nitric Oxide: Practice Variation and Outcomes : Pediatrics ; January 2000, Volume 105 :14-20 / issue 1

[2] Bendapudi P, Rao GG , Greenough A : Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn :Pediatic Respiratory Reviews :Volume 16, Issue 3, June 2015, Pages 157-161

[3] Clark RH ; huckaby JL ; Kueser TJ : The clinical inhaled nitric oxide research group : Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension: 1-year follow-up : journal of perinatology 2003 : volume 23, pages 300–303

[4] Konduri GG, Vohr B : Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Early inhaled nitric oxide therapy for term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure: neurodevelopmental follow-up. J Pediatr 2007;150: 235-40.

[5] Kinsella JP, Abman SH. Clinical approaches to the use of high-frequency oscillatory ventilation in neonatal respiratory failure.J Perinatol1996;16: S52-55.

[6] Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Pediatr 1997;131: 55-62

[7] Lakshminrusimha s, swartz dd, Gugino sF, et al. oxygen concentration and pulmonary hemodynamics in newborn lambs with pulmonary hypertension. Pediatr Res. 2009;66:539-544.

[8] Steinhorn rH. Advances in neonatal pulmonary hypertension. Neonatology. 2016;109:334-344.

[9] Konduri GG. New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn. Clin Perinatol. 2004, 31, 591-611.

[10] Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, et al. The toxicology of inhaled nitric oxide. Toxicol Sci, 2001, 59, 516

[11] Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term : Cochrane Database Syst Rev, 2006, CD000399.

[12] Barrington KJ, Finer NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev, 2006, CD000509.

[13] Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. N Engl J Med, 2006, 355, 343-353.

[14] Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN Study Group. Pediatrics 1998;101:325-334

[15] Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, et al. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. N Engl J Med, 2006, 355, 354-364

[16] Atz AM, Wessel DL. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. Anesthesiology 1999;91:307e10.

[17] Baquero H, Soliz A, Neira F, et al. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. Pediatrics 2006;117:1077e83.

[18] Lee JE, Hillier SC, Knoderer CA. Use of sildenafil to facilitate weaning from inhaled nitric oxide in children with pulmonary hypertension following surgery for congenital heart disease. J Intensive Care Med 2008;23:329-334.

[19] Namachivayam P, Theilen U, Butt WW, et al. Sildenafil prevents rebound pulmonary hypertension after withdrawal of nitric oxide in children. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1042-1047

[20] Gamboa d, robbins d, saba Z. Bleeding after circumcision in a newborn receiving sildenafil. Clin Pediatr (Phila). 2007;46:842-843.

[21] Samada K, Shiraishi H, Aoyagi J. cerebral hemorrhage associated with sildenafil (revatio) in an infant. Pediatr Cardiol. 2009;30:998-999.

[22] Siehr SL, Mccarthy EK, Ogawa MT, Feinstein JA. reported sildenafil side effects in pediatric pulmonary hypertension patients. Front Pediatr. 2015;3:12

[23] Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, et al. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. J Pediatr. 2009;155: 841-847.

[24] Zobel G, Dacar D, Rodl S, Friehs I. Inhaled nitric oxide versus inhaled prostacyclin and intravenous versus inhaled

- prostacyclin in acute respiratory failure with pulmonary hypertension in piglets. *Pediatr Res* 1995;38: 198-204
- [25] De Wet CJ, Affleck DG, Jacobsohn E, et al. Inhaled prostacyclin is safe, effective, and affordable in patients with pulmonary hypertension, right heart dysfunction, and refractory hypoxemia after cardiothoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1058e67
- [26] Kahveci H, Yilmaz O, Avsar UZ, et al. Oral sildenafil and inhaled iloprost in the treatment of pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:1205-1213
- [27] Maskin CS, Sinoway I, Chadwick B et al : Sustained hemodynamic and clinical effects of a new cardiotoxic agent, WIn 47203, in patients with severe congestive heart failure. *Circulation*. 1983;67: 1065-1070.
- [28] Mcnamara PJ, Laique F, Muang-IN et al. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Crit Care*. 2006;21:217-222.
- [29] Bassler D, Choong K, Mcnamara P et al. Neonatal persistent pulmonary hypertension treated with milrinone: four case reports. *Biol Neonate*. 2006;89:1-5.
- [30] Mcnamara PJ, Shivananda SP, Sahni M et al. Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:74-84.
- [31] Wedgwood S, Black SM. Endothelin-1 decreases endothelial nos expression and activity through etA receptor-mediated generation of hydrogen peroxide. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;288: 1480-1487.
- [32] Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993;328: 1732-1739.
- [33] Gien J, Humbert M, Segal ES, Kiely DG et al. Results of european post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:338-344.
- [34] Rabelink TJ, Kaasjager KA, Stroes ES et al. Endothelin in renal pathophysiology: from experimental to therapeutic application. *Kidney Int*. 1996;50:1827-1833.
- [35] Mccaffrey MJ, Bose CL, Reiter PD et al. Effect of l-arginine infusion on infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Biol Neonate*. 1995;67: 240-243.
- [36] Afif el-khuffash, ^{1,2}patrick j. Mcnamara, ³colm bretnach. the use of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn - a randomised controlled trial pilot study (MINT 1): study protocol and review of literature ; *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2018; 4: 24.
- [37] Chester M, Seedorf G, Tourneux P, et al. Cinaciguat, a soluble guanylate cyclase activator, augments cGmp after oxidative stress and causes pulmonary vasodilation in neonatal pulmonary hypertension *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011; 301: 1755-1764
- [38] Charl J, De Wet et al :Inhaled prostacyclin is safe, effective, and affordable in patients with pulmonary hypertension, right heart dysfunction, and refractory hypoxemia after cardiothoracic surgery : *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery ; April 2004 : Volume 127, Number 4 1058-1067.*
- [39] Sitbon o, channick r, chin Km, et al. selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373: 2522-2533.
- [40] Sitbon o, channick r, chin Km, et al. selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373: 2522-2533.
- [41] Li-Fen Ye1 · Yong Fan1 · Qiang Shu1 · Ru Lin1. Management of persistent pulmonary hypertension in newborns with ECMO support: a single center's experience. *World Journal of Pediatrics ; 2019*
- [42] Fuloria M, Aschner JL, Persistent pulmonary hypertension of the newborn, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2017 : 1-7.
- [43] Caitlyn Luecke, Christopher McPherson. Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Use of Pulmonary Vasodilators in Term Neonates *Neonatal network*. 2017,36(3).

EVOLUTION DE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE ET FACTEURS ASSOCIES CHEZ LES PATIENTS DEPRIMES SUIVIS EN AMBULATOIRE

EVOLUTION OF THERAPEUTIC ADHERENCE AND ASSOCIATED FACTORS AMONG OUTPATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

R. KAMOUN^{1,2,*} ; R. DAMAK^{1,2} ; M. KAROUÏ^{1,2} ; F. ELLOUZE^{1,2} ;
S. MASMOUDI^{1,2} ; MF. M'RAD^{1,2} ET M. CHEOUR^{1,2}

1 : Service psychiatrie, hôpital Razi, Tunis- Tunisie

2 : Faculté de Médecine de Tunis , Université El Manar de Tunis-Tunisie

*e-mail de l'auteur correspondant : d_rahma@live.com

Résumé

Dans ce travail, nous avons évalué l'évolution au cours du temps de l'observance médicamenteuse à 3 mois et à 6 mois et les facteurs qui lui sont corrélés parmi une population de sujets déprimés.

Nous avons mené une étude longitudinale prospective sur deux années. L'étude a porté sur 46 patients ayant consulté pour un épisode dépressif caractérisé. Pour chaque patient nous avons passé l'échelle de dépression de Hamilton (HDRS) et l'échelle UKU des effets secondaires. L'étude du comportement d'observance s'est basée sur la passation de l'échelle MARS. Les évaluations ont été réalisées en début du traitement, à trois et à six mois. A 3 mois une bonne observance thérapeutique était notée parmi 58,7% des sujets vs 37% à 6 mois. La différence était significative ($p=0,002$). Les facteurs associés à l'observance aussi bien à 3 et à 6 mois étaient les antécédents personnels d'épisode dépressif caractérisé, le nombre de prises médicamenteuses et de comprimés par jour, les scores UKU et Hamilton, la qualité de la relation avec le médecin, l'information délivrée par lui, le nombre de médecin consulté et les durées de l'attente ainsi que de la consultation. Notre étude a souligné certains facteurs qui constituent un obstacle à l'observance thérapeutique. Il est donc nécessaire que le médecin évalue périodiquement ces facteurs afin de motiver le patient à adhérer au mieux au projet thérapeutique.

Mots - clés : Dépression ; Observance ; Relation médecin-malade ; Psychiatrie.

Abstract

The aims of the study were to assess the evolution overtime of the medication adherence at 3 months and 6 months and factors correlated to adherence among a population of depressed patients.

We conducted a prospective longitudinal study over two years. The study included 46 patients who had consulted for a major depressive disorder. For each patient we passed the Hamilton Depression Scale and the UKU scale of side effects. We used the medication adherence rating scale to assess compliance behavior. The evaluations were carried out at the beginning of the treatment, at 3 months and 6 months. At 3 months, a good medication adherence was observed among 58.7% of subjects vs 37% at 6 months. The difference was significant ($p = 0.002$). The factors associated with adherence at both 3 and 6 months were the personal history of major depressive episode, the number of medications and tablets per day, the UKU and Hamilton scores, the relationship with the physician, the number of physicians consulted, the waiting's duration and the consultation's duration. Our study highlighted some factors that were barriers to medication adherence. It is necessary that the doctor evaluate these factors periodically in order to motivate the patient to adhere to the therapeutic project.

Key - words: Depression; Adherence; Physician-patient relationship; Psychiatry.

ملخص

الهدف من عملنا هو تقييم تطور الالتزام الدوائي في 3 أشهر و6 أشهر والعوامل المرتبطة بالالتزام عند المرضى الذين يعانون من الاكتئاب. أجرينا دراسة على مدى عامين وشملت 46 مريضاً يعانون من اضطراب الاكتئاب الشديد. لكل مريض أجرينا مقياس هاميلتون للاكتئاب و للاثار جانبية. استخدمنا مقياس تصنيف الالتزام الدوائي لتقييم سلوك امتثال لدواء. أجرينا تقييم في بداية العلاج، في 3 أشهر و6 أشهر. في 3 أشهر لوحظ الالتزام جيد لدواء بين 58.7% من المشاركين مقابل 37% في 6 أشهر مع فرق كبير (0.002). كانت العوامل المرتبطة بالالتزام بالدواء هي التاريخ الشخصي للاكتئاب، عدد أدوية وجرعات يومية، طبيعة العلاقة مع الطبيب، عدد أطباء الذين تم استشارتهم ومدة انتظار ومدة العيادة. سلطت دراستنا ضوء على بعض العوامل التي كانت حواجز أمام الالتزام بدواء. لذلك من ضروري أن يقوم الطبيب بتقييم هذه العوامل بشكل دوري من أجل تحفيز المريض على متابعة نظام علاج.

الكلمات المفتاحية: الاكتئاب ; علاقة طبيب مريض ; الطب النفسي.

INTRODUCTION

La dépression est classée au quatrième rang des fléaux de l'humanité par l'organisation mondiale de la santé [1]. En 2020, la dépression majeure sera la deuxième plus importante cause d'invalidité, derrière les cardiopathies ischémiques. Le risque suicidaire y est vingt fois plus élevé comparativement à la population générale [2].

En Tunisie, les troubles de l'humeur sont les pathologies psychiatriques les plus fréquentes : 35%, dont 31% de troubles dépressifs isolés et 10% de troubles dépressifs récurrents [3].

Or, si la prise en charge de la phase aiguë de la dépression a connu de grandes avancées depuis quelques années, les rechutes, les récurrences, les formes résiduelles et chroniques posent encore des difficultés sur le plan thérapeutique. Une des causes majeures de ce type d'évolution est la mauvaise observance thérapeutique. En effet, l'enjeu thérapeutique en termes d'observance au cours de la dépression est majeur, puisque le traitement antidépresseur se chiffre en mois, voire en années [4]. Outre son impact économique en termes d'utilisation de soins (traitement et hospitalisation), la non observance du traitement a également un impact clinique avec une diminution de la réponse au traitement et de la rémission [5].

Dans ce travail, nous avons évalué l'évolution au cours du temps de la prévalence de l'observance thérapeutique (à 3 mois et à 6 mois) et les facteurs qui lui sont associés parmi une population de sujets déprimés.

METHODES

Type et population de l'étude

Nous avons mené une étude longitudinale prospective sur deux années. L'étude a porté sur tous les patients ayant consulté pour un épisode dépressif caractérisé dans un service de psychiatrie durant au moins 6 mois. Le diagnostic étant porté selon les critères diagnostiques du DSM5 [6]. Nous avons inclus les patients, âgés entre 19 et 65 ans, suivis en ambulatoire et ayant un score de Hamilton de dépression supérieur à 18 à l'inclusion. Les critères de non inclusion ont été la présence d'un autre trouble psychiatrique comorbide en dehors du trouble de la personnalité, la détérioration intellectuelle et le non consentement à l'étude.

Tous les patients ont été informés du but de l'étude et ont consenti oralement à participer à l'étude.

Pour chaque patient, les évaluations ont été réalisées au début du traitement, à trois et à six mois.

Outils d'évaluation

Nous avons élaboré un questionnaire semi structuré afin de recueillir les données sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques et explorer la relation médecin malade. Nous avons complété par trois échelles :

- L'étude du comportement d'observance s'est basée sur la passation de l'échelle « *medication adherence rating scale* » (MARS). Il s'agit d'un auto-questionnaire comportant 10 items et se rapportant au comportement du patient concernant son traitement d'une part et aux perceptions subjectives par rapport au traitement d'autre part [7].

- L'échelle de *dépression de Hamilton* (HDRS) dans sa version à 17 items. La HDRS est l'échelle de dépression la plus utilisée dans le monde. Elle permet d'enregistrer la sémiologie dépressive avant le traitement et d'évaluer la rapidité et l'importance de l'amélioration sous traitement [8]. Un score supérieur ou égal à 18 a été retenu comme critère d'inclusion, définissant ainsi l'épisode dépressif caractérisé indiquant un traitement pharmacologique.

- Echelle *UKU* des effets secondaires est destinée à l'enregistrement le plus exhaustif possible des effets secondaires cliniques potentiellement observés sous traitement psychotrope. Ils sont classés en quatre catégories : psychiques, neurologiques, neurovégétatifs et divers [9].

Les données ont été saisies au moyen du logiciel Excel et analysées au moyen du logiciel SPSS dans sa version 17. Les comparaisons de deux moyennes ont été effectuées au moyen du test t de Student. Les comparaisons de pourcentage ont été effectuées par le test du Chi deux de Pearson sur les séries indépendantes et par le test de Mac Nemar sur les séries appariées. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RESULTATS

Notre étude a porté sur 46 sujets. L'âge moyen des sujets était de $41,4 \pm 10$ ans. Le sexe ratio était de 2,5 en faveur des femmes. Soixante-trois pour cent des patients étaient mariés et 41,3% avaient atteint un niveau scolaire supérieur. Le niveau de vie était moyen dans 63% des cas.

Plus des ¾ des patients (78,3%) avaient une couverture sociale. Plus du tiers des sujets (32,6%) avaient des antécédents somatiques, 24% présentaient un trouble de la personnalité associé et 76,1% une conduite addictive, majoritairement le tabac.

Dans 69,6% des cas, les patients étaient sous antidépresseurs type inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), alors que dans 30,4% étaient sous inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA). Un anxiolytique était associé dans 95,7% des cas. A trois mois une rémission totale a été notée chez 47,8% des cas et chez 69,5% des cas à six mois. Le nombre moyen de médicaments prescrits par jour était de $2,2 \pm 0,5$.

La prise journalière était répartie en deux temps dans 56,5%. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont présentés dans le tableau I.

Nous avons noté une bonne observance thérapeutique chez 27 patients (58,7%) à trois mois et chez 17 patients soit 37% à six mois avec une différence significative ($p=0,002$).

Les caractéristiques sociodémographiques n'ont pas été associées à la qualité de l'observance thérapeutique dans les deux temps d'évaluation. D'autres facteurs, notamment ceux en rapport avec la nature de la relation médecin malade étaient associés à l'observance aussi bien à trois et à six mois (Tableaux II, III).

Tableau I : Répartition des effets secondaires à trois et six mois de traitement antidépresseur

Effets secondaires	A 3 mois	A 6 mois
Fatigue	69,6%	58,7%
Somnolence	63%	56,5%
Tremblements	41,3%	39,1%
Nausées et les vomissements	67,3%	23,9%

Tableau II : Facteurs corrélés à l'observance thérapeutique à trois mois

Facteurs	Bonne observance	Mauvaise observance	P
Age	39,8 ± 11 ans	43,6 ± 9 ans	0,23
Genre masculin	8 (29,6)	5 (26,3)	0,8
Célibataire	9 (33,3)	8 (42,1)	0,5
Niveau scolaire moins de 7 ans	5 (18,5)	6 (31,6)	0,3
Sans profession ou journalier	16 (59,3)	11 (57,9)	0,9
Niveau de vie bon ou moyen	21 (77,8)	13 (68,4)	0,4
Couverture sociale	24 (88,9)	12 (63,2)	0,06
Bonne insertion sociale	21 (77,8)	9 (47,4)	0,033
Présence d'un soutien social	23 (85,2)	7 (36,9)	0,006
Antécédent personnel d'épisode dépressif caractérisé	16 (59,2)	5 (26,3)	0,02
Antécédents familiaux psychiatriques	6 (22,2)	2 (10,5)	0,3
Antécédents personnels somatiques	9 (33,3)	6 (31,6)	0,9
Trouble de la personnalité	8 (29,6)	3 (15,8)	0,2
Nombre de prise /jour	2,2±0,5	2,6±0,4	0,009
Nombre de comprimés/jour	3,07±2	4,05±2	0,05
Fréquence des rendez-vous moins de 2/mois	25 (92,6)	2 (7,4)	0,7
Durée de la consultation en minutes	50,5 ±22	23,9±11	0,000
Durée de l'attente en minutes	47±38	104,7±51	0,000
Bonne relation avec le médecin	19 (70,4)	2 (10,5)	0,001
Nombre de médecins consultés	1,6±1,5	3,21±1,7	0,003
Information délivrée par le médecin satisfaisante	18 (66,7)	3 (15,8)	0,001
En rémission selon le score d'Hamilton	18 (66,6)	4 (21)	0,002
Score UKU	12,31±6,8	17,55±6,8	0,04

N : nombre de sujets ; (%)

Tableau III : Facteurs liés à l'observance thérapeutique à six mois

Facteurs	Bonne observance	Mauvaise observance	P
Age	38,4±11 ans	43,1±9 ans	0,15
Genre masculin	5 (29,4)	8 (27,6)	0,8
Célibataire	7 (25,9)	10 (35,5)	0,6
Niveau scolaire moins de 7 ans	2 (11,8)	9 (31)	0,1
Sans profession ou journalier	9 (52,9)	18 (62)	0,5
Niveau de vie bon ou moyen	15 (88,2)	19 (65,5)	0,09
Couverture sociale	17 (100)	19 (65,5)	0,008
Bonne insertion sociale	12 (70,6)	18 (62)	0,5
Présence d'un soutien social	14 (82,4)	18 (62)	0,2
Antécédent personnel d'épisode dépressif caractérisé	11 (64,7)	10 (34,5)	0,04
Antécédents familiaux psychiatriques	5 (29,4)	3 (10,3)	0,1
Antécédents personnels somatiques	5 (29,4)	10 (34,5)	0,7
Trouble de la personnalité	6 (35,3)	5 (17,2)	0,1
Nombre de prise/j	2,1±0,4	2,5±0,5	0,007
Nombre de comprimé/j	2,7±1,8	4,2±2,7	0,04
Fréquence des rendez-vous moins de 2/mois	15 (88,2)	28 (96,6)	0,27
Durée de la consultation en minutes	57,3±22	29,14±16,37	0,000
Durée de l'attente en minutes	32,6±25	93,2±51,4	0,000
Bonne relation au médecin	16 (94,1)	5 (17,2)	0,001
Nombre de médecins consultés	1,12±0,33	2,9±1,97	0,000
Information délivrée par le médecin satisfaisante	15 (88,2)	6 (20,7)	0,001
En rémission selon le score d'Hamilton	16 (94,1)	16 (55,2)	0,014
Score total UKU	11±7,6	18,4±7,7	0,009

N : nombre de sujets ; (%)

DISCUSSION

Dans notre étude, nous avons observé une diminution statistiquement significative de l'observance thérapeutique de 58% à trois mois, à 37% au bout de six mois ($p=0,002$). Globalement, on estime que près d'un tiers des patients déprimés ne suit pas les indications du praticien, la moitié d'entre eux arrête tout traitement, alors que l'autre moitié le modifie soit en augmentant, soit en diminuant les doses prescrites [10]. Pour ce qui est des antidépresseurs, l'observance médicamenteuse varie de 30% à 70% selon les études [11-14].

Plusieurs facteurs pourraient expliquer le non observance thérapeutique. Les facteurs déterminants de l'observance dans la dépression pourraient être regroupés en facteurs sociodémographiques et environnementaux, cliniques et thérapeutiques.

Dans notre étude, nous n'avons pas relevé de relation entre les facteurs sociodémographiques et l'observance, ni à 3 mois ni à 6 mois. Dans la littérature, cette relation est controversée [15, 16], il semblerait toutefois que la mauvaise adhésion

soit favorisée par les âges extrêmes, le genre féminin, le niveau socioéconomique et culturel bas, l'isolement social et la précarité professionnelle [13, 17].

Par contre, disposer d'un soutien social et familial de qualité favoriserait l'observance thérapeutique [16, 18], comme c'était le cas dans notre étude lors de la première évaluation. L'observance thérapeutique peut être influencée par les proches, par les autres patients ou par divers membres de l'entourage. Toutefois, une attitude infantiliste et surprotectrice ou au contraire, la disqualification de la thérapeutique, exprimée à travers des commentaires dévalorisants, peut aboutir à la rupture du suivi.

Selon une étude portant sur les représentations de la maladie mentale en population générale tunisienne, la dépression était la pathologie mentale la plus tolérée et la plus acceptée. En effet, la guérison du déprimé était admise unanimement (94,2% des cas). L'éventualité de soins sans médicaments serait possible selon 72,9% des

interrogés et la guérison reposerait essentiellement sur le soutien relationnel qui n'avait rien d'une prise en charge médicalisée. La dépression était donc assimilée à un état passager et temporaire, de survenue brutale, mais contre lequel il faut de la « volonté », il faut « se secouer » et avoir un bon entourage relationnel « présent et soutenant » qui permettrait de s'en sortir. Cette représentation totalement erronée de la dépression ne favorise pas l'observance thérapeutique [19].

Par ailleurs, un grand nombre de personnes trouvent peu plausible l'idée qu'un traitement médicamenteux puisse corriger un état psychique pathologique [20]. Les psychotropes sont souvent associés à un potentiel toxicomanogène, ils sont assimilés à une camisole chimique. Le recours aux antidépresseurs peut signifier pour le patient et son entourage la faiblesse et l'incapacité de se prendre en charge, le risque de dépendance ou de sédation [20].

Dans notre travail, les antécédents d'épisode dépressif caractérisé et la rémission constatée par l'échelle de Hamilton étaient corrélés à l'observance thérapeutique aussi bien à trois, qu'à six mois. Conformément à nos données, certains auteurs estiment que l'observance s'améliore au fil des épisodes dépressifs avec l'acquisition d'une meilleure conscience et d'une meilleure gestion de la maladie, de l'accès à une meilleure information concernant les symptômes et les possibilités évolutives et thérapeutiques [13, 21].

Toutefois, le patient peut décider, de façon raisonnée, de prendre le risque de la récurrence, afin d'apprécier un sentiment de liberté retrouvée et d'autonomie reconquise. L'interruption thérapeutique incompréhensible par un raisonnement simple, peut prendre dans ces cas, valeur de symptôme. On peut y voir une autodépréciation de fond ou une sorte de « droit à la rechute » qui permet au patient d'acquiescer un « droit à l'hospitalisation », à une pause [20].

Par ailleurs, nous n'avons pas trouvé de lien entre la qualité de l'observance thérapeutique et les antécédents personnels somatiques d'une part et les troubles de la personnalité d'autre part. De manière générale, les troubles de la personnalité sont considérés comme des facteurs d'observance médiocre, en particulier les traits paranoïaques. Les aspects omnipotents des troubles narcissiques amènent souvent à la rupture du contrat thérapeutique. Certains autres traits obsessionnels ou hystériques sont au contraire associés à une meilleure compliance [16].

Outre ces facteurs cliniques, la présence d'effets secondaires a été également mentionnée comme facteur de non observance du traitement [22]. Ainsi, nous avons trouvé une corrélation entre la survenue d'effets indésirables et l'observance aussi bien à trois qu'à six mois.

Les effets indésirables des antidépresseurs de type gastro-intestinaux surviennent le plus souvent en début de traitement, contrastant avec un délai d'action des antidépresseurs plus tardif. A long terme la prise de poids et les effets secondaires de type sexuels prennent le relais. Ces effets secondaires peuvent aboutir à une interruption de la prise médicamenteuse [11,14, 18, 22].

Dans notre étude, le nombre de prises (à trois et à six mois) et le nombre de comprimés (à six mois) influenceraient le comportement d'observance. En effet, le respect d'une ordonnance est inversement proportionnel à sa complexité [23]. Au-delà de trois médicaments différents, l'observance diminue d'une façon importante. De même pour le nombre de prises, c'est avec une, voire deux prises quotidiennes, que l'on obtient généralement la meilleure observance [11,16, 23]. Dans l'idéal, la prise du médicament ne devrait pas modifier de manière significative le mode de vie de l'individu, les prises de midi et de 16h étant souvent négligées pour des commodités professionnelles [23].

La qualité de la relation médecin-patient, de l'information délivrée et la durée de l'attente et de la consultation étaient aussi corrélées dans notre étude à l'observance aussi bien à trois qu'à six mois. Ce constat a été souligné dans plusieurs travaux [22]. En effet, le succès de toute intervention thérapeutique dépend en grande partie de la nature et de la qualité de la relation thérapeutique. Si auparavant, les malades étaient tenus dans l'ignorance des soins qu'ils recevaient, cette attitude n'a plus de pertinence de nos jours. Le patient ne devrait plus être considéré comme un sujet sur lequel l'œuvre médicale s'exerce, il devra être un partenaire de soins à part entière. Une véritable alliance thérapeutique devrait être élaborée entre patient et malade. Par une approche empathique, le psychiatre indique au patient qu'il perçoit sa détresse et qu'il est prêt à l'aider [20,24]. L'information du patient déprimé devrait porter sur la maladie, ses causes, ses symptômes, sur le traitement, ses objectifs et ses effets latéraux. Une bonne observance ne peut être espérée, que si le patient comprend les principes de la prise en charge et y adhère. Cette information devrait être délivrée dans un langage adapté, en vérifiant qu'elle ait été bien comprise [11].

Par ailleurs, plus l'attente est prolongée et la consultation est brève, moins l'observance est satisfaisante [24].

LIMITES DE NOTRE ETUDE

Notre étude présente certaines limites. D'abord, la taille de notre échantillon a été réduite n'ayant porté que sur 46 patients. De plus, notre étude a porté uniquement sur des patients suivis en ambulatoire. De ce fait, les résultats de notre étude ne peuvent pas être extrapolés à l'ensemble des sujets déprimés.

CONCLUSION

L'observance thérapeutique constitue un challenge pour le praticien, notamment pour la dépression. Notre étude a souligné certains facteurs qui constituent un obstacle à l'observance thérapeutique. Il est donc nécessaire que le médecin évalue périodiquement ces facteurs et ce afin de motiver le patient à adhérer au mieux au projet thérapeutique.

REFERENCES

- [1] Organisation Mondiale de la Santé. La santé mentale vue sous l'angle de la santé publique. Rapport sur la santé dans le monde. La santé mentale 2001. Disponible sur www.who.int, consulté le 30 Juin 2019.
- [2] Baldessarini RJ. Treatment and suicide risks in affective disorders. *J Clin Psychiatry*. 2003 ; 64 :1125-1129.
- [3] Ellouze F, Ateb S, Damak R, Ellini S et Cheour M. Évolution après la révolution de Jasmin des troubles mentaux en Tunisie. *PSN*. 2017. 2 (15) : 7 – 17.
- [4] Benich JJ, Bragg SW, Freedy JR. Psychopharmacology in Primary Care Settings. *Prim Care*. 2016 ;43(2):327-340.
- [5] Ho SC, Chong HY, Chaiyakunapruk N, Tangiisuran B, Jacob SA. Clinical and economic impact of non-adherence to antidepressants in major depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2016 Mar 15;193:1-10.
- [6] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2013.
- [7] Misdrahi D, Verdoux H, Llorca PM, Bayle FJ. Observance thérapeutique et schizophrénie: l'intérêt de la validation de version française de la MARS. *L'encéphale*. 2004 ; 30 : 409-410.
- [8] Guelfi JD. L'échelle de dépression de Hamilton (HDRS). L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie. Paris : éditions Médicales Pierre Fabre, 1997.
- [9] Guelfi JD. Echelle UKU des effets secondaires. L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie. Paris : éditions Médicales Pierre Fabre, 1997.
- [10] Gaspquet I, Bloch J, Cazeneuve B, Perrin E, Bouhassira M. déterminants de l'observance thérapeutique des antidépresseurs. *L'encéphale*. 2001 ;27 :83-91.
- [11] Valente P, Laugier F. Adhesion aux traitements biologiques en psychiatrie. *Encylo med chir psychiatrie*. 2009 ;37-860-A-50 :1-6.
- [12] Woodward SC, Bereznicki BJ, Westbury JL, Bereznicki LR. The effect of knowledge and expectations on adherence to and persistence with antidepressants. *Patient Prefer Adherence*. 2016 May 6;10:761-768.
- [13] Lu Y, Arthur D, Hu L, Cheng G, An F, Li Z. Beliefs about antidepressant medication and associated adherence among older Chinese patients with major depression: A cross-sectional survey. *Int J Ment Health Nurs*. 2016 Feb;25(1):71-79.
- [14] Semahegn A, Torpey K, Manu A, Assefa N, Tesfaye G, Ankomah A. Psychotropic medication non-adherence and associated factors among adult patients with major psychiatric disorders: a protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2018 Jan 22;7(1):10.
- [15] Di Mathero MR. Enhancing patient adherence to medical recommendations. *JAMA* 1994 ; 271 :79-83.
- [16] Pallazzolo J. Observance médicamenteuse en psychiatrie. Paris :Elsevier 2004.
- [17] Hung CI. Factors predicting adherence to antidepressant treatment. *Curr Opin Psychiatry*. 2014 Sep; 27(5):344-349.
- [18] Becker MH. Patient adherence to prescribed therapies. *Med care* 1985 ; 23 :539-555.
- [19] Cherif W, Elloumi W, Ateb A, Nacef F, Cheour M, Roelandt JL, Caria A. Représentations sociales de la santé mentale en Tunisie. *La Tunisie Médicale* . 2012 ; 90 : 793 – 797.
- [20] Spadone C. Observance thérapeutique dans les troubles dépressifs récurrents. *L'encéphale* 2002; 28 :254-259.
- [21] Hantouche E. Non observance d'un traitement antidépresseur. *Synapse* 1989; 51:71-80.
- [22] Ho SC, Jacob SA, Tangiisuran B. Barriers and facilitators of adherence to antidepressants among outpatients with major depressive disorder: A qualitative study. *PLoS One*. 2017 Jun 14;12(6):e0179290
- [23] Warner LA, Silk K, Yeaton WH, Bargal Dn, Jansean J, Hill EM. Psychiatrists and patients views on drug information sources and medication compliance. *Hosp community psychogiatry* 1994;45:1235-1242.
- [24] Oksanen J. Supporting adherence to drug therapy in psychiatry. *Duodecim*. 2015;131(16):1437-1442.

PROPOSITION DE QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION POUR LES SEANCES D'APPRENTISSAGE PAR SIMULATION

PROPOSED SATISFACTION QUESTIONNAIRE FOR SIMULATION LEARNING SESSIONS

J. BEN THABET^{1,4,*}; I. BEN AMOR^{3,4} ET J.GARGOURI^{2,4}

1 : Service de Psychiatrie C, CHU Hédi Chaker Sfax

2 : Centre de simulation, Faculté de médecine de Sfax-Tunisie

3 : Centre Régional de Transfusion Sanguine de Sfax -Tunisie

4 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

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

Résumé

Nous nous sommes proposés d'élaborer un questionnaire de satisfaction afin d'évaluer l'apprentissage par simulation selon le modèle de Kirkpatrick. Nous avons rédigé un scénario d'annonce d'un cancer pulmonaire et un questionnaire de satisfaction. Sa première partie est une échelle de Likert de 31 propositions avec cinq domaines : organisation, intérêt scientifique, valeur pédagogique, déroulement de la séance et appréciation générale. La deuxième est faite de questions ouvertes. Une séance de simulation a été animée et 13 apprenants y ont assisté. Ils étaient "Plutôt d'accord" ou "Tout à fait d'accord" dans 92,30% des cas concernant l'organisation, 98,07% pour l'intérêt scientifique, 92,30% pour la valeur pédagogique, 88,2% pour le déroulement de la séance, et 100% pour l'appréciation générale. L'analyse des résultats a permis de proposer des modifications. Ce questionnaire pourrait être validé à une plus grande échelle lors des séances de simulation qui se dérouleront ultérieurement.

Mots - clés: Evaluation; Modèle de Kirkpatrick; Satisfaction; Simulation.

Abstract

We proposed to develop a satisfaction questionnaire to assess simulation learning using Kirkpatrick's model. We elaborated a lung cancer announcement scenario and a satisfaction questionnaire. It was divided into two parts. The first: was a Likert scale of 31 items with five areas: organization, scientific interest, educational value, the session progress and general appreciation. The second was open-ended questions. A simulation session was conducted, and 13 learners have attended. They were "Somewhat agree" or "Strongly agree" in 92.30% of cases about the organization, 98.07% for scientific interest, 92.30% for educational value, 88.2% for session progress, and 100% for the general assessment. The analysis of the results led to some changes suggestions. This questionnaire could be validated on a larger scale in future simulation sessions.

Key - words: Evaluation; Kirkpatrick model; Satisfaction; Simulation.

الملخص

اقترحنا تطوير استبيان رضا لتقييم التعلم بواسطة المحاكاة وفقا لنموذج كيركاتريك. كتبنا سيناريو إعلان سرطان الرئة واستبيان الرضا. الجزء الأول منه هو مقياس ليكرت الذي يضم 31 اقتراحاً مع خمسة مجالات: التنظيم، الاهتمام العلمي، القيمة التربوية، مسار الجلسة والتقدير العام. والثاني مصنوع من أسئلة مفتوحة. تم تسهيل جلسة المحاكاة و حضرها 13 متعلماً. كانوا "موافقون إلى حد ما" أو "أوافق بشدة" في 92.30% من الحالات المتعلقة بالتنظيم، 98.07% للمصلحة العلمية، 92.30% للقيمة التعليمية، 88.2% لإجراء الجلسة، و 100% للتقدير العام. تبين من تحليل النتائج أنه من الممكن اقتراح تعديلات. يمكن التحقق من صحة هذا الاستبيان على نطاق أوسع خلال جلسات المحاكاة التي ستعقد في وقت لاحق.

الكلمات المفتاحية: التقييم; نموذج كيركاتريك رضا; محاكاة.

INTRODUCTION

La simulation en santé regroupe un ensemble de modalités qui ont en commun de permettre la reproduction d'un ensemble de gestes et de tâches cliniques, à visée d'éducation ou de recherche [1]. Elle s'est imposée en quelques années comme un outil essentiel de la formation des professions à risques, en l'occurrence dans le domaine médical [2]. En effet, la qualité des soins dépend de la qualité de l'enseignement [3].

L'évaluation a une place incontournable dans le processus d'enseignement. Elle permet de confirmer que les objectifs pédagogiques ont été atteints totalement, partiellement ou pas du tout [2]. Ainsi, elle valide le processus pédagogique par l'analyse systématique de la qualité de l'enseignement et de l'apprentissage [4].

Dans l'approche évaluative d'un programme de formation, dans le domaine médical, le modèle de Donald Kirkpatrick est le plus souvent utilisé [5, 6,7]. Il comprend des niveaux d'analyse correspondant à des niveaux d'impact complémentaires qu'on cherche à évaluer. Plus exactement, il grade l'efficacité de l'intervention pédagogique en fonction du degré de changement de comportement chez les apprenants en quatre niveaux [2] (Figure1).

Nous nous sommes proposés d'élaborer un questionnaire de satisfaction d'une séance d'apprentissage par un jeu de rôle centré sur le thème de l'annonce d'une mauvaise nouvelle en s'inspirant du premier niveau de modèle de Kirkpatrick.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons rédigé un scénario de jeu de rôle d'annonce d'un cancer pulmonaire avec sa grille d'observation selon un prototype préétabli [9]. Les objectifs pédagogiques ont été de :

- Accueillir convenablement un patient en consultation d'annonce
- Respecter la chronologie de l'annonce
- Donner une information claire, précise, adaptée aux capacités cognitives et affectives du patient et à son contexte culturel
- Maîtriser son langage verbal et infra-verbal, sa gestuelle et son ressenti émotionnel lors de la consultation d'annonce

- Répondre aux interrogations du patient de façon adaptée au contexte
- Le scénario comporte le scénario de départ pour le patient simulé et celui du médecin.

1. Méthode d'évaluation :

Afin d'apprécier la réaction des apprenants après la séance de simulation, nous avons élaboré un questionnaire de satisfaction (Tableau I). Ce questionnaire comprend deux parties :

- La première est sous forme d'une échelle de Likert avec propositions en quatre classes (1: Pas du tout d'accord, 2: Plutôt d'accord, 3: Plutôt pas d'accord, 4: Tout à fait d'accord). Elle comprend 31 propositions réparties en cinq domaines : organisation, intérêt scientifique, valeur pédagogique, déroulement de la séance et appréciation générale.
- La deuxième partie comporte cinq questions ouvertes explorant le vécu émotionnel des participants et leurs suggestions. Ce questionnaire a été conçu de sorte qu'il pourrait être exploité dans les différents types de simulation : jeu de rôle, simulation procédurale, simulation haute fidélité, etc.

2. Validation du questionnaire de satisfaction :

Afin de vérifier la complétude du questionnaire de satisfaction élaboré et la faisabilité de l'évaluation au cours de la séance de simulation, nous avons animé une séance de simulation dans le centre de simulation de la Faculté de Médecine de Sfax auprès des étudiants de troisième année du deuxième cycle des études médicales.

La séance a été animée par deux formateurs dont l'un a rempli la grille d'observation au cours du jeu de rôle.

Treize étudiants ont participé à la séance et ont rempli le questionnaire de satisfaction.

RESULTATS

En moyenne, les participants qui étaient soit "Plutôt d'accord" soit "Tout à fait d'accord" étaient de 92,30% pour la rubrique de l'organisation, 98,07% pour l'intérêt scientifique, 92,30% pour la valeur pédagogique, 88,2% pour le déroulement de la séance, et 100% pour l'appréciation générale (Tableau II).

Concernant les commentaires libres:

- L'attente la plus fréquemment rapportée par les apprenants (69,23%) était de savoir comment bien annoncer une mauvaise nouvelle.
- Deux craintes ont été verbalisées : une appréhension avant la séance d'un éventuel manque de sérieux de la part de certains participants, et la peur que la séance ne soit ennuyeuse.
- Les points forts les plus rapportés étaient : le choix du thème du jeu de rôle à savoir la situation d'annonce, la fluidité de la séance, la qualité de l'accueil et du débriefing, l'interaction entre formateurs et apprenants, la motivation des formateurs et la réflexion suscitée chez les apprenants.
- Les propositions d'amélioration étaient une meilleure répartition du temps de parole de chaque apprenant et d'accorder moins de temps pour le briefing. Certains ont verbalisé la demande d'intervenir lors du débriefing avant les participants au jeu de rôle.
- Lors des commentaires libres, certains participants ont exprimé que l'expérience était enrichissante, qu'il s'agissait d'une bonne initiative, et ont même demandé la date de la prochaine séance de simulation !

DISCUSSION

Lors de la réalisation de cette séance de simulation, le choix du jeu de rôle a été motivé par le fait qu'il permet de recréer les réactions les plus souvent observées dans les situations cliniques, et qu'il devient un réel « matériel pédagogique ». Ce type de simulation permet de vérifier que les apprenants ont acquis des techniques de communication et qu'ils connaissent les réactions psychologiques les plus fréquentes et savent s'y adapter [2].

Le premier niveau du modèle de Kirkpatrick est appelé "Réactions des apprenants". Il s'intéresse à leur satisfaction (ce qu'ils ont apprécié) suite à la session de simulation sur plusieurs aspects (objectifs, contenu, techniques de simulation, formateurs, matériel mis à disposition,...) [10].

Selon Kirkpatrick, la formation est efficace si elle provoque une bonne réaction de l'apprenant [2]. Il est donc important de cibler un haut niveau de satisfaction (>80%). Mais, une évaluation positive ne préfigure toujours pas un apprentissage réussi [10].

Ce niveau se détermine généralement à l'aide de questionnaires de satisfaction, d'une note ou d'une échelle de Likert en fin de formation [2]. Dans notre travail, la satisfaction des participants était élevée. Elle dépasse les 80% pour tous les items.

L'évaluation peut être immédiate individuelle (c'est l'évaluation que nous avons effectuée) ou de groupe au moment du débriefing, avec l'avantage de la rapidité, pouvant laisser une place importante à la dynamique de groupe [2].

Après le déroulement de la séance et l'analyse de l'ensemble des résultats du questionnaire de satisfaction, nous proposons les modifications suivantes :

- Le déroulement de la séance de simulation :

Dans les questions ouvertes du questionnaire de satisfaction, l'attente la plus fréquemment rapportée par les apprenants était de savoir comment bien annoncer une mauvaise nouvelle. Il est important que lors du débriefing, les formateurs insistent sur le fait qu'il n'existe pas "une seule bonne" manière d'annoncer une mauvaise nouvelle et que tout le travail en situation d'annonce s'articule sur le but de la rendre la moins douloureuse possible.

- Le questionnaire de satisfaction :

Nous n'avons pas fourni de documents relatifs à l'annonce d'une mauvaise nouvelle aux apprenants à la fin de la séance, mais nous leur avons cité quelques références. Cela n'a apparemment pas eu d'impact sur les apprenants puisque leur appréciation était plutôt mitigée. Il serait plus pertinent de donner systématiquement des documents à la fin de la séance et de changer l'item " Les documents fournis ou conseillés sont pertinents" par "Les documents fournis sont pertinents".

Concernant l'item "J'ai eu l'occasion de réfléchir et de discuter de ma performance lors du débriefing ", uniquement deux apprenants ont été plutôt ou tout à fait d'accord. Ce résultat est logique vu que le jeu de rôle a été réalisé par deux apprenants, les autres ne pouvaient donc pas évaluer leur performance. Cet item, devrait être destiné uniquement aux apprenants qui ont participé au jeu de rôle.

LIMITES DE NOTRE ETUDE

Nous avons réalisé une évaluation uniquement du premier niveau du modèle de Kirkpatrick. L'évaluation d'autres niveaux pourra être conçue ultérieurement, lorsque l'apprentissage par la simulation sera intégré dans la formation des étudiants, afin d'assurer une véritable appréciation des changements comportementaux, du transfert des apprentissages et de l'impact sur la prise en charge des patients.

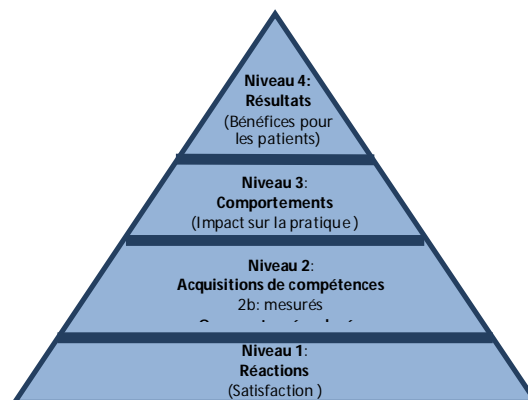


Figure 1: Modèle modifié de Kirkpatrick [8]

Tableau I: Questionnaire de satisfaction

	1 Pas du tout d'accord	2 Plutôt pas d'accord	3 Plutôt d'accord	4 Tout à fait d'accord
Organisation				
La durée de la séance est adaptée au contenu				
La répartition du temps entre les différentes phases de la séance de simulation était pertinente				
Les formateurs étaient disponibles				
La taille du groupe était convenable				
L'ambiance générale était propice à l'apprentissage				
Intérêt scientifique				
Le thème de la séance est pertinent				
Le choix des intervenants était en adéquation avec le contenu scientifique				
La séance m'a aidé à faire des liens avec mes connaissances théoriques préalablement acquises				
La séance complète la pratique en stage				
Valeur pédagogique				
La séance était interactive				
La situation proposée était proche de la réalité				
Les documents fournis sont pertinents *				
Déroulement de la séance				
L'accueil des participants par les formateurs était bienveillant				
Le briefing m'a rassuré				
Les explications ont été suffisamment claires				
Le temps accordé au briefing a été adapté				
Au cours du briefing, tous ces éléments ont été abordés: l'intérêt de la simulation, les principes déontologiques, les objectifs de la séance, la distribution des rôles de chacun				
Le temps accordé à la simulation en elle-même est adapté				
Le temps accordé au débriefing est adapté				
Au cours du débriefing, les acteurs ont pu exprimer leurs ressentis				
La répartition du temps de parole pour chacun était équitable				
Il n'y avait pas de jugement lors du débriefing				
J'ai eu l'occasion de réfléchir et de discuter de ma performance lors du débriefing (pour celui qui a participé au jeu de rôle) *				
Au besoin, le formateur m'a offert des indices qui m'ont permis de progresser dans ma réflexion				
Le formateur a fourni des critiques constructives lors du débriefing				
Le formateur a résumé les questions importantes au cours du débriefing				
Au cours du débriefing, la grille d'observation a été exploitée				

Appréciation générale				
La qualité globale de la séance est satisfaisante				
La séance m'a permis de mettre à jour mes connaissances				
La séance m'a aidé à progresser dans mon raisonnement				
La séance peut améliorer ma pratique professionnelle future				

*** Items changés après l'analyse des résultats**

Avant d'assister à la séance de simulation, quelles étaient vos attentes ?

Aviez-vous des craintes ? Lesquelles ?

Quels étaient les points forts de la séance ?

Que faudrait-il améliorer ?

Commentaires libres

Tableau II: Résultats du questionnaire de satisfaction

	1 Pas du tout d'accord	2 Plutôt Pas d'accord	3 Plutôt d'accord	4 Tout à fait d'accord
Organisation				
La durée de la séance est adaptée au contenu	1(7,69%)	1(7,69%)	4(30,76%)	7 (53,84%)
La répartition du temps entre les différentes phases de la séance de simulation était pertinente		2(15,38%)	6(46,15%)	5 (38,46%)
Les formateurs étaient disponibles				13(100%)
La taille du groupe était convenable		1 (7,69%)	2(15,38%)	10(76,92%)
L'ambiance générale était propice à l'apprentissage			3(23,07%)	10(76,92%)
Intérêt scientifique				
Le thème de la séance est pertinent				13 (100%)
Le choix des intervenants est en adéquation avec le contenu scientifique			6(46,15%)	7(53,84%)
La séance m'a aidé à faire des liens avec mes connaissances théoriques préalablement acquises	1(7,69%)		2(15,38%)	10(76,92%)
La séance complète la pratique en stage			2(15,38%)	11(84,61%)
Valeur pédagogique				
La séance était interactive			3(23,07%)	10(76,92%)
La situation proposée était proche de la réalité			4(30,76%)	9 (69,23%)
Les documents fournis ou conseillés sont pertinents	1(7,69%)	2(15,38%)	5(38,46%)	5 (38,46%)
Déroulement de la séance				
L'accueil des participants par les formateurs était bienveillant			2(15,38%)	11(84,61%)
Le briefing m'a rassuré			6(46,15%)	7 (53,84%)
Les explications ont été suffisamment claires			2(15,38%)	11(84,61%)
Le temps accordé au briefing a été adapté		2(15,38%)	6(46,15%)	5 (38,46%)
Au cours du briefing, tous les éléments suivants ont été abordés : l'intérêt de la simulation, les principes déontologiques, les objectifs de la séance, la distribution des rôles de chacun			5(38,46%)	8 (53,84%)
Le temps accordé à la simulation en elle-même est adapté		2(15,38%)	4(30,76%)	7 (53,84%)
Le temps accordé au débriefing est adapté	1(7,69%)	3(23,07%)	1 (7,69%)	8 (61,53%)
Au cours du débriefing, les acteurs ont pu exprimer leurs ressentis			4(30,76%)	9 (69,23%)
La répartition du temps de parole pour chacun était équitable	2(15,38%)	2(15,38%)	4(30,76%)	5(38,46%)

PROPOSITION DE QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION POUR LES SEANCES D'APPRENTISSAGE PAR SIMULATION

Il n'y avait pas de jugement lors du débriefing		3(23,07%)	5(38,46%)	5 (38,46%)
J'ai eu l'occasion de réfléchir et de discuter de ma performance lors du débriefing	7 (53,84%)	4 (30,76%)	1 (7,69%)	1 (7,69%)
Au besoin, le formateur m'a offert des indices qui m'ont permis de progresser dans ma réflexion			2 (15,38%)	11 (84,61%)
Le formateur a fourni des critiques constructives lors du débriefing			1 (7,69%)	12 (92,3%)
Le formateur a résumé les questions importantes au cours du débriefing		1 (7,69%)	2 (15,38%)	10 (76,92%)
Au cours du débriefing, la grille d'observation a été exploitée		2 (15,38%)	3 (23,07%)	8 (53,84%)
Appréciation générale				
La qualité globale de la séance est satisfaisante			2 (15,38%)	11 (84,61%)
La séance m'a permis de mettre à jour mes connaissances			3 (23,07%)	10 (76,92%)
La séance m'a aidé à progresser dans mon raisonnement			2 (15,38%)	11 (84,61%)
La séance peut améliorer ma pratique professionnelle future			2 (15,38%)	11 (84,61%)

CONCLUSION

L'évaluation a une place incontournable dans le processus d'enseignement. Elle permet de confirmer si les objectifs pédagogiques ont été atteints. Cette évaluation doit s'appliquer aux apprenants, aux formateurs, aux programmes de simulation proposés et à l'organisation dans son ensemble; le but étant l'amélioration du système dans sa globalité. Dans le cadre de l'évaluation de l'impact des séances de simulation sur les apprenants et la prise en charge des patients, le modèle de Kirkpatrick est l'un des plus reconnus et utilisés. Pour le premier niveau de Kirkpatrick, nous avons proposé un questionnaire de satisfaction qui pourra être utilisé dans les différents types de simulation. Ce questionnaire pourrait être validé à une plus grande échelle lors des séances de simulation qui se dérouleront à la Faculté de Médecine de Sfax, ce qui permettra de les améliorer. L'évaluation du troisième et du quatrième niveau pourra être envisagée ultérieurement, lorsque l'apprentissage au centre de simulation aura assez de recul.

REFERENCES

- [1] Chiniara G. La simulation en santé: de la théorie à la pratique. *J Can Anesth.* 2014; 61:596–597.
- [2] Boet S, Granry JC, Savoldelli G. *La Simulation en Santé : De la théorie à la pratique.* Paris: Springer-Verlag; 2013.
- [3] LT Kohn, JM Corrigan, MS Donaldson. *To Err Is Human: Building a Safer Health System.* Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in America. Washington (DC) (US): National Academies Press; 2000.
- [4] Macdougall CF. Evaluation - the educational context. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2010; 95(1):28-32.
- [5] Kirkpatrick D. Evaluation of Training. In: Craig R, Bittel L, Training and Development Handbook. New York : McGraw-Hill; 1967, 87-112.
- [6] Kirkpatrick DL, Kirkpatrick JD. *Evaluating training programs: the four levels.* San Francisco: Berrett-Koehler Publishers; 2006.
- [7] McGaghie WC. Medical education research as translational science. *Sci Transl Med.* 2010; 2 (19), 1-3.
- [8] Collège royal des médecins et des chirurgiens du Canada. *Agrément d'un programme de simulation.* Collège Royal. 2015.
- [9] Abid D, Ben Amor I, Aloulou J, Abid L, Gargouri L, Gargouri J. Prototypes de scenarii en Simulation de santé : Mise à jour. *J.I.M Sfax.* 2017; 27: 1-13.
- [10] Évaluation et amélioration des pratiques – Guide de bonnes pratiques en matière de simulation en santé. Haute Autorité de santé; 2013 .

FORMATION EN GASTROENTEROLOGIE EN TUNISIE : EVALUATION DE LA SATISFACTION DES RESIDENTS

GASTROENTEROLOGY TRAINING IN TUNISIA : ASSESSMENT OF TRAINEES' SATISFACTION

L. MNIF^{1,3,*} ; L. GARGOURI^{2,3} ; M. MOALLA^{1,3} ; H. GDOURA^{1,3} ; L. CHTOUROU^{1,3} ; A. AMOURI^{1,3} ; M. BOUDABOUS^{1,3} ET N. TAHRI^{1,3}

1 : Service d'hépatogastroentérologie ; CHU Hédi Chaker , Sfax, Tunisie

2 : Service d'urgence pédiatrique et de réanimation pédiatrique; CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

3: Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

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

Résumé

Introduction: Aucune évaluation de la formation des résidents en gastroentérologie en Tunisie n'a été réalisée jusqu'à présent.

But : Evaluer la satisfaction des résidents vis-à-vis de leur formation.

Méthodes: Un questionnaire anonyme a été distribué et récupéré auprès des résidents en gastroentérologie. Nous avons cherché à évaluer leurs satisfactions de la formation théorique et endoscopique, de l'accompagnement des séniors, de l'acquisition des compétences d'auto-apprentissage, d'auto-évaluation et d'expertise. L'analyse des données était effectuée par le SPSS 20.

Résultats: 51 résidents ont participé. L'âge moyen était de $28,14 \pm 1,43$ ans. 43,1% et 30% des résidents étaient très peu satisfaits de la qualité de la formation théorique et endoscopique. 43,1% des résidents jugeaient qu'ils étaient très peu supervisés par leurs séniors.

Conclusion: Des perspectives d'actions pédagogiques pour renforcer la qualité de formation en gastroentérologie en Tunisie doivent être planifiées.

Mots - clés : Gastroentérologie ; Formation ; Questionnaire.

Abstract

Background: No evaluation of the residents' training in gastroenterology in Tunisia has been conducted so far.

Aim: Assess residents' satisfaction with their training. **Methods:** An anonymous questionnaire was distributed and retrieved from residents in gastroenterology. We sought to evaluate their satisfaction with the theoretical and endoscopic training, the support of seniors, the acquisition of self-learning skills, self-evaluation and expertise. Data analysis has been performed using the SPSS 20.

Results: 51 students participated. The average age was 28.14 ± 1.43 years old. 43.1% and 30% of residents were very dissatisfied with the quality of theoretical and endoscopic training. 43.1% of residents felt that their seniors poorly supervised them.

Conclusion: Prospects for educational actions to reinforce the quality of gastroenterology training in Tunisia should be planned.

Key - words: Gastroenterology; Training; Survey.

ملخص :

مقدمة: لم يتم إجراء أي تقييم لتدريب المقيمين في الجهاز الهضمي في تونس حتى الآن. الغرض: تقييم رضا هذه الفئة من الأطباء عن تدريبهم.

الطريقة: تم توزيع استبيان مجهول واسترجاع هذه المطويات الاستبائية من طرف أطباء مقيمين في الجهاز الهضمي. سعينا لتقييم رضاهم عبر التدريب النظري و المنظاري، ودعم الأطباء الأكثر خبرة، واكتساب مهارات التعلم الذاتي، والتقييم الذاتي والخبرة. تم إجراء تحليل البيانات بواسطة SPSS 20.

النتائج: شارك 51 من المقيمين في أمراض الجهاز الهضمي. كان متوسط العمر 28.14 ± 1.43 سنة. كان 43.1% من المقيمين غير راضين عن جودة التدريب النظري والمنظاري. شعر 43.1% من المقيمين بأنهم غير خاضعين لإشراف معين من طرف أصحاب الخبرة.

الخلاصة: يجب تخطيط آفاق الإجراءات التعليمية لتعزيز جودة التدريب في أمراض الجهاز الهضمي في تونس.

الكلمات المفتاحية: علوم الجهاز الهضمي ; التدريب ; الاستبيان.

INTRODUCTION

En Tunisie, le cursus de formation des résidents en gastro-entérologie repose sur l'enseignement facultaire assuré par le collège national mais surtout sur la formation pratique hospitalière au lit du malade, au bloc d'endoscopie, lors des visites et des réunions intra ou interdisciplinaires. Néanmoins, aucune évaluation de cette formation n'a été réalisée jusqu'à présent et nul ne sait exactement si la formation offerte répond aux normes de la pédagogie et aux attentes des résidents.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la satisfaction des résidents en gastro-entérologie vis-à-vis de leur formation. L'objectif secondaire était de recueillir leurs propositions en vue d'amélioration de la formation reçue.

SUJETS ET METHODES

Nous avons procédé à une enquête fermée par questionnaire auprès des résidents en gastro-entérologie. Un formulaire anonyme, version papier, a été distribué et récupéré auprès des résidents, le vingt-cinq Juin deux milles dix-huit, lors du choix de poste de stage. Tous les résidents présents étaient sollicités pour remplir le formulaire. Le but de cette étude a été précisé aux répondants. Le questionnaire comprenait 17 items portant sur les caractéristiques démographiques des répondants ; l'évaluation de la formation en précisant le degré de satisfaction sur une échelle de 4 niveaux (très bien, bien, très peu, pas du tout) vis à vis de la formation théorique, de la formation endoscopique, du Compagnonnage par les seniors, de l'acquisition des compétences d'auto-apprentissage et d'auto-évaluation, de l'acquisition des compétences requises pour un gastro-entérologue, de la contribution du collège national et de la société tunisienne de gastro-entérologie dans leur formation ; de la satisfaction des résidents de la durée de formation dans la spécialité et de l'utilité d'un stage optionnel durant le cursus de formation en précisant la spécialité de choix ; la définition d'un stage formateur ; leurs attentes du collège national et de la société tunisienne de gastro-entérologie et leurs propositions en vue d'améliorer leur formation.

Analyse statistique

Les résultats des questionnaires étaient présentés pour les variables quantitatives sous la forme de moyennes \pm écart-type. Les variables nominales étaient représentées sous la forme de pourcentages.

Les variables quantitatives ont été comparées par le test Chi Deux. La significativité statistique a été fixée à $p < 0,05$. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 20.

RESULTATS

Caractéristiques de la population

Cinquante-quatre résidents en gastro-entérologie étaient censés faire le choix de poste de stage. 51 résidents parmi les 53 présents (96%) ont répondu au questionnaire.

L'âge moyen était de $28,14 \pm 1,43$ ans. Le sex-ratio homme pour femme était de 0,27.

Seize répondants étaient en 1ère année résidanat. (Tableau n°I)

Tableau n°I : Répartition des résidents en fonction de leur niveau de formation

Année de résidanat	Nombre de résidents (%)
1	16 (31,4)
2	17 (33,3)
3	10 (19,6)
4	8 (15,7)

Évaluation de la formation

Aucun résident n'était très satisfait de la qualité de formation théorique et 43,1% étaient très peu satisfaits. 52,9% des répondants jugeaient que la qualité de formation endoscopique était bonne (figure n° 1).

22 résidents (43,1%) considéraient qu'ils étaient très peu supervisés par leurs seniors (figure n° 2).

94,1% des résidents ont proposé une définition d'un stage formateur (tableau n° II). L'accès et/ou l'encadrement en endoscopie était la condition la plus demandée (76,5%) pour définir un stage formateur.

10 résidents (19,6%) jugeaient que le collège de gastro-entérologie accomplit correctement son rôle d'encadrement.

33 répondants (64,7%) pensaient que la société tunisienne de gastro-entérologie tenait compte de leur besoin de formation au cours des manifestations scientifiques (figure n° 3).

31 répondants (60,8%) jugeaient qu'ils ont acquis les compétences d'auto-apprentissage.

45,9% des résidents considéraient qu'ils ont acquis les compétences d'auto-évaluation.

71,4% des résidents estimaient qu'ils n'ont pas acquis les compétences requises pour un gastro-entérologue (figure n° 4).

La répartition des résidents en deux groupes mineurs (1ère et 2ème années) et majeurs (3ème et 4ème années) a objectivé une différence significative, entre les deux groupes, pour l'estimation d'acquisition des compétences requises 9,7% vs 61,1% p = 0,000 (tableau n° III).

30 répondants (58,8%) jugeaient qu'une durée de 4 ans est suffisante pour aboutir à un gastro-entérologue expert.

41 répondants (80,4%) estimaient qu'un stage optionnel est utile durant leur cursus de formation. Il s'agissait d'un stage de radiologie dans 76,9% des cas (tableau n° IV).

Propositions en vue d'améliorer la formation

34 résidents (66,7%) ont suggéré des propositions pour améliorer la qualité de la formation. 26 résidents (51%) demandaient une formation médicale continue et 12 (23,5%) répondants réclamaient une formation par objectifs (tableau n° V). 86,2% et 47% des résidents espéraient que le collège assure respectivement, un enseignement théorique régulier et des workshops en endoscopie. 19 répondants voulaient que la société tunisienne de gastro-entérologie assure une formation pratique et/ou théorique (tableau n° VI).

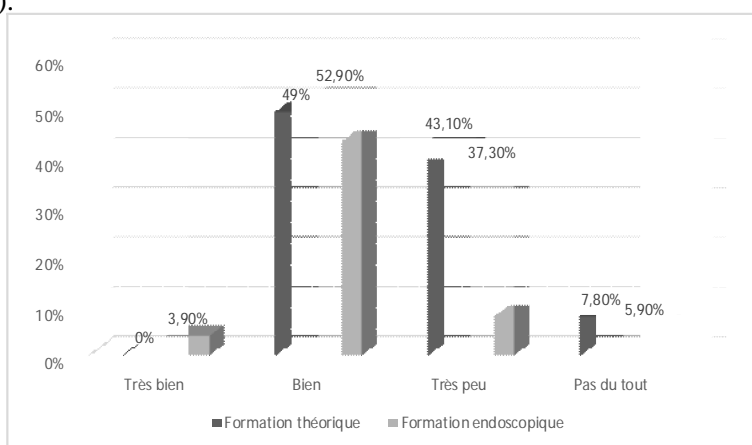


Figure n° 1 : Répartition des résidents en fonction du niveau de satisfaction de la qualité de formation théorique et endoscopique

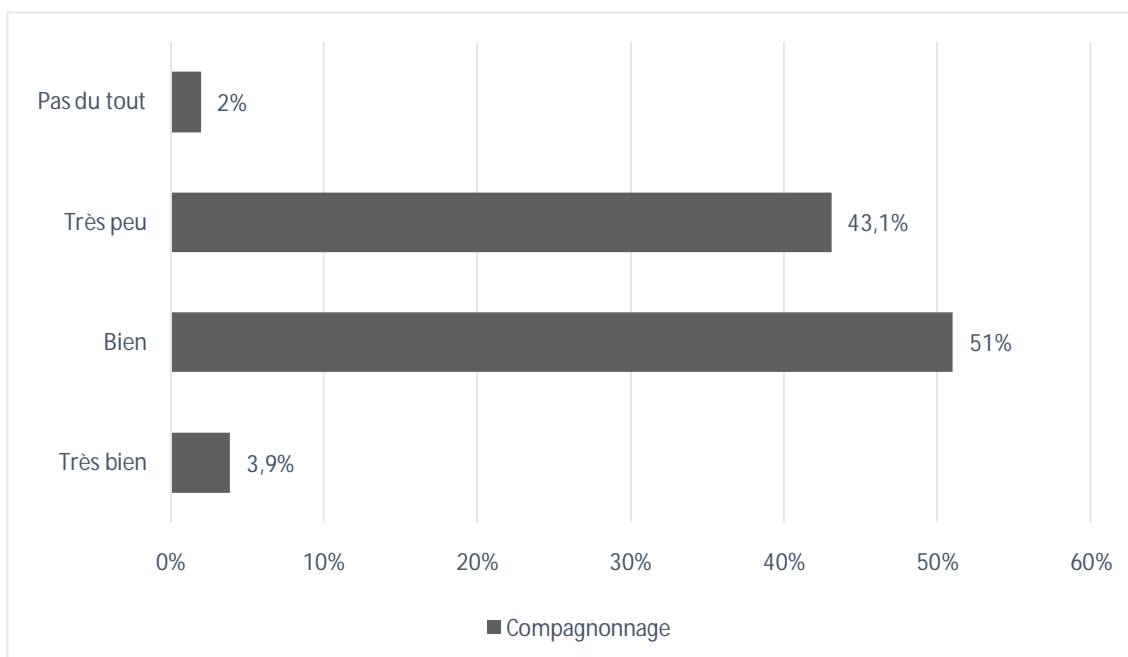
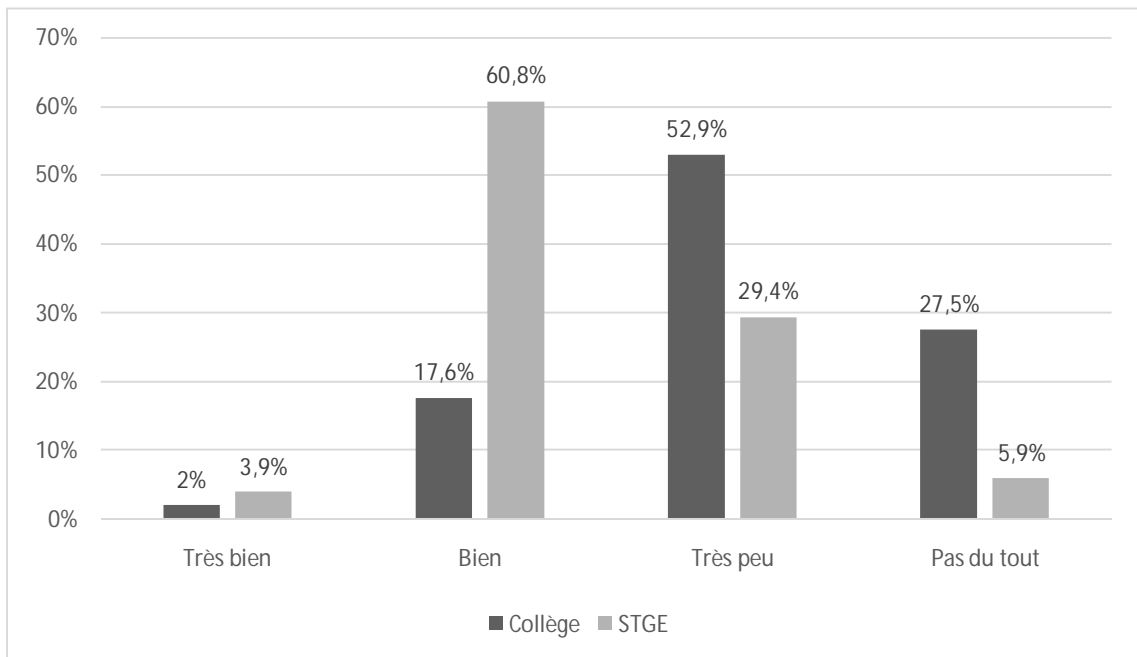


Figure n° 2 : Répartition des résidents en fonction du niveau de satisfaction vis-à-vis du compagnonnage par les séniors



STGE: Société tunisienne de gastro-entérologie

Figure n° 3 : Répartition des résidents en fonction du niveau de satisfaction des rendements du collège national et de la société tunisienne de gastro-entérologie

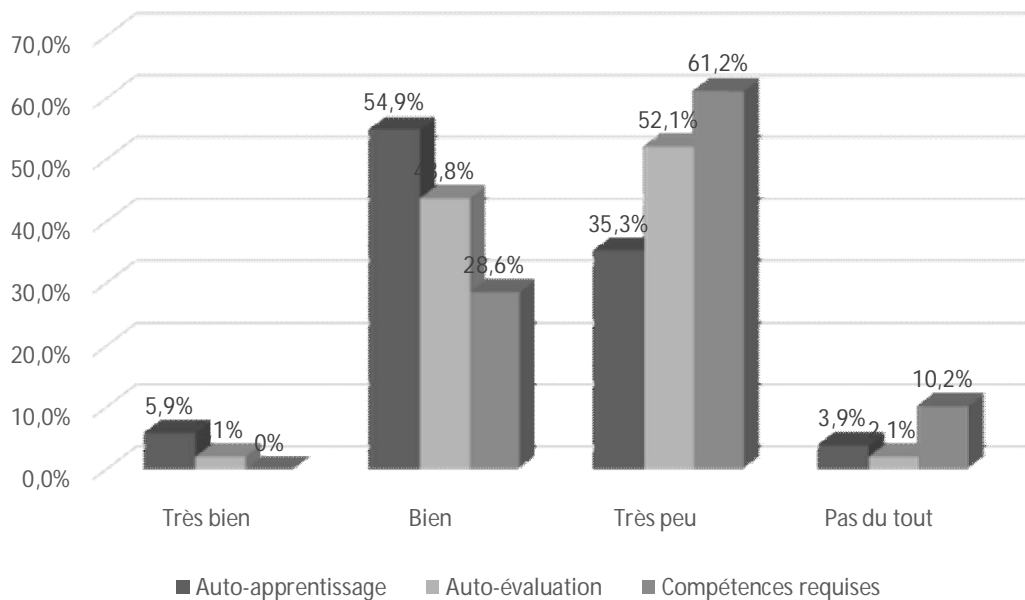


Figure n° 4 : Répartition des résidents en fonction du niveau d'acquisition des compétences

Tableau n° II: Critères de définition d'un stage formateur

Critères d'un stage formateur	Nombre de résidents (%)
Accès et/ou encadrement en endoscopie	39 (76,5)
Encadrement par les séniors	28 (54,9)
Staffs quotidiens	22 (43,1)
Staffs bibliographiques	22 (43,1)
Staffs en réunion de concertation pluridisciplinaire	5 (9,8)

Tableau n° III : Comparaison des niveaux de satisfaction des résidents en fonction de leur ancienneté

Acquisition	% des résidents satisfaits		p	OR (IC 95%)
	mineurs	majeurs		
Satisfaction théorique	45,5	55,6	0,490	0,210-2,116
Satisfaction endoscopique	54,5	61,1	0,651	0,237-2,459
Guidage par les séniors	51,5	61,1	0,510	0,210-2,174
Auto-apprentissage	51,5	77,8	0,066	0,082-1,119
Auto-évaluation	40	55,6	0,295	0,164-1,740
Compétences requises	9,7	61,1	0,000	0,015-0,312

Tableau n° IV : Liste des spécialités en stage optionnel suggérée par les résidents

Stage optionnel recommandé	Nombre de résidents (%)
Radiologie	30 (76,9%)
Radiologie + anatomopathologie	5 (12,8%)
Anatomopathologie	2 (5,1%)
Chirurgie générale	2 (5,1%)

Tableau n° V : Propositions suggérées par les résidents pour amélioration de la qualité de formation

Proposition	Nombre de résidents (%)
Formation médicale continue	26 (51)
Formation par objectifs	12 (23,5)
Évaluation formative	5 (9,8)
Amélioration des conditions de travail	4 (7,8)
Actualisation des recommandations nationales	4 (7,8)

Tableau n° VI : Les attentes des résidents de la société tunisienne de gastro-entérologie

Attentes de la société tunisienne de gastro-entérologie	Nombre de résidents (%)
Formation pratique et/ou théorique	19 (37,2%)
Opportunité de présenter dans les manifestations scientifiques	7 (13,7%)
Thèmes des manifestations scientifiques plus adaptés à leurs niveaux	2 (3,9%)
Stages à l'étranger	2 (3,9%)

DISCUSSION

Nous avons réalisé une enquête de satisfaction, d'auto-évaluation des compétences et de propositions pour amélioration de la formation auprès de 54 résidents en cours de formation dont 51 ont répondu au questionnaire ce qui rend notre échantillon représentatif.

Le sexe ratio H/F était de 0,27 témoignant de la féminisation de la spécialité. Cette féminisation était notée dans une étude française réalisée en 2008 auprès des étudiants de fin de deuxième cycle en médecine et dans une étude tunisienne auprès des résidents de chirurgie générale et digestive [1,2]. Néanmoins, nos données sont discordantes avec celles de la littérature où la prédominance masculine était nette parmi les résidents de gastro-entérologie dans deux études australienne et anglaise, de 70% et 68,9% respectivement [3,4].

Dans notre série, environ la moitié des résidents n'était pas satisfaite de la qualité de formation théorique et 43,2 % n'étaient pas satisfaits de la qualité de la formation endoscopique. Dans l'étude anglaise publiée en 2015, uniquement 27,3 % des résidents n'étaient pas satisfaits de leur formation globale en gastro-entérologie et 18 % n'étaient pas satisfaits de la formation endoscopique [4]. En effet, 95 % des résidents anglais étaient inscrits dans des systèmes e-learning de formation endoscopique.

En Tunisie, l'enseignement endoscopique est basé sur le compagnonnage. Son apprentissage constitue une source d'angoisse pour le résident prenant le pas sur le reste de la formation. En effet, 39 résidents considéraient l'encadrement en endoscopie comme une pierre angulaire dans la définition d'un stage formateur au vu qu'il s'agit d'un acte artisanal fondé sur une exécution personnelle. Il s'agit d'une formation pratique, dispensée par un gastro-entérologue sénior à un

résident dans des conditions réelles lui permettant de réaliser toute ou une partie de l'acte endoscopique sous le contrôle effectif, direct et constant du sénior. Cette formation serait affectée par le manque de moyens, les capacités et les affinités des uns et des autres et par des problèmes éthiques et légaux auxquels peuvent être confrontés aussi bien le sénior que le résident.

L'établissement d'un référentiel de compétences dans la spécialité, jusque-là manquant en Tunisie, qui dresse la liste des compétences à acquérir par les résidents à la fin de leur cursus peut être un moyen d'amélioration. Cette tâche revient aux sociétés savantes (le collège national et la société tunisienne de gastro-entérologie) qui devront travailler en collaboration étroite avec les « responsables de formation » dans les différents hôpitaux universitaires. Néanmoins, ces sociétés savantes ne semblent pas accomplir correctement leurs rôles du point de vue des résidents, particulièrement pour le collège national, au vu qu'uniquement 19,6 % et 64,7 % parmi eux étaient respectivement satisfaits du rendement des sociétés savantes.

Ce référentiel devrait préciser les compétences requises pour un résident en gastro-entérologie tout en spécifiant des situations types que tout gastro-entérologue devrait maîtriser parfaitement au bout de sa formation. Nous pouvons nous inspirer des grands points du référentiel français [5], qui incite à associer les compétences générales pour tout exercice d'une profession médicale aux compétences spécifiques de la spécialité, à savoir :

- La démarche clinique et diagnostique spécifique
- L'identification des situations d'urgence, la planification et la mise en œuvre de leur prise en charge tant sur le plan technique que sur le plan humain

- L'argumentation de l'attitude thérapeutique et la planification du suivi du patient tenant compte de l'environnement

- La prise en charge au long cours dans une démarche coordonnée dans le temps et dans l'espace.

45,1 % des résidents estimaient qu'ils étaient très peu ou pas supervisés par leurs séniors. Ce sentiment peut être expliqué par le nombre réduit des séniors avec une charge de travail très importante et une activité facultaire de plus en plus prenante au sein des centres hospitalo-universitaires tunisiens. En fait, pour assurer un « bon » tutorat, il faut un nombre adéquat de formateurs ayant les compétences requises pour encadrer les résidents et des conditions de travail qui devraient être au moins acceptables pour permettre une bonne prise en charge et l'apprentissage. Le tutorat de pairs peut être une solution d'une grande aide dans nos conditions.

Nos hôpitaux universitaires semblent avoir des conditions de travail différentes d'autres pays. En effet, 95 % et 79,2% des résidents en gastro-entérologie australiens et anglais estimaient qu'ils étaient bien accompagnés par leurs séniors [3,4].

L'amélioration des conditions de travail, le renforcement du compagnonnage par le biais du tutorat, l'enseignement des bases de l'endoscopie par simulation ou par e-learning et une meilleure information sur les ressources scientifiques disponibles contribueraient à améliorer le sentiment de satisfaction chez les apprenants.

Le manque de compagnonnage dans nos hôpitaux universitaires avait pour conséquence une attitude constructiviste de l'apprentissage [6] comme témoigne le fait que 60,8 % des résidents jugeaient qu'ils ont acquis les compétences d'auto-apprentissage, indépendamment de leur niveau de résidanat. Cette conception constructiviste de l'apprentissage considère l'étudiant comme un acteur de son apprentissage tout au long de son cursus de formation. Il doit donc faire preuve d'autonomie, notion étant entendue comme la prise en charge active de tout ce qui constitue son apprentissage [7]. Or l'autonomie de l'apprenant, élément de son développement personnel et aspect primordial et central des apprentissages liés à son développement professionnel, est indissociablement liée à la compétence d'auto-évaluation ou la pratique réflexive [8].

Dans notre étude, 46,1 % des résidents estimaient qu'ils ont acquis les compétences d'auto-évaluation. La mise en œuvre de procédures auto-évaluatives accorde à l'apprenant une implication

active dans son processus d'apprentissage d'où l'utilité d'encourager la capacité auto-évaluative par différents moyens tel que le portfolio, les analyses de pratiques professionnelles et les entretiens de suivi pédagogique.

Uniquement 28,6% de nos apprenants considéraient qu'ils ont acquis les compétences requises pour un gastro-entérologue comparativement à 86 % pour les apprenants australiens [3]. Les données australiennes nous incitent à nous poser des questions quant à l'organisation ou la modification du paradigme d'apprentissage de la gastro-entérologie en Tunisie. Une évaluation formative annuelle aurait un impact positif sur la qualité de formation tunisienne. Le sentiment d'acquisition des compétences requises pour un gastro-entérologue était significativement plus important pour les résidents majeurs (61,1 % vs 9,7 % ; $p = 0,000$), ceci peut être expliqué par le fait que la compétence est un savoir-agir complexe [9] qui s'affine au fil du temps.

58,8 % des résidents jugeaient qu'une durée de formation de 4 ans est suffisante. Cette durée n'est que de 2 ans en Australie, considérée adéquate par 37% des résidents australiens et uniquement 7 % parmi eux estimaient qu'elle devrait être de 4 ans [3]. Récemment en France, la durée de formation des apprenants a été prolongée à 5 ans devant la diversité de la spécialité, sa multiplicité d'organes et sa dimension technique et interventionnelle, notamment dans le domaine de l'endoscopie digestive et de la proctologie [10].

80,4 % des répondants jugeaient l'utilité d'un stage optionnel, qui serait la radiologie pour 76,9% des résidents. Ce choix peut être expliqué par le fait que la gastro-entérologie est une spécialité médicale d'investigation où nous avons un recours fréquent aux examens d'imagerie médicale lors des démarches diagnostiques et des suivis thérapeutiques.

Pour améliorer leur formation, 51 % des résidents réclamaient une formation médicale continue et 23,5 % une formation par objectifs. Les répondants espéraient que les sociétés savantes aient une contribution effective dans leur formation.

Leurs propositions pour l'amélioration nous incitent à proposer, après l'établissement d'un référentiel de compétences, l'élaboration d'un curriculum de formation [6] structuré qui comportera différents chapitres divisés en pathologies et en procédures, eux-mêmes subdivisés en basiques et avancées. Ce curriculum permettra d'harmoniser les programmes de formation et de réaliser des évaluations formatives,

réclamées par 9,8 % des résidents, permettant d'évaluer les gastro-entérologues formés dans les différents centres. De même, il permettra aux formateurs de savoir ce qui est fondamental et ce qui est optionnel et donc mettre à disposition des résidents les outils appropriés pouvant leur assurer des compétences appropriées.

Notre étude s'est limitée à l'évaluation de la perception des résidents de leur formation sans les moyens d'évaluation. De même, nous n'avons pas déterminé l'opinion des séniors concernant les modalités formatives et évaluatives de ce cursus et les moyens d'amélioration. D'autres études abordant ces aspects auront un bénéfice pour mieux organiser le paradigme d'apprentissage de la gastro-entérologie en Tunisie.

CONCLUSION

Les taux importants d'insatisfaction des répondants nous incitent à penser à la modification des moyens de formation utilisés à présent. La création d'un référentiel de compétences et d'un curriculum de formation permettra d'améliorer la qualité de la formation et le degré de satisfaction des résidents. De même, un renforcement du compagnonnage par le biais du tutorat et une meilleure information sur les ressources scientifiques disponibles permettraient d'améliorer ce sentiment de satisfaction. Néanmoins, des efforts restent à faire pour développer la formation en endoscopie digestive diagnostique et interventionnelle par l'intermédiaire de simulation (simulateur procédural, jeux sérieux) en premier lieu et la supervision clinique directe en second lieu.

REFERENCES

- [1] Lefèvre JH., Karila L, Kerneis S, Rouprêt M. Motivation of French medical students to pursue surgical careers: Results of national survey of 1742 students. *J Visc Surg* 2010; 147 (3): e181–e186.
- [2] Mahmoudi A, Noomen F, Nasr M, Zouari K, Hamdi A. Evaluation de la formation des résidents en chirurgie générale et digestive en Tunisie. *Pan Afr Med J* 2015; 21: 328.
- [3] De Cruz P, Leung C, Raftopoulos S, Allen P B, Burgell R, Rode A, et al. Gastroenterology training in Australia: a perspective from the coal face: Gastroenterology training in Australia. *Intern Med J* 2012; 42 (10): 1125–1130.
- [4] Neale JR, Basford PJ. General medical training in gastroenterology: views from specialist trainees on the challenges of dual accreditation. *Clin Med* 2015; 15 (1): 35–39.
- [5] Ponchon PT. RÉFÉRENTIEL MÉTIER ET COMPÉTENCES DE L'HEPATO-GASTROENTEROLOGUE. Mars 2011.
- [6] Jouquan J, Bail P. A quoi s'engage-t-on en basculant du paradigme d'enseignement vers le paradigme d'apprentissage ? *Pédagogie Médicale* 2003; 4: 163–175.
- [7] Holec H. AUTONOMIE DE L'APPRENANT : DE L'ENSEIGNEMENT A L'APPRENTISSAGE. *Education permanente* 1991 ; 107 : 1-5.
- [8] Pillonel M, Rouiller J. Faire appel à l'auto-évaluation pour développer l'autonomie de l'apprenant. Cercle de Recherche et d'Action Pédagogique. Cahiers pédagogiques 2001 [On-line]. Disponible sur : [http://. Cahiers-pedagogiques0com/Faire-appel-a-l-auto-evaluation.html](http://.Cahiers-pedagogiques0com/Faire-appel-a-l-auto-evaluation.html). (consulté le 18/09/2019)
- [9] Tardif J. L'évaluation des compétences - Documenter le parcours de développement. Québec : Chenelière Education ; 2006.
- [10] Sidali S, Dapoigny M, Hedjoudje A, Robaszkievicz M, Silvain C. Allongement du DES d'Hépatogastroentérologie : les 5 ans, c'est maintenant !. *Hépatogastro* 2018 ; 25 (10) :971-972.

SODIUM VALPROATE AND CARBAMAZEPINE EFFECTS ON IMPULSIVITY IN BIPOLAR PATIENTS

L'IMPULSIVITE CHEZ LES BIPOLAIRES : EFFET DU VALPROATE DE SODIUM ET DE LA CARBAMAZEPINE

J. BEN THABET ^{1,3} ; K. KSOUDA ^{2,3,*} ; A. CHAABOUNI ^{1,3} ; M. MAALEJ ^{1,3} ; S. HAMMAMI ^{2,3} ;
L. ZOUARI ^{1,3} ; Z. SAHNOUN ^{2,3} ; K. ZEGHAL ^{2,3} ; M. MAALEJ ^{1,3} ; N. CHARFI ^{1,3} ET H. AFFES ^{2,3}

1: Psychiatric department C at CHU Hedi Chaker Sfax - TUNISIE

2: Pharmacology department at school of medicine Sfax. TUNISIE

3: Faculty of Medicine, University of Sfax-TUNISIE

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

Abstract

Objectives : Sodium Valproate and Carbamazepine are mood stabilizers used as a treatment for bipolar disorder and have an anti-impulsive action. Drugs' blood testing are sometimes recommended to evaluate the therapeutic observance or the intolerance to the treatment. In our study, we are proposed to measure the effect of Sodium Valproate and Carbamazépine on the impulsive dimension of bipolar patients based on the blood tests of these two drugs. **Methods:** This was a descriptive and analytical cross-sectional study of 30 bipolar patients who have been in remission for at least 3 months. They benefit of monitoring blood tests.

Results : The mean age was 36.1 years with a male predominance of 73.3%. Seventy percent of patients used Sodium Valproate and average dose was 21.9 mg/kg. Thirty used Carbamazepine and average dose was 12.9 mg / kg. The average of the blood level of Sodium Valproate was 47, 51 mg/l. The mean blood level of Carbamazepine was 5,7 mg/l. The change in the impulsivity score is inversely proportional to the blood level of Valproate ($r=-0,966$) and inversely proportional to the blood level of Carbamazepine ($r=-0,696$)

Conclusion : It seems that Sodium Valproate has a greater anti-impulsive action than Carbamazepine.

Key-words: Bipolar disorder ; Carbamazepine; Impulsivity ; Sodium Valproate

Résumé

Introduction : Le Valproate de sodium et la Carbamazepine sont des thymorégulateurs utilisés dans le traitement du trouble bipolaire et ont une action anti-impulsive. Notre but est de comparer les effets du Valproate de sodium et de la Carbamazepine sur la dimension impulsive chez les bipolaires en se basant sur les dosages sanguins de ces deux médicaments. **Méthodes :** Il s'agit d'une étude transversale descriptive et analytique réalisée auprès de 30 patients bipolaires en rémission depuis au moins 3 mois. Ils ont bénéficié de dosages sanguins. **Résultats :** L'âge moyen était de 36,1 ans avec une prédominance masculine de 73,3%. Soixante-dix pour cent des patients étaient sous Valproate de sodium avec une dose moyenne de 21,9 mg/kg, et trente pour cent sous Carbamazépine avec une dose moyenne de 12,9 mg/kg. Tous les patients ont bénéficié d'un dosage de la dépakinémie (taux moyen de 47,51 mg/l) ou de la carbamazépinémie (taux moyen de 5,7 mg/l). La variation du score d'impulsivité est inversement proportionnelle à la dépakinémie ($r=-0,966$) et inversement proportionnelle à la carbamazépinémie ($r=-0,696$). **Conclusion :** Il semble que le Valproate de sodium a une action anti-impulsive plus importante que la Carbamazépine.

Mots-clés : Carbamazépine ; Impulsivité ; Trouble bipolaire ; Valproate de sodium

ملخص

الأهداف: فالبروات الصوديوم و كاربامازيبين هما مثبتات في الحالة المزاجية تستخدم في علاج الاضطراب الثنائي القطب ولها عمل مضاد للاندفاع. في دراستنا، اقترحنا مقارنة آثار فالبروات الصوديوم و كاربامازيبين على البعد الدافع لدى المرضى ثنائي القطب بناءً على اختبارات الدم لهذين الدواءين. الطريقة: هذه دراسة وصفية وتحليلية مستعرضة وقعت عبر دراسة 30 مريضاً يعانون من أعراض القطبين والذين كانوا في حالة استقرار ونفاهة لمدة 3 أشهر على الأقل، وقد استفادوا من اختبارات الدم. تم تقييم البعد الدافع باستخدام مقياس الاندفاع بارات BIS11. النتائج: كان متوسط العمر 36.1 عاماً مع غلبة الذكور بنسبة 73.3٪، وكان سبعون في المائة من المرضى معالجون بالفالبروات الصوديوم. وثلاثين في المئة بالكاربامازيبين. وكان متوسط الجرعة المقررة من فالبروات الصوديوم 21.9 ملغم / كغم. وكان متوسط الجرعة المقررة من كاربامازيبين 12.9 ملغ / كغم، وتلقى جميع المرضى جرعة من دياكينيميا أو كاربامازيبين. كان متوسط دياكينيميا 47.51 ملغم / لتر وكان متوسط كاربامازيبين الدم 5.7 ملغم / لتر. التغيير في درجة الاندفاع يتناسب عكسياً مع دياكينيميا ($r=-0.966$). التغيير في درجة الاندفاع يتناسب عكسياً مع الكاربامازيبين ($r=-0.696$). الخلاصة: يبدو أن فالبروات الصوديوم له تأثير مضاد للاندفاع أكبر من كاربامازيبين

الكلمات المفتاحية: كاربامازيبين ; الاندفاع ; الاضطراب الثنائي القطب ; فالبروات الصوديوم

INTRODUCTION

Impulsivity is a behavior found in several psychiatric pathologies, especially in bipolar disorder (BD) – in which it is considered as an exacerbating factor. Indeed, impulsivity is considered as one of the dimensions underlying the link between mental pathology and the risk of violence [1, 2]. As a consequence, prescribing mood-stabilizing drugs is the rule in bipolar disorder. It allows to reduce the frequency, duration, and intensity of mood episodes and to alleviate the quality of symptom-free remission periods. Anti-epileptic drugs, such as Sodium Valproate and Carbamazepine, are widely prescribed as mood-stabilizers [3] with an anti-impulsive effect [4]. However, the narrow therapeutic indexes of Sodium Valproate and Carbamazepine, and their inter- and intra-individual pharmacokinetic interaction variations make their plasma level monitoring primordial, especially in case of an intolerance to treatment and for the assessment of patients' drug adherence [5]. Hence, this study aims to compare the effects of Sodium Valproate and Carbamazepine on the impulsive dimension in bipolar patients based on the blood test levels of these two drugs and the patients' clinical evolution.

PATIENTS AND METHODS

This is a cross-sectional, descriptive and analytical study conducted on outpatients at the Psychiatric C Department of Hedi Chaker University Hospital in Sfax, Tunisia, during the month of April, 2018.

Inclusion Criteria:

Were included all the patients suffering from bipolar disorder under Sodium Valproate or Carbamazepine treatment, who had been in remission for at least 3 months and who presented to the outpatient service of the psychiatric ward C during the month of April, 2018.

Exclusion Criteria:

Were excluded all the patients presenting with psychiatric comorbidities.

For each patient, we collected the sociodemographic and clinical data on a pre-established file. We evaluated:

- Impulsivity using Barratt's scale (BIS11) [6], translated into (Tunisian) dialectal Arabic. It consists of a 30-question auto-questionnaire, exploring the three dimensions of impulsivity (motor impulsivity, cognitive impulsivity and non-planning impulsivity). A score above 72 means a

high degree of impulsivity, with the maximum score being at 120.

- Drug adherence using Morisky's 8-item Medication Adherence Scale [7]. A high adherence corresponds to a score of 8, a medium adherence score ranges between 6 and 8, and low adherence is attributed to a score below 6.

The patients have also benefited from Sodium Valproate or Carbamazepine blood tests using the immuno-enzymatic method. These analyses were carried out at the laboratory of pharmacology of the University of Medicine, Sfax, Tunisia.

RESULTS

The mean age of our study population was 36.1 years, with extremes of 22 and 48 years, and a standard deviation (SD) of 6.78.

Our sample included 22 men and 8 women, i.e. a sex ratio (M/W) of 2.75. The patients were single in 73% of the cases and married in 27%.

The patients had a primary school educational level in 36.6% of the cases (n=11), secondary in 40% (n=12), and tertiary in 23% (n=7).

Among our patients, 53.5% were smokers and 40% were alcohol consumers. The patients said they had not consumed any other psycho-active substances. Only one patient had a somatic history (i.e. 3.3% of the sample). He suffered from diabetes and hypertension.

As far as psychiatric pathologies are concerned, bipolar disorder I (BD I) was diagnosed in 23 patients and BD II in seven. The mean age of onset of the disorder was 28.7 years (SD=6.19). The average duration of evolution of the disease was 7.37 years (SD=5.92).

The average number of previous episodes was 2.8 (SD=1.64). These were manic episodes in 68% of BD type I cases, and depressive episodes in 73% of BD II cases.

Among our patients, 13.3% had previously been taking a mood-stabilizer other than the one taken during the study period. This change in medication came as a result of adverse effects such as an important weight gain and digestive problems following Sodium Valproate intake, and dizziness and drowsiness for Carbamazepine. The latest mood episode occurred, on average, 2.5 years earlier (SD=2.5). It is manic in 50% of the cases, hypomanic in 6.7%, mixed in 10%, and depressive in 33%.

According to Morisky's scale [7], twenty-four patients had a high therapeutic adherence. A medium adherence was observed in 3 patients,

while the remaining 3 patients' adherence was qualified as low. Twenty-one patients were under treatment with Sodium Valproate, and 9 were taking Carbamazepine. The average dosages are reported in Table I.

The average duration of treatment intake was 5.43 years (SD=5.08). In our sample, 58.6% of the patients were on mood-stabilizing mono-therapy. Neuroleptic intake was recorded in 17.2% of the cases, against 24.1% for atypical neuroleptics.

Twenty patients, among whom 14 were on Valproate and 6 on Carbamazepine, had blood concentration levels within the therapeutic range. Nine had blood levels below the therapeutic range, and only one had a level below the therapeutic range. Average Valproate blood concentration was at 47.5mg/l (SD=22.49%) while that of Carbamazepine was at 5.7mg/l (SD=2.9).

In our sample, all the patients had high impulsivity scores across all three dimensions (Table II).

The statistical analysis showed that the variation in

the impulsivity score is inversely proportional to Valproate and Carbamazepine blood concentration levels by, respectively, ($r=-0.966$; $p=0.000$ and $r=-0.696$; $p=0.037$), which implies a stronger link between Valproate blood concentration levels and impulsivity.

Indeed, among the patients whose dosages are within the therapeutic ranges (N=20), those who were on Valproate (N=14) had impulsivity scores lower than the scores of patients on Carbamazepine (N=6) (75.93% versus 89.50%; $p=0.011$).

Patients with high drug adherence levels, according to Morisky's scale, had the lowest impulsivity scores compared to less adherent patients (with medium to low drug adherence scores according to Morisky's scale) (81.35% versus 96.00%; $p=0.000$). The other variables – especially sex, age, educational level, intake of psychoactive substances, type of bipolar disorder, evolution of the disease, dominant polarity, type of the last episode, and the prescribed mood-stabilizer dosage – did not correlate with the impulsivity score.

Table I : Mean doses of Sodium valproate and carbamazépine

	Mean doses in mg/j	Standard Deviation	Mean doses in mg/kg/j	Standard Deviation
sodium Valproate	1547,61	357,23	21,9	5,26
Carbamazépine	1044,44	296,27	12,9	3,20

Table II: Impulsivity scores

	middle score	Standard Deviation	minimum score	High impulsivity scores
Impulsivity scores	84,77	10,43	72	104
motor impulsivity	31,17	2,57	27	35
cognitive impulsivity	19,77	5,36	14	28
non-planning impulsivity	33,83	4,78	25	42

DISCUSSION

Our results are consistent with the results of other studies. A study conducted by Swann et al. [8] on 10 BD I patients who did not present any depressive or manic episodes for 3 months, against 12 healthy controls, concluded to an impulsivity score which is significantly higher in bipolar patients than in controls, in all three dimensions.

In 2006, the study by Peluso et al. [9], carried out on 24 depressed bipolar patients, 12 euthymic bipolar patients, 10 euthymic unipolar patients, and 51 healthy controls, showed that the latter had a BIS11 score significantly lower than that of the other groups in the three dimensions of impulsivity. In 2011, another study [10], conducted on 71 patients with bipolar disorder in clinical remission, found out that bipolar patients were more impulsive than the control group in all the studied dimensions of impulsivity.

In one meta-analysis of 17 studies with 1469 participants – using Barratt’s BIS11 – over a period ranging from 1980 to 2012, 15 studies found an increase in the total score of impulsivity in the bipolar group in comparison to the control group. Only two studies reported negative results. Concerning the three dimensions of Barratt’s scale, the majority of the studies have shown that the high level of impulsivity concerned all three of them [2]. In our work, we have addressed impulsivity amongst bipolar patients in clinical remission. This impulsivity is commonly known as “Trait Impulsivity” in patients suffering from bipolar disorder. The relatively high level of impulsivity found in euthymic bipolar patients could be a constant parameter in bipolar disorder and not a simple manifestation of the mood patient’s state. Impulsivity could be a consequence of frequent acute episodes or due to a biological risk factor of the disorder. This dimension could influence the clinical presentation of the disease, as well as its treatment, since high impulsivity during a euthymic phase could lead to a low therapeutic adherence, which could in turn lead to an adverse outcome [10, 11].

Other studies [12, 13] addressed the “impulsivity state” which is present during decompensation periods. According to these studies, “impulsivity state” and “trait impulsivity” would be associated in perpetual continuity in bipolar disorder.

As far as age is concerned, it does not seem to be a factor correlated to impulsivity scores in our study; a result which was also reported in a study by Ekinici et al. [10].

Other studies have found that age could increase the non-planning impulsivity score on the Barratt scale without increasing the total impulsivity score [1].

Overall, it seems that young people have a greater tendency toward impulsivity than older patients. These controversial findings would be explained by the heterogeneity of the studied populations and impulsivity degrees [6].

In our study, sex was not correlated to impulsivity, either, which is consistent with the majority of the studies that made no distinction between the two sexes [10]. The most frequently cited hypothesis is that sexual hormones would not be involved in the pathogenesis of impulsivity [14].

As far as education is concerned, we did not find a correlation between the level of education and impulsivity. This finding is in line with the results of a study by Ekinici et al. [10]. Another study [1] found a low inverse correlation between the level of education and impulsivity. However, overall, these studies have noted that bipolar patients had a lower level of education compared to the control group [10].

Furthermore, there was no correlation between impulsivity scores and psychoactive substance intake. This finding contradicts the results of other studies [2, 15, 16] which have found that the patients who consumed psychoactive substances had higher impulsivity scores compared to non-consumers. Our small sample size might explain this divergence. The high levels of impulsivity found in psychoactive-substance consumers could be explained by neuronal lesions caused by these substances [17].

In contrast to the findings of Swann et al. [1], our study has shown that the age of the patient at the onset of the disorder does not seem to influence impulsivity scores, which is in line with Ekinici’s findings [10]. If there were a link between the level of impulsivity and the early age of onset, it would be due to other factors such as increased substance abuse, suicidal behavior etc. [1]

In our study, the duration of the disorder was not correlated to the impulsivity scores. Other researchers [1, 10] have found an increase not only in the non-planning impulsivity score but also in the overall impulsivity score according to Barratt’s scale. These studies [1, 10] have suggested that the duration of the complaint could affect the different aspects of impulsivity through biological and neuro-anatomic modifications.

The number of previous episodes was not correlated to impulsivity in our study, unlike what

was reported by Jiménez et al. who stated that the number of previous episodes was in correlation with higher scores of impulsivity [18]. The reason behind this increase would most likely be the lesions caused to the neurons by the recurrence of acute episodes [1].

Our study has shown that the dominant polarity during the previous episodes was not correlated to impulsivity scores. Ekinci's study, on the other hand, showed that bipolar patients suffering from depression had significantly higher scores on all impulsivity scales. In fact, most of the studies conducted on this subject are cross-sectional, thus, it is not possible to determine with precision the factors correlated with high impulsivity scores or to distinguish between the impact of the previous episodes and the predominance of a particular polarity with respect to the inherent characteristics of the patient himself/herself [1].

In contrast to Dervic's study [19], which reported that BD I patients had higher impulsivity scores than those suffering from BD II, we have found no correlation between impulsivity scores and the type of BD; our small sample size could explain this disagreement. In fact, several explanations may be suggested to establish a link between BD I and impulsivity. Psychoactive-substance intake, eating disorders and unemployment would be more frequent among BD I patients than among BD II patients, and these factors would also be correlated to a higher level of impulsivity [18]. Moreover, BD I patients have significantly higher scores on the BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale, which evaluates the global functioning of subjects), thus, suggesting that the alteration in the global functioning in BD I would be associated with impulsivity.

BLOOD TESTS AND MOOD-STABILIZERS

Many studies [20] have shown the importance of determining the concentration levels of Sodium Valproate and Carbamazepine in the blood given their narrow therapeutic range (50-100 mg/l for Sodium Valproate, and 4-10 mg/l for Carbamazepine) [21], the significant intra- and inter-individual variability of their pharmacokinetics depending on the patient's age, his/her physio-pathological condition, and the numerous drug interactions [5, 22].

Overdose signs could show as soon as the plasmatic concentrations of the drug exceed the therapeutic range [21]. These signs include: consciousness disorder, asthenia, anorexia and

abdominal pain – due to a liver disease – for Sodium Valproate; and neuromuscular, cardiovascular (tachycardia, bradycardia, hypotension, atrio-ventricular conduction disorders) and respiratory disorders for Carbamazepine [23,24]. A retrospective study [25] about blood-level tests for Sodium Valproate, Carbamazepine and Phenobarbital, carried out between April 1995 and April 2015, has shown that the requests for such blood tests remain low in comparison with the number of patients on epileptic drugs. The motives behind these blood-test requests were mainly the occurrence of adverse effects and doubts on drug adherence.

However, some studies [5,26] have shown that the therapeutic monitoring of drugs used in psychiatric treatments is a vital tool which is used to optimize them given the variation of the drug metabolism in the body due to pharmaco-genetic and environmental factors. For the particular case of mood-stabilizers, the pharmacological therapeutic monitoring would be a means to manage their side effects, to detect over- or under-dosing in the concentration levels of these substances in the blood – which could be due to age or caused by other physiological and/or pathological factors – and to evaluate patients' drug adherence [25].

In our study, 80% of the patients had a good adherence to treatment. Overall, patients' adherence in bipolar disorders is often insufficient, thus, leading to mood relapses. The pretexts spontaneously brought up by the patients to justify their poor drug adherence concern mainly the lack of information about the disease and the treatment, the drug's sedative effect, its extended effect duration, the fear of drug dependency, the denial of the disease, and forgetfulness [27].

Drug adherence could be accessed through blood tests, even though the latter might be limited by pharmacokinetic biases and the considerable inter-individual variability. In our study, the most drug-adherent patients had the lowest impulsivity scores compared to the least adherent. This finding has already been reported by other studies. Impulsivity would thus be associated with poor drug adherence [28].

In our study, we assessed the effects of Sodium Valproate and Carbamazepine on impulsivity. Several studies have confirmed the anti-impulsive action of these two antiepileptics [29].

Several hypotheses have been put forward in order to explain their neurobiological effect on impulsivity.

Impulsivity is due to a reduction in serotonin transmission reflected in the lack of cerebral serotonin levels in impulsive subjects.

Recent findings show that impulsivity scores may increase when dopamine acts on the nucleus accumbens and that it may decrease when it acts on the orbitofrontal cortex. Other hypotheses now suggest that the decrease in glutamate transmission could be involved in impulsivity symptoms, focusing on the particular role of the pre-frontal medial cortex [30].

These mood-stabilizers act on the neurotransmissions that are involved in the pathogeny of impulsivity. Sodium Valproate adjusts the transmission of dopamine, serotonin and glutamate [31]. Carbamazepine is also known to act on the serotonergic, glutamatergic, and dopaminergic systems [3].

One meta-analysis [4] carried out in 2011, with the purpose of evaluating the efficacy of mood-stabilizers as a treatment for aggressivity and impulsivity in adult patients, has shown a significant reduction in these two symptoms among patients treated with Phenytoin, Lithium and Carbamazepine but there was no significant decrease in patients on Valproate or Levetiracetam. However, many studies included within this meta-analysis had inclusion and methodological biases. Some statistical analyses which included only studies with rigorous methodology have reported that there was not any significant advantage of one mood-stabilizer over another when it comes to aggressivity or impulsivity management [4].

In this study, the variation in the impulsivity score was inversely proportional to Valproate and Carbamazepine blood concentration levels.

The studies that investigated the relationship between blood concentration levels and clinical response yielded inconsistent results. The study by Allen et al. [32] that included 374 patients suffering from BD in the acute phase of mania showed the existence of a linear link between Valproate serum concentrations and the therapeutic response, and that Valproate concentration levels in the blood should be above 94mg/l for a better response during a manic episode.

A study by Chbili et al. [33] which included 13 patients on Carbamazepine in clinical remission showed that the optimal thymo-regulatory action was reached with Carbamazepine plasma concentrations of around 7mg/l. several hypotheses could explain this divergence of results, such as the heterogeneity of subjects, sample sizes, and dosage techniques [32, 34].

The link between the average dosages of the prescribed drugs, blood concentration levels and anti-impulsive effect has been addressed in Stanford's study [34] (Table III).

In our work, the prescribed dosages were well above those prescribed in this study. However, the blood concentration levels reported in both studies were rather similar.

In Stanford's study [34], an anti-impulsive action was reached even with sub-therapeutic threshold blood concentration levels. Similar results have also been found in previous studies (31).

The variation found in Sodium Valproate and Carbamazepine blood concentration levels would be related to the patient's genetic profile. Several studies, one of which is Tunisian, have also come to the same conclusion [33, 35]

Table II: the relationship between dosage, serum concentration of valproate sodium and carbamazepine and their anti-impulsive effect

	Number of patients take Valproate	Number of patients take Carbamazepine	Mean dose of Valproate (mg/j)	Mean dose of Carbamazepine (mg/j)	Serum concentration of sodium valproate (mg/l)	Serum concentration of Carbamazepine (mg/l)	Comparison of the effect of Valproate and Carbamazepine on the impulsive dimension
Stanford's study 2005 [34]	7	7	450	750	39,2	4,3	Same effect on impulsivity but the effect of Carbamazepine is delayed compared to Valproate
Our study, 2018	21	9	1547	1044	47,5	5,7	Valproate would be more effective than Carbamazepine on the impulsive dimension

CONCLUSION

Measures aiming at reducing impulsive behavior among bipolar patients – including the prescription of mood-stabilizers, psychotherapeutic management, and the identification of at-risk patients – could significantly help optimize the quality of life of BD patients. This study yielded results that highlight the importance of Sodium Valproate and Carbamazepine blood test levels given their narrow therapeutic range, the significant intra- and inter-individual variability of their pharmacokinetics, and their extensive drug-drug interactions. An inversely proportional relationship between blood concentration levels and impulsivity scores was found to be much more important for Sodium Valproate in comparison with Carbamazepine. The anti-impulsive effect of these mood-stabilizers could be dependent on the genetic profile of the patients, which might explain this discrepancy in the different studies' results concerning the link between mood-stabilizer intake and anti-impulsive effect. To confirm this, further pharmaco-genetic studies focusing on the anti-impulsive effect of mood-stabilizers on large samples have to be carried out.

REFERENCES

- [1] Swann AC, Lijffijt M, Lane SD, Steinberg JL, Moeller FG. Increased trait-like impulsivity and course of illness in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. mai 2009;11(3):280-288.
- [2] Saddichha S, Schuetz C. Is impulsivity in remitted bipolar disorder a stable trait? A meta-analytic review. *Compr Psychiatry*. oct 2014;55(7):1479-1484.
- [3] Ayano G. Bipolar Disorders and Carbamazepine: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Therapeutic Effects and Indications of Carbamazepine: Review of Articles. *J Neuropsychopharmacol Ment Health*. 2016;1(4).
- [4] Jones RM, Arlidge J, Gillham R, Reagu S, van den Bree M, Taylor PJ. Efficacy of mood stabilisers in the treatment of impulsive or repetitive aggression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. févr 2011;198(02):93-98.
- [5] Neels HM, Sierens AC, Naelaerts K, Scharpé SL, Hatfield GM, Lambert WE. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 1 janv 2004; 42(11).
- [6] Ellouze F, Ghaffari O, Zouari O, Zouari B, M'rad MF. Validation de la version en arabe dialectal de l'échelle d'impulsivité de Barratt, la BIS-11. *L'Encéphale*. févr 2013;39(1):13-18.
- [7] Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74. 12
- [8] Swann AC, Anderson JC, Dougherty DM, Moeller FG. Measurement of inter-episode impulsivity in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. mars 2001;101(2):195-197.
- [9] Peluso MAM, Hatch JP, Glahn DC, Monkul ES, Sanches M, Najt P, et al. Trait impulsivity in patients with mood disorders. *J Affect Disord*. juin 2007;100(1-3):227-231.
- [10] Ekinci O, Albayrak Y, Ekinci AE, Caykoylu A. Relationship of trait impulsivity with clinical presentation in euthymic bipolar disorder patients. *Psychiatry Res*. déc 2011;190(2-3):259-264.
- [11] Belzeaux R, Boyer L, Mazzola-Pomietto P, Michel P, Correard N, Aubin V, et al. Adherence to medication is associated with non-planning impulsivity in euthymic bipolar disorder patients. *J Affect Disord*. sept 2015;184:60-66.
- [12] Benazzi F. Impulsivity in bipolar-II disorder: Trait, state, or both? *Eur Psychiatry*. oct 2007;22(7):472-478.
- [13] Swann AC, Pazzaglia P, Nicholls A, Dougherty DM, Moeller FG. Impulsivity and phase of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord*. janv 2003;73(1-2):105-111.
- [14] Van Cauwelaert L. Entre agressivité et impulsivité, quelle est l'influence de la testostérone sur la régulation de nos comportements sociaux. 2015.
- [15] Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Moeller FG. Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. *Bipolar Disord*. juin 2004;6(3):204-212.
- [16] Etain B, Mathieu F, Liquet S, Raust A, Cochet B, Richard JR, et al. Clinical features associated with trait-impulsiveness in euthymic bipolar disorder patients. *J Affect Disord*. janv 2013;144(3):240-247.
- [17] Moeller FG, Hasan KM, Steinberg JL, Kramer LA, Dougherty DM, Santos RM, et al. Reduced Anterior Corpus Callosum White Matter Integrity is Related to Increased Impulsivity and Reduced Discriminability in Cocaine-Dependent Subjects: Diffusion Tensor Imaging. *Neuropsychopharmacology*. mars 2005;30(3):610-617.
- [18] Jiménez E, Arias B, Castellví P, Goikolea JM, Rosa AR, Fañanás L, et al. Impulsivity and functional impairment in bipolar disorder. *J Affect Disord*. févr 2012;136(3):491-497.
- [19] Dervic K, Garcia-Amador M, Sudol K, Freed P, Brent DA, Mann JJ, et al. Bipolar I and II versus unipolar depression: Clinical differences and impulsivity/aggression traits. *Eur Psychiatry*. janv 2015;30(1):106-113.
- [20] Stepanova D, Beran RG. The benefits of antiepileptic drug (AED) blood level monitoring to complement clinical management of people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. janv 2015;42:7-9.
- [21] Hiemke C, Bergemann N, Clement H, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. janv 2018;51(01/02):9-62.
- [22] Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier M-C. Suivi thérapeutique pharmacologique du valproate. *Thérapie*. mai 2010;65(3):233-240.
- [23] Millet B, Vanelle J-M. Surveillance des traitements thymorégulateurs dans le trouble bipolaire. *L'Encéphale*. août 2006;32(4):536-541.
- [24] Fernandez A, Dor E, Menard M-L, Askenazy F, Thümmel S. Surdosage en carbamazépine par interaction avec les psychotropes : à propos de deux cas. *Arch Pédiatrie*. mai 2015;22(5):536-539.
- [25] Serragui S, Zalagh F, Tanani DS, Ouammi L, Moussa LA, Badrane N, et al. Suivi thérapeutique pharmacologique de trois médicaments antiépileptiques: retour sur vingt années d'expérience. *Pan Afr Med J*. 2016;25.
- [26] Aloeos C, Wai JM, Bluth MH, Forman H. Use of the Clinical Laboratory in Psychiatric Practice. *Clin Lab Med*. déc 2016;36(4):777-793.
- [27] Elloumi H, Mirabel-Sarron C, Zalila H, Boussetta A, Cheour M. L'observance thérapeutique du patient bipolaire : étude comparative des propositions de Basco, Rush et Newman pour l'améliorer. *J Thérapie Comport Cogn*. juin 2011;21(2):53-57.

- [28] Belzeaux R, Correard N, Boyer L, Etain B, Loftus J, Bellivier F, et al. Depressive residual symptoms are associated with lower adherence to medication in bipolar patients without substance use disorder: Results from the FACE-BD cohort. *J Affect Disord.* déc 2013;151(3):1009-1015.
- [29] Braquehais MD, Ramos-Quiroga JA, Sher L. Impulsivity: current and future trends in pharmacological treatment. *Expert Rev Neurother.* sept 2010;10(9):1367-1369.
- [30] Halcomb ME, Gould TD, Grahame NJ. Lithium, but not Valproate, Reduces Impulsive Choice in the Delay-Discounting Task in Mice. *Neuropsychopharmacology.* sept 2013;38(10):1937-1944.
- [31] Hollander E, Tracy KA, Swann AC, Coccaro EF, McElroy SL, Wozniak P, et al. Divalproex in the Treatment of Impulsive Aggression: Efficacy in Cluster B Personality Disorders. *Neuropsychopharmacology.* juin 2003;28(6):1186-1197.
- [32] Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ, Baker, Ph.D. JD, Bowden CL. Linear Relationship of Valproate Serum Concentration to Response and Optimal Serum Levels for Acute Mania. *Am J Psychiatry.* févr 2006;163(2):272-275.
- [33] Chbili C, Bannour S, Khlifi S, Ali BBH, Saguem S. Relationships between pharmacokinetic parameters of carbamazepine and therapeutic response in patients with bipolar disease. *Ann Biol Clin (Paris).* 2014.7-8;(4):453-459.
- [34] Stanford MS, Helfritz LE, Conklin SM, Villemarette-Pittman NR, Greve KW, Adams D, et al. A Comparison of Anticonvulsants in the Treatment of Impulsive Aggression. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2005;13(1):72-77.
- [35] Chen J, Su Q-B, Tao Y-Q, Qin J-M, Zhou Y, Zhou S, et al. ABCC2 rs2273697 is associated with valproic acid concentrations in patients with epilepsy on valproic acid monotherapy. *Pharm.* 1 mai 2018;73(5):279-282.

HYPERPLASIE HYPOPHYSAIRE SECONDAIRE A UNE HYPOTHYROIDIE PRIMAIRE

PITUITARY HYPERPLASIA DUE TO PRIMARY HYPOTHYROIDISM

I. GARGOURI^{1,2,*}; F. HADJKACEM^{1,2}; F. MNIF^{1,2}; M. ELEUCH^{1,2}; D. BENSALAH^{1,3}; N. CHARFI^{1,2};
M. MNIF^{1,2}; N. REKIK^{1,2} ET M. ABID^{1,2}

1 : Service d'Endocrinologie-Diabétologie, CHU Hédi Chaker, Sfax-Tunisie

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

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

*e-mail de l'auteur correspondant : imenegargouri1@gmail.com

Résumé

L'hyperplasie hypophysaire est définie par une augmentation de la taille de l'hypophyse suite à une prolifération des cellules thyroïdiennes secondairement à une hypothyroïdie périphérique prolongée. L'objectif de ce travail est de différencier entre adénome et hyperplasie hypophysaire afin d'éviter une conduite abusive. Le premier cas rapporté est à propos d'un patient âgé de 18 ans qui avait un retard staturo-pondéral, le deuxième concernait une patiente âgée de 27 ans chez qui la découverte de l'hyperplasie était fortuite, et dans le dernier cas il s'agissait d'une patiente âgée de 31 ans qui a consulté initialement pour un syndrome d'hypertension intracrânienne. Dans tous les cas, l'imagerie avait montré un aspect en faveur d'un macro adénome hypophysaire et à la biologie le taux de thyrostimuline était supérieur à 100 mUI/mL. L'hormonothérapie substitutive avait entraîné une régression de l'hyperplasie hypophysaire. L'hyperplasie hypophysaire secondaire à l'hypothyroïdie périphérique reste rare et sous diagnostiquée et nécessite une conduite thérapeutique particulière.

Mots - clés : Hyperplasie hypophysaire ; Adénome hypophysaire ; Hypothyroïdie ; Imagerie par résonance magnétique

Abstract

Pituitary hyperplasia due to primary hypothyroidism is a rare and underdiagnosed disease. Its main differential diagnosis is pituitary adenoma. We report three cases of pituitary hyperplasia, the first about an 18-year-old patient who presented with stature delay, the second case involved a 27-year-old woman for whom the discovery was incidental during a screening for her retro-orbital neuropathy, and in the latter case it was a 31-year-old patient who initially consulted for intracranial hypertension. In all cases, imaging showed a pituitary macroadenoma and plasma thyrotropin-stimulating hormone level was very high (greater than 100 mIU / mL). Hormone replacement therapy resulted in clinical and radiological improvement with regression of pituitary masses. Pituitary hyperplasia secondary to primary hypothyroidism requires multidisciplinary management and must be considered for patients with pituitary and suprasellar masses in order to avoid unnecessary surgery.

Key - words: Pituitary hyperplasia; Pituitary adenoma; Hypothyroidism; Magnetic resonance imaging

ملخص

يعد تضخم الغدة النخامية الناتج عن قصور الغدة الدرقية مرضًا نادر الحدوث. نقدم في هذا العمل ثلاث حالات لتضخم الغدة النخامية الأولى عن مريض يبلغ من العمر 18 عامًا عند فحصه لتأخر في النمو، الحالة الثانية لمريضة تبلغ من العمر 27 عامًا عثر عندها على تضخم في الغدة النخامية عن طريق الصدفة، واما في الحالة الأخيرة فتتمثل في مريضة تبلغ من العمر 31 عامًا التي قامت بفحص لارتفاع الضغط داخل الجمجمة. أظهر التصوير بالرنين المغناطيسي ورمًا في الغدة النخامية وكان مستوى هرمون الثير وتروبين في البلازما مرتفعًا جدًا في جميع الحالات. أدى العلاج بالهرمونات البديلة إلى تحسن مع تراجع في حجم الغدة النخامية. يتطلب تضخم الغدة النخامية الناتج عن قصور الغدة الدرقية رعاية طبية متعددة الاختصاصات كما يجب التمييز بين تضخم الغدة النخامية وورم الغدة النخامية لتجنب إجراء جراحة غير الضرورية.

الكلمات المفتاحية : تضخم الغدة النخامية ; الورم الحميد في الغدة النخامية ; الغدة الدرقية ; التصوير بالرنين المغناطيسي.

INTRODUCTION

L'hyperplasie hypophysaire secondaire à une hypothyroïdie périphérique est une entité rare. Elle est définie par une augmentation de la taille de l'hypophyse suite à l'hyperplasie des cellules thyrotropes [1,2]. Elle résulte de la surproduction de la Thyrotropin releasing hormone (TRH) par perte du feedback négatif exercé par les hormones thyroïdiennes dans le cas d'une hypothyroïdie périphérique longtemps méconnue [3]. Nous rapportons 3 cas d'hyperplasie hypophysaire thyrotrope révélée par une hypothyroïdie. L'objectif de ce travail à travers ces observations est de faire la part entre adénome et hyperplasie hypophysaire afin d'éviter une chirurgie hypophysaire abusive

OBSERVATIONS

Observation n°1 :

Il s'agit d'un patient âgé de 18 ans adressé pour prise en charge d'un macroadénome hypophysaire découvert sur une imagerie par résonance magnétique (IRM) réalisée dans le cadre d'un bilan étiologique d'un retard staturo-pondéral.

L'IRM a objectivé un processus expansif intra- et suprasellaire de 16 × 13 × 12 mm, en isosignal T1 et T2, se rehaussant intensément et de façon homogène après injection de gadolinium (figure 1) au contact du chiasma optique sans le comprimer. Le patient avait des antécédents familiaux de dysthyroïdie. Son poids était de 40 kg (< 3e percentile) et sa taille de 1,46 m (< -4 DS). Depuis l'âge de 12 ans, il rapportait une asthénie, un ralentissement psychomoteur et un fléchissement scolaire non explorés par faute de moyens. L'examen clinique notait une infiltration cutanéomuqueuse, une induration musculaire et une thyroïde non palpable. Le volume testiculaire était de 12 ml des 2 côtés, la verge mesurait 7 cm avec présence de pilosité axillaire et pubienne (A3P3). Les dosages hormonaux montraient une Thyrostimuline (TSH) à 2101 mUI/L (0,27-4,2) une T4 libre à 1,29 pmol/L (10,6-19,4), et une prolactinémie élevée à 47,40 ng/mL (4-15). Par ailleurs, il n'existait pas d'anomalie des axes corticotrope, gonadotrope et somatotrope. Le diagnostic retenu était celui d'une hypothyroïdie périphérique profonde sans goitre. Cette hypothyroïdie avait comme retentissement une anémie normochrome, normocytaire à 9,8g/dL, une rhabdomyolyse avec créatine kinase à 2,5 fois la

normale, des transaminases à 2 fois la normale et une hypercholestérolémie isolée à 7,17 mmol/l. Dans le cadre de l'enquête étiologique, les anticorps antithyropéroxydase (anti-TPO) étaient élevés à 723UI/mL (N < 75), attestant l'origine auto-immune de l'hypothyroïdie, en l'occurrence une thyroïdite d'Hashimoto, et l'échographie thyroïdienne avait montré une thyroïde en place de taille normale, hypo-échogène hétérogène. En se basant sur les données clinico-biologiques et morphologiques, la conclusion était celle d'une hyperplasie thyrotrope secondaire à une hypothyroïdie périphérique ancienne et méconnue. Une hormonothérapie à dose progressive était alors instaurée avec une dose cible de 100 µg/j soit 2,5 µg/kg/j entraînant une amélioration de l'état clinique. Les taux de TSH, des enzymes musculaires et de la prolactine se normalisaient après 3 mois. Un an après, l'IRM hypophysaire de contrôle montrait une selle turcique partiellement vide avec persistance d'un reliquat parenchymateux hypophysaire mesurant environ 3 mm d'épaisseur sans lésion nodulaire décelable (Figure 2). La TSH et la fonction hypophysaire étaient normales sous L-thyroxine 100 µg/j.

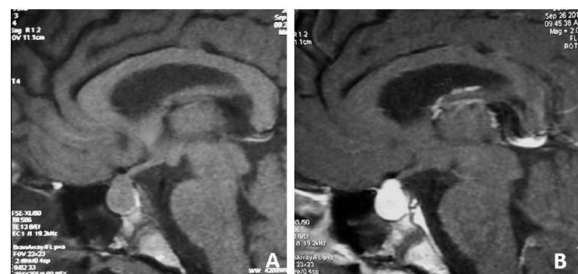


Figure 1 : IRM hypophysaire initiale avant (A) et après injection de gadolinium (B): aspect hypertrophique de la glande et prise de contraste homogène et intense.

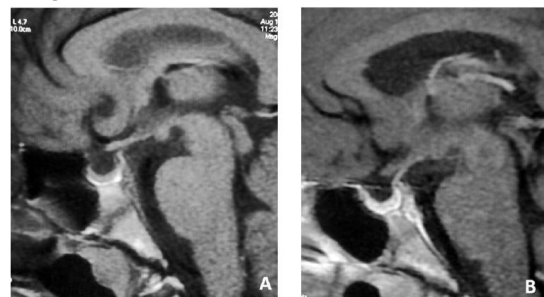


Figure 2 : Aspect IRM après traitement substitutif avant (A) et après (B) injection de gadolinium : régression totale de l'hyperplasie avec aspect atrophique de la glande

Observation n°2 :

Une femme de 27 ans, mère de 2 enfants, ayant une neuropathie optique rétrobulbaire sévère et un lupus érythémateux disséminé, adressée pour exploration d'un macroadénome hypophysaire découvert fortuitement sur une IRM réalisée dans le cadre d'une surveillance de sa maladie. Elle avait montré un macroadénome mesurant 14×12×12 mm, qui soulève légèrement le chiasma optique sans le comprimer. A l'étage cervical, elle avait un volumineux goitre hétérogène.

A l'examen, elle avait une obésité avec un indice de masse corporelle (IMC) à 32,8 kg/m², une tension artérielle à 100/60mmHg et une bradycardie à 49 battements/min. Une lenteur psychomotrice manifeste était constatée, ainsi qu'un goitre homogène ferme à la palpation. Devant l'érythrose et l'obésité, un freinage standard réalisé afin d'éliminer un syndrome de Cushing était positif à 7,7 ng/ml. Le dosage de l'Insuline-like Growth-Factor 1 (IGF1) était normal pour l'âge et le sexe à 221 ng/ml. Par ailleurs, l'axe gonadotrope et lactotrope étaient normaux. Le reste de l'hypophysiogramme avait conclu à une hypothyroïdie périphérique profonde avec TSH à 405,57 mUI/l. Le diagnostic retenu était celui d'une hypothyroïdie périphérique d'origine auto-immune. Une substitution par les hormones thyroïdiennes était instaurée progressivement avec une dose cible de 125 µg/jour. Six mois après, le taux de TSH était normalisé à 3,59 mUI/ml et l'IRM de contrôle avait montré une régression partielle du processus hypophysaire mesurant alors 11x8 mm.

Observation n°3 :

Une femme de 31 ans, mère de 3 enfants, sans antécédents particuliers, était adressée pour exploration d'un macroadénome hypophysaire découvert sur une IRM réalisée pour un syndrome d'hypertension intracrânienne sans troubles visuels. L'IRM avait objectivé un macroadénome intra et suprasellaire mesurant 19x15x13 mm en hyposignal T1 et hypersignal T2 se rehaussant de façon homogène après injection de gadolinium venant au contact du chiasma optique sans le comprimer.

Elle avait un IMC à 24,3 kg/m², une tension artérielle à 100/70mmHg et un microvoltage à l'électrocardiogramme. Elle avait une lenteur psychomotrice manifeste, un ronflement nocturne et un goitre homogène ferme à la palpation. Par ailleurs, elle avait une galactorrhée bilatérale, avec

notion de spanioménorrhée récente. Les dosages hormonaux montraient une TSH à 797,26mUI/ml et une FT4 à 2,3 pmol/l avec une hyperprolactinémie à 247,06 ng/ml. Le reste de l'exploration hypophysaire n'était pas disponible. Les taux d'anticorps anti-TPO étaient positifs à 422UI/ml et les anticorps anti-thyroglobuline étaient supérieurs à 1000 UI/ml. Une échographie cervicale réalisée avait montré une thyroïde de taille normale de contours réguliers, hétérogène et hypoéchogène cadrant avec un aspect de thyroïdite. Le diagnostic retenu était une hyperplasie hypophysaire secondaire à une hypothyroïdie périphérique profonde en rapport avec une thyroïdite de Hashimoto.

Un traitement par L-thyroxine était débuté progressivement avec une dose cible à 125µg/jour. Six mois après, le taux de TSH était normalisé avec disparition des signes d'hypertension intracrânienne et de la galactorrhée avec régularité des cycles menstruels. Une IRM de contrôle était demandée montrant une régression totale de l'hyperplasie hypophysaire.

DISCUSSION

L'hyperplasie hypophysaire est définie par une augmentation de la taille de l'hypophyse suite à l'hyperplasie des cellules thyrotropes secondaire à une hypothyroïdie périphérique. Elle était rapportée par Niepce la première fois en 1851, lors d'une autopsie [4]. Des cas étaient décrits autant chez l'adulte que chez l'enfant.

La prévalence de l'hyperplasie hypophysaire secondaire à l'hypothyroïdie périphérique varie de 21 à 85% et elle est de 70 % chez les patients ayant des taux de TSH qui dépassent 50µUI/ml.

L'augmentation de taille de la glande hypophysaire est due à l'augmentation des taux de TRH qui est elle-même secondaire à la levée du rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes [1]. Cette augmentation de taille peut se voir même 3 semaines après l'installation de l'hypothyroïdie[2]. Une hyperprolactinémie modérée peut se voir. Elle peut s'expliquer par l'effet stimulateur de la TRH sur les cellules lactotropes, la levée de l'effet inhibiteur de la dopamine hypothalamique sur les cellules lactotropes secondaire à la compression de la tige pituitaire par la tumeur hypophysaire ainsi qu'à la diminution de la clairance de la prolactine [5].

La présentation clinique est hétérogène et peut se manifester par un tableau d'hypothyroïdie profonde

comme elle peut être révélée par un syndrome tumoral hypophysaire ou un syndrome aménorrhée-galactorrhée ou même un retard staturo-pondéral ou pubertaire chez l'enfant [1,4], tout comme le polymorphisme illustré par nos observations. L'hypothyroïdie est souvent due à une thyroïdite d'Hashimoto et la taille de la thyroïde est souvent normale, ce qui pourrait être expliqué par l'évolution prolongée du processus auto-immun [6].

L'hyperplasie hypophysaire secondaire à une hypothyroïdie périphérique est difficile à différencier d'un adénome hypophysaire malgré le progrès de l'imagerie et l'avènement de l'IRM [7,8]. Il n'existe pas de signes spécifiques à l'hyperplasie. Habituellement, l'IRM montre une hypophyse augmentée de taille en isosignal T1 et T2 à la différence de l'adénome hypophysaire dont le signal est souvent diminué ou augmenté par rapport au reste de la glande [9]. Dans l'hyperplasie hypophysaire, le rehaussement après injection de gadolinium est homogène et similaire au reste de la glande [8].

L'exploration hormonale des différents axes hypophysaires à la découverte d'une image évoquant un macroadénome hypophysaire est impérative afin d'éviter toute chirurgie non nécessaire [1,5]. Le diagnostic d'hyperplasie thyrotrope est certain après la régression du processus après substitution hormonale et l'absence de cette évolution doit faire reconsidérer le diagnostic [8]. En effet, le traitement de l'hyperplasie hypophysaire thyrotrope secondaire à l'hypothyroïdie périphérique est en premier lieu médical, et repose sur la substitution en hormones thyroïdiennes permettant une diminution de la taille de la glande dans 85 % des cas jusqu'à la régression complète [10,11]; le développement d'une selle turcique vide était décrit dans quelques observations dans la littérature et reste une évolution exceptionnelle après normalisation de la TSH [12]. La chirurgie devrait être réservée aux cas compliqués d'une menace visuelle par compression du chiasma optique ou pour les cas résistants ou aggravés par le traitement hormonal substitutif [8]. Chez nos patients, l'hypothyroïdie était en rapport avec une thyroïdite de Hashimoto, et la substitution par les hormones thyroïdiennes a permis la normalisation de la TSH dans tous les cas. L'IRM de contrôle a montré une régression complète de la masse hypophysaire avec une hypophyse d'aspect atrophique dans le premier cas, une régression partielle après six mois dans le deuxième cas et une disparition de la masse

hypophysaire avec glande hypophysaire sans anomalies dans le troisième cas.

CONCLUSION

L'hyperplasie hypophysaire thyrotrope secondaire à l'hypothyroïdie périphérique reste rare et sous diagnostiquée. Elle nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Son principal diagnostic différentiel est l'adénome hypophysaire nécessitant une exploration hormonale initiale et à la normalisation du bilan après instauration du traitement hormonal substitutif ainsi qu'une imagerie de contrôle afin de retenir avec certitude ce diagnostic et éviter une chirurgie non nécessaire.

REFERENCES

- [1] Franceschi R, Rozzanigo U, Failo R, Bellizzi M, and Di Palma A. Pituitary hyperplasia secondary to acquired hypothyroidism: case report. *Ital J Pediatr.* 2011 Apr 7;37:15.
- [2] Shimono T et al. Rapid Progression of Pituitary Hyperplasia in Humans with Primary Hypothyroidism: Demonstration with MR Imaging. *Radiology.* 1999 Nov; 213(2):383-388.
- [3] Han L, Wang J, Shu K, and Lei T. Pituitary tumorous hyperplasia due to primary hypothyroidism. *Acta Neurochir.* 2012 Aug;154(8):1489-1492.
- [4] Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, and Weintraub BD. Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors. *Endocr. Rev.* 1996 Dec;17(6):610-638.
- [5] Namburi RP, Karthik TS, and Ponnala AR. Autoimmune Hypothyroidism Presenting as Pituitary Hyperplasia. *Indian J. Pediatr.* 2014; 81(9):937-939.
- [6] Kocova M, Zdraveska N, Kacarska R, and Kochova E. Diagnostic approach in children with unusual symptoms of acquired hypothyroidism. When to look for pituitary hyperplasia? *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2016 Mar;29(3):297-303.
- [7] Moumen A, Meftah A, El Jadi H, Elmoussaoui S, and Belmejdoub G. An unusual pituitary mass revealing a primary hypothyroidism! 2015 Mar 31;5(1):733.
- [8] Siddiqi AI, Grieve J, Miszkil K, and Baldeweg SE. Tablets or scalpel: Pituitary hyperplasia due to primary hypothyroidism. *Radiol Case Rep.* 2016 Feb 17;10(2):1099.
- [9] Lei T, Zhang C, Cao J, Huang H, Chen F, and Ma C. Primary hypothyroidism in a child leads to pituitary hyperplasia. *Medicine (Baltimore).* 2018 Oct;97(42):e12703.
- [10] Khawaja NM et al. Pituitary enlargement in patients with primary hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2006 Jan-Feb;12(1):29-34.
- [11] Sarlis NJ, Brucker-Davis F, Doppman JL, and Skarulis MC. MRI-demonstrable regression of a pituitary mass in a case of primary hypothyroidism after a week of acute thyroid hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Mar;82(3):808-811.
- [12] Dutta D, Maisnam I, Ghosh S, Mukhopadhyay P, Mukhopadhyay S, and Chowdhury S. Panhypopituitarism with empty sella a sequel of pituitary hyperplasia due to chronic primary hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Dec;16(2):S282-284.

INTEREST OF RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII IN REFRACTORY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

INTERET DU FACTEUR VII ACTIVE RECOMBINANT DANS LA THROMBOCYTOPENIE

F. SAFI^{1,4,*} ; M. HSAIRI^{1,4} ; M. JMAL^{2,4} ; M. ZRIBI^{1,4} ; N. REKIK^{2,4} ; L. GARGOURI^{1,4} ; J. GARGOURI^{3,4} ; I. BEN AMOR^{3,4} ET A. MAHFOUDH^{1,4}

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

2 : Service d'urgence, CHU Habib Bourguiba, Sfax-Tunisie

3 : Centre CRTS, Sfax-Tunisie

4 : Faculté de médecine de Sfax, Université de Sfax, Sfax-Tunisie

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

Abstract

We report the case of a 7-year-old girl with the history of chronic ITP who consulted for cataclysmic hematemesis.

Corticosteroids (methylprednisolone IV 30 mg/kg), intravenous immunoglobulin (2g/kg) were administered urgently with red blood cells (20 ml/kg) and platelets transfusion. However, the abundant digestive hemorrhage recurred with the installation of shock syndrome. The use of catecholamine (noradrenalin 0.5gamma/kg) was necessary.

Life threatening of the young child was committed so we opted for the use, as an ultimate resort, of the recombinant activated factor VII at the dose of 120 µg/kg spaced 3 hours apart. A rapid and favorable evolution was noted, marked by the stabilization of the hemodynamic state, the drying up of the hemorrhage from the first dose of recombinant activated factor VII and the maintenance of a stable platelet's count at 181 X10(9)/L. No side effects were observed. Follow-up was satisfactory.

Key - words: Hemorrhage; Immune thrombocytopenia; Recombinant activated factor VII.

Résumé

Nous rapportons le cas d'une fillette de 7 ans présentant des antécédents de purpura thrombopénique chronique qui avait consulté pour une hématomèse cataclysmique. Des corticostéroïdes (méthylprednisolone IV à 30 mg / kg), des immunoglobulines intraveineuses (2 g / kg) ont été administrés en urgence avec des globules rouges (20 ml / kg) et une transfusion de plaquettes. Cependant, l'évolution était marquée par la récurrence de l'hémorragie avec l'installation d'un état de choc. Le recours aux catécholamines (noradrénaline 0,5 g / kg) était nécessaire. Devant l'état critique de l'enfant, nous avons utilisé le facteur VII activé recombinant à la dose de 120 µg / kg, espacés de 3 heures. Une évolution rapide et favorable a été observée, marquée par la stabilisation de l'état hémodynamique, le tarissement de l'hémorragie dès la première dose de facteur VII activé recombinant et le maintien d'une numération plaquettaire stable à 181 X 10 (9) / L. Aucun effet secondaire n'a été observé. Le suivi était satisfaisant.

Mots clés : Hémorragie ; Thrombocytopénie immunologique ; Intérêt du facteur VII activé recombinant.

ملخص

قمنا بدراسة حالة فتاة تبلغ من العمر 7 سنوات ولديها سابقة مرضية من نوع فرغرية نقص الصفيحات المزمن و التي استشارت لعلاج نزيف الدم الوخيم.

كانت تدار الستيرويدات القشرية (IV ميثيل بريدنيزولون 30 مغ / كغ) ، الغلوبولين المناعي الوريدي (2 جم / كجم) على وجه السرعة مع خلايا الدم الحمراء (20 مل / كغ) ونقل الصفائح الدموية. ومع ذلك ، تميز التطور بتكرار النزيف مع تثبيت حالة الصدمة. كان من الضروري استخدام الكاتيكولامينات (بافراز 0.5 غ / كغ).

بالنظر إلى الحالة الحرجة للبنية، استخدمنا العامل المنشط المؤتلف السابع بجرعة 120 ميكروغرام / كيلوغرام ، متباعدة 3 ساعات. ولوحظ تطور سريع ومواتي ، تميز باستقرار الحالة الديناميكية الدموية ، وتجفيف النزف عند الجرعة الأولى من العامل المنشط المؤتلف السابع والحفاظ على عدد الصفائح الدموية المستقر عند 181 في 10 (9) / ل. لم نلاحظ من حينها تأثير جانبي ثم كانت المتابعة للمريضة بصفة عادية.

الكلمات المفتاحية : النزيف ؛ نقص الصفيحات المناعي ؛ فائدة العامل المنشط المؤتلف السابع.

INTRODUCTION

Recombinant activated factor VII (r FVIIa) is a pro haemostatic agent originally developed for the treatment of bleeding in patients with hemophilia A and B [1,2]. It is proven effective in other constitutional diseases of homeostasis (Glanzmann's Thrombasthenia, Factor VII deficiency)[3]. Its contribution has been confirmed in the prevention of hemorrhages occurring during surgical acts or invasive procedures for this group of patients. However, its use is poorly documented in the control of bleeding secondary to homeostasis disorders due to immune thrombocytopenia (ITP)[4,5] especially in children. We report the case of reversible hemorrhagic shock following the administration of recombinant activated factor VII in a girl with ITP.

CASE REPORT

A 7-year-old girl has been diagnosed refractory chronic ITP since the age of three and a half-year. Etiological explorations (viral serology, rheumatoid factor, anti-nuclear antibodies, complement and immune checkpoint) were negative. Several therapies have been tried such as corticosteroids, intravenous immunoglobulin and then immunosuppressive drugs but failed to rise up platelet's count. Although splenectomy was indicated, it was not conducted because of the chronic low level of platelets under $50 \times 10^9/L$.

For this current episode, she consulted for cataclysmic hematemeses. At physical examination, she has tachycardia (146 beats per minute) with a blood pressure of 100/60 mmHg, petechial purpura in both lower limbs and abdomen. There was no neurological or respiratory distress. The blood count showed thrombocytopenia at $4 \times 10^9/L$, leukocytosis at 12 150 per mm^3 with 9.9g/dl of hemoglobin. Prothrombin ratio was normal (69%). Urgently, corticosteroids (methylprednisolone IV 30 mg/kg over 1 hour) and intravenous immunoglobulin (2g/kg with the first bottle over 4 hours and the rest during 12 hours) were administered concomitantly. Red blood cells (20ml/kg) and platelets (1 unit per 5 kg) were transfused.

However, the abundant digestive hemorrhage recurred within four hours after admission with the installation of shock syndrome. The use of catecholamine (noradrenalin 0.5 μ g/kg) was necessary.

Life threatening of the young child was committed so we opted for the use, as an ultimate resort, of the

recombinant activated factor VII at the dose of 120microgramme/kg spaced 3 hours apart. A rapid and favorable evolution was noted from the first dose of recombinant activated factor VII. It was marked by the stabilization of the hemodynamic state, the drying up of the hemorrhage. No side effects were observed. Platelet's count rose progressively to $50 \times 10^9/L$ 12 hours after admission then to $181 \times 10^9/L$ 24 hours after.

Home discharge was possible after one week of hospitalization without any recurrence of hemorrhage. The oesogastroduodenal fibroscopy performed remotely did not show any anomaly. Splenectomy was performed later and level of platelets rose to $150 \times 10^9/L$. Follow-up was satisfactory clinically and biologically with a persistent stable platelet's count after 18 months of hindsight.

DISCUSSION

Our case reports the benefit of using recombinant activated factor VII in uncontrolled bleeding episodes in ITP patients. Recombinant activated factor VII seems to be effective and fast in case of failure of conventional treatment to stop bleeding.

Factor VII is a serine protease belonging to the family of coagulation proteases whose synthesis is dependent on vitamin K. The activated form results from cleavage of factor VII at a specific peptide bridge [2,5]. The final form (recombinant activated factor VII (rFVIIa)) can be produced by genetic engineering following specific insemination and purification series [2].

rFVIIa initiates homeostasis at a vascular breach to form complexes with tissue factor (FT) located on the surface of endothelial cells. The rFVIIa / FT complex produces a small amount of thrombin that allows platelet activation. In addition, rFVIIa activates FX in FXa on the surface of activated platelets. FXa then allows the activation of prothrombin (FII) thrombin (FIIa) which will then convert fibrinogen to fibrin, thus allowing the formation of a stable fibrin clot at the site of the vascular lesion [2,6](figure1).

The indications for using rFVIIa are various. In constitutional and acquired hemophilia, rFVIIa has proved its effectiveness especially in emergency situations with heavy bleeding. The chances of success in these situations are of the order of 80 to 90% [7,8].

The second indication for rFVIIa is Glanzmann Thrombasthenia. It is a constitutional thrombopathy caused by a deficit in platelet

et GPIIb/ IIIa receptor whose risk of bleeding is very important. The main series on the subject included 59 patients (with 108 acute severe bleeding episodes) and showed rFVIIa efficacy in 64% of cases [8].

Various other pathologies have been described in the literature where the use of rFVIIa significantly decreased or stopped bleeding a few minutes after injection. Transfusion requirements have also been significantly reduced in these series [9]. In uncontrolled alveolar hemorrhage, rFVIIa is proposed as a life-saving treatment in a patient with leukemia and other Wegener's disease [10].

The recommended dose is 90 µg / kg body weight in one IV bolus injection, repeated at a dose of 60 to 120 µg / kg each two to three hours later if necessary [7, 8].

The clinical efficacy of rFVIIa was also evaluated in about sixty patients with FVII deficiency, for various types of bleeding events and in surgery. This efficacy has been observed during curative treatment and prevention of hemorrhagic risk in surgery or when performing invasive procedures [11].

In our case, digestive hemorrhage was severe with hemodynamic resounding. For the level of platelets, there was no response to conventional treatment (transfusion, corticosteroids, veinoglobulins). RFVIIa (Novoseven®), the last resort treatment succeeded to stop rapidly bleeding, to dry up the hemorrhage and to save the patient.

The use of rFVIIa in case of idiopathic thrombocytopenic purpura is not consensual.

In the rare cases reported, it is reserved for exceptional forms with immediate life-threatening, or in case of operative indication [12]. Indeed, its effectiveness has been proved in the reduction of intra-cerebral hemorrhage in a 16-year-old child with refractory ITP [4]. It has also been used preventively during the splenectomy in another case of ITP [2].

Thrombotic events with recombinant activated factor VII (rFVIIa) are rare and associated with older age, cardiovascular disease, and concomitant use of activated prothrombin complex concentrates [18].

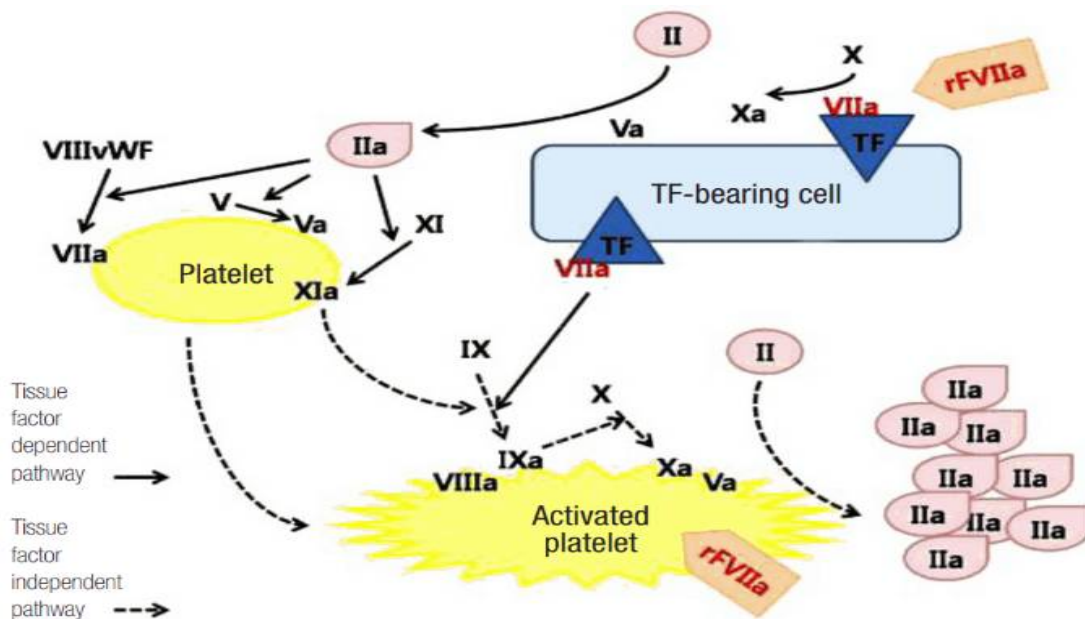


Figure 1: Mechanism of action of RFVIIa [6].
RFVIIa: Recombinant activated factor VII.

CONCLUSION

Recombinant coagulation factor VIIa (rFVIIa) seems to be an effective and promising treatment for uncontrollable hemorrhage in ITP patients. Several published cases had shown its success, but we need more studies to prove the efficacy, the safety and the therapeutic protocols in this category of patients.

REFERENCES

- [1] Erhardtson E. Ongoing NovoSeven® trials. *Intensive Care Med.* 2002 ;28(0):s248- 256.
- [2] Boyerneumann C, Mercier F, Veyradier A. Facteur VII active recombinant (NovoSeven®): indications et limites. *Réanimation.* 2006;15(7-8):576-583.
- [3] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Protocole de suivi des patients traités par NovoSeven (Eptacog alfa activé) pour le « traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B avec inhibiteurs », hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y a aucune alternative thérapeutique. 2017.
- [4] Barnes C, Blanchette V, Canning P, Carcao M. Recombinant FVIIa in the management of intracerebral haemorrhage in severe thrombocytopenia unresponsive to platelet-enhancing treatment. *Transfus Med Oxf Engl.* 2005;15(2):145-150.
- [5] Wróbel G, Dobaczewski G, Patkowski D, Sokół A, Grotthus E. Experiences with recombinant activated factor VII in the treatment of severe refractory thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47(5 Suppl):729-730.
- [6] Park SC, Yeom SR, Han SK, Jo YM, Kim HB. Recombinant Activated Factor VII as a Second Line Treatment for Postpartum Hemorrhage. *Korean J Crit Care Med.* 2017 ;32(4):333-339.
- [7] Arkin S, Cooper HA, Hutter JJ, Miller S, Schmidt ML, Seibel NL, et al. Activated recombinant human coagulation factor VII therapy for intracranial hemorrhage in patients with hemophilia A or B with inhibitors. Results of the novoseven emergency-use program. *Haemostasis.* 1998;28(2):93- 98.
- [8] Liebman HA, Chediak J, Fink KI, Galvez AG, Shah PC, Sham RL. Activated recombinant human coagulation factor VII (rFVIIa) therapy for abdominal bleeding in patients with inhibitory antibodies to factor VIII. *Am J Hematol.* 2000;63(3):109-113.
- [9] Martinowitz U, Michaelson M, Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. *JTH.* 2005;3(4):640-648.
- [10] Dabar G, Harmouche C, Jammal M. Efficacité du facteur VII activé recombinant dans l'hémorragie alvéolaire diffuse. *Rev Mal Respir.* 2011;28(1):106-111.
- [11] Commission de transparence. Novosen. Haute Autorité de Santé; 2004. disponible à l'URL https://www.has-sante.fr/jcms/c_245508/fr/avis-medicament-ct031720-pdf (consulté le 19 octobre 2019)
- [12] www.orpha.net/compato/ProfrUrgences_Purpurathrombopeniqueimmunologique-fr/Pro3002.pdf.
- [13] Rajpurkar M, Croteau S, Boggio L, Cooper D. Thrombotic events with recombinant activated factor VII (rFVIIa) in approved indications are rare and associated with older age, cardiovascular disease, and concomitant use of activated prothrombin complex concentrates (aPCC), *Journal of Blood Medicine* 2019;10 335–340.

LIPOME COLIQUE REVELE PAR UNE OCCLUSION INTESTINALE

COLONIC LIPOMA REVEALED BY INTESTINAL OCCLUSION

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

1 : Service d'Hépatogastro-entérologie, CHU Hedi Chaker , Sfax, Tunisie

2 : Hôpital régional de kerkennah, Sfax, Tunisie

3 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

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

Résumé

Le lipome colique est une tumeur bénigne rarement rencontrée en pratique clinique courante. Le plus souvent asymptomatique, il se complique rarement d'occlusion intestinale. Nous rapportons le cas d'une occlusion intestinale aiguë sur lipome survenue chez une femme de 62 ans. La tomographie abdominale a confirmé l'occlusion, précisé son siège et a montré la masse tumorale colique. L'intervention a consisté en une résection du colon droit et transverse. L'examen anatomopathologique a confirmé le diagnostic de lipome. À partir de ce nouveau cas et après analyse de la littérature, nous discutons les caractéristiques cliniques, diagnostiques et les possibilités thérapeutiques de cette pathologie rare.

Mots - clés : Lipome géant ; Colon; Occlusion

Abstract

Colon lipoma is a benign tumor rarely encountered in routine clinical practice. Most often asymptomatic, it gets rarely complicated by intestinal obstruction. We report the case of acute intestinal obstruction on lipoma in a 62-year-old woman. The abdominal computed tomography confirmed the occlusion, specified its seat and showed the colonic tumor mass. The intervention consisted of a resection of the right and transverse colon. Histological examination confirmed the diagnosis of lipoma. From this new case and after analysis of the literature, we discuss the clinical characteristics, diagnostics and therapeutic possibilities of this rare pathology.

Key - words: Giant lipoma; Colon; Occlusion

ملخص :

الورم الشحمي القولوني هو ورم حميد نادرا ما يصادف في الممارسة السريرية الروتينية. وغالبًا ما يكون عديم الأعراض و نادرًا ما يكون معقدًا بسبب انسداد الأمعاء.

أبلغنا عن حالة انسداد معوي حاد عند كشف ورم شحمي لدى امرأة تبلغ من العمر 62 عامًا. وأكد التصوير المقطعي البطني انسدادا ، حدد موضعها وأظهرت كتلة الورم بمستوى القولون. يتألف التدخل الجراحي من استئصال القولون الأيمن والمستعرض. أكد الفحص النسيجي للعينات المأخوذة تشخيص الورم الشحمي. من هذه الحالة الجديدة وبعد تحليل المقالات العلمية السابقة في الموضوع ، ناقش الخصائص السريرية والتشخيصات والإمكانيات العلاجية لهذا المرض النادر.

الكلمات المفتاح : ورم شحمي عملاق ; انسداد ; القولون أو المعي الغليظ.

INTRODUCTION

Les lipomes digestifs sont des tumeurs bénignes rares. La localisation colique est peu fréquente. Elle représente environ 4 % des tumeurs bénignes du côlon. Leur découverte se fait le plus souvent au décours de complications, mais peut être fortuite. La première description de cette localisation remonte à 1757 [1]. Cependant, elle demeure peu connue. Nous rapportons le cas d'une femme âgée de 62 ans présentant un lipome géant compliqué d'occlusion intestinale aigüe.

OBSERVATION

Une patiente de 62 ans, aux antécédents d'asthme et d'hypertension artérielle équilibrés sous traitement, a été admise en urgence pour syndrome occlusif avec des douleurs abdominales diffuses, des vomissements et un arrêt des matières et des gaz. Ces symptômes faisaient suite à quelques jours de diarrhée liquidienne sans retentissement sur l'état général. L'examen physique a trouvé une patiente apyrétique avec une tension artérielle à 130/70mmHg et un pouls à 75 battements/mn. Il a montré un météorisme abdominal avec une sensibilité abdominale diffuse sans défense ni masse palpable. Les orifices herniaires étaient libres. Au toucher rectal, l'ampoule rectale était vide. Le bilan biologique ne montrait pas d'anomalies.

Une tomodensitométrie abdominale a été faite en urgence sans et après opacification digestive basse au produit de contraste hydrosoluble dilué. Elle a montré une masse à double composante graisseuse et tissulaire du tiers gauche du colon transverse de 6x4 cm, sténosante avec dilatation du colon droit et des anses grêliques en amont (figure1).

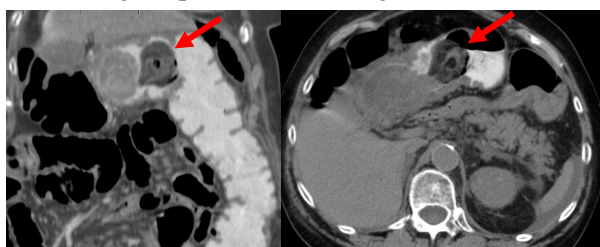


Figure1 : Coupes de scanner axiale et coronale montrant le processus sténosant du colon transverse à double composante tissulaire et graisseuse

La patiente, a été opérée en urgence, avec le diagnostic d'une tumeur colique occlusive.

L'exploration chirurgicale trouvait une tumeur de la partie proximale du colon transverse, associée à une hyperhémie mésentérique. A la palpation, la tumeur faisait 6 à 7 cm de grand axe, était molle et obstruait toute la lumière colique. Le grêle était distendu ainsi que le colon droit avec des signes de pré perforation à ce niveau (dilacération de la musculature). Le colon gauche était de calibre et d'aspect normal. L'intervention a consisté en une colectomie droite élargie au colon transverse avec double stomie.

L'examen macroscopique de la pièce d'exérèse montrait une tumeur bourgeonnante polyploïde largement nécrosée de consistance molle recouverte de fausses membranes faisant 4x5 cm. Histologiquement, il y avait une prolifération d'adipocytes matures et réguliers disposés en lobules séparés par des septas fibreux, siège d'un abondant infiltrat inflammatoire polymorphe réalisant des lésions de stéatonecrose. La tumeur, bien limitée, naissait à partir de la sous muqueuse et soulevait la muqueuse. Elle était entourée par une importante réaction inflammatoire réalisant des foyers d'abcédation. Il n'y avait aucun signe de malignité. Le diagnostic de lipome colique largement remanié et nécrosé avec des foyers d'abcédation a été retenu. Les suites opératoires étaient simples. Le rétablissement de la continuité a été fait deux mois plus tard.

COMMENTAIRE

Le lipome colique est une tumeur adipeuse bénigne et rare. Son incidence varie entre 0,035 et 4,4% [2]. Il représente 1,8% des lésions coliques bénignes [3-4]. Il existe une prédominance féminine. Dans la majorité des cas, les lipomes coliques sont de petite taille et asymptomatiques [5]. Lorsqu'ils sont de grande taille, ils peuvent devenir symptomatiques, voire compliqués. La première observation a été rapportée par Bauer en 1757[1]. Depuis, les publications concernent le plus souvent des cas isolés ou de petites séries de 2 à 3 cas. À ce jour, environ 320 cas ont été rapportés dans la littérature (à l'exclusion des séries autopsiques).

Le lipome peut se rencontrer chez les sujets jeunes, mais sa fréquence augmente entre 50 et 65 ans [6-7]. Il se développe dans 90% des cas aux dépens des adipocytes de la sous-muqueuse, plus rarement dans la sous séreuse [8]. La lésion est le plus souvent isolée. La localisation la plus fréquemment rapportée est le colon sigmoïde incluant la jonction recto-sigmoïdienne [9]. Des lésions multiples ont

cependant été rapportées dans environ 10% des cas [10-11].

Le plus souvent, la découverte du lipome est fortuite lors d'une coloscopie de dépistage, sur une pièce de colectomie ou bien à l'occasion d'une autopsie. Seuls 6% des lipomes sont symptomatiques [12]. Les symptômes sont corrélés à la taille du lipome [4,10]. La symptomatologie n'est pas spécifique. Elle est dominée par les douleurs abdominales, la modification du transit et l'hémorragie digestive [5,8]. La lésion peut exercer par un phénomène purement mécanique une obstruction partielle de la lumière colique qui se voit essentiellement avec les lipomes sous-muqueux. Les lipomes sous-séreux peuvent refouler la muqueuse colique, jusqu'à rétrécir ou obstruer la lumière colique. La complication la plus fréquente est l'invagination intestinale aiguë. Le lipome se complique rarement d'occlusion. Dans le cas de notre patiente, la symptomatologie a commencé par une diarrhée et des douleurs abdominales pour aboutir finalement à un syndrome occlusif. L'occlusion était probablement due à une obstruction de la lumière, du fait de la taille importante de la lésion et de sa localisation sous muqueuse.

Le scanner est un examen clé pour le diagnostic de siège et de cause d'une occlusion intestinale. Il représente une méthode à la fois sensible et spécifique pour le diagnostic de lipome. Il montre un aspect caractéristique d'une lésion graisseuse régulière [13-15].

L'échographie est moins performante vu l'interposition des gaz. Elle montre une lésion hyperéchogène bien limitée entourée par une paroi intestinale normale [15]. La coloscopie permet le plus souvent de visualiser la lésion et de réaliser des biopsies. Seuls les lipomes à localisation sous séreuse ne sont pas visualisés [16]. Le plus souvent, la masse est ronde ou ovoïde, de coloration jaune. La taille est variable. La coloscopie peut montrer une élévation de la muqueuse tendue sur le lipome (signe de la tente). La palpation par la pince à biopsie donne une impression de masse molle (signe de l'oreiller) [17]. La consistance molle et la surface lisse des lipomes font qu'ils peuvent échapper à la palpation ou à la biopsie [16]. Les biopsies retrouvent toujours la présence de cellules adipeuses matures sans aucun signe d'atypie cytonucléaire. La fréquence d'ulcérations n'est pas très élevée. Il semble toutefois que plus le lipome est gros, plus il a de chance à se nécroser [18]. Dans notre cas la

coloscopie n'a pas été faite vu que la patiente a été opérée en urgence.

Un problème de diagnostic différentiel avec d'autres masses tumorales en particulier malignes (carcinome ou plus rarement liposarcome qui est d'aspect irrégulier et hétérogène à la tomomodensitométrie) peut se poser. La distinction est capitale pour permettre un traitement conservateur. Deux options thérapeutiques sont possibles pour le traitement du lipome symptomatique : l'exérèse endoscopique ou l'exérèse chirurgicale. Certains auteurs suggèrent que la taille du lipome constitue le facteur limitant à l'exérèse endoscopique de la lésion avec une limite fixée à 2,5 cm [19].

L'indication de l'exérèse chirurgicale se pose en cas de lipome de plus de 4 cm de grand axe, sessile ou ayant un pédicule court, en cas de doute diagnostique sur le caractère bénin de la lésion, en cas de lésion symptomatique (hémorragie, invagination) et en cas de résection endoscopique incomplète [20]. Le geste chirurgical peut être limité mais il est nécessaire d'obtenir des marges de résection saines. La colectomie emportant le lipome est le traitement de référence. En cas de doute avec un cancer (comme c'était le cas de notre patiente), une résection carcinologique s'impose. Des cas de résection chirurgicale par voie coelioscopique ont été rapportés [21].

Aucun cas de dégénérescence ou de récurrence n'a été rapporté après exérèse complète.

CONCLUSION

Bien que le lipome soit une tumeur bénigne, une complication révélatrice peut engager le pronostic vital, et cela malgré les progrès de la réanimation et de la chirurgie. Le scanner, est une méthode à la fois sensible et spécifique pour le diagnostic de lipome. Il oriente le diagnostic en montrant la composante graisseuse de la lésion. Les possibilités thérapeutiques sont multiples allant de l'abstention jusqu'à l'exérèse chirurgicale, sous réserve d'un diagnostic préopératoire précis.

REFERENCES

- [1] Bauer JG. Epistola de molisintestinatorum, Huller'sdisputationesadmorborum.Lausanne 1757;iii:463-472.
- [2] Miloudi N, Hefaiiedh R, Khalfallah MT. Lipome géant du colon transverse compliqué d'une invagination colocolique. J ViscSurg2012 ; 149 : 485-487.
- [3] Goasguen N, Cattan P. Lipome colique : cas clinique et revue de la littérature. GastroenterolClinBiol2008 ; 32 : 521-524.
- [4] Rogy MA, Mirza D, Berlakovich G, Winkelbauer F, Rauhs R. Submucoslarge-bowel lipomas presentation

- and management. An 18-year study. *Eur J Surg* 1991; 157: 51-55.
- [5] Mnif L, Amouri A, Tahri N. Lipomes géants coliques. *Acta endoscopica* 2010; 41:1-4.
- [6] Chung YF, Ho YH, Nyam DC, Leong AF, Seow-Choen F. Management of colonic lipomas. *Aust N Z J Surg* 1998;68:133-135.
- [7] Ryan J, Martin JE, Pollock DJ. Fatty tumours of the large intestine: a clinicopathological review of 13 cases. *Br J Surg* 1989;76:793-796.
- [8] Ozen O, Guler Y, Yuksel Y. Giant colonic lipoma causing intussusception: CT scan and clinical findings. *Pan Afr Med J* 2019 Jan 16;32:27.
- [9] Mnif L, Amouri A, Masmoudi MA, Mezghanni A, Gouiaa N, Boudawara T, et al. Giant lipoma of the transverse colon: a case report and review of the literature. *Tunis Med* 2009;87(6):398-402.
- [10] Goasguen N, Cattan P. Lipome colique : cas clinique et revue de la littérature. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 521-524.
- [11] Michowitz M, Lazebnik N, Noy S. Lipoma of the colon. A report of 22 cases. *Am Surg* 1985; 51: 449-454.
- [12] Taylor BA, Wolff BG. Colonic lipomas. Report of two unusual cases and review of the Mayo Clinic experience, 1976-1985. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 888-893.
- [13] Abou-Nukta F, Gutweiler J, Khaw J, Yavorek G. Giant lipoma causing a colo-colonic intussusception. *Am Surg* 2007;73(4):417.
- [14] Hozo I, Perkovic D, Grandic L, Klauđije G, Simunic M, Piplovic T. Colonic lipoma intussusception: a case report. *Med Arh* 2004;58(6):382-383.
- [15] Crozier F, Portier F, Wilshire P, Navarro-Biou A, Panuel M. Diagnostic par scanner d'une invagination colocolique sur lipome du colon gauche *Ann Chir* 2002;127: 59-61
- [16] Bouaziz H, Damak T, Slimane M, Chargui R, Bouzaïene H, Boujelbane N, et al. Volumineux lipome du colon mimant une tumeur colique. *IJSR* 2016; 20: 71-75
- [17] Hackam DJ, Saibil F, Wilson S, Litwin D. Laparoscopic management of intussusception caused by colonic lipomata: a case report and review of the literature. *SurgLaparoscEndosc* 1995 ; 6 : 155-159
- [18] Zhangh, Cong JC, Chen CS, Qiao L, Liu EQ. Submucous colon lipoma: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3167-3169.
- [19] Pfeil SA, Weaver MG. Colonic lipomas: outcome of endoscopic removal. *GastrointestEndosc* 1990; 36: 435-438.
- [20] Jiang L, Jiang LS, Li FY, Ye H, Li N, Cheng NS, et al. Giant submucosal lipoma located in the descending colon: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2007 Nov 14; 13:5664-5667.
- [21] Peters Jr, Obermeyer RJ, Herminio FO, Eric MK, Michael PM, Atilla E, et al. Laparoscopic management of colonic lipomas: a case report and review of the literature. *JSLs* 2005; 9: 342-344.

PYODERMA GANGRENOSUM : UNE ENTITE A NE PAS OUBLIER !

PYODERMA GANGRENOSUM: AN ENTITY NOT TO FORGET !

D. LAHIANI^{1,2,*}; B. MAHDI^{1,2}; B. HAMMAMI^{1,2}; CH. MARRAKCHI^{1,2}; F. SMAOUI^{1,2}; E. ELLEUCH^{1,2} ET M. BEN JEMAA^{1,2}

1 : Service des Maladies Infectieuses, CHU Hédi Chaker, 3029 Sfax, Tunisie.

2: Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

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

Résumé

Pyoderma gangrenosum (PG) est une dermatose neutrophilique rare. Son tableau clinique et biologique est non spécifique ce qui entraîne souvent un retard diagnostique. Nous rapportons l'observation d'un cas de Pyoderma gangrenosum dont le tableau clinique se résumait à des abcès cutanés récidivants malgré le drainage et l'antibiothérapie avec apparition ultérieure de lésions ulcéreuses associée à une localisation pulmonaire asymptomatique. Secondairement, il y a eu apparition d'une arthrite du genou ayant conduit à une arthrotomie et à l'arrêt de la corticothérapie. L'évolution s'est faite vers l'apparition de nouvelles lésions en regard de la plaie de l'arthrotomie justifiant la réintroduction de la corticothérapie avec une bonne réponse clinique. Il faut donc penser au Pyoderma gangrenosum devant des abcès ou des ulcères cutanés récidivants. Son pronostic est amélioré par un diagnostic ainsi qu'une corticothérapie précoce.

Mots-clés : Pyoderma gangrenosum; Abcès cutané; Corticothérapie

Abstract

Pyoderma gangrenosum (PG) is a rare neutrophilic dermatosis. His clinical and biological picture is nonspecific which often leads to a diagnosis delay. We report the case of Pyoderma gangrenosum, whose clinical picture consisted of recurrent skin abscess despite drainage and antibiotic therapy with subsequent ulcerative lesions associated with asymptomatic pulmonary localization. Secondarily, there was onset of arthritis of the knee leading to arthrotomy and discontinuation of corticosteroid therapy. Outcome is made towards the appearance of new lesions about the wound of the arthrotomy justifying the reintroduction of the steroids with a good clinical outcome. We must therefore think of Pyoderma gangrenosum in front of abscesses or recurrent skin ulcers. Its prognosis is improved by a diagnosis as well as an early corticotherapy.

Key-words: Pyoderma gangrenosum; Cutaneous abscess; Corticosteroids

ملخص

الخمج الجلدي المقرح هو مرض جلدي نادر الوقوع. صورته السريرية والبيولوجية غير محددة مما يؤدي غالباً إلى تأخير التشخيص. أبلغنا عن حالة سريرية، التي كانت صورتها تتألف من خراج جلدي متكرر على الرغم من الصرف والمعالجة بالمضادات الحيوية مع آفات تقرحية لاحقة مرتبطة بالتوطن الرئوي بدون أعراض. لاحقاً، كان هناك بداية من التهاب المفاصل في الركبة مما أدى إلى التهاب المفاصل وتوقف العلاج بالكورتيكوستيرويد. يتم التطور نحو ظهور آفات جديدة فيما يتعلق بجرح التهاب المفاصل يبرر إعادة إدخال المنشطات بإجابة سريرية جيدة. لذلك من الضروري التفكير في الخمج الجلدي المقرح أمام الخراجات أو التقرحات الجلدية المتكررة. يتم تحسين إدارته الصحية عن طريق التشخيص المبكر وكذلك العلاج القشري المبكر.

الكلمات المفتاحية : الخمج الجلدي المقرح خراج الجلد ; العلاج القشري.

INTRODUCTION

Pyoderma gangrenosum (PG) est une dermatose neutrophilique peu commune qui se présente classiquement par des ulcérations cutanées inflammatoires et douloureuses prêtant confusion avec des lésions infectieuses ou ischémiques. Le tableau clinique et biologique non spécifique entraîne souvent un retard diagnostique.

OBSERVATION

Mr H.H, âgé de 57 ans, sans antécédents pathologiques, a été hospitalisé en Novembre 2018 pour 2 ulcérations cutanées l'une au niveau de la face interne de la jambe gauche (3 cm de grand axe) et l'autre au niveau du mollet gauche (5 cm de grand axe). L'histoire de la maladie remonte à 2 mois marquée par l'apparition de 2 abcès froids de la face interne de la jambe et du mollet gauches sans fièvre ni autre signe clinique associé. L'échographie a montré deux abcès musculaires superficiels sans trajet fistuleux. Une mise à plat a été réalisée. Le prélèvement per opératoire de l'abcès a objectivé de nombreux leucocytes à PNN et la culture était négative. L'examen anatomopathologique a conclu à deux abcès musculaires sans signes de spécificité ni de malignité. Le patient a reçu la ciprofloxacine associée à l'acide fusidique pendant 14 jours avec une évolution favorable. Deux mois plus tard, il reconseille pour récurrence des abcès et des ulcérations. L'examen cutané a montré de multiples lésions ulcéreuses de contours irréguliers violacés au niveau de la face interne de la jambe et du mollet gauche (3-5 cm de grand axe) (figure1). L'auscultation pulmonaire a objectivé des sous crépitants à la base pulmonaire droite. La biologie a montré un syndrome inflammatoire biologique (une hyperleucocytose à 11.800 EB/mm^3 à prédominance neutrophile et une CRP à 143 mg/ml), une fonction rénale normale et l'absence de cytolyse et de cholestase. La radiographie du thorax a montré un syndrome interstitiel bilatéral (figure 2). L'examen anatomopathologique était en faveur d'un Pyoderma gangrenosum en montrant un infiltrat inflammatoire polymorphe fait essentiellement de PNN associés à des lymphocytes et des plasmocytes au niveau du derme superficiel et profond sans granulome tuberculoïde ni nécrose caséuse ni signe de malignité. Une corticothérapie à la dose de 1 mg/Kg/j a été démarrée avec une bonne évolution initiale. Deux mois plus tard, le patient a présenté

une tuméfaction du genou faisant évoquer une arthrite (figure 3). Un syndrome inflammatoire biologique a été objectivé (hyperleucocytose à 12.800 EB/mm^3 et une CRP à 183 mg/ml). Le liquide de ponction était jaunâtre contenant d'innombrables leucocytes à PNN avec un examen direct et une culture négatifs. Le patient a eu une arthrotomie associée à une antibiothérapie à base d'oxacilline et rifampicine puis ciprofloxacine et acide fusidique. La corticothérapie a été arrêtée devant l'hypothèse d'une arthrite septique. L'évolution clinique était faite vers l'apparition de nouvelles lésions tout autour de la plaie de l'arthrotomie (figure 4). Le diagnostic de PG a été donc retenu. Une réintroduction de la corticothérapie a été faite avec une amélioration rapide des lésions. A 8 mois, le patient est encore sous corticothérapie.



Figure 1 : Multiples lésions ulcéreuses de contours irréguliers violacés au niveau de la face interne de la jambe.



Figure 2 : Radiographie thoracique : Syndrome interstitiel bilatéral.



Figure 3 : Arthrite du genou associée à des lésions ulcéreuses



Figure 4 : Réapparition de lésions ulcéreuses en regard du site de l'arthrotomie à l'arrêt de la corticothérapie

Diagnostic retenu si : 2 critères majeurs + au moins 2 critères mineurs

Critères majeurs

Pustule stérile ou ulcère à bords violacés mal limités
Exclusion des diagnostics différentiels

Critères mineurs

Histologie avec infiltrats de PN dermiques et vascularite
Pathologie associée compatible
Réponse à un traitement immunosuppresseur et non-réponse à un traitement classique d'ulcère
Phénomène de pathergie
Douleur avec échelle visuelle analogique (EVA) > 4

Figure 5 : Critères diagnostiques de Pyoderma gangrenosum selon la Société Française de Dermatologie (2015) [5].

DISCUSSION

Pyoderma gangrenosum (PG) est une maladie rare avec une incidence variant de 3 à 10 cas/ Million/an. Elle touche les différentes tranches d'âge y compris les enfants. L'âge moyen décrit dans la littérature varie entre 40 et 60 ans, avec une préférence masculine [1, 2].

Sur le plan physiopathologique, PG est caractérisé par une infiltration des tissus atteints par des PNN. Trois hypothèses physiopathologiques ont été posées : inflammatoire, immunologique et génétique. L'hypothèse inflammatoire serait due à des anomalies métaboliques cellulaires responsables d'une altération du fonctionnement des PNN. Une autre hypothèse est d'ordre immunologique et elle serait une dysfonction du système immunitaire qui entraînerait une hypersecrétion de cytokines : IL8, IL23 et INFα. Enfin, il y a l'hypothèse génétique où le PG s'intègre avec un ensemble de manifestations cliniques dans le PAPA syndrome qui associe Pyogenic sterile Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne syndrome. Dans ce cas, il s'agit d'une maladie autosomique dominante due à une mutation au niveau du chromosome: 15q qui favoriserait les phénomènes inflammatoires [1,3].

Les manifestations cliniques du PG sont variables. Quatre sous-types étaient décrits dans la littérature : la forme ulcéreuse qui est la variante la plus commune (tel est le cas de notre observation), la forme bulleuse, la forme pustuleuse et la forme végétative. La fièvre et les arthralgies sont inconstantes. PG est caractérisé par l'apparition d'une papule, une pustule, une vésicule ou d'un nodule inflammatoire qui évolue vers une érosion ou un ulcère [1, 2].

Le phénomène de pathergie est décrit dans 25 à 40%. Il s'agit de l'aggravation de l'ulcère à la suite d'un traumatisme mineur ou à l'emplacement d'un site chirurgical (chirurgie cardiaque, après pose de pacemaker, après hystérectomie, césarienne, plastie mammaire ou cholécystectomie) comme c'était le cas de notre patient qui a eu une aggravation des anciennes lésions et une apparition de nouveaux ulcères suite à l'arthrotomie [2, 3].

Différentes localisations ont été décrites dans la littérature : la jambe est le siège le plus fréquent (78,7%), suivi du tronc (13,1%), le membre supérieur (11,5%) et les organes génitaux (4,9%). Les localisations extra cutanées restent rares (9%). Parmi ces localisations, les infiltrats pulmonaires sont les plus fréquents. L'atteinte pulmonaire chez notre patient était sous la forme d'un syndrome

interstitiel bilatéral. Les articulations peuvent aussi être touchées à type d'arthrites aseptiques qui peuvent prêter à confusion avec des arthrites septiques comme c'était le cas de notre patient. Le cœur, le système nerveux central, le foie, la rate et les reins peuvent aussi être touchés [4].

Le diagnostic repose sur l'ensemble des signes cliniques, histopathologiques et biologiques qui ne sont pas spécifiques (figure 5) [5]. La recherche d'une maladie de système ou d'une hémopathie associée est obligatoire (27%). Elle précède le PG dans 88% des cas et elle peut dans ce cas engager le pronostic avec une mortalité pouvant atteindre 70%.

Sur le plan thérapeutique, en l'absence d'études cliniques suffisantes, aucune thérapie n'est spécifique. La prise en charge n'est pas standardisée et repose sur une approche empirique associant la corticothérapie, des soins locaux et une chirurgie à minima [6].

La prednisone (à la dose de 0,75-1,5 mg/kg/j) est le traitement de première intention pour le PG de gravité moyenne. La réponse est souvent rapide. La diminution des doses se fait sur 4 à 10 semaines. Le traitement d'entretien à faible dose sera maintenu plusieurs mois après la régression des lésions (régression de 47% à 6 mois). En l'absence d'amélioration, le relais par d'autres molécules de seconde intention (cyclosporine ou azathioprine) est indiqué [7, 8, 9].

Les formes graves nécessitent le méthylprednisolone (1g/j IV) comme traitement d'attaque pendant 05 jours. Les immunosuppresseurs sont indiqués aussi devant un PG grave en association avec le traitement corticoïde. La cyclosporine est indiquée de première intention à la dose de 4-5 mg/Kg/j avec une efficacité prouvée. L'Azathioprine est plus efficace que le mycophénolate à la dose de 2-3 g/j (81% versus 68% à 6 mois) et il est mieux toléré. Le méthotrexate à la dose de 10-30 mg /semaine a prouvé son efficacité par inhibition du chimiotactisme des PNN [10,11].

Une étude multicentrique a testé l'efficacité de l'infliximab. Il a été administré à la dose de 5 mg/kg à S0, S2 et S6. L'efficacité à S2 était de 6% et de 62% à S6. Son indication reste limitée du fait de son coût élevé et du risque d'insuffisance cardiaque et de réactions cutanées [12]. La dapsone, grâce à son action antimicrobienne et anticytotoxique des PNN, est indiquée en association avec la corticothérapie lors du PG de gravité moyenne. La minocycline, associée à la corticothérapie a une efficacité de 91% mais le

risque de récurrence décrit dans la littérature a été noté dans 40% des cas [13].

Les immunoglobulines sont indiquées lors des formes chroniques réfractaires au traitement. Elles sont indiquées à la dose de 0.5-1 g/kg/j pendant 2 jours puis 0.4 g/kg/j pendant 5 jours à répéter/mois. Le délai moyen de réponse initiale est de 3 semaines. Le délai moyen d'obtention de la guérison est de 9 mois. Des effets secondaires peuvent être observés à type de céphalée, réaction allergique et méningite aseptique [6].

La corticothérapie locale est indiquée pour les formes minimales. Le délai moyen de guérison décrit dans la littérature varie de 6 semaines à 3 mois. La guérison à 6 mois est estimée à 44%. La taille initiale de l'ulcère est un élément prédictif de guérison. L'atrophie cutanée est le principal effet secondaire. Les injections intra lésionnelles sont à éviter du fait du phénomène de pathergie [13].

Pour notre patient, une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/j a été suffisante pour aboutir à une évolution favorable.

CONCLUSION

Devant les signes cliniques, biologiques et histologiques généralement non spécifiques, le diagnostic de PG est souvent tardif après un traitement antibiotique de longue durée et des chirurgies mutilantes avec un risque important de séquelles esthétiques et fonctionnelles. L'excellente collaboration entre chirurgiens, cliniciens et anatomopathologistes est le seul garant pour un diagnostic précoce et une prise en charge optimale.

REFERENCES

- [1] Courtney S, Jeffrey C, Abena O. Pyoderma gangrenosum: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis, Literature review current through. 2019; 2-6
- [2] Ahmadi S, Powell FC. Pyoderma gangrenosum : Uncommon presentations. Clin Dermatol. 2005;23:612-20.
- [3] Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, Seidman CE, McEvoy MT. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne: PAPA Syndrome. Mayo Clin Proc. 1997; 72:611-615.
- [4] Riyaz N. Pyoderma gangrenosum: A clinico-epidemiological study, Indian journal of dermatology. 2017;33-39,1-83.
- [5] Modiano P. Actualités sur la prise en charge du pyoderma gangrenosum en 2015. Ann Dermatol Venereol 2015;142:502-505.
- [6] Felipe S V, Cristián VK. Pyoderma gangrenosum: Classic and emerging therapies; Med Clin. 2017; 149:6- 20.
- [7] Ormerod Anthony D, Thomas Kim S, Craig Fiona E, Mitchell E, Greenlaw N, Norrie J et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. BMJ. 2015; 350: h2958.

PYODERMA GANGRENOSUM : UNE ENTITE A NE PAS OUBLIER!

- [8] Herberger K. Treatment of pyoderma gangrenosum: retrospective multicenter analysis of 121 patients. *Br. J. Dermatol.* 2016; 175: 1070-1072.
- [9] Turner RB, Emer JJ, Weill M, Winterfield L, Friedman S, Qureshi AA. Rapid resolution of pyoderma gangrenosum after treatment with intravenous cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63: e72.
- [10] Del Puerto C, Navarrete-Dechent CP, Carrasco-Zuber JE, Vera-Kellet C. Intralesional methotrexate as an adjuvant treatment for pyoderma gangrenosum: a case report. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017; 83:277.
- [11] Regueiro M, Valentine J, Plevy S. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1821.
- [12] Anuset Z, Reguiat G, Perceau M, Colomb A, Durlach P, Bernard P. Caractéristiques cliniques et traitement du pyoderma gangrenosum dans la Marne. *Ann Dermatol Venereol.* 2016;143:108-117.
- [13] Patel F, Fitzmaurice S, Duong C, He Y, Fergus J, Raychaudhuri SP, Garcia MS, Maverakis E. Effective strategies for the management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Acta Derm Venereol.* 2015; 95: 525-531.

SPONTANEOUS AORTO-CAVAL FISTULA FROM RUPTURED ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS

FISTULE AORTO-CAVE SPONTANEE DUE A LA RUPTURE D'UN ANEURISME DE L'AORTE ABDOMINALE

W.FEKI^{1,3,*} ; H.GUERMAZI^{1,3} ; N. FEKI^{2,3} ; E.DAOU^{1,3} ; S. MAATOU^{2,3} ; H.FOURATI^{1,3} ET Z.MNIF^{1,3}

1: Department of Radiology , Hedi Chaker, University Hospital, Sfax-Tunisia

2: Department of forensic medicine, Habib BOURGUIBA University Hospital, Sfax-Tunisia

3: Faculty of Medecine , University of Sfax-TUNISIA

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

Abstract

Aorto-caval fistula (ACF) is uncommon, occurring in 2-4% of cases of ruptured abdominal aortic aneurysm (AAA). It is generally spontaneous (80 to 90 %) due to the rupture of an atherosclerotic abdominal aortic aneurysm (AAA) into the vena cava. The aim of our article is to enumerate clinical findings, to present the radiological appearance of ACF mainly on Computed Tomography and surgical modalities. In conclusion, spontaneous aorto-caval fistula due to the rupture of abdominal aortic aneurysm is a serious complication in vascular surgery with a high mortality rate. Therefore, both underdiagnosis and misdiagnosis should be avoided at all costs.

Key - words: Aortocaval fistula; Abdominal aortic aneurysm ; Imaging

Résumé

La fistule aorto-cave (FAC) est rare, se produisant dans 2 à 4% des cas d'anévrisme de l'aorte abdominale rompu (AAA). Elle est généralement spontanée (80 à 90%) en raison de la rupture d'un anévrisme athéroscléreux de l'aorte abdominale (AAA) dans la veine cave. Le but de notre article est d'énumérer les signes cliniques, les signes radiologiques de la FAC notamment en tomographie et les modalités chirurgicales. En conclusion, une fistule aorto-cave spontanée due à la rupture d'un anévrisme de l'aorte abdominale est une complication grave, avec un taux de mortalité élevé. Par conséquent, le sous-diagnostic et le diagnostic erroné doivent être évités à tout prix.

Mots - clés : Fistule aorto-cave ; Anévrisme de l'aorte abdominale ; Imagerie

ملخص

إن ناسور بين الشريان الأورطي و الوريد الأجوف غير شائع ، يحدث في 2 إلى 4 ٪ من الحالات .وهو بشكل عام عفوي (80 إلى 90 ٪) بسبب تمزق الشريان الأورطي البطني المتصلب في الوريد الأجوف .كان الهدف من دراستنا هو تعداد النتائج السريري تقديم نتائج الفحص الإشعاعي خاصة في التصوير المقطعي للأوعية والطرق الجراحية. في الختام ، الناسور بين الشريان الأورطي و الوريد الأجوف العفوي بسبب تمزق الشريان الأورطي البطني المتمدد هي مشكلة خطيرة في جراحة الأوعية الدموية مع ارتفاع معدل الوفيات .لذلك ، ينبغي تجنب كل تشخيص خاطيء بأي ثمن.

الكلمات المفاتيح : ناسور بين الشريان الأورطي و الوريد الأجوف ؛ الشريان الأورطي البطني ؛ الفحص الإشعاعي

BACKGROUND

Described for the first time in 1831 by James Syme [1], Aorto-caval fistula (ACF) is uncommon, occurring in 2-4% of cases of ruptured abdominal aortic aneurysm (AAA) [2] with an intraoperative mortality between 6% and 36% [3]. Until 1995, 159 cases of aortic fistulas to the inferior vena cava (IVC) have been reported [2]. Patients often present with abdominal pain. In some cases, arterio-venous shunting can cause cardiac decompensation. A Computed Tomography (CT) angiogram can confirm the diagnosis. Conventional surgical repair has a high mortality of 20-60% [4]. Endovascular Aneurysm repair (EVAR) is an alternative treatment option.

Here, we report a case of spontaneous Aorto-caval fistulas from ruptured abdominal aortic aneurysms that was diagnosed by an urgent computed tomography angiography.

CASE REPORT

A 65 years old male with a history of hypertension, hyperlipidemia, tobacco abuse and diabetes,

was admitted to the cardiology department for an acute typical anginal pain which occurred at rest and continued for several hours. During the hospitalization, he suffers from abdominal pain and his consciousness was clear. His physical examination revealed blood pressure of 74/44mmHg, heart rate of 120 beats/min, regular respiratory rate of 24/min and body temperature of 37.0 °C. Physical examination was unremarkable except a pulsatile abdominal mass with epigastric defense and cold extremities.

Urgent computed tomography angiography with three-dimensional reconstruction demonstrated a ruptured infrarenal aortic aneurysm with a maximum diameter of 5 cm. During the arterial phase, there was a rapid contrast filling of the inferior vena cava vein (figure 1) indicating the presence of a large aortocaval fistula. The patient's condition notably worsened during transfer, and on arrival, he was in a state of shock and he could not be saved.

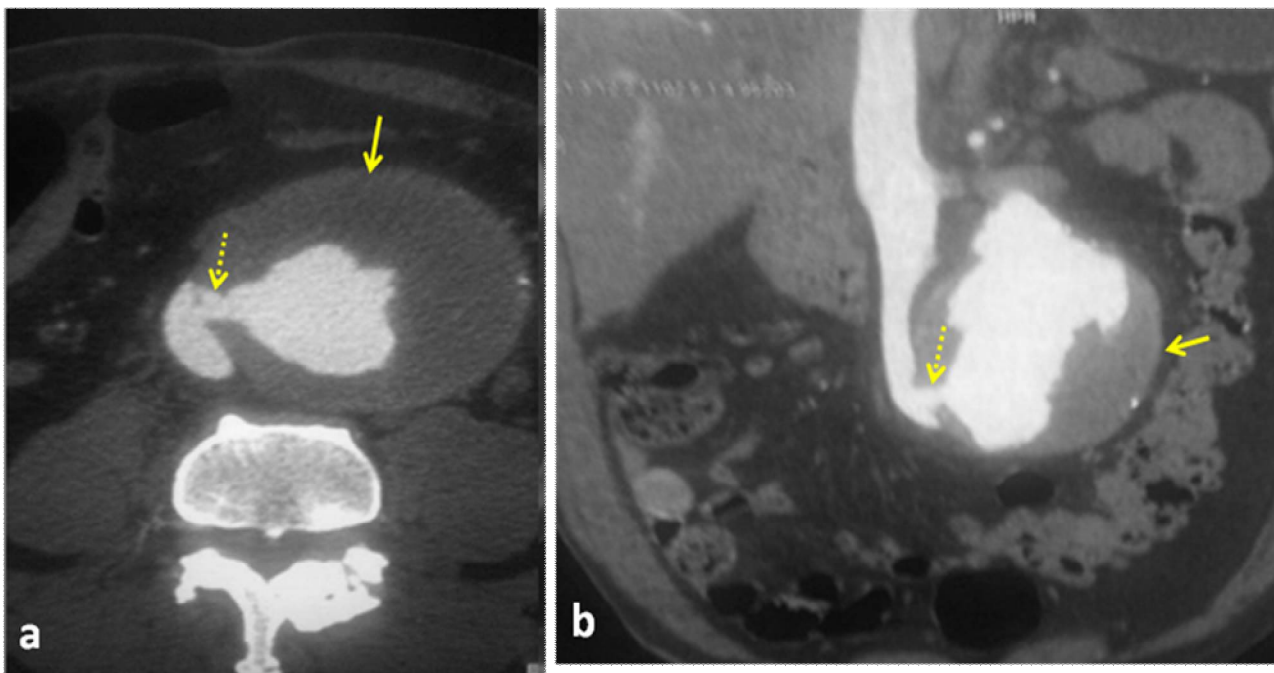


Figure 1: Abdominal computed tomography with axial (a) and frontal (b) reconstruction during the arterial phase of contrast enhancement demonstrating abdominal aortic aneurysm (continuous arrow) with Aorto-caval fistula (discontinuous arrow), compression of the inferior vena cava, simultaneous enhancement of the aorta and vena cava.

DISCUSSION

The aortocaval fistulas can be spontaneous or traumatic. It is spontaneous in 80 to 90 % of all cases [5], generally due to the rupture of an atherosclerotic abdominal aortic aneurysm (AAA) into the vena cava.

The rupture can be done exceptionally into the left renal vein or iliac vein.

ACF should be suspected if high cardiac output with progressive cardiac decompensation associated to low systemic vascular resistance, and high venous oxygen saturation were found in patient suffering from abdominal aortic aneurysm [5]. Transmission of such venous hypertension to the pelvic venous system may also lead to hematuria, that has been reported in 17% to 24% of patients with an aortocaval fistula [6].

The association of pulsatile mass, with a continuous harsh abdominal bruit and the finding of a palpable thrill, are almost pathognomic symptoms of an aorto-caval fistula [3].

Dynamic computed tomography can confirm the diagnosis and also show the large aneurysm (over 8 cm in 75% of cases), compression of the inferior vena cava with pelvic venous dilatation and simultaneous enhancement of the aorta and vena cava during the arterial phase of contrast enhancement [7].

The abdominal aortic aneurysms and the fistula can be detected on Doppler sonography. Thus, identifying a ruptured AAA with ACF by means of ultrasonography in an emergency case still remains unreliable and should be used only as an auxiliary approach.

If there is a suspicion of abdominal aortic aneurysm rupture, the best decision is to operate on the patient immediately.

Open surgical treatment of a AAA rupture with aorto-caval fistula has a mortality rate between 34 and 60% [4].

It calls for direct closure of the ACF from within the aneurysmal sac. Endovascular Aneurysm repair (EVAR) under local anesthesia is an alternative treatment option. The aorto-uni iliac graft is frequently chosen to allow rapid exclusion of the aneurysmal rupture.

Survival of AAA patients with ACF depends mainly on a correct preoperative diagnosis and early surgical repair [4].

CONCLUSION

In conclusion, spontaneous aorto-caval fistula due to the rupture of abdominal aortic aneurysm is an unusual and serious problem in vascular surgery with a high mortality rate. But in a certain sense therefore, it should be considered a less catastrophic event because the aneurysm ruptures intravascularly and no bleeding outside of the vascular space occurs. Therefore, both underdiagnosis and misdiagnosis should be avoided at all costs.

REFERENCES

- [1] Miani S, Giorgetti PL, Arpesani A, Giuffrida GF, Biasi GM, Ruberti U. Spontaneous aorto-caval fistulas from ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Surg. janv 1994;8(1):36-40.*
- [2] Woolley DS, Spence RK. Aortocaval fistula treated by aortic exclusion. *J Vasc Surg. nov 1995;22(5):639-642.*
- [3] Laxdal E, Sovik K, Pedersen G, Aune S. Anévrisme inflammatoire de l'aorte sous-rénale avec fistule aorto-cave. *Ann Chir Vasc. sept 2007;21(5):262-265.*
- [4] Sebastian AJ, Choksy SA. Endovascular Treatment of Aorto-caval Fistula. *EJVES Extra. déc 2011;22(6):e65-66.*
- [5] Sadraoui A, Philip I, Debauchez M, Ibrahim H, Desmots JM. Diagnostic h modynamique d'une fistule aortocave compliquant un an vryisme de l'aorte abdominale. :4.
- [6] Brewster DC, Cambria RP, Moncure AC, Darling RC, LaMuraglia GM, Geller SC, et al. Aortocaval and iliac arteriovenous fistulas: recognition and treatment. *J Vasc Surg. févr 1991;13(2):253-64; discussion 264-265.*
- [7] Nakazawa S, Mohara J, Takahashi T, Koike N, Takeyoshi I. Aortocaval Fistula Associated with Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm. *Ann Vasc Surg. oct 2014;28(7):1793.e5-1793.e9.*

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: jimsfaxms@gmail.com

PRESENTATION DU MANUSCRIT

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

Le manuscrit comporte dans l'ordre:

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

1-1- Titre

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

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

-Traduction anglaise du titre

1-2- Auteurs

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

- Adresses et références des institutions de chacun des auteurs.

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

1-3- Résumé

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

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

1-4- Mots clés

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

2/ Le texte proprement dit :

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

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

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

3/ Les références :

Les références doivent correspondre à des textes publiés.

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

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

- Référence d'un article d'une revue :

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

année de parution ; volume : première page - dernière page.

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

Epidemiol Infect. 2016 ; 144: 2552-60.

- Référence d'un chapitre de livre :

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

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

TABLEAUX

Chaque tableau doit être présenté sur une feuille séparée en fin de manuscrit et comporte en haut un numéro d'appel (chiffres romains), selon l'ordre d'apparition dans le texte, et le titre.

Les abréviations sont expliquées en bas des tableaux.

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

FIGURES

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

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

Annexe 1/ Annex 1

Titre en français : maximum 14 mots

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

1 : service x. Hôpital HH, Ville-Pays

2 : service y. Hôpital hh, Ville-Pays

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

*E-mail de l'auteur correspondant :

Résumé : ne pas dépasser 1000 caractères (espaces compris)

Mots clés : 2 à 4

Title in English: maximum 14 words

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

1 : Department x. Hospital HH, City-Country

2 : Department y. Hospital hh, City-Country

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

*Email of corresponding author:

Abstract: do not exceed 1000 characters (including spaces)

Key words: 2 for 4

ملخص لا يتجاوز 1000 حرفا (بما في ذلك المسافات)

الكلمات المفاتيح: 2 إلى 4

RECOMMENDATIONS FOR AUTHORS

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

THE TEXT

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

jimsfaxfms@gmail.com

PRESENTATION OF THE MANUSCRIPT

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

The manuscript includes in the order :

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

1 - 1 title

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

1 - 2 authors

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

1 - 3 - summary

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

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

1 - 4 - keywords

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

2 / The text itself :

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

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

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

3 / References:

References should correspond to published texts.

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

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

-An article from a journal reference:

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

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

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

-Reference to a book chapter :

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

TABLES:

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

The abbreviations are explained at the bottom of the tables.

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

FIGURES:

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

Annexe 1/ Annex 1

Titre en français : maximum 14 mots

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

1 : service x. Hôpital HH, Ville-Pays

2 : service y. Hôpital hh, Ville-Pays

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

*E-mail de l'auteur correspondant :

Résumé : ne pas dépasser 1000 caractères (espaces compris)

Mots clés : 2 à 4

Title in English: maximum 14 words

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

1 : Department x. Hospital HH, City-Country

2 : Department y. Hospital hh, City-Country

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

*Email of corresponding author:

Abstract: do not exceed 1000 characters (including spaces)

Key words: 2 for 4

ملخص لا يتجاوز 1000 حرفا (بما في ذلك المسافات)

الكلمات المفتاحية: 2 إلى 4