

# Journal de l'Information Médicale de Sfax

## *Sommaire*

Mises au point .....	1 – 25
Articles originaux.....	26 – 45
Cas cliniques.....	46 – 66
Recommandations aux auteurs.....	67 – 70

N° 36

Octobre 2020

e-mail :

[jimsfaxfms@gmail.com](mailto:jimsfaxfms@gmail.com)

Site Web :

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

ISSN 2534-8264



# Le Journal de l'Information Médicale de Sfax

*J. I. M. Sfax*

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

VISA : 1048 du 12 Août 2008

\*\*\*\*\*

## **Directeur de publication**

Jalel Gargouri

## **Rédacteur en chef**

Jalel Gargouri

## **Rédacteurs en chef adjoints**

Najmeddine Affes, Mohamed Zribi

## **Comité de Rédaction et de Lecture**

Dorra Abid, Leila Abid, Jihene Aloulou, Nabil Aoufen (Alger), Hazem Ben Ameer, Ikram Ben Amor, Mahdi Ben Dhaou, Halima Benbouza (Alger), Farid Boudjenah (Bejaia), Zihad Bousmala (Alger), Hammouda Boussem, Nadir Boussof (Constantine), Kais Chaabene, Nadia Charfi, Slim Charfi, Fatma Cheikhrouhou, Jamel Chelly (France), Lassaad Chtourou, 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, Makram Koubaa, Jean-Pierre Michel (Suisse), 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

- La maladie de KAWASAKI** 1  
M. WELI; M. ZRIBI; D. ABID; R. ZAGHDOUD; B. MAALEJ ;  
S. KAMMOUN; L. GARGOURI ET A. MAHFOUDH
- Aménorrhée hypothalamique fonctionnelle** 12  
D. BEN SALAH; F. MNIF; M. ELLEUCH; F. HADJ KACEM; N. CHARFI  
ET M. ABID
- Immunothérapie allergénique dans la rhinite allergique** 19  
MA. CHAABOUNI; I. KHARRAT; W. THABET; I. ACHOUR; M. MNEJJA  
ET I. CHARFEDDINE

### ARTICLES ORIGINAUX

- L'hospitalisation d'un proche serait-elle un moment opportun à l'arrêt du tabac chez les fumeurs ?** 26  
N. MOUSSA ; R. KHAMKHEM ; W. FEKI ; R. GARGOURI ; S. MSAED  
ET S. KAMMOUN
- L'apport d'un jeu sérieux dans l'apprentissage des règles de compatibilité transfusionnelle** 33  
L. CHTOUROU; I. BEN AMOR; T. REKIK ; N. GOMRI ; I. GARGOURI ;  
J. GARGOURI ET N. HENTATI
- Caractérisation physico- chimique d'échantillons d'algues marines tunisiennes** 38  
R. BEN ABDALLAH ; I. JRIBI ; B. KOLSI ET K. BELGHITH

### CAS CLINIQUES

- La péritonite par perforation rectale : Un mode rare et inhabituel de révélation d'une agression sexuelle** 46  
W. BEN AMAR; H. DHOUB; H. HARBI; M. ZRIBI; M. SAHNOUN ;  
J. KAMMOUN; Z. HAMMAMI; R. MZALI ET S. MAATOUG
- Imagerie d'un leiomyosarcome de la veine cave inférieure : A propos d'un cas et revue de la littérature** 51  
Y. MZID ; I. MAALOUL; W. FEKI ; H. FOURATI; E. DAUD; N. TAHRI ;  
M. BOUDABBOUS ET Z. MNIF
- Méningite récurrente a *streptococcus pneumoniae* chez l'enfant : Un dilemme diagnostique** 58  
M. WELI ; R. ZAGHDOUD; B. MAALEJ ; W. FEKI; Z. MNIF ;  
L. GARGOURI ET AB. MAHFOUDH
- Caractéristiques radiologiques des anévrysmes artériels pulmonaires secondaire à la maladie de behçet sous traitement immunosuppresseur** 62  
M. MOUSSAOUI; W. FEKI; H. ABDELHEDI; I. MAALOUL; E. DAUD ;  
M. JALLOULI ET Z. MNIF

## SUMMARY

### REVIEW ARTICLES

- KAWASAKI disease** 1  
M. WELI; M. ZRIBI; D. ABID; R. ZAGHDOUD; B. MAALEJ ;  
S. KAMMOUN; L. GARGOURI ET A. MAHFOUDH
- Functional hypothalamic amenorrhea** 12  
D. BEN SALAH; F. MNIF; M. ELLEUCH; F. HADJ KACEM; N. CHARFI  
ET M. ABID
- Immunotherapy for allergic rhinitis** 19  
MA. CHAABOUNI; I. KHARRAT; W. THABET; I. ACHOUR;  
M. MNEJJA ET I. CHARFEDDINE

### ORIGINAL ARTICLES

- Would the hospitalization of a loved one be an opportunity to stop smoking among smokers?** 26  
N. MOUSSA ; R. KHAMKHEM ; W. FEKI ; R. GARGOURI ; S. MSAED  
ET S. KAMMOUN
- The contribution of a serious game in learning the rules of blood transfusion compatibility** 33  
L. CHTOUROU; I. BEN AMOR; T. REKIK ; N. GOMRI ; I. GARGOURI ;  
J. GARGOURI ET N. HENTATI
- Physico-chemical characterization of sample marine Tunisian algae** 38  
R. BEN ABDALLAH ; I. JRIBI ; B. KOLSI ET K. BELGHITH

### CASES REPORTS

- Peritonitis by rectal perforation: a rare and unusual way of revealing a sexual assault** 46  
W. BEN AMAR; H. DHOUB; H. HARBI; M. ZRIBI; M. SAHNOUN ;  
J. KAMMOUN; Z. HAMMAMI; R. MZALI ET S. MAATOUG
- Imaging of leiomyosarcoma of the inferior vena cava : a case report and review of the literature** 51  
Y. MZID ; I. MAALOUL; W. FEKI ; H. FOURATI; E. DAUD; N. TAHRI ;  
M. BOUDABBOUS ET Z. MNIF
- Recurrent *streptococcus pneumoniae* meningitis in children : Diagnostic dilemma** 58  
M. WELI ; R. ZAGHDOUD; B. MAALEJ ; W. FEKI; Z. MNIF ;  
L. GARGOURI ET AB. MAHFOUDH
- Radiologic features of pulmonary arterial aneurysms due to behçet's disease with immunosuppressive therapy : a case report and review of the literature** 62  
M. MOUSSAOUI; W. FEKI; H. ABDELHEDI; I. MAALOUL; E. DAUD ;  
M. JALLOULI ET Z. MNIF

# LA MALADIE DE KAWASAKI

## KAWASAKI DISEASE

M. WELI <sup>1,3,\*</sup> ; M. ZRIBI <sup>1,3</sup> ; D. ABID <sup>2,3</sup> ; R. ZAGHDOUD <sup>1,3</sup> ; B. MAALEJ <sup>1,3</sup> ; S. KAMMOUN <sup>2,3</sup> ;  
L. GARGOURI <sup>1,3</sup> ET A. MAHFOUDH <sup>1,3</sup>

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

2 : service de cardiologie, CHU Hédi Chaker, Sfax.

3: Faculté de Médecine, Université de Sfax- Tunisie

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

### Résumé

La maladie de Kawasaki (MK) est une vascularite systémique aiguë diagnostiquée généralement chez les enfants. Sa pathogenèse est encore inconnue et plusieurs théories ont été proposées. C'est la cause la plus fréquente de maladie cardiaque acquise chez les enfants dans les pays industrialisés et peut constituer un risque de maladie cardiaque ischémique chez l'adulte. Elle a été rapportée dans le monde entier, mais elle est plus courante dans les populations asiatiques. Des critères cliniques tels que la fièvre, l'exanthème, la conjonctivite, l'atteinte des extrémités, la chéilite et la lymphadénopathie cervicale sont les principaux symptômes conduisant au diagnostic. Cependant, ces critères ne sont pas toujours présents. Il existe des formes incomplètes de MK, qui deviennent de plus en plus fréquentes. Pour ces formes, les caractéristiques biologiques et d'imagerie peuvent être utiles pour établir le diagnostic. Le pronostic de la MK dépend du délai de traitement et de l'atteinte cardiaque. L'anévrisme coronaire se développe dans 20 à 25% des cas non traités. Le traitement est basé sur des doses élevées d'immunoglobulines intraveineuses et d'aspirine. Il est efficace pour réduire le risque d'anévrismes coronaires, surtout s'il a été administré tôt.

**Mots - clés :** Vascularite ; Maladie de Kawasaki ; Immunoglobulines.

### Abstract

Kawasaki disease (KD) is an acute systemic vasculitis diagnosed generally on pediatric population. Its pathogenesis is still unknown, and several theories have been proposed. It is the most common cause of acquired heart disease in children in industrialized countries, and may constitute a risk for ischemic heart disease in adults. It has been reported worldwide, but it is more common in Asian populations. Clinical criteria as fever, exanthema, conjunctivitis, changes on the extremities, erythema of oral mucosa and lips and cervical lymphadenopathy are the main symptoms leading to the diagnosis. However, these criteria are not always present. There are incomplete forms of KD, which are becoming more frequent. For these cases, biological and imaging features may be helpful in establishing the diagnosis. Prognosis of KD depend on the extent of cardiac involvement. Coronary anevrysm develop in 20-25% of untreated cases. Treatment is based on high doses of intravenous immunoglobulin and aspirin, which are effective in reducing the risk of coronary anevrysm especially if they were administered early.

**Key-words :** Vasculitis ; Kawasaki disease ; Immunoglobulin.

### ملخص

داء كاواساكي او متلازمة العقدة اللمفية المخاطية الجلدية هو التهاب الأوعية الدموية الحاد الذي يتم تشخيصه عادة لدى الأطفال. تفاصيل الفيزيولوجيا المرضية لاتزال غير معروفة وقد تم اقتراح العديد من النظريات. وهذا المرض يعتبر السبب الأكثر شيوعاً لأمراض القلب المكتسبة لدى الأطفال في البلدان الصناعية وقد يشكل خطر الإصابة بجلطة القلب لدى الكهول. تم اكتشافه في جميع أنحاء العالم، ولكنه أكثر شيوعاً بين السكان الآسيويين. الأعراض مثل الحمى والطفح الجلدي والتهاب الملتحمة وتورم الأطراف والشفة والتهاب الغدد الليمفاوية هي الأعراض الرئيسية التي تؤدي إلى التشخيص. ومع ذلك، فإن هذه المعايير ليست موجودة دائماً. هناك أشكال غير مكتملة من داء كاواساكي، والتي أصبحت أكثر شيوعاً. بالنسبة لهذه الحالات، قد تكون السمات البيولوجية والتصويرية مفيدة في التشخيص. تجنب مضاعفات هذا المرض يعتمد على سرعة العلاج ونوع التهاب الأوعية الدموية في القلب. إذ ان تمدد الأوعية الدموية التاجية ينطور في 20 إلى 25 ٪ من الحالات غير المعالجة. يعتمد العلاج على جرعات عالية من البروتين المناعي (جاما غلوبولين) الوريدي والأسبرين، وهي فعالة في الحد من خطر الإصابة بالتهاب الشرايين التاجية، خاصة إذا تم استعمالها مبكر.

**الكلمات المفتاحية:** التهاب الأوعية الدموية ; مرض كاواساكي ; البروتين المناعي (جاما غلوبولين).

## 1- DEFINITION

Le syndrome de Kawasaki, ou maladie de Kawasaki (MK) ou encore le syndrome adéno-cutanéomuqueux est une vascularite aiguë fébrile de l'enfant, qui touche surtout les nourrissons et les jeunes enfants mais peut survenir à n'importe quel âge. Il s'agit d'une maladie inflammatoire systémique aiguë touchant la paroi des vaisseaux sanguins de moyens et petits calibres [1]. C'est une pathologie qui devient de plus en plus fréquente au fil du temps. Sa gravité est liée aux possibles séquelles cardiaques secondaires notamment à l'atteinte coronaire.

## 2- EPIDEMIOLOGIE

La MK est la vascularite la plus fréquente chez l'enfant après le purpura rhumatoïde [2]. Tomisaku Kawasaki a rapporté le premier cas de cette vascularite pédiatrique qui portera son nom en janvier 1961 [3], mais il faudra attendre 1967 pour la description précise de cette entité clinique nouvelle et unique après l'étude de plusieurs cas [4] et depuis, plus de 170 000 cas ont été rapportés au Japon.

Elle constitue la première cause de maladie cardiaque acquise chez l'enfant dans les pays industrialisés puisqu'elle touche avec prédilection les artères coronaires [5].

Cette pathologie touche des personnes de tous les groupes raciaux et ethniques, mais elle est fréquemment observée dans les pays asiatiques, en particulier au Japon [5]. Selon une étude japonaise, le nombre de patients atteint de MK était de 15 696 en 2013 et de 15 979 en 2014, soit un taux d'incidence annuel respectif de 302,5 et 308,0 pour 100 000 habitants âgés de 0 à 4 ans [6]. Une autre étude moins récente a montré une incidence de 264,8/100 000 pour les enfants de < 5 ans [7]. En Europe, Amérique du Nord et Australie, l'incidence était évaluée à 4,25/100 000 enfants tout âge confondu [8,9].

La MK affecte principalement les enfants âgés entre 6 mois et 5 ans (85 % des patients sont âgés de moins de cinq ans) [10]. Elle est également très rare chez les adolescents et les adultes [11,12]. Dans la plupart des séries, les garçons sont plus touchés que chez les filles [10,13].

Le diagnostic de MK est porté durant toute l'année, mais le plus souvent au printemps ou en hiver [1,14,15]. Sujet d'actualité, l'organisation mondiale de la santé dit étudier un lien possible entre le COVID 19 et la MK. En effet, de façon

concomitante à la propagation de la pandémie du COVID 19, une explosion des cas de MK et de MK-like a été notée [16,17,18]. En France, la direction générale de la Santé annonce avoir recensé 135 cas de maladie de Kawasaki en France durant quelques semaines et en Italie, Verdoni et ses collègues ont décrit dix cas (sept garçons, trois filles d'âge moyen de 7,5 ans ayant présenté une MK) survenus à Bergame. Ceci a eu lieu au pic de la pandémie (18 février au 20 avril 2020), soit une incidence mensuelle environ 30 fois plus élevée que celle observée pour la MK au cours des 5 dernières années [19].

## 3- ETHIOPATHOGENIE

L'éthiopathogénie de la MK reste encore inconnue. Plusieurs hypothèses ont été avancées par les scientifiques. L'épidémiologie et la présentation clinique suggèrent une réaction immunologique anormale à une infection par un agent pathogène ou la sécrétion de toxines dite « superantigénique ». Plusieurs agents pathogènes ont été évoqués (*Yersinia enterocolitica*, certains Staphylocoques ou Streptocoques, Coronavirus, Adénovirus, Virus d'Epstein-Barr (EBV), Herpès virus). Certains agents sont particulièrement associés aux anévrismes tel que l'EBV [20].

Par ailleurs, une prédisposition génétique ou l'influence de facteurs environnementaux étaient suspectés notamment chez les asiatiques [21].

Bien qu'il existe des données pour soutenir un facteur infectieux chez un individu génétiquement prédisposé, aucun déclencheur infectieux spécifique ou marqueur génétique définitif n'a été clairement identifié [22,23].

## 4- CLINIQUE

Une anamnèse pertinente ainsi qu'un examen clinique minutieux sont indispensables pour le diagnostic de la MK. Le tableau clinique de la MK est variable mais il peut associer :

\*Une **fièvre** constante, persistante, supérieure à 38 °C pouvant atteindre 40 °C et résistante aux médicaments antipyrétiques et antibiotiques [13]. En l'absence de traitement, cette fièvre peut persister 11 à 12 jours voire 3 semaines [24].

\*Une **altération de l'état général**, avec un enfant douloureux qui se plaint facilement. Il est caractéristique, même si cela ne fait pas partie des critères diagnostiques, que les enfants atteints de la MK soient extrêmement irritables, et aient un

mauvais état général. Il peut être lié à une méningite aseptique [5].

\*Une atteinte oculaire avec **une conjonctivite bilatérale, non exsudative, et indolore**, parfois associée à une uvéite.

\*Des **signes cutanéomuqueux**[9] (Figure1) :

- ✓ Une langue framboisée, avec des papilles saillantes et un énanthème
- ✓ Une chéilite associée à un érythème, une sécheresse, des fissures voire des saignements
- ✓ Une pharyngite
- ✓ Une éruption cutanée de forme variable, non spécifique et diffuse. L'éruption peut être urticarienne, morbilliforme, érythémateuse polymorphe, maculaire ou scarlatiniforme. Elle apparaît dans les 5 premiers jours généralement,

et touche principalement le tronc avec souvent une accentuation au niveau de la région périnéale [5,13].

✓ Au niveau des extrémités : un érythème et un œdème variables apparaissent généralement du 3<sup>ème</sup> au 5<sup>ème</sup> jour. Bien que l'œdème puisse être peu important, il est souvent tendu, dur et ne prend pas le godet.

✓ Une desquamation caractéristique en grands lambeaux, notamment au niveau du périnée et du siège. Cette desquamation péri-unguéale, palmaire, plantaire et périnéale peut être tardive vers le 10<sup>ème</sup> jour d'évolution.

\*Une ou plusieurs **adénopathies cervicales** pouvant provoquer un torticolis. Il s'agit d'adénopathies cervicales douloureuses non suppurées ( $\geq 1$  ganglion  $\geq 1,5$  cm de diamètre).



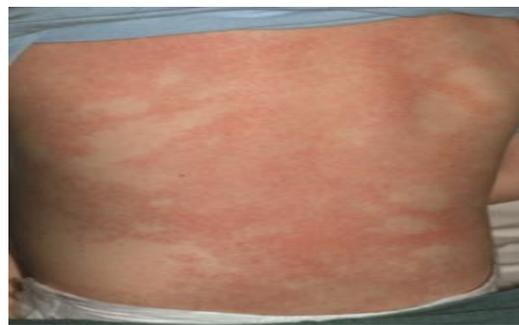
Chéilite fissurée et langue framboisée à j5 [12]



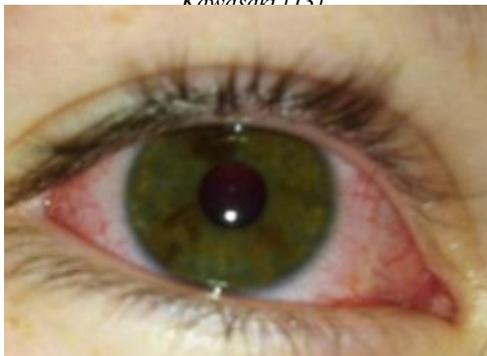
Œdème des extrémités dans la maladie de Kawasaki à j5 [12]



Desquamation des doigts : signe tardif dans la maladie de Kawasaki [13]



Eruption morbilliforme chez un enfant présentant une maladie de Kawasaki [13]



Conjonctivite bilatérale non exsudative (retrouvée chez 90% des enfants présentant la MK) [24]



Langue dépapillée [24]

**Figures 1 :** Manifestations cutanéomuqueuses au cours de la maladie de Kawasaki

D'autres signes cliniques peu fréquents peuvent se voir tels que : les arthrites et les arthralgies impliquant principalement les grosses articulations, des douleurs abdominales, une hydro cholécystite alithiasique, une urétrite abactérienne, une méningite, ...)

Des troubles cardiovasculaires impliquant le péricarde, le myocarde, l'endocarde, et les artères coronaires peuvent se manifester dès le déclenchement de la maladie par des troubles du rythme cardiaque comme la tachycardie ou la douleur thoracique.

La réactivation du site de vaccination par le bacille de Calmette-Guérin a été aussi reportée [24].

Dans les formes typiques de la maladie, trois phases cliniques successives peuvent être distinguées [5 ,13] :

1/La phase aiguë (j1-j10) correspond à la période de fièvre, qui peut durer de 1 à 2 semaines en l'absence de traitement.

2/La phase subaiguë (j10-j20) correspond à la période où les principaux symptômes ont disparu, tandis qu'une irritabilité et une conjonctivite peuvent persister.

3/La phase tardive (j20-j70), après disparition des signes cliniques jusqu'à la normalisation des paramètres biologiques de l'inflammation.

La durée totale de la maladie peut durer de 2 à 12 semaines ou plus.

Les signes cliniques suscités ne sont pas tous toujours présents. Le diagnostic de MK doit être envisagé chez tout enfant présentant une fièvre prolongée, quelles que soient les autres caractéristiques. Il est porté en se référant à des critères diagnostiques bien établis [9] :

La présence de fièvre pendant au moins 5 jours (le jour de l'apparition de la fièvre est considéré comme le premier jour de la fièvre) avec au moins 4 des 5 caractéristiques cliniques principales suivantes :

1/ Erythème et œdème des mains et des pieds dans la phase aiguë et/ou desquamation péri-unguéal en phase subaiguë

2/Chéilite, stomatite, pharyngite

3/Conjonctivite bilatérale, non exsudative, et indolore

4/Lymphadénopathie cervicale  $\geq 1.5$  cm de diamètre unilatérale

5/Rash maculopapuleux diffus, morbiliforme ou scarlatiniforme au niveau du tronc et des membres, évocateur au niveau du siège avec desquamation précoce dès J5.

En présence d'au moins 4 caractéristiques cliniques principales, le diagnostic de MK peut être fait à 4 jours de fièvre.

Le diagnostic reste difficile, en particulier dans les formes atypiques ou incomplètes et chez les nourrissons de moins d'un an.

## 5- BIOLOGIE

Les examens biologiques ne confirment pas le diagnostic mais peuvent être effectués pour exclure d'autres pathologies, argumenter l'origine inflammatoire et suivre l'évolution.

Le bilan biologique montre **un syndrome inflammatoire** non spécifique : hyperleucocytose avec polynucléose, vitesse de sédimentation (VS) très élevée, C réactive protéine (CRP) augmentée, fibrinogène augmenté, hyper alpha 2 globulinémie...[9,13]

On peut noter une anémie, une thrombocytose et une augmentation des immunoglobulines E (IgE) [13].

La bandelette urinaire peut montrer la présence d'une leucocyturie aseptique ou quelques hématies. Le liquide céphalorachidien peut contenir un nombre augmenté d'éléments cellulaires sans bactéries : une méningite lymphocytaire.

## 6- FORMES CLINIQUES

La MK incomplète est définie par une fièvre évoluant depuis au moins 5 jours et au moins 2 autres critères cliniques de la MK. Cette forme clinique incomplète devient de plus en plus fréquente, et doit être distinguée de la forme dite atypique caractérisée par un tableau clinique dominé par un symptôme inhabituel : convulsions, œdème pulmonaire, diarrhée sanglante, entérocolite

nécessitant une résection du grêle, ascite, obstruction des voies aériennes supérieures, épiglottite, adénopathies cervicales compressives ou hémolyse [13].

Le terme atypique couramment utilisé pour la forme incomplète doit être évité car la plupart des enfants présentant une MK n'ont pas de caractéristiques atypiques mais plutôt de la fièvre évoluant depuis cinq jours ou plus et moins de 4 des caractéristiques classiques de la MK et par conséquent, ne répondent pas à la définition de MK complète [24].

L'association Américaine de cardiologie recommande de considérer une MK incomplète chaque fois qu'un nourrisson a de la fièvre évoluant depuis 7 jours ou plus sans autre explication, même s'il n'y a pas d'autres anomalies cliniques associées. Ceci est particulièrement important chez les nourrissons de moins de 6 mois [10,25].

## 7- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La MK peut prêter confusion avec plusieurs pathologies essentiellement infectieuses éruptives ou inflammatoires [26]. Les principaux diagnostics sont cités ci-dessous (Tableau 1).

**Tableau 1 : Diagnostics différentiels de la maladie de Kawasaki [5,29]**

Infections virales	Rubéole, adénovirus, entérovirus, primo infection à EBV, primo infection à CMV
infections parasitaires	Toxoplasmose
Infections bactériennes	Scarlatine, syndrome de choc toxinique staphylococcique, syndrome d'exfoliation généralisée, adénite cervicale suppurée, maladie de griffe de chat, leptospirose
Intoxications	Acrodynie au mercure ou maladie rose
Réactions médicamenteuses	Réaction d'hypersensibilité, syndrome de Stevens-Johnson
Maladies auto-immunes	Arthrite juvénile idiopathique systémique (maladie de Still), périartérite noueuse, sarcoïdose, syndrome PFAPA

## 8- COMPLICATIONS

L'évolution de la MK est souvent favorable lorsque le diagnostic est posé précocement avec la mise sous traitement adéquat dans les plus brefs délais.

La gravité de cette maladie réside essentiellement dans l'atteinte cardiaque.

### 8.1 Atteinte cardiaque :

L'inflammation peut toucher toutes les structures du cœur mais elle atteint avec prédilection les vaisseaux coronaires. Cette atteinte coronaire peut se compliquer d'anévrismes coronaires dans 25 à 30% des cas non traités et 3 à 5% des enfants traités par des immunoglobulines [24]. La régression de ces anévrismes peut survenir dans 60 % des cas dans les 2 ans [5].

Tous les patients atteints d'une MK, typique ou suspectée, doivent bénéficier d'une surveillance régulière par électrocardiogramme (ECG) et échocardiographie pour pouvoir détecter et traiter à temps ces lésions.

Un patient avec une MK incomplète est plus à risque de développer des anévrismes coronaires en raison d'un diagnostic souvent plus tardif ou manqué [9]. Les patients ayant eu une MK à l'âge pédiatrique peuvent être atteints d'une artériot- et/ou athérosclérose précoce et de calcifications des artères coronaires à l'âge adulte [27]. Il est aussi possible que certains infarctus du myocarde soient liés à une histoire ancienne de MK [5].

L'échocardiographie est l'examen de choix pour dépister initialement la présence d'anomalie des coronaires et évaluer l'atteinte cardiaque dans la MK. C'est un examen non invasif répétitif qui a une haute sensibilité et spécificité s'il est réalisé

par un échographiste expérimenté. L'absence d'atteinte coronaire n'élimine pas le diagnostic.

L'atteinte coronaire est attestée en cas de présence de l'un de ces éléments à l'échographie cardiaque [10] :

\* Z-score de l'artère interventriculaire antérieure (IVA) ou de l'artère coronaire droite (ACD)  $\geq 2,5$

\* Présence d'un anévrysme coronarien

\*  $\geq 3$  des critères suivants :

- diminution de la fonction systolique ventriculaire gauche

- insuffisance mitrale

- épanchement péricardique

- et/ou Z-score de l'IVA ou de l'ACD de 2-2,5

Une dilatation coronaire ou un anévrysme coronaire peuvent être diagnostiqués secondairement d'où l'intérêt de la surveillance rapprochée initiale.

### 8.2 Rechutes :

Il a été constaté qu'environ 3% des patients Japonais ont des récurrences [28], généralement plusieurs mois ou années plus tard. Le délai de récurrence est variable [22,29]. Aussi, un 3<sup>ème</sup> épisode de MK était noté chez une fille de 10 ans avec deux épisodes précédents de MK, respectivement à 11 mois et cinq ans, au cours desquels elle répondait aux cinq critères de MK et sans aucune atteinte coronarienne [22].

## 9- PRONOSTIC

Le pronostic de la MK dépend du tableau clinique et de la qualité de prise en charge.

En l'absence d'atteinte coronaire, le rétablissement complet est excellent. Sans traitement, la mortalité peut approcher 1%, survenant habituellement dans les 6 semaines suivant l'apparition des troubles. Dans le monde, la mortalité de la MK est basse (entre 0,1 et 1 %) et résulte généralement d'un infarctus du myocarde ou d'arythmies. Elle est souvent associée à un retard de diagnostic, à un traitement inadéquat, incomplet ou absent. Dans une série de 31675 cas colligés au Japon en 2013 et 2014, huit décès ont été notés [6].

Il n'existe pas de prévention particulière connue pour la MK pouvant améliorer encore la mortalité. Il faut savoir évoquer le diagnostic et surtout penser aux formes incomplètes qui sont devenues de plus en plus fréquentes. Des études récentes ont montré une incidence plus faible chez les nourrissons allaités au sein [20,30].

## 10- TRAITEMENT

La MK nécessite généralement une hospitalisation. Le traitement doit être le plus précoce possible pour éviter les complications secondaires à l'inflammation entretenue. Le traitement repose sur deux piliers : **des doses élevées d'immunoglobulines IV (IgIV) et de l'aspirine® à forte dose.**

Les dernières recommandations sont celles publiées par l'American Heart Association en 2017, portant sur le diagnostic, la prise en charge et le traitement de la maladie de Kawasaki [10] (Figure 2).

Les immunoglobulines sont administrées à la dose de 2 g/kg en une seule dose en perfusion lente sur 10 à 12 heures [10]. Elles sont administrées dans les dix premiers jours de la maladie (dès le premier jour de la fièvre) et idéalement précocement dans les 7 premiers jours [24]. Ces immunoglobulines ont un effet spectaculaire sur la fièvre et l'altération de l'état général [13]. Il a été démontré que la prévalence d'anomalies coronariennes dépend de la dose d'immunoglobulines et non pas de la dose d'aspirine. Une seule dose d'immunoglobuline était plus efficace que des doses fractionnées [31]. Le traitement par immunoglobulines par voie intraveineuse permet de réduire la fréquence des anévrysmes coronaires à moins de 5 % [5]. Parallèlement à l'administration des immunoglobulines, un traitement par acide acétylsalicylique (ASA) à une dose modérée de 30-50 mg/kg/jour ou plus élevée de 80-100 mg/kg/jour en 4 prises est introduit. Cette dose sera maintenue ensuite pendant une durée variable selon les équipes. En effet, certains prescrivent l'Aspirine à dose anti inflammatoire pendant 1-2 semaines en l'absence d'atteinte coronaire [13] ou jusqu'à la normalisation du bilan inflammatoire, d'autres maintiennent cette dose jusqu'à 48 à 72 heures d'apyrexie [24,32]. Ensuite, la dose sera diminuée à 3-5 mg/kg/j (dose anti agrégante) qui sera maintenue en présence d'anévrysme coronaire. La présence ou la persistance d'un anévrysme doit faire discuter la mise sous anticoagulants (Héparine de bas poids moléculaire ou anti vitamine k).

Un algorithme décisionnel modifié pour la MK incomplète a été publié en 2017 par « American Heart Association » (Figure 3).

L'échec après perfusion d'immunoglobulines est défini par la persistance ou la récurrence de la fièvre 36 heures après la fin de la perfusion. Les études ont signalé la possibilité de procéder à un deuxième et même à un troisième cycle thérapeutique [10].

Malgré l'administration d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) à une dose de 2 g / kg, environ 3 à 5% des enfants atteints de MK aiguë peuvent développer des anévrysmes des artères coronaires. La résistance aux IgIV, est un facteur de risque d'anomalies des artères coronaires. Ainsi, plusieurs thérapies complémentaires sont en cours d'évaluation. Les plus étudiés sont les corticoïdes et les anti TNF [33].

#### 11-EVOLUTION ET SURVEILLANCE(Tableau 2):

Bien que les patients qui ont présenté une forme incomplète de MK ont tendance à avoir une période d'hospitalisation plus longue, la surveillance à court et à long terme semble être similaire à ceux présentant une forme complète [15]. Initialement, une échographie transthoracique est réalisée de façon régulière toute les 1 à 2 semaines. En cas de normalité de l'examen après 3 à 6 mois d'évolution (des coronaires initialement saines ou la régression d'une dilatation coronaire de petite taille), l'arrêt de tout traitement antiagrégant et la reprise d'une activité physique normale est possible. Le maintien d'un traitement anti agrégant +/- anticoagulant se discute dans toute autre situation afin de prévenir les complications thrombo-emboliques.

Le suivi à long terme des enfants ayant présenté une MK est nécessaire. Il repose essentiellement sur la détection des anomalies cardiaques pouvant se révéler à l'âge adulte (anévrisme coronaire, athérosclérose, infarctus du myocarde...). Ce suivi dépend étroitement de la sévérité de l'atteinte coronarienne initiale et de l'évolution de ces lésions. Une enquête japonaise large s'intéressant à des patients atteints d'anévrysmes géants, notait une survie de 90%, une absence de toute intervention coronarienne dans 36% des cas et absence d'infarctus aigu du myocarde dans 74% [34,35].

La tomодensitométrie coronarienne, l'imagerie par résonance magnétique et l'angiographie coronarienne sélective sont des techniques qui peuvent avoir un intérêt diagnostique, et aussi pronostique en cas d'anévrysme géant. Ce dernier est défini par un Z-score  $\geq 10$  ou une dimension absolue  $\geq 8$  mm. Chez tout patient avec un anévrysme coronarien, il est conseillé d'avoir une évaluation régulière de la perfusion myocardique, au moyen d'une échocardiographie, d'une IRM,

d'une scintigraphie de stress, ou d'un PET-scan [9, 24].

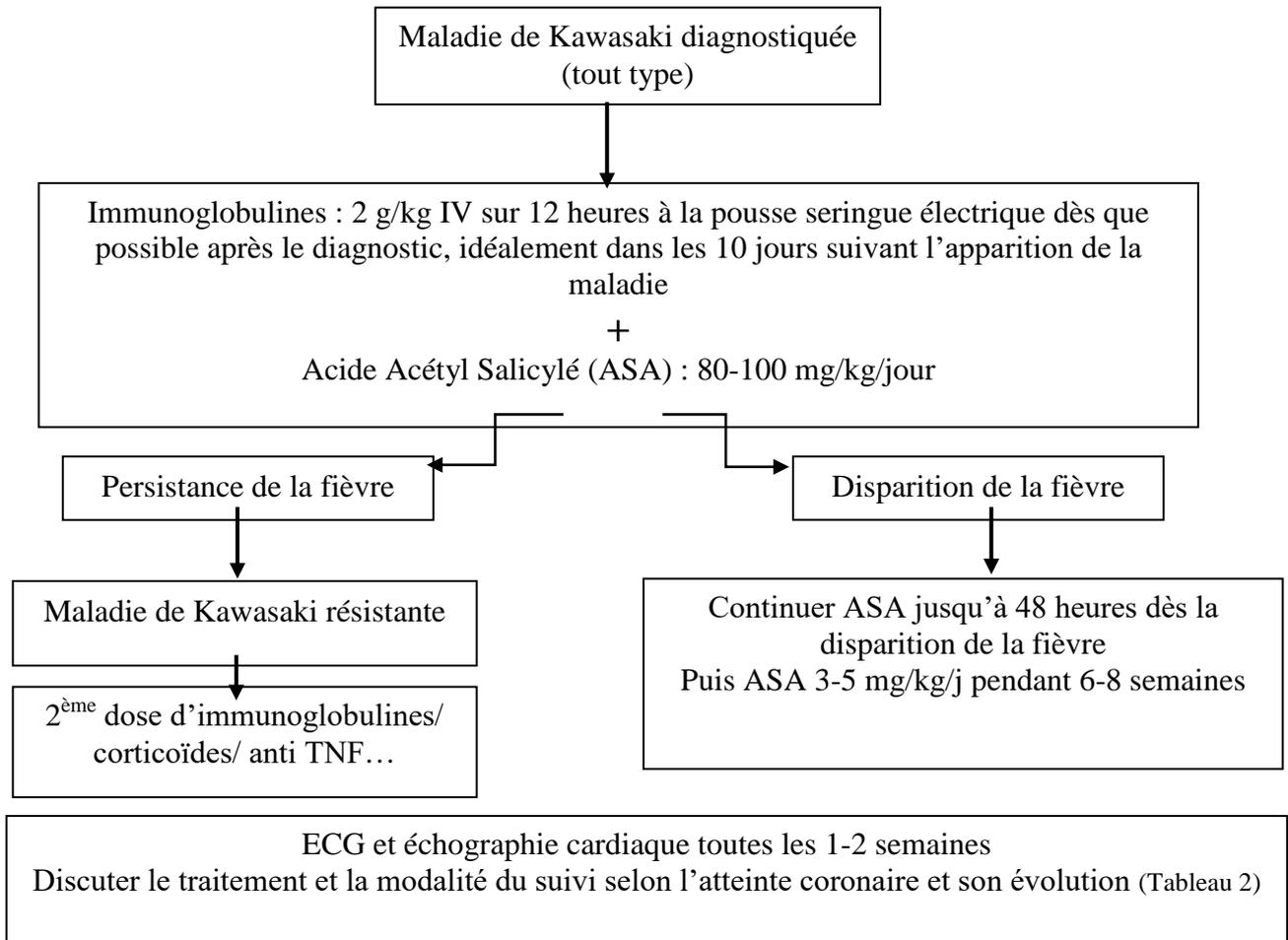
En effet, l'épreuve d'effort et la scintigraphie myocardique permettent de dépister une ischémie myocardique en dehors de toute expression clinique ou échographique.

En présence d'une dilatation coronarienne persistante, le traitement antiagrégant est poursuivi et les caractéristiques de la dilatation doivent être explorés par une IRM cardiaque ou un coroscanner. La coronarographie n'est pratiquée qu'en cas de signes d'ischémie. C'est surtout les enfants ayant présenté un anévrysme géant persistant ou des anévrysmes multiples ou une obstruction d'une coronaire qui doivent avoir une surveillance rigoureuse avec évaluation de la perfusion myocardique et la réalisation d'une coronarographie systématique au cours du suivi. Le traitement anti coagulant par les anti vitamines K s'impose en association avec l'aspirine avec un INR cible entre 2 et 3 [9,13].

#### 12- CONCLUSION

Tout clinicien doit savoir évoquer le diagnostic de MK devant l'association des critères cliniques. Un traitement précoce peut prévenir des lésions aiguës parfois fatales. Une meilleure connaissance des formes incomplètes et de leurs prises en charge s'impose de nos jours. Un suivi approprié et adapté à chaque situation est recommandé pour prévenir les éventuelles complications à long terme même à l'âge adulte. Les chercheurs devraient continuer à déployer des efforts pour identifier l'étiologie et la physiopathologie précise de la MK, ce qui permettra de mieux adapter le traitement et de réduire ainsi la morbidité et la mortalité de cette maladie infantile.

## LA MALADIE DE KAWASAKI



**Figure 2 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la maladie de Kawasaki selon l'American Heart Association [10]**

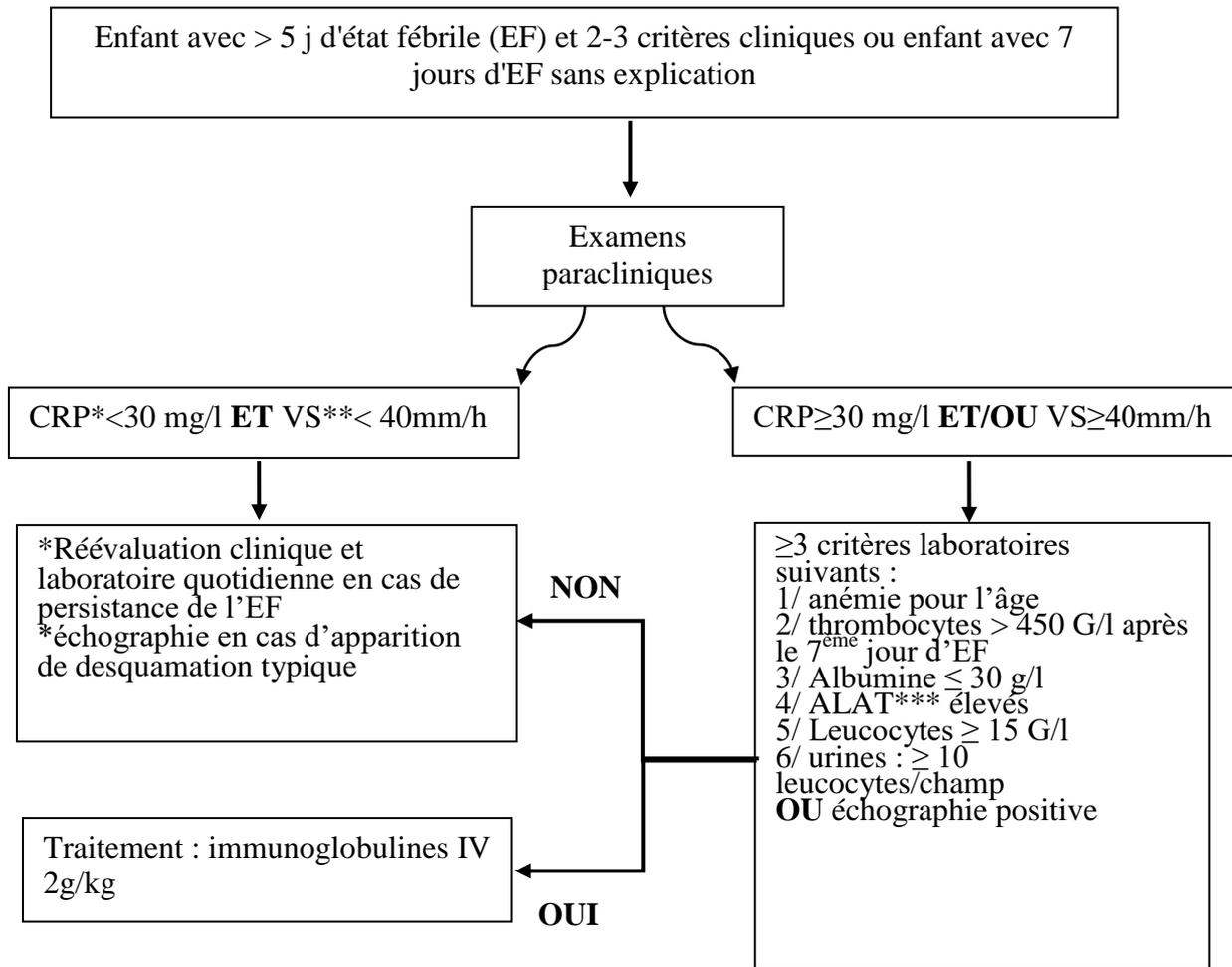


Figure 3 : Algorithme simplifié de prise en charge de la maladie de Kawasaki incomplète [8]

**Tableau 2 : Prise en charge à long terme selon l'atteinte et le risque [9]**

Atteinte coronarienne/ risque	Suivi cardiologique	Aspirine à dose anti agrégante	Anti coagulation	Bithérapie anti plaquettaire	Béta bloquant	statines
<b>Pas d'atteinte</b>						
	Suivi jusqu'à 4-12 mois	6-8 semaines puis stop	NR	NR	NR	NR
<b>Dilatation</b>						
	Suivi jusqu'à 12 mois si normal, puis tous les 2-5 ans si persiste	Poursuivre après 6-8 semaines	NR	NR	NR	NR
<b>Petit anévrisme</b>						
Persistant	Suivi à 6 mois puis 1*/an tests de perfusion myocardique tous les 2-3 ans	Poursuivre	A considérer	A considérer comme alternative à l'AC	NR	Traitement empirique à considérer
Régression complète ou à dilatation seule	Suivi tous les 1-3 ans (évaluer sans échographie) + TPM tous les 3-5 ans	Poursuivre, arrêt peut être envisagé	NR	NR	NR	Traitement empirique à considérer
<b>Anévrisme moyen</b>						
Persistant	Suivi 3,6,9,12 mois puis 1*/an + TPM tous les 1-3 ans	Poursuivre	A considérer	A considérer comme alternative à l'AC	NR	Traitement empirique à considérer
Régression à petit anévrisme	Suivi annuel + TPM tous 2-3 ans	Poursuivre	NR	A considérer	NR	Traitement empirique à considérer
Régression complète ou à dilatation seule	Suivi tous les 1-2 ans (évaluer sans échographie) + TPM tous les 2-4 ans	Poursuivre	NR	A considérer	NR	Traitement empirique à considérer
<b>Anévrisme large ou géant</b>						
Persistant	Suivi 3,6,9,12 mois puis 3-6 mois + TPM tous les 6-12 mois	Poursuivre	Indiqué	A considérer en plus de l'AC	A considérer	Traitement empirique à considérer
Régression à anévrisme moyen	Suivi 6-12 mois puis + TPM 1*/an	Poursuivre	Indiqué	A considérer comme alternative à l'AC	A considérer	Traitement empirique à considérer
Régression à petit anévrisme	Suivi 6-12 mois puis + TPM tous les 1-2*/an	Poursuivre	A considérer	A considérer comme alternative à l'AC	A considérer	Traitement empirique à considérer
Régression complète ou à dilatation seule	Suivi tous les 1-2 ans (évaluer sans échographie) + TPM tous les 2-3 ans	Poursuivre	NR	A considérer comme alternative à l'AC	NR	Traitement empirique à considérer

TPM : test de perfusion myocardique

NR : non recommandé

## REFERENCES

- [1] Sánchez-Manubens J, Bou R, Anton J. Diagnosis and classification of Kawasaki disease. *J Autoimmun*, 2014; 48-49:113-117.
- [2] F Bajolle, D Laux. Kawasaki disease. What you need to know. *Archives de pédiatrie* 2012, 19(11) : 1264-1268.
- [3] Burns JC. History of the worldwide emergence of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):13-15.
- [4] Nakamura Y. Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it. *Int J Rheum Dis*. janv 2018;21(1):16-19.
- [5] R. Cimaz, J.-C. Lega. La maladie de Kawasaki. *La revue du praticien*. 2007. Kawasaki-FRfrPro788v01.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Kawasaki-FRfrPro788v01.pdf>
- [6] Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Sano T, Ae R, Kosami K, et al. Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013-2014. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2018;60(6):581-587.
- [7] Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol*. 2015;25(3):239-245.
- [8] Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child*. 2015; 100 (11): 1084-1088
- [9] Bressieux-Deguelde S., Schaffner D, Hofer M, Sekarski N, Vanoni F . Maladie de Kawasaki : mise à jour - *Revue Médicale Suisse*. 2018; 14 : 384-389 [Internet]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2018/RMS-N-594/Maladie-de-Kawasaki-mise-a-jour>
- [10] Newburger J. W., Takahashi M, Gerber M A, Gewitz M H, Tani L Y, Burns J C. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association | *Circulation*, 2017; 135(17):927-999.
- [11] Pannaraj PS, Turner CL, Bastian JF, Burns JC. Failure to diagnose Kawasaki disease at the extremes of the pediatric age range. *Pediatr Infect Dis J*. août 2004;23(8):789-791.
- [12] Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol*. 12 avr 2016;67(14):1738-1749.
- [13] Marsaud C., Koné-Paut I. Maladie de Kawasaki. *EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses* 2015;11(1):1-8 [Article 4-025-D-60].
- [14] Harnden A, Takahashi M, Burgner D. Kawasaki disease. *BMJ*. 2009; 338: b1514
- [15] Ozen S, Sag E. Childhood vasculitis. *Rheumatol Oxf*. 2020;59(Supplement\_3):iii95-100.
- [16] Harahsheh AS, Dahdah N, Newburger JW, Portman MA, Piram M, Tulloh R, et al. Missed or Delayed Diagnosis of Kawasaki Disease During the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. *J Pediatr*. 2020
- [17] Sandhaus H, Crosby D, Sharma A, Gregory SR. Association Between COVID-19 and Kawasaki Disease: Vigilance Required From Otolaryngologists. *Otolaryngol-Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2020;194599820930238.
- [18] Loomba RS, Villarreal E, Flores S. Covid-19 and Kawasaki syndrome: should we really be surprised? *Cardiol Young*. 2020;1-5.
- [19] Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2020;0(0). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31129-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31129-6/abstract)
- [20] Lindquist M E, Hicar M D. B Cells and Antibodies in Kawasaki Disease. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (8): 1834
- [21] Rowley AH. Is Kawasaki disease an infectious disorder? *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):20-25.
- [22] Goswami N, Marzan K, De Oliveira E, Wagner-Lees S, Szmuszkovicz J. Recurrent Kawasaki Disease: A Case Report of Three Separate Episodes at >4-Year Intervals. *Children*. 2018 Nov; 5 (11): 155.
- [23] Principi N, Rigante D, Esposito S. The role of infection in Kawasaki syndrome. *J Infect*. juill 2013;67(1):1-10.
- [24] Son MBF, Newburger JW. Kawasaki Disease. *Pediatr Rev*. 2018;39(2):78-90.
- [25] Fuller M. Kawasaki Disease in Infancy. *Adv Emerg Nurs J*. 2019;41(3):222-228.
- [26] Kelly A, Sales K, Fenton-Jones M, Tulloh R. Fifteen-minute consultation: Kawasaki disease: how to distinguish from other febrile illnesses: tricks and tips. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2020;105(3):152-156.
- [27] Cheung Y, Yung T, Tam SCF, Ho MHK, Chau AKT. Novel and traditional cardiovascular risk factors in children after Kawasaki disease: implications for premature atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 7 janv 2004;43(1):120-124.
- [28] Maddox RA, Holman RC, Uehara R, Callinan LS, Guest JL, Schonberger LB, et al. Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2015;57(6):1116-1120.
- [29] Kamal S, Khan MA, Altork N. Recurrent Kawasaki Disease: Mind the Age, But It Does Not Matter. *J Clin Rheumatol Pract Rheum Musculoskelet Dis*. 2016;22(4):223-224.
- [30] Yorifuji T, Tsukahara H, Doi H. Breastfeeding and Risk of Kawasaki Disease: A Nationwide Longitudinal Survey in Japan. *Pediatrics*. 2016;137(6).
- [31] Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*. 1991;324(23):1633-1639.
- [32] Baumer JH, Love SJL, Gupta A, Haines LC, Maconochie I, Dua JS. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD004175.
- [33] Tremoulet AH. Adjunctive therapies in Kawasaki Disease. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):76-79.
- [34] Newburger J W. Kawasaki Disease: State of the Art. *Congenit Heart Dis*. 2017;12(5):633-635.
- [35] Tsuda E, Hirata T, Matsuo O, Abe T, Sugiyama H, Yamada O. The 30-Year Outcome for Patients After Myocardial Infarction Due to Coronary Artery Lesions Caused By Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(2):176-182.

# AMENORRHEE HYPOTHALAMIQUE FONCTIONNELLE FUNCTIONAL HYPOTHALAMIC AMENORRHEA

D. BEN SALAH<sup>1,2,\*</sup>; F.MNIF<sup>1,2</sup>; M.ELLEUCH<sup>1,2</sup>; F. HADJ KACEM<sup>1,2</sup>; N. CHARFI<sup>1,2</sup> ET M. ABID<sup>1,2</sup>

1: Service d'endocrinologie-diabétologie, CHU Hédi Chaker Sfax- Tunisie

2: Faculté de Médecine, Université de Sfax- Tunisie

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

## Résumé

L'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle est une forme d'anovulation chronique souvent en relation avec un stress intense, une perte de poids, un exercice excessif ou la combinaison de ces différents facteurs. Le diagnostic ne peut être porté qu'après exclusion des autres causes d'aménorrhée. L'évaluation se fait chez des femmes dont l'intervalle entre les règles excède 45 jours de manière persistante ou en cas d'aménorrhée > 3mois. En cas d'aménorrhée primaire, une imagerie des voies génitales est indispensable. Sur le plan thérapeutique, une prise en charge nutritionnelle visant à reprendre du poids est indispensable ainsi qu'un soutien psychologique, de préférence en thérapie comportementale. En cas d'échec, il est recommandé de prescrire un traitement comportant des œstrogènes transdermiques associés à des progestatifs oraux plutôt que des contraceptifs œstroprogestatifs. En cas de désir de grossesse, un traitement par pompe à GnRH est indiqué en première ligne.

**Mots - clés:** Aménorrhée; GnRH; Nutrition; Anovulation chronique.

## Abstract

Functional hypothalamic amenorrhea is a form of chronic anovulation that is not due to identifiable organic causes. The diagnosis is made after excluding the anatomic or organic pathology of amenorrhea. We suggest diagnostic evaluation in adolescents and women whose menstrual cycle interval persistently exceeds 45 days and/or those who present with amenorrhea for 3 months or more. In case of primary amenorrhea, imaging of the genital tract is essential. The first therapeutic line is correcting the energy imbalance to improve hypothalamic-pituitary-ovarian axis function and a psychological support, such as cognitive behavior therapy. In case of failure we use a transdermal E2 therapy with cyclic oral progestin (not oral contraceptives or ethinyl E2). In patients wishing to conceive, after a complete fertility workup, we use treatment with pulsatile gonadotropin-releasing hormone as a first line.

**Key words:** Amenorrhea; GnRH; Nutrition; Chronic anovulation.

## ملخص

انقطاع الطمث الوظيفي هو عبارة عن غياب الإباضة المزمن وغالبا ما يرتبط مع الإجهاد الشديد، فقدان الوزن، ممارسة الرياضة البدنية المفرطة أو مزيج من هذه العوامل المختلفة. لا يمكن إجراء التشخيص إلا بعد استبعاد الأسباب الأخرى لانقطاع الطمث. يتم إجراء التقييم عند النساء اللائي تتجاوز فترة الدورة الشهرية 45 يوماً بشكل مستمر أو في حالة انقطاع الطمث أكثر من 3 أشهر. في حالة انقطاع الطمث الأساسي، يعد تصوير الجهاز التناسلي أمراً ضرورياً. من الناحية العلاجية، يعتبر الدعم الغذائي أمراً أساسياً كذلك الدعم النفسي، ويفضل أن يكون ذلك في العلاج السلوكي. في حالة الفشل، يوصى بالعلاج باستخدام هرمون الاستروجين عبر الجلد مع البروجستين عن طريق الفم بدلاً من موانع الحمل. في حالة الرغبة في الحمل، العلاج بمضخة هرمون إفراز الغدد التناسلية ضروري.

**الكلمات المفتاحية:** انقطاع الطمث; هرمون إفراز الغدد التناسلية; التغذية; عدم الإباضة المزمن.

## 1. INTRODUCTION

L'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (AHF) est l'une des causes les plus fréquentes d'aménorrhée secondaire [1-3]. Elle survient lors d'un déséquilibre de la balance énergétique, et notamment lors d'une perte de poids importante, d'une restriction alimentaire ou d'une activité physique intense. Le caractère fonctionnel de cette aménorrhée dite « centrale » en fait un diagnostic d'élimination puisqu'il convient d'éliminer préalablement toute étiologie organique d'hypogonadisme hypogonadotrope acquis.

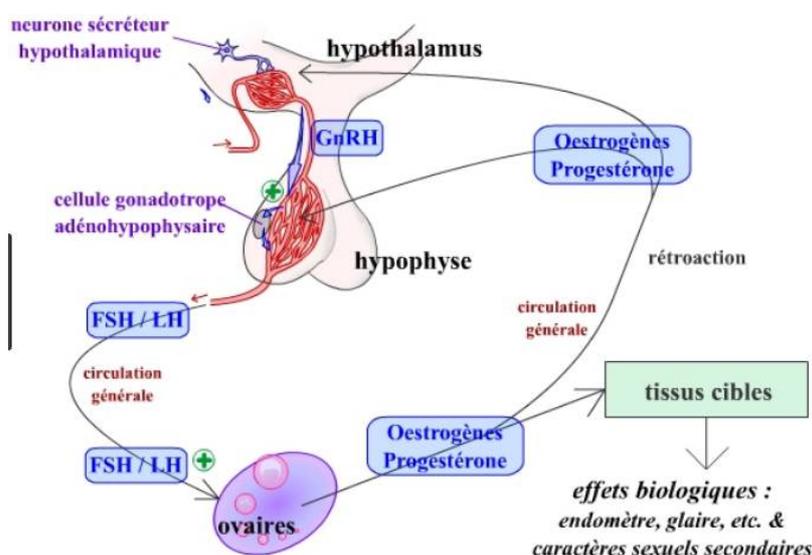
## 2. CONTROLE DE L'AXE GONADOTROPE CHEZ LA FEMME

La fonction endocrinienne des ovaires est sous le contrôle de l'axe gonadotrope, dont le principal régulateur est le décapeptide Hypothalamique (GnRH) [4]. Les neurones à GnRH, sécrètent la GnRH d'une façon pulsatile en réponse à différentes stimulations endogènes et exogènes. La fréquence et l'amplitude des pulses de GnRH,

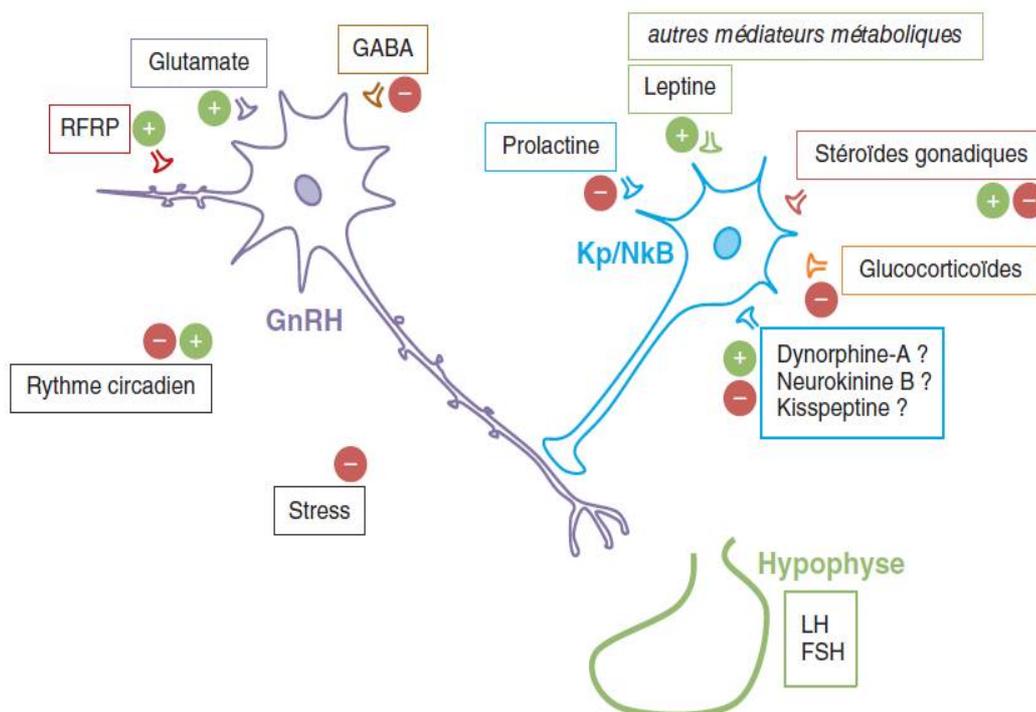
véhiculés jusqu'à l'antéhypophyse par le système porte, déterminent la réponse des cellules gonadotropes antéhypophysaires (figure1).

Les mécanismes de la régulation hypothalamique de l'axe gonadotrope étaient très mal connus jusqu'à la description en 2003 du rôle majeur du système neuroendocrinien Kisspeptine/Neurokinine B (Kp/NkB), qui est un régulateur physiologique (stimulateur) essentiel des neurones hypothalamiques à GnRH [5] (figure2). Ce système régule directement le rétrocontrôle négatif et positif exercé par les stéroïdes sexuels [6], ainsi que le rétrocontrôle négatif exercé par la prolactine [7]. Il est aussi impliqué dans la régulation du contrôle métabolique (leptine) du neurone à GnRH, et le contrôle par les glucocorticoïdes (figure2).

La modulation de ce système permet l'activation de l'axe gonadotrope dès la vie prénatale, son maintien en quiescence pendant l'enfance et enfin sa réactivation définitive à partir de la puberté [5]. Il est impliqué dans certaines formes de puberté précoce (activation de l'axe gonadotrope), dans les altérations de l'axe gonadotrope observées au cours de l'AHF et l'hyperprolactinémie (inhibition de l'axe gonadotrope) [5].



**Figure 1:** Contrôle de l'axe gonadotrope chez la femme



**Figure 2:** Régulation des neurones à GnRH par le système neuronal Kp/NkB  
(+) stimulation (-) inhibition

### 3. L'AMENORRHEE HYPOTHALAMIQUE FONCTIONNELLE

#### 3.1 Définition :

L'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle est une forme d'anovulation chronique sans cause organique, souvent en relation avec un stress intense, une perte de poids, un exercice excessif ou la combinaison de ces différents facteurs [8].

Le terme fonctionnel implique que la correction ou l'amélioration du facteur causal rétablit une fonction ovarienne normale [8]. La cause de l'anovulation est une réduction fonctionnelle des pulses de GnRH, qui se manifeste par une baisse de la LH [9]. Le système Kp/NkB est impliqué dans la genèse et le maintien des anomalies hormonales observées dans cette pathologie (par inhibition de l'axe gonadotrope) [10].

Ses risques à court terme sont le retard pubertaire (si le facteur déclenchant débute avant la puberté), sinon l'aménorrhée secondaire et l'infertilité par anovulation [11,12].

Les conséquences à long terme ne sont que les conséquences de l'hypoestrogénie, surtout

l'ostéoporose [13-16], et en cas de grossesse, les fausses couches répétées, le retard de croissance intra-utérin, l'accouchement prématuré ou par césarienne pour souffrance fœtale.

#### 3.2 Etiologie et physiopathologie :

Les trois principales étiologies sont :

a- Perte de poids ou restriction alimentaire:

Le fonctionnement de l'axe gonadotrope est intimement lié au statut nutritionnel, et sa régulation fait intervenir principalement la leptine mais aussi l'insuline et le système des facteurs de croissance insulinique (IGF), les systèmes dopaminergiques et opioïdes ainsi que d'autres neuromédiateurs centraux [17].

La leptine est l'hormone clé qui assure le relais entre le déficit énergétique, la masse grasse et la fonction gonadotrope. Son niveau reflète la masse des stocks énergétiques dans le tissu adipeux ainsi que les changements brutaux du bilan énergétique. Elle est corrélée au volume de la masse grasse et à l'équilibre énergétique [18]. Puisque la leptine est

l'un des stimuli du système neuroendocrinien Kp/NkB, l'hypoleptinémie qui témoigne d'un état de déficit énergétique pourrait être responsable des modifications neuroendocriniennes observées dans l'AHF (figure 2) [18].

Le fonctionnement de l'axe gonadotrope est donc plus dépendant de la balance énergétique que du poids lui-même.

#### b-Activité sportive excessive:

Les troubles du cycle chez les sportives varient en fonction du type de sport pratiqué et du niveau de pratique susceptible d'engendrer un déséquilibre de la balance énergétique en l'absence d'adaptation nutritionnelle suffisante. Leur prévalence atteint 4 à 79 % selon les séries [19].

Les sports les plus concernés:

-Les sports à catégories de poids, judo, karaté, boxe, lutte, haltérophilie, aviron.

-Les sports dits esthétiques où la minceur est recherchée, natation synchrone, mais aussi patinage, gymnastique rythmique

-Les sports d'endurance qui demandent légèreté et force: athlétisme, course à pied, cyclisme sur route, où le poids peut être vécu comme une limite à la performance.

Il a été constaté qu'il n'y a pas de corrélation directe entre l'intensité du sport et le volume d'entraînement d'une part et la fréquence des troubles du cycle d'autre part. Cela suggère que ce ne sont pas uniquement l'intensité ou le volume d'entraînement qui sont responsables de ces dysfonctionnements du cycle menstruel mais la composition corporelle [20]. La faible masse grasse de ces sportives est le reflet d'un déficit énergétique c'est-à-dire que la dépense énergétique liée à l'activité physique n'est pas compensée par l'apport énergétique assimilé et donc une balance énergétique négative. Cette dernière est associée à une hypoleptinémie responsable des modifications neuroendocriniennes observées dans l'AHF.

On définit alors la triade de la sportive par l'association de trouble du comportement alimentaire, trouble du cycle menstruel et densité osseuse basse [8].

#### c- Le stress intense:

Responsable de l'aménorrhée dite psychogène secondaire à l'activation de l'axe corticotrope qui,

à son tour, inhibe l'axe gonadotrope. À l'étage hypothalamique, la CRH inhibe la libération pulsatile de GNRH par le système Kp. À l'étage hypophysaire, les glucocorticoïdes diminuent la sensibilité de l'hypophyse à la GNRH. C'est une adaptation physiologique qui détourne l'énergie vers les systèmes nécessaires à la survie [21].

On aura aussi une adaptation de l'axe thyroïdienne pour minimiser la dépense énergétique, la TSH est normale ou basse ainsi que la T3 et la T4 [21].

### 3.3 Diagnostic positif:

Evaluation d'une femme ayant une aménorrhée qui pourrait être fonctionnelle :

Le diagnostic d'AHF ne peut être porté qu'après exclusion des autres causes, anatomiques ou organiques, d'aménorrhée. C'est un diagnostic d'élimination.

A part la grossesse, le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et l'AHF sont les causes les plus fréquentes d'aménorrhée secondaire [8]. L'AHF représente 25-30% des aménorrhées secondaires et 3% des aménorrhées primaires.

Selon l'Endocrine Society, l'AHF est recherchée lorsque la spanioménorrhée excède 45 jours de manière persistante ou devant une aménorrhée supérieure à 3 mois [8]. Chez les adolescentes, cette condition peut être difficile à différencier de la maturation retardée de l'axe gonadotrope au cours des premières années. Cependant, plusieurs études indiquent que les cycles menstruels chez les adolescentes n'excèdent généralement pas 45 jours même pendant la première année. Tandis que les femmes avec AHF présentent généralement une aménorrhée qui excède 6 mois [8].

#### a. Interrogatoire :

Lorsqu'on suspecte une AHF, l'interrogatoire doit recueillir des détails précis sur l'alimentation et les éventuels troubles de l'alimentation, l'exercice et l'entraînement à l'exercice, les attitudes psychologiques: comme le perfectionnisme ou le besoin important d'approbation sociale, l'ambition et les attentes pour soi-même et les autres les fluctuations pondérales, le sommeil, les facteurs de stress, l'humeur, les troubles des règles, les fractures et l'utilisation de drogues [8].

Il faut aussi obtenir des renseignements sur les antécédents familiaux, en particulier sur les troubles de la reproduction et de l'alimentation.

L'élément le plus important de l'interrogatoire est de rechercher des changements récents des

habitudes alimentaires surtout en lipide, ainsi que l'activité physique. Ceci nous aide à calculer la disponibilité énergétique (DE). Cette dernière est définie par l'apport énergétique assimilé moins la dépense énergétique liée à la pratique sportive, c'est ainsi le total de l'apport énergétique restant pour les autres fonctions de l'organisme. Une valeur seuil de DE est nécessaire pour des cycles réguliers. Certains fixent un seuil de 30 kcal /j/kg de masse maigre sous lequel le cycle menstruel est perturbé [8].

#### **b.Examen physique :**

L'examen physique doit être complet comprenant un examen gynécologique. En cas d'aménorrhée primaire, il faut rechercher une anomalie de la perméabilité des voies génitales.

#### **c.Bilan biologique devant toute aménorrhée qui pourrait être fonctionnelle :**

Devant toute aménorrhée secondaire, il faut éliminer en premier lieu une grossesse par un dosage de la bHCG, puis compléter par une NFS, un ionogrammesanguin, une glycémie, un bilan hépatique et rénal, une VS et une CRP.

En deuxième lieu, un test au progestatif doit être pratiqué pour vérifier la survenue d'une hémorragie de privation à l'arrêt du progestatif [8]. Un test positif indique une imprégnation en estrogènes, et s'assure de l'intégrité des voies génitales (Ce test peut nous orienter en cas de doute entre une AHF et un SOPK).

Ensuite le bilan hormonal comporte obligatoirement le dosage de la FT4, TSH, prolactine, LH, FSH, œstradiol et de l'hormone antimüllérienne (AMH). On complètera par un dosage de la testostérone et de la sulfat de déhydroépiandrostérone (SDHEA) si présence des signes d'hyperandrogénie clinique et de la 17-hydroxyprogestérone si suspicion d'hyperplasie congénitale des surrénales [8].

Le profil hormonal en cas d AHF selon l'Endocrine Society [8] comporte :

- Une LH basse ou limite inférieure de la normale
- Une FSH normale (toujours > LH)
- E2 < 50 pg/mL
- Progestérone < 1 ng/ml
- Test a la GnRH : réponse conservée : ↑ de 2 à 3 fois le taux de LH et de FSH.
- Bilan thyroïdien : TSH, FT4 légèrement basse ou à la limite inférieure
- PRL : limite inférieure
- Testostérone: limite inférieure

#### **d.Examen morphologique:**

Une échographie pelvienne est nécessaire en cas de négativité du test au progestatif, voire dans certains cas une imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne à la recherche d'une anomalie de la perméabilité des voies génitales [8].

Une IRM hypothalamo-hypophysaire doit être réalisée devant toute AHF associée à une histoire de céphalées sévères ou persistantes, vomissements persistants, troubles visuels, syndrome polyuropolydipsique (SPUPD), signes neurologiques de localisation, insuffisance antéhypophysaire ou une hypersécrétion hormonale à la biologie [8]. L'apport de l'IRM est discuté en l'absence de l'une des conditions précédentes. Elle sera cependant indiquée s'il n'existe pas de pathologie pouvant expliquer l'AHF (anorexie mentale, trouble de l'alimentation, perte de poids), en cas de doute sur la présence d'une hypothyroïdie centrale (TSH, FT4 basse) ou bien en cas d'antécédents de traumatisme crânien à la recherche d'une anomalie de la tige [8].

Une densité minérale osseuse (DMO) de base est nécessaire si l'aménorrhée excède 6 mois, plus tôt en cas de carence nutritionnelle sévère ou d'antécédents d'ostéoporose [8]. La perte de la DMO est plus grave en cas d'AHF par anorexie mentale ou une activité physique intense par rapport à un hypogonadisme isolé. Dans le premier cas, on aura en plus de la carence en œstrogène, un hypercorticisme, une baisse de la T3 et T4, avec un état d'hyper catabolisme [8].

#### **3.4 Traitement :**

Une hospitalisation est nécessaire en cas de bradycardie sévère, hypotension ou troubles hydro-électrolytiques, surtout chez les femmes ayant une restriction alimentaire sévère responsable d'un déficit énergétique. Le taux de mortalité dans ce cas est élevé [8].

Le premier volet thérapeutique est de corriger le déficit énergétique et d'améliorer la DE en augmentant les apports caloriques et en diminuant l'activité physique [8]. La prise en charge diététique doit être personnalisée est assurée par une diététicienne.

En cas d'activité physique, la DE peut être améliorée par le régime seul. La reprise des cycles est corrélée à l'amélioration de la DE. Le but est d'augmenter la DE à plus de 30 kcal / kg de masse maigre par jour [8,22,23], pour certains plus de 45 kcal/kg de masse maigre et par jour [20].

La première ovulation peut survenir avant la reprise des règles, et les patientes doivent être averties. L'aménorrhée peut persister un certain temps après la correction des facteurs déclenchants [8]. Une étude a démontré que le poids nécessaire pour reprendre les règles est le poids auquel l'aménorrhée apparaît plus 2kg. Il faut au moins 6 à 12 mois de poids stable pour la reprise des règles. Dans certains cas, des cycles réguliers ne reprendront jamais après la stabilisation du poids ce qui souligne l'importance des facteurs psychologiques. C'est pour cela que la prise en charge doit être multidisciplinaire, nutritionnelle (reprise du poids) et psychologique de préférence en thérapie comportementale [8].

L'utilisation d'une pilule oestroprogestative seule pour retrouver des cycles réguliers n'est pas recommandée [8]. Si une pilule oestroprogestative est utilisée pour contraception, il faut informer les patientes que les cycles artificiels provoqués par ce traitement peuvent masquer le retour de cycles spontanés, et que la perte osseuse peut se poursuivre, particulièrement en cas de déficit énergétique [8].

Il est plutôt recommandé en cas d'échec des règles hygiéno-diététiques et du soutien psychologique, de prescrire un traitement hormonal comportant des œstrogènes transdermiques associés à des progestatifs oraux [8].

Il n'est pas recommandé d'utiliser les bisphosphonates, le denosumab, la testostérone, la leptine pour améliorer la DMO [8].

En cas de désir de grossesse et après un bilan complet de stérilité, il est recommandé d'utiliser la pompe à GnRH en première ligne [8]. En cas de non disponibilité de la pompe, on utilise les gonadotrophines en deuxième lieu. On peut aussi utiliser le citrate de clomifène si le taux d'œstrogènes est suffisant. Il n'est pas recommandé selon l'Endocrine Society [8] d'utiliser la kisspeptine et la leptine pour traiter l'infertilité.

Le traitement par GnRH est le plus efficace pour induire une ovulation, il induit un cycle proche du cycle physiologique avec moins de risque de grossesses multiples (3,8%). Le taux de conception est de 23% par cycle ovulatoire. Par rapport au traitement par gonadotrophines: l'incidence de grossesse après 6 mois de traitement est de 96% vs 72% [8].

L'induction de l'ovulation dans l'hypothèse d'une grossesse ne doit être envisagée que lorsque l'IMC est strictement supérieur à 18.5 kg/m<sup>2</sup>, et après amélioration de la DE, du fait de l'augmentation

des risques en cas d'une grossesse dans ces conditions nutritionnelles de mort fœtale in utero, de RCUI, d'accouchement prématuré ou par césarienne[8].

#### 4. CONCLUSION

L'AHF est l'une des causes les plus fréquentes d'aménorrhée secondaire. Elle survient lors d'un déséquilibre de la balance énergétique. C'est un diagnostic d'élimination. Le risque le plus important est l'infertilité et la perte osseuse. Le traitement est basé principalement sur la correction du déficit énergétique. L'administration pulsatile de GnRH est le meilleur traitement pour restaurer l'ovulation.

#### RÉFÉRENCES

- [1]. Santoro, N. Update in hyper- and hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(11): 3281-3288.
- [2]. Couzinet, B et al. Functional hypothalamic amenorrhoea: a partial and reversible gonadotrophin deficiency of nutritional origin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999; 50(2): 229-235.
- [3]. Fourman, L.T, P.K. Fazeli. Neuroendocrine causes of amenorrhea-an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(3): 812-824.
- [4]. Bouligand J, Ghervan C, Tello JA, Brailly-Tabard S, SalenaveS, Chanson P et al. Isolated familial hypogonadotropic hypogonadism and a GNRH1 mutation. *The New England journal of medicine.* 2009;360:2742-2748.
- [5]. L Maione, S Christin-Maitred, P Chanson, J Young. Control of the gonadotrope axis: new physiologic and therapeutic aspects. *Annales d'Endocrinologie.* 2017; 78: S31-S40.
- [6]. Goldsmith PC, Boggan JE, Thind KK. Estrogen and progesterone receptor expression in neuroendocrine and related neurons of the pubertal female monkey hypothalamus. *Neuroendocrinology.* 1997;65:325-334.
- [7]. Sonigo C, Bouilly J, Carré N, Tolle V, Caraty A, Tello J, et al. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *The Journal of clinical investigation.* 2012;122:3791-3795.
- [8]. Catherine MG, Kathryn EA, Sarah LB, Jay RK, George M, Madhusmita M and al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* May 2017; 102(5):1413-1439.
- [9]. Berga SL, Mortola JF, Girton L, Suh B, Laughlin G, Pham P and al. Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68(2): 301-308.
- [10]. Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF and al. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology.* 2004;145(9):4073-4077.
- [11]. Pirke KM, Schweiger U, Lemmel W, Krieg JC, Berger M. The influence of dieting on the menstrual cycle of healthy young women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60(6):1174-1179.

- [12]. Schweiger U. Menstrual function and luteal-phase deficiency in relation to weight changes and dieting. *Clin Obstet Gynecol.* 1991;34(1):191-197.
- [13]. Grinspoon S, Miller K, Coyle C, Krempin J, Armstrong C, Pitts S and al. Severity of osteopenia in estrogen deficient women with anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(6):2049-2055.
- [14]. Miller KK, Lee EE, Lawson EA, Misra M, Minihan J, Grinspoon SK and al. Determinants of skeletal loss and recovery in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2931-2937.
- [15]. Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, Sanborn CF, Sundgot-Borgen J, Warren MP. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(10):1867-1882.
- [16]. Cohen A, Fleischer J, Freeby MJ, Mc Mahon DJ, Irani D, Shane E. Clinical characteristics and medication use among premenopausal women with osteoporosis and low BMD: the experience of an osteoporosis referral center. *J Womens Health (Larchmt).* 2009; 18(1):79-84.
- [17]. Donnadieu A, Pasquier M, Meynant C, Hugues JN, Cédric-Durnerin I. Nutrition et infertilité féminine. *Cahiers de nutrition et de diététique.* 2009; 44 : 33- 41.
- [18]. Chou SH, Chamberland JP, Liu X, et al. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *Proc Nat Acad Sci.USA* 2011 ; 108 : 6585-6590.
- [19]. De Souza MJ, Toombs RJ, Scheid JL et al. High prevalence of subtle and severe menstrual disturbances in exercising women: confirmation using daily hormone measures. *Hum Reprod.* 2010;25(2):491-503.
- [20]. Maître C. Menstrual disturbances in female athletes. Diagnosis and management. *Science & Sports.* 2013 ; 28 : 97—102.
- [21]. Lachowsky M, Winaverb D. Psychogenic amenorrhea. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 35 (2007) 45- 48.
- [22]. Maître C, Harvey T. L'aménorrhée de la sportive. *La Lettre du Gynécologue.* 2011;358-359.
- [23]. De Souza MJ, Lee D, VanHeest J et al. Severity of energyrelated menstrual disturbances increases in proportion to indices of energy conservation in exercising women. *Fertil Steril.* 2007;88(4):971- 975.

# IMMUNOTHERAPIE ALLERGENIQUE DANS LA RHINITE ALLERGIQUE

## IMMUNOTHERAPY FOR ALLERGIC RHINITIS

MA. CHAABOUNI<sup>1,2,\*</sup>; I. KHARRAT<sup>1,2</sup>; W. THABET<sup>1,2</sup>; I. ACHOUR<sup>1,2</sup>; M. MNEJJA<sup>1,2</sup> ET I. CHARFEDDINE<sup>1,2</sup>

1 : Service d'ORL et Chirurgie Cervico Faciale, CHU Habib Bourguiba. Sfax. Tunisie.

2 : Faculté de Médecine, Université de Sfax- Tunisie

E-mail de l'auteur correspondant : medamin\_chaabouni@yahoo.fr

### Résumé

L'immunothérapie allergénique (ITA) est le seul traitement étiologique des pathologies allergiques principalement la rhinite et l'asthme allergiques. Son principe est basé sur l'obtention d'une tolérance immunologique suite à l'administration des doses croissantes d'extraits allergéniques. Il existe 2 principaux types d'ITA : l'immunothérapie sous cutanée et l'immunothérapie sublinguale. Le protocole d'utilisation de l'ITA dépend de la voie d'administration, du caractère saisonnier ou per-annuel de la rhinite allergique et des recommandations du laboratoire. L'ITA est indiquée en cas de rhinite allergique modérée à sévère, intermittente ou persistante (saisonnière ou per-annuelle), non contrôlée par les traitements symptomatiques. Le praticien doit informer le patient concernant le principe de l'ITA, la durée, le protocole et surtout le coût et les éventuels effets secondaires dont le plus grave est le choc anaphylactique. L'efficacité de l'ITA est prouvée dans le traitement de la rhinite allergique. L'ITA présente aussi un effet préventif : prévention de l'apparition d'un asthme ou de nouvelles sensibilisations. Actuellement, l'immunothérapie sublinguale est largement favorisée par rapport à celle sous cutanée, vu une efficacité similaire, une utilisation plus facile avec un risque moindre de complications graves.

**Mots - clés :** Immunothérapie allergénique ; Rhinite allergique

### Abstract

Allergen immunotherapy (AIT) is the only etiological treatment of allergic disorders particularly allergic rhinitis and asthma. Its principle is based on obtaining an immunologic tolerance following the administration of increasing quantities of allergenic extracts. There are 2 main types of AIT: subcutaneous immunotherapy and sublingual immunotherapy. The protocol for using AIT depends on the route of administration, the seasonal or perennial nature of allergic rhinitis and the laboratory recommendations. AIT is indicated for moderate to severe allergic rhinitis, intermittent or persistent (seasonal or perennial), not controlled by symptomatic treatments. The physician must inform the patient about the principle of AIT, the duration, the protocol and especially the cost and side effects, the most serious of which is anaphylactic reactions. The efficacy of AIT has been proven in the treatment of allergic rhinitis. AIT also has a preventive effect: prevention of the appearance of asthma or new sensibilizations. At present, sublingual immunotherapy is widely favoured over subcutaneous immunotherapy because of its similar efficacy, ease of use and a lower risk of serious complications.

**Key-words :** Allergic rhinitis ; Immunotherapy

### ملخص

العلاج المناعي للحساسية هو العلاج الوحيد لأمراض الحساسية خاصة حساسية الأنف والربو. يعتمد مبدأه على الحصول على تحمل مناعي بعد إعطاء جرعات متزايدة من مستخلصات الحساسية. هناك نوعان رئيسيان من العلاج المناعي للحساسية: العلاج المناعي تحت الجلد والعلاج المناعي تحت اللسان. يعتمد بروتوكول استخدام العلاج المناعي للحساسية على طريقة أخذ الدواء، الطبيعة الموسمية أو السنوية لالتهاب الأنف التحسسي والتوصيات المختبرية. العلاج المناعي للحساسية يعطى في حالة التهاب الأنف التحسسي المعتدل إلى الشديد، متقطع أو مستمر (موسمي أو سنوي)، الذي لا يتم التحكم فيه عن طريق علاج الأعراض. يجب على الطبيب إبلاغ المريض بالمبدأ والمدة والبروتوكول وخاصة التكلفة والآثار الجانبية، وأخطرها الصدمة التأقية. فعالية العلاج المناعي للحساسية في علاج التهاب الأنف التحسسي أثبتت علمياً العلاج المناعي للحساسية له أيضاً تأثير وقائي: الوقاية من ظهور الربو أو حساسيات جديدة. في الوقت الحاضر يفضل استعمال العلاج المناعي تحت اللسان وذلك لنجاعته المساوية للحقن تحت الجلد، مع سهولة في الاستعمال ونسبة أقل من المضاعفات الخطرة.

**الكلمات المفتاحية :** العلاج المناعي ; التهاب الأنف التحسسي .

## 1. INTRODUCTION

L'immunothérapie allergénique (ITA) ou immunothérapie spécifique ou désensibilisation ou vaccination allergénique constitue le seul traitement étiologique des pathologies allergiques, en dehors de l'éviction parfois difficile des allergènes. Sa première description a été faite par Noon et Freeman en 1911 [1] et depuis, plusieurs travaux ont été consacrés à développer cette approche thérapeutique et à prouver son efficacité. Ses principales indications sont la rhinite et l'asthme allergiques. Malgré ses bienfaits, elle reste peu exploitée par les ORL.

Dans cette mise au point, nous allons décrire le principe de l'ITA, ses mécanismes, ses indications et ses contre-indications, ses modalités d'utilisation, son efficacité et ses effets indésirables.

## 2. PRINCIPE DE L'ITA

L'ITA consiste en l'administration régulière de doses progressivement croissantes d'extraits allergéniques permettant d'obtenir un état de tolérance immunologique vis-à-vis de l'allergène. Son objectif est l'atténuation voire la disparition des symptômes liés à l'exposition à l'allergène.

### Mécanismes immunologiques de l'ITA

Suite à une première exposition à un allergène, le système immunitaire intervient par une réponse humorale (IgE) et une réponse cellulaire type Th2 qui est orientée par la susceptibilité immunitaire atopique de l'hôte et le type de liaison antigène-cellule présentatrice d'antigène (CPA). En effet, les cytokines pro-Th2 (IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13) libérées favorisent la production d'IgE par les lymphocytes B [2]. Lors des expositions ultérieures à l'allergène, la fixation des complexes immuns IgE-antigène sur les mastocytes déclenche leur dégranulation qui est à l'origine de la réaction inflammatoire muqueuse et du recrutement d'autres cellules effectrices (polynucléaires éosinophiles, basophiles) [2].

Les modifications immunologiques induites par l'ITA restent non encore complètement élucidées. Le mode d'action de l'ITA se base sur une désensibilisation précoce des mastocytes et des polynucléaires basophiles à travers l'augmentation de l'expression du récepteur HR2 à l'histamine qui exerce un effet inhibiteur sur ces types de cellules [3]. De plus, elle induit une modification du profil immunitaire du patient en entraînant une production des lymphocytes Th1.

(réponse cellulaire type Th1) et des lymphocytes T régulateur (Treg) qui libèrent des cytokines inhibitrices : IL-10 et TGF $\beta$ . Ces dernières réduisent le taux d'Ig E et inhibent la dégranulation et le recrutement des cellules effectrices. L'IL-10, TGF $\beta$  ainsi que INF $\gamma$  (produit par les lymphocytes Th1) stimulent la synthèse des IgG4 qui possèdent un pouvoir immunomodulateur : ce sont des anticorps bloquants qui inhibent la libération des médiateurs de l'inflammation, la présentation de l'allergène facilitée par les IgE aux lymphocytes T et la stimulation de la production d'IgE par les lymphocytes T mémoire au cours de l'exposition aux allergènes [2, 4, 5].

## 3. MODALITES D'UTILISATION

Selon le mode d'administration, il existe 2 principaux types d'ITA : l'immunothérapie sous cutanée (ITSC) et l'immunothérapie sublinguale (ITSL).

Les allergènes disponibles pour réaliser l'ITA sont : les acariens, les pollens de graminées, d'arbres, d'herbacées, les phanères d'animaux, les moisissures et certains insectes [2].

Le protocole d'utilisation de l'ITA dépend de la voie d'administration, du caractère saisonnier ou per-annuel de la RA et des recommandations du laboratoire [2].

La plupart des auteurs admettent un âge minimal de 5 ans pour l'instauration d'une ITA à visée respiratoire, l'identification des signes précoces d'une réaction anaphylactique étant difficile avant cet âge [2]. La posologie ne varie pas en fonction de l'âge, mais elle doit être adaptée en fonction de la réactivité propre à chaque individu. Le traitement symptomatique de la RA doit être poursuivi pendant la période d'initiale du traitement par l'ITA.

Le traitement est individualisé et se déroule en deux temps :

- un traitement d'initiation à doses progressives,
- suivi d'un traitement d'entretien à dose constante.

En fonction des allergènes, le traitement par ITA sera principalement saisonnier (ex : pollens cyprès, bouleau, graminées, ambrosie) ou perannuel (ex : acariens, chat, alternaria...).

Pour ITSC, l'injection se fait au cabinet médical qui doit être équipé de tout ce qui est nécessaire pour intervenir en cas d'éventuel choc anaphylactique (Adrénaline injectable, Corticoïdes injectables, Cathéters pour abord veineux périphérique, Soluté de remplissage, Matériel pour oxygénothérapie).

Le patient doit rester sous surveillance active au cabinet médical pendant au moins 30 minutes après l'injection, du fait du risque de réactions systémiques sévères qui surviennent dans 70 % des cas dans les 30 minutes qui suivent l'injection [2].

Le protocole d'ITSC débute par une phase d'initiation de 3 à 4 mois pendant laquelle les injections sont répétées de façon hebdomadaire avec augmentation progressive de la dose de l'allergène jusqu'à une dose d'entretien de 10 IR. A la phase d'entretien, le rythme d'injection devient chaque 4 à 6 semaines jusqu'à la fin de première année. Après une année de traitement une évaluation de l'efficacité du traitement sera faite et conditionne la poursuite du traitement sur une période de 3 ans à 5 ans [2,6,7].

En cas de RA saisonnière, les doses doivent être diminuées de moitié pendant la saison pollinique à cause du risque accru de réactions systémiques [6]. Pour l'ITSL, il existe 2 formes galéniques : gouttes et comprimés. Le traitement est confié au patient ainsi qu'un schéma thérapeutique et la prise se fait à domicile. Les gouttes doivent être conservées sous la langue pendant 2 à 3 minutes avant d'être avalées ou crachées [2]. Pendant la phase d'initiation, la dose est progressivement augmentée de façon quotidienne pour obtenir une dose d'entretien en une dizaine de jours et ensuite le traitement reste quotidien au cours de la phase d'entretien [7]. La dose d'entretien sera la dose maximale tolérée (l'objectif étant 3 à 4 pressions du flacon d'entretien de 300IR de STALORAL®). Elle est cherchée et adaptée en fonction de la réactivité du patient.

Dans la RA saisonnière, l'ITSL en gouttes ou en comprimés est souvent utilisée en régime pré- et co-saisonnier, avec arrêt du traitement à la fin de la saison pollinique et reprise l'année suivante en pré-saisonnier [7-11]. Le début précoce du régime pré-saisonnier, 3 à 4 mois avant la saison pollinique, augmente l'efficacité de l'ITSL [12].

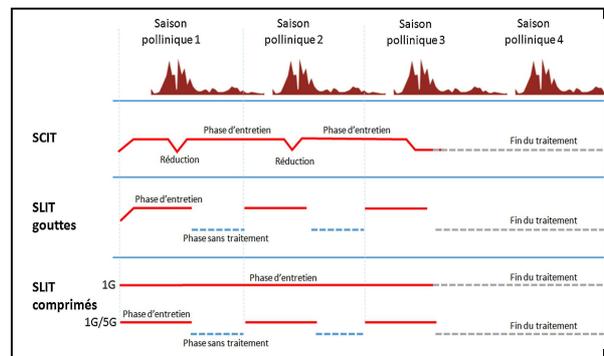
En pratique :

- L'Évaluation de l'efficacité de l'ITA se fait par la réduction des symptômes allergiques, l'amélioration de la qualité de vie et la réduction du recours aux traitements symptomatiques. (Les scores symptômes, recours aux médicaments et qualité de vie)
- Il faut une réduction des scores symptômes et du recours aux médicaments d'au moins 50% avec amélioration de la qualité de vie. En l'absence de ces critères, un arrêt de l'ITA se fait au bout d'une année pour les allergies per

annuelles et après la première saison pollinique pour les allergies saisonnières [13].

- Pour garantir l'efficacité de l'ITA, l'observance doit être optimale avec un suivi régulier des patients en évaluant la symptomatologie allergique mais aussi les effets indésirables pouvant être secondaires à l'administration du traitement.
- Il est généralement admis qu'il faut poursuivre le traitement pendant 3 saisons consécutives ou pendant 3 ans dans les protocoles per annuels [7].

La figure 1 résume les schémas d'administration de l'ITA dans la RA saisonnière en fonction de la voie utilisée [2].



**Figure 1 :** Schémas d'administration de l'ITA dans la RA saisonnière (pollinique) selon la voie utilisée [2]. 1G : préparation avec un seul pollen de graminées ; 5G : préparation avec 5 pollens de graminées. SCIT : Immuno-thérapie sous cutanée, SLIT : Immuno-thérapie sublinguale, ITA : immuno-thérapie allergénique, RA : rhinite allergique.

Le choix entre les 2 voies d'administration dépend essentiellement de la disponibilité du produit, du coût, des caractéristiques du malade et des préférences du médecin et du patient. Dans une étude prospective faite en 2014 sur l'ITA dans 3 pays de Maghreb, les médecins ont privilégié la voie sous-cutanée (82 % des cas). La voie sublinguale était peu utilisée à cause de son coût (Tunisie et Maroc) ou de sa non disponibilité (Algérie) [14].

D'autres voies d'administration ont été développées dont certaines ont été pratiquement abandonnées soit à cause de leur mal tolérance (voie nasale et bronchique) soit à cause de leur non efficacité (voie orale). Les voies épicutanée (patch) et intralympatique sont en cours d'exploration [7].

Quelques situations particulières doivent amener à interrompre momentanément l'ITA : l'asthme non stabilisé ou toute autre pathologie allergique non stabilisée (Aggravation de la rhinite, Urticaire géante, Etat fébrile aigu). Spécifiquement pour l'ITSL, il faut contre indiquer temporairement la prise du traitement en cas de plaie buccale aiguë, extraction, avulsion dentaire, soins dentaires, gingivite avec saignements. Une reprise du traitement à doses habituelles sera faite si l'arrêt n'a pas dépassé sept jours.

#### 4. INDICATIONS

En matière de rhinite allergique (RA), l'ITA est indiquée en cas de RA modérée à sévère, intermittente ou persistance (saisonnière ou permanente), non contrôlée par les traitements symptomatiques [15,16].

La prescription d'une ITA nécessite préalablement l'identification des allergènes par les tests cutanés allergologiques (prick tests) et/ou les IgE spécifiques,

ainsi que la concordance entre les manifestations cliniques et les résultats de ces tests (Unité lieu-temps) [13].

Même si l'indication est là, le praticien doit bien sélectionner les patients : le malade doit être coopératif et adhérent au traitement, écartant ainsi tout patient pouvant être mal observant comme les déficients mentaux et les schizophréniques. Après avoir posé l'indication, le malade sera bien informé sur le principe de l'ITA, la durée, le protocole et surtout les éventuels effets secondaires et le coût.

#### 5. CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications à l'ITA selon l'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), sont résumées dans le tableau I [17]. Les contre-indications spécifiques de la voie sublinguale sont les lésions persistantes de la muqueuse buccale : aphtose chronique, lichen érosif, parodontopathies persistantes [13].

**Tableau I : Contre-indications à l'immunothérapie allergénique [17]**

Conditions cliniques	ITSC	ITSL
<b>Asthme (partiellement contrôlé)</b>	R	R
<b>Asthme (non contrôlé)</b>	A	A
<b>Maladies auto-immunes en rémission</b>	R	R
<b>Maladies auto-immunes actives (ne répondant pas aux traitements)</b>	A	A
<b>Tumeurs malignes</b>	A	A
<b>β-bloquants</b>	R	R
<b>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)</b>	Non	Non
<b>Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)</b>	Non	Non
<b>Maladies cardiovasculaires</b>	R	R
<b>Grossesse (initiation d'une ITA)</b>	A	A
<b>Grossesse (poursuite d'une ITA)</b>	Non	Non
<b>Enfants (&lt; 2 ans)</b>	A	A
<b>Enfants (2-5 ans)</b>	R	R
<b>Tout autre groupe d'âge</b>	Non	Non
<b>VIH (stades A, B ; CD4+ &gt; 200/ μL)</b>	R	R
<b>Sida</b>	A	A
<b>Maladies psychiatriques</b>	R	R
<b>Infections chroniques</b>	R	R
<b>Immunodépressions</b>	R	R
<b>Utilisation d'immunosuppresseurs</b>	R	R

ITSC : Immunothérapie sous cutanée, ITSL : Immunothérapie sublinguale, A : contre-indication absolue, R : contre-indication relative, Non : pas de contre-indication

## 6. EFFICACITE

L'ITA est une option thérapeutique dont l'efficacité est prouvée dans le traitement de la RA [15]. Plusieurs études randomisées en double aveugle contre placebo et méta-analyses (y compris des revues Cochrane) ont été publiées sur l'ITA. Les critères d'efficacité adoptés par la plupart des études sont l'amélioration des symptômes allergiques et du retentissement sur la qualité de vie ainsi que la diminution du recours au traitement symptomatique.

Les allergènes utilisés dans les essais rapportés dans ces différentes méta-analyses étaient des acariens, phanères, moisissures, latex, mélanges d'allergènes, pollens de graminées, ambroisie, cynodon, cyprès, cèdre du japon, bouleau, mélanges de fagales, genévrier de Ashe [18].

Les études rassemblées dans ces méta-analyses ont utilisé des allergènes de producteurs différents, administrés à des posologies variables et évalués selon des protocoles variables [18].

Malgré cette hétérogénéité, les résultats témoignent globalement de l'efficacité de l'ITA administrée par voie sublinguale ou sous-cutanée, dans la rhinite et dans l'asthme allergique [18].

Cette efficacité de l'ITA avait concerné plusieurs plans :

- Efficacité de l'ITA versus placebo [19-21].
- Pas de différence d'efficacité entre l'ITSC et l'ITSL [22-25].
- Efficacité chez l'enfant et l'adulte (SCIT, SLIT)
- Efficacité pour les allergènes Per annuels [26,27], et saisonniers (pollens graminées, herbacées, arbres)
- Efficacité des gouttes et comprimés
- Dans la majorité des cas, l'amélioration est notée au cours de la première année du traitement [28].
- Efficacité maintenue à l'arrêt de l'ITA : effet persiste pendant au moins 3 ans et peut aller jusqu'à 12 ans [5, 20, 29].
- Sur le plan financier, certaines études comparant le rapport coût-efficacité, ont démontré que l'ITA pourrait être associée à des économies de coûts de près de 80 % et ce 3 ans après l'arrêt du traitement [30].

Dans l'étude de Cheryl S. sur les coûts des soins de santé, l'ITA a permis une réduction significative du coût total de la santé durant les 18 mois de suivi

chez 38% des sujets rhinitiques traités par ITA par rapport aux sujets témoins [31].

## 7. EFFET PREVENTIF DE L'ITA

En plus du traitement des symptômes d'allergie, L'ITA semble différer ou empêcher la progression de la rhinite allergique vers l'asthme [14]. Ce risque étant multiplié par 3 chez les enfants rhinitiques par rapport à ceux indemnes [32].

Certaines études ont évalué l'effet préventif de l'ITA sur l'apparition de l'asthme et ont démontré une diminution significative de l'apparition d'une symptomatologie asthmatique chez des patients ne présentant pas une atteinte bronchique allergique initiale [33-36].

Un autre effet intéressant de l'ITA c'est la prévention du développement de nouvelles sensibilisations chez des patients monosensibilisés [36-39].

## 8. EFFETS SECONDAIRES

L'ITA est généralement bien tolérée lorsqu'elle est utilisée chez des patients bien sélectionnés [4]. Le risque majeur de l'ITA est les réactions systémiques sévères à type de choc anaphylactique.

Pour l'ITSC, les principaux facteurs de risque d'apparition des effets secondaires sont : l'asthme (surtout s'il est sévère ou mal contrôlé), l'allergie sévère, pendant la saison pollinique, un rythme plus accéléré d'administration des doses, pendant la phase d'initiation de l'ITA et l'injection d'une dose d'allergène importante [40].

Les réactions systémiques (urticaire, œdème de Quincke, crise d'asthme ou rhinite ...) se voient dans 1 à 4 % des cas [41]. Le choc anaphylactique a été observé dans 3,5 % des cas selon la revue Cochrane 2007 [19]. Les réactions locales à type d'œdème, de rougeur ou de nodule sous cutané, sont plus fréquentes (26 à 86 % des injections) [42].

L'ITSL est mieux tolérée que l'ITSC [43]. Les réactions systémiques sévères anaphylactiques ont été observées dans 0.2 % des cas selon une revue de la littérature faite par Calderón et al en 2012 alors que 40 à 75 % des patients ont présenté des réactions muqueuses orales [43]. Ces réactions correspondent essentiellement à un prurit buccal, irritation pharyngée et œdème bucco-labial. Les infections et les lésions buccales (ulcération, gingivite ...) favorisent la survenue des réactions locales et même systémiques [43].

Pour cette raison, l'administration du traitement

sera idéalement évitée en cas de présences de telles lésions [4].

En cas de réactions systémiques, la dose doit être réduite et même l'ITA sera arrêtée surtout en cas de répétition des effets systémiques [6, 41, 44].

Bien que la plupart des effets secondaires soient bien tolérés, l'information du patient est obligatoire.

## 9. CONCLUSION

Depuis l'avènement de l'ITA, l'histoire de la RA a reconnu un changement radical tant sur le plan thérapeutique que préventif (prévention de l'apparition d'un asthme ou de nouvelles sensibilisations). Son efficacité a été confirmée par plusieurs études amenant les sociétés savantes à la retenir dans l'arsenal thérapeutique de la RA. La voie sublinguale a facilité les modalités d'utilisation de l'ITA surtout chez l'enfant, dont l'efficacité est comparable à la voie sous-cutanée avec le moindre d'effets secondaires. En respectant les contre-indications et le protocole d'administration, l'ITA reste bien tolérée. Le coût élevé non remboursé par la CNAM, rend l'ITA insuffisamment exploitée par les praticiens dans notre pays. La durée longue du traitement est parmi les principaux facteurs de mal observance. Des progrès sont à attendre surtout en matière de caractérisation et production des allergènes (allergènes recombinants).

## REFERENCES

- [1] Didier A, Têtu L, Prévot G. Quelles avancées en immunothérapie spécifique des maladies allergiques ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 2008 ; 48 : S45-S50
- [2] Mortuaire G, Michel J, Papon J-F, Malard O, Ebbo D, Crampette L, et al. L'immunothérapie antiallergénique dans la rhinite allergique. *Ann françaises d'Oto-rhino-laryngologie Pathol Cervico-faciale.* 2017;134(4):247-253
- [3] Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(3): 621-631.
- [4] Moote W, Kim H and Ellis AK. Allergen specific immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018; 14(Suppl 2): 53
- [5] Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Mise à jour sur l'immunothérapie allergénique : Rapport de Consensus PRACTALL de l'AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology) et de l'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). *Rev Fr Allergol.* 2014;54(2):66-77
- [6] Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 ;127 :1-55.
- [7] Mailhol C, Didier A. Immunothérapie allergénique dans le traitement de l'allergie aux pollens. *Rev Mal Respir.* 2013 ; 30, 142-151.
- [8] Lombardi C, Incorvaia C, Braga M, et al. Administration regimens for sub-lingual immunotherapy to pollen allergens: what do we know? *Allergy.* 2009; 64:849-854.
- [9] Senna GE, Calderon M, Milani M. Allergy immunotherapy tablet: Grazax® for the treatment of grass pollen allergy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011; 7:21-27.
- [10] Nelson H, Lehmann L, Blaiss MS. Treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis with a once-daily SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28:1043-1051.
- [11] Didier A, Wahn U, Horak F, et al. Five-grass-pollen sublingual immunotherapy tablet for the treatment of grass-pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: 5 years of experience. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014; 10:1309-1324.
- [12] Calderon MA, Birk AO, Andersen JS, et al. Prolonged preseasonal treatment phase with Grazax sublingual immunotherapy increases clinical efficacy. *Allergy.* 2007; 62:958-961.
- [13] Charfi MR, Rekik K. La société tunisienne des maladies respiratoires et d'allergologie. Référentiel sur l'immunothérapie allergénique. 2014.
- [14] El Fassy Fihry MT, El Gueddari Y, Jniene A, Douagui H, Beji M. Étude de la décision d'immunothérapie spécifique dans 3 pays du Maghreb pour des patients atteints de rhinite et/ou asthme avec sensibilisation allergique. *Rev Fr Allergol.* 2014;54(8):570-574.
- [15] Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126:466-476.
- [16] Bousquet J, Pfaar O, Togias A, Schünemann HJ, Anstotegui I, Papadopoulos NG, et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy.* 2019;74(11):2087-2102.
- [17] Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy.* 2015; 70:897-909.
- [18] Haute Autorité de Santé. Allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI). Paris : HAS ; 2018.
- [19] Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD001936.
- [20] Devillier P, Dreyfus JF, Demoly P, Calderon MA. A meta-analysis of sub-lingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *BMC Med.* 2014; 12:71.
- [21] Radulovic S, Wilson D, Calderon M, et al. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy.* 2011; 66:740-752.
- [22] Mungan D, Misirligil Z, Gürbüz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma – a placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999 ;82 :485-490.
- [23] Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, et al. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy.* 2004; 59:45-53.
- [24] Mauro M, Russello M, Incorvaia C, et al. Comparison of efficacy, safety and immunologic effects of subcutaneous and sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a randomized study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2007; 39:119-122.

- [25] Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131:1361–1366.
- [26] Nelson HS. Immunotherapy for house-dust mite allergy. *Allergy Asthma Proc.* 2018 ;39(4):264-272
- [27] Li Y, Yu S, Tang R, Zhao Z and Sun J. Sublingual Immunotherapy Tablets Relieve Symptoms in Adults with Allergic Rhinitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Chin Med J (Engl).* 2018; 131(21): 2583–2588.
- [28] Matricardi PM a et al. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128:791-799.
- [29] Karakoc-Aydiner E, Eifan AO, Baris S, et al. Long-term effect of sublingual and subcutaneous immunotherapy in dust mite-allergic children with asthma/rhinitis: a 3-year prospective randomized controlled trial. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015; 25:334–342.
- [30] Hankin CS et al. Allergy immunotherapy: reduced healthcare costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131(4):1084-1091
- [31] Cheryl S et al. Allergy immunotherapy: Reduced health care costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131:1084-1091.
- [32] Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Matheson MC, Jenkins MA, Wharton CL, Johns DP, Abramson MJ, Hopper JL, Dharmage SC. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: A longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(4):863-869.
- [33] Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109:251–256.
- [34] Jacobsen L, Petersen BN, Wihl JA, Lowenstein H, Ipsen H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. Results from long-term (6 year) followup. *Allergy.* 1997; 52:914-20. 5.
- [35] Nieto A, Wahn U, Bufe A, Eigenmann P, Halken S, Hedlin G, Høst A, Hourihane J, Just J, Lack G, et al. Allergy and asthma prevention 2014. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(6):516-533.
- [36] Kristiansen M, Dhimi S, Netuveli G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28:18–29.
- [37] Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IFM, et al. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy.* 2006; 61:198–201.
- [38] Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, et al. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007; 17: 85–91.
- [39] Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101:206–211.
- [40] Windom HH, Lockey RF. An update on the safety of specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008; 8:571–576.
- [41] Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. *Immunotherapy Manual.* 2016.
- [42] Petalas K, Durham SR. Allergen immunotherapy for allergic rhinitis. *Rhinology.* 2013; 51:99–110.
- [43] Calderón MA, Simons FER, Malling H-J, et al. Sublingual allergen immuno-therapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy.* 2012; 67:302–311.
- [44] Frew AJ. Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2): S306–13.

# L'HOSPITALISATION D'UN PROCHE SERAIT-ELLE UN MOMENT OPPORTUN A L'ARRET DU TABAC CHEZ LES FUMEURS ?

## WOULD THE HOSPITALIZATION OF A LOVED ONE BE AN OPPORTUNITY TO STOP SMOKING AMONG SMOKERS?

N.MOUSSA<sup>1,2,\*</sup>; R.KHMAKHEM<sup>1,2</sup>; W.FEKI<sup>1,2</sup>; R.GARGOURI<sup>1,2</sup>; S.MSAED<sup>1,2</sup> ET S.KAMMOUN<sup>1,2</sup>

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

2 : Faculté de Médecine, Université de Sfax- Tunisie

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

### Résumé

**Introduction :** La motivation à l'arrêt du tabac a un rôle primordial dans la réussite ou dans l'échec du sevrage tabagique. **Objectif :** Evaluer l'impact de l'hospitalisation d'un proche sur la motivation des sujets fumeurs à l'arrêt du tabac. **Sujets et méthodes :** Etude prospective, incluant 70 sujets tabagiques rendant visite à un proche hospitalisé au service de pneumologie. Evaluation des troubles anxio-dépressifs, de la dépendance au tabac et de la motivation à l'arrêt du tabac et réévaluation de leurs profils tabagiques après 3 mois. **Résultats :** Une association positive a été notée entre les troubles anxieux et la cause d'hospitalisation du parent. La présence d'un lien de causalité entre le tabac et la pathologie dont souffre le parent hospitalisé semble augmenter la motivation au sevrage tabagique. Après 3 mois, 15% des fumeurs interrogés avaient arrêté le tabac. **Conclusion :** Il semble que le stress lié à la pathologie du proche hospitalisé soit un facteur de motivation à l'arrêt.

**Mots - clés:** Tabac ; Dépendance au tabac ; Sevrage tabagique ; Motivation ; Anxiété.

### Abstract

**Introduction:** Motivation to quit smoking has a key role in the success or failure of smoking cessation. **Objective :** To assess the impact of hospitalization of a loved one on the motivation to quit smoking. **Subjects and Methods:** prospectivestudy, including 70 smokers visiting a loved one hospitalized at the pneumology department. Evaluation of anxiety-depressive disorders, tobacco dependence and motivation to quit smoking and then their smoking behaviour after 3 months. **Results:** A positive association was noted between anxiety disorders and the relative's cause of hospitalization. It seems that the existence of a tobacco-related pulmonary diseases increase motivation for smoking cessation. After 3 months, 15% of the smokers interviewed had stopped smoking. **Conclusion:** Stress related to the tobacco-related pathology of a hospitalized relative appears to be a motivating factor for quitting smoking.

**Key - words:** Tobacco; Tobacco dependence; Smoking cessation; Motivation; Anxiety.

### ملخص

**مقدمة :** الدافع للإقلاع عن التدخين له دور مركزي في نجاح أو فشل الإقلاع عن التدخين. **الهدف :** تقييم تأثير دخول الشخص المقرب إلى المستشفى على تحفيز المدخنين على الإقلاع عن التدخين. **الموضوعات والأساليب :** دراسة مستقبلية، ضمت 70 شخصًا مدخنين زاروا أحد أفراد أسرته في المستشفى في قسم الأمراض الصدرية. تم تقييم اضطرابات القلق والاكتئاب والاعتماد على التبغ والدافع للإقلاع عن التدخين وإعادة تقييم ملفات تعريف التدخين الخاصة بهم بعد 3 أشهر. **النتائج :** تمت ملاحظة وجود علاقة إيجابية بين اضطرابات القلق وسبب دخول الوالدين إلى المستشفى. يبدو أن وجود علاقة سببية بين التبغ والأمراض التي يعاني منها الوالد المقيم في المستشفى يزيد من الدافع للإقلاع عن التدخين. بعد 3 أشهر، توقف 15% من المدخنين الذين شملهم الاستطلاع عن التدخين. **الخلاصة :** يبدو أن التوتر المرتبط بأمراض الشخص المحبوب في المستشفى هو عامل محفز للتوقف عن التدخين.

**الكلمات المفتاحية:** التبغ ; إدمان التبغ ; الإقلاع عن التدخين ; الدافع ; القلق.

## INTRODUCTION

Le tabagisme est un facteur de risque confirmé dans plusieurs maladies chroniques, comme le cancer, les affections pulmonaires et les maladies cardiovasculaires. Il représente aussi la première cause évitable de mortalité [1-3].

Dans le cadre de la prise en charge de maladies liées au tabac, l'aide au sevrage tabagique constitue une étape fondamentale. Elle est considérée comme un des moyens les plus efficaces de contribuer d'ici à 2030, à réduire d'un tiers le taux de mortalité prématurée due à des maladies non transmissibles dans le monde [4]. Cependant, le tabagisme induit une dépendance à l'origine des difficultés de sevrage. Plusieurs études ont souligné la nécessité de compléter les mesures collectives par une prise en charge individuelle, notamment pour les fumeurs les plus dépendants [5-7]. Améliorer l'efficacité de l'aide au sevrage tabagique requiert de combler les lacunes dans la connaissance de la dépendance tabagique et les facteurs influençant la motivation à l'arrêt du tabac. Pour faire progresser la recherche, des études sont nécessaires non seulement sur l'efficacité thérapeutique des méthodes d'aide au sevrage, mais aussi sur les déterminants sociaux ou psychologiques influençant la motivation au sevrage tabagique [7, 8].

Dans cette perspective, nous avons mené ce travail, chez des personnes tabagiques ayant un proche hospitalisé au service de pneumologie, afin d'évaluer l'impact de l'hospitalisation d'un proche sur leur motivation à l'arrêt du tabac.

## SUJETS ET METHODES

### Type de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle menée au service de pneumologie du CHU Hédi Chaker de Sfax-Tunisie, et ce durant la période comprise entre les mois d'Avril et Juin 2018,

### Sujets

Les sujets inclus dans l'étude ont été des sujets tabagiques actifs âgés de plus de 15 ans recrutés à l'occasion d'une visite à un proche hospitalisé au service. Un consentement libre et éclairé a été systématiquement requis.

Les sujets non tabagiques, anciens tabagiques ou ayant un tabagisme passif ont été exclus de l'étude ainsi que les sujets suivis pour un trouble psychologique sévère.

### Instruments de mesure

Les données sociodémographiques, les caractéristiques du tabagisme (type du tabac, durée du tabagisme, consommation journalière de tabac, âge de la première cigarette) et les tentatives de sevrage définies par un arrêt antérieur de plus de 7 jours ont été recueillies par le biais d'un questionnaire préétabli.

La dépendance physique au tabac, et la motivation à l'arrêt du tabac ont été mesurées respectivement par le test de Fagerström [9] et par le questionnaire de motivation à l'arrêt du tabac (Q-MAT). Le test de Fagerström permet de dépister et de quantifier le niveau de la dépendance au tabac. La dépendance est ainsi jugée nulle si le score est de 0 à 2, faible de 3 ou 4, moyenne de 5 à 6 et forte de 7 à 10.

Le test de QMAT comportant quatre items, permet de classer la motivation en insuffisante (score  $\leq 6$ ); motivation moyenne (score entre 7 et 13), et une bonne motivation (score  $> 13$ ) [10].

L'échelle HAD permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21) [11].

### Protocole (Figure 1)

A l'inclusion, tous les sujets ont rempli le test de Fagerström, le questionnaire (Q-MAT), ainsi que le questionnaire (HAD). Ils ont été recontactés par téléphone 3 mois plus tard afin d'évaluer leurs statuts tabagiques.

### Etude statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 20 (Statistical Package for the Social Sciences). Le test de khi2 ou le test de Fisher a été utilisé pour comparer les variables qualitatives et le test de Student pour comparer les variables quantitatives. Le seuil de signification statistique a été fixé à 5%. La corrélation entre deux variables quantitatives a été étudiée par le test de corrélation r de Pearson.

## RESULTATS

Soixante-dix (70) sujets de sexe masculin, ont été inclus. L'âge moyen a été de  $40 \pm 15$  ans avec des extrêmes allant de 15 à 76 ans. Aucun sujet n'avait des antécédents de pathologie respiratoire. Le lien de parenté avec le proche hospitalisé a été de 1<sup>er</sup> degré dans 60% des cas et de 2<sup>ème</sup> degré dans 30% des cas.

Les cigarettes étaient le type de tabac le plus consommé (97%) avec une consommation moyenne de 28 PA. L'âge moyen de la première cigarette a été de 17ans. Le narguilé a été un mode de consommation intéressant 2,9 % de la population étudiée. La durée moyenne du tabagisme a été de 22 ans.

Evaluation de la dépendance au tabac

La dépendance était jugée forte (35,7%), moyenne (18,6%), faible (20%) et absente (25,7%).

Motifs d'hospitalisation des proches et leurs pathologies

La symptomatologie nécessitant l'hospitalisation des proches était dominée par la dyspnée aiguë (67%), l'hémoptysie (20%) et la douleur thoracique (15%).

Les pathologies des proches les plus fréquentes étaient la décompensation de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (36,5%), le cancer broncho-pulmonaire (CBP) (27%) et la dilatation des bronches (7.9%).

Evaluation des troubles anxio-dépressifs

Des états anxieux étaient notés chez 41 % des sujets interrogés et dépressifs chez 11%.

Une corrélation positive était notée entre la présence de troubles anxieux et la cause d'hospitalisation du parent. En effet, les sujets qui avaient un parent hospitalisé pour une pathologie liée au tabac (BPCO, CBP) avaient tendance à avoir des troubles anxieux (figure 2).

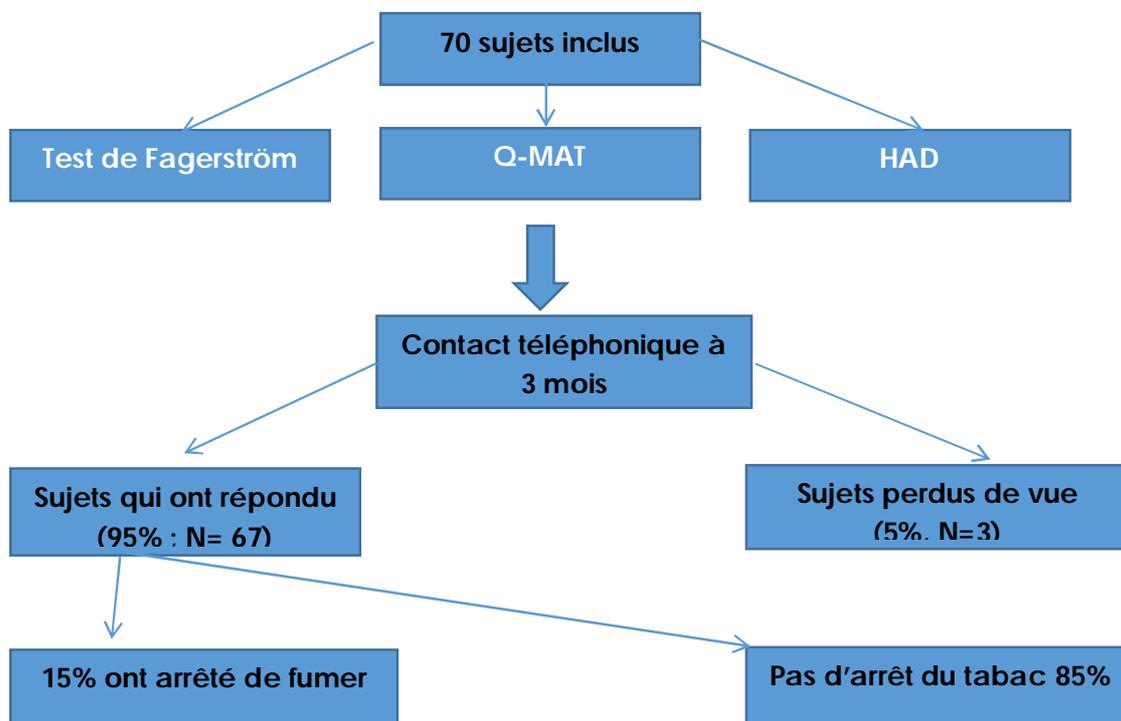
Evaluation de la motivation à l'arrêt du tabac

Des tentatives antérieures de sevrage tabagique étaient rapportées par 21% des sujets interrogés.

Une très bonne motivation à l'arrêt du tabac était retrouvée dans 32,9% des cas.

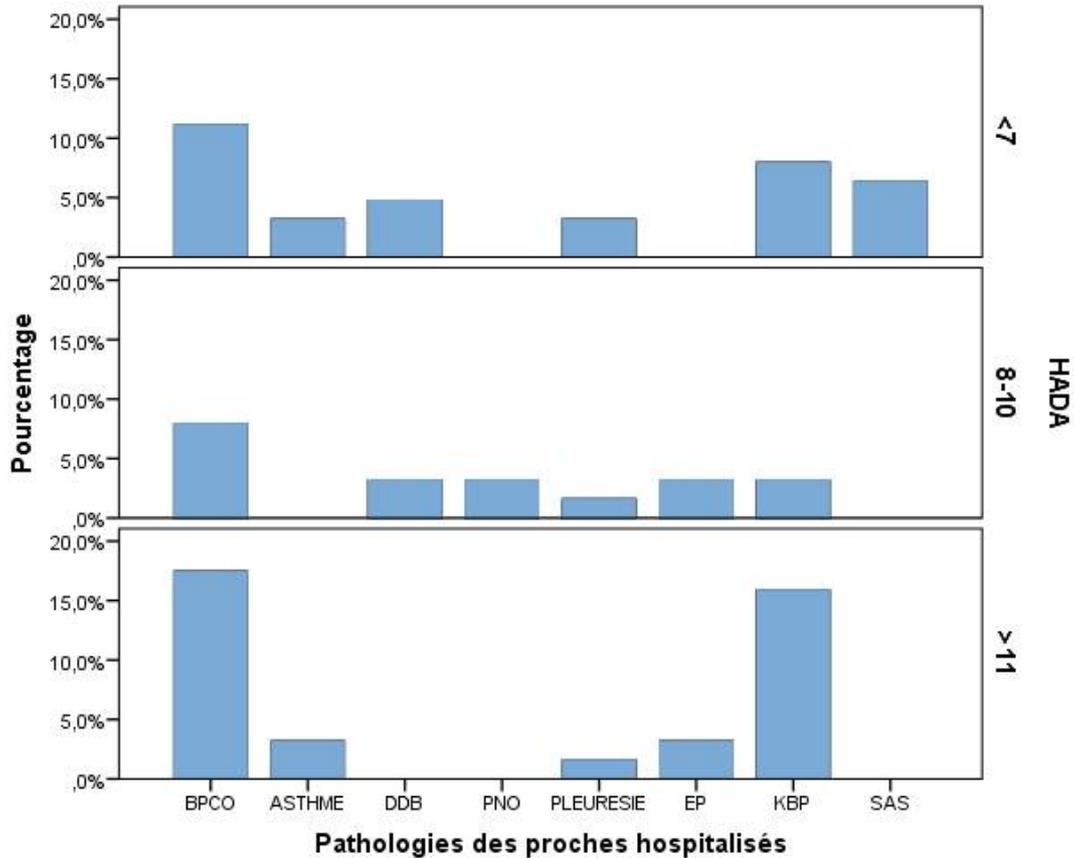
Parmi les sujets interrogés anxieux, une forte motivation à l'arrêt du tabac était notée dans 38% des cas et une motivation moyenne dans 31% des cas.

La présence d'un lien de causalité entre le tabac et la pathologie dont en souffre le parent hospitalisé semble augmenter la motivation au sevrage tabagique( $r=0,56$ ) (Figure 3).



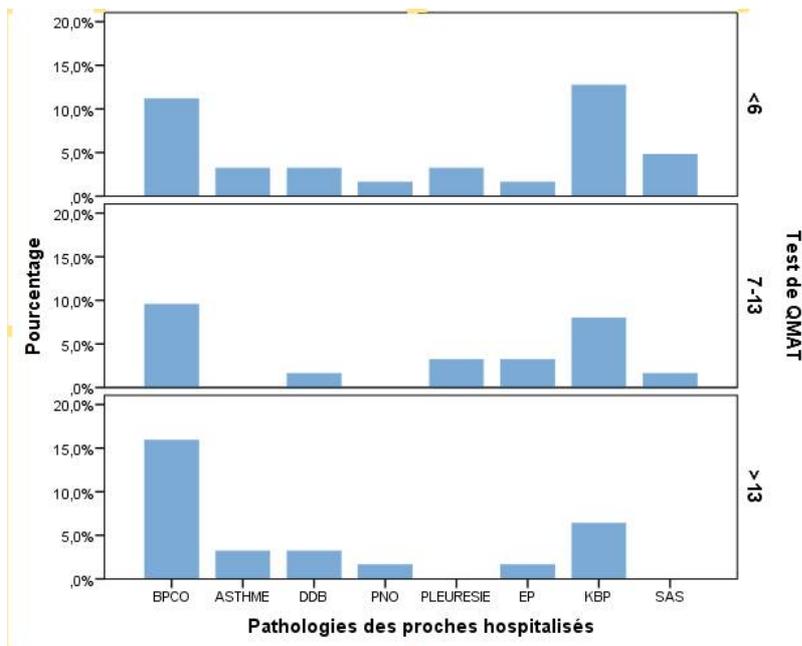
**Figure 1:** Protocole d'inclusion des sujets.

L'HOSPITALISATION D'UN PROCHE SERAIT-ELLE UN MOMENT OPPORTUN



**Figure 2 :** Répartition des pathologies des proches hospitalisés selon les troubles anxieux des sujets tabagiques.

**DDB\*** : Dilatation des bronches ; **PNO\*** : Pneumothorax ; **EP\*** : Embolie pulmonaire ; **CBP\*** : Cancer broncho-pulmonaire ; **SAS\*** : Syndrome d'apnée du sommeil.



**Figure 3:** Evaluation de la motivation à l'arrêt du tabac en fonction de la pathologie du parent hospitalisé.

**DDB\*** : dilatation des bronches ; **PNO\*** : pneumothorax ; **EP\*** : embolie pulmonaire ; **CBP\*** : cancer broncho-pulmonaire ; **SAS\*** : syndrome d'apnée du sommeil

Réévaluation du statut tabagique

Quatre-vingt-quinze pourcent (95%) des sujets interrogés ont répondu à l'appel téléphonique. Quinze pourcent (15%) d'entre eux avaient arrêté de fumer depuis plus de 2 mois.

Les caractéristiques du tabagisme des sujets sont résumées dans le tableau I.

Une Association positive a été notée entre l'arrêt du tabac à 3 mois, les troubles anxieux ( $r=0,7$ ) et la motivation à l'arrêt du tabac (test de Q-MAT) ( $r=0.29$ ) (tableau II).

**Tableau I : Caractéristiques du tabagisme chez les sujets sevrés et non sevrés :**

	Sujets sevrés	Sujets non sevrés	Corrélation
Age (en années)	37±5	42±12	-0.18
Age de la 1ere cigarette	17.8±3	17.2±3	0.07
Nombres de PA	26±12	23.8±16	-0.154
Durée de consommation (année)	17.6±5	23±12	-0.2

**Tableau II : Tableau comparatif entre les sujets sevrés et non sevrés du tabac**

	Sujets sevrés	Sujets non sevrés	R
Forte dépendance tabagique	100%	35%	0.03
Test de Q-MAT>13	60%	29%	0.29
HADD>11	20%	5.9%	0.62
HADA>8	80%	64%	0.75
Parents hospitalisés pour BPCO	60%	46.2%	
Parents hospitalisés pour CBP	20%	30.8%	

## DISCUSSION

Le fumeur est le plus souvent en conflit entre deux désirs contradictoires : continuer à fumer et arrêter le tabac. Se débarrasser des cigarettes, c'est possible, à condition de ne pas oublier que la clé de voûte de cette démarche reste l'importance de la motivation à l'arrêt.

En effet, la motivation à l'arrêt du tabac est un élément essentiel et fondamental dans la démarche du sevrage tabagique.

De même, la dépendance physique au tabac, évaluée par le score de Fagerström, est un facteur pronostic pour l'échec du sevrage [12-14]. Dans une étude Tunisienne réalisée en 2015, les facteurs déterminants de la forte dépendance tabagique étaient l'âge précoce de la première cigarette, la durée de consommation tabagique, l'alcoolisme, la sédentarité et le taux élevé du monoxyde de carbone dans l'air expiré [15].

Dans notre étude, une corrélation positive était trouvée entre l'âge de la première cigarette

( $p=0,02$ ), le nombre de PA ( $p=0,04$ ) et la dépendance au tabac. De même, l'identification des troubles anxieux ou dépressifs est importante car ils ont un impact sur le pronostic du sevrage. Des facteurs de vulnérabilité partagés, pourraient expliquer la fréquence particulière de l'association du tabagisme et de la dépression [16]. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer la comorbidité tabagisme - troubles anxieux, en particulier l'existence de troubles respiratoires induits par le tabac et/ou une intolérance à l'hypoxie [17]. Selon plusieurs auteurs, le stress émotionnel, souvent caractérisé par des symptômes d'anxiété et de dépression, est reconnu depuis longtemps comme un facteur de risque important de rechute chez les fumeurs [19]. Au cours de notre étude, la question qui a été posé était : "l'état anxieux des fumeurs pourrait-elle représenter un facteur de motivation à l'arrêt du tabac ?"

Notre étude a visé la recherche d'une éventuelle relation entre l'hospitalisation d'un proche pour une pathologie liée au tabac et la motivation au

sevrage tabagique. Malgré le faible échantillon, le caractère subjectif de l'évaluation de l'arrêt du tabac, on a constaté la présence d'un lien entre la pathologie dont souffre le parent hospitalisé et la motivation au sevrage tabagique.

En effet, les sujets qui avaient un proche hospitalisé pour une pathologie liée au tabac (BPCO, CBP) avaient tendance à avoir un trouble anxieux. De même, une corrélation positive était retrouvée entre l'anxiété et la motivation à l'arrêt du tabac.

Donc, l'hospitalisation de ce parent était un moment opportun pour sensibiliser ces sujets aux méfaits du tabac et les inciter à cesser de fumer. C'est le rôle du médecin de changer ce point négatif (l'anxiété) et de les orienter vers un point positif (l'arrêt du tabac), en les encourageant au sevrage pour prévenir les effets néfastes du tabac.

Il serait ainsi très important de faire passer ce message dans les missions d'aide au sevrage dans ces populations. Quinze pourcent des sujets interrogés avaient arrêté de fumer. Il semble que le fait de répondre au questionnaire soit un facteur de motivation à l'arrêt du tabac.

En effet, l'entretien motivationnel est une approche qui permet de guider le fumeur vers un changement de façon efficace. Cette approche collaborative, centrée sur la personne, a pour but d'explorer, de susciter et de renforcer la motivation au changement des tabagiques.

D'ailleurs, pour une meilleure efficacité, la sensibilisation à l'arrêt du tabac devrait commencer par le conseil minimal et devrait se poursuivre dans le cadre d'un programme intensif d'aide au sevrage tabagique [21]. Les médecins peuvent influencer positivement sur la capacité de ces sujets pour qu'ils arrêtent de fumer.

Galera et al [22] suggèrent qu'une approche éducative de l'aide au sevrage tabagique est susceptible d'aider une majorité de patient fumeurs à arrêter de fumer, sans perte de moral, et encourage la création d'un véritable programme d'éducation thérapeutique dédié à l'aide au sevrage tabagique. Certains auteurs ont démontré que les séances individuelles de thérapie cognitivo-comportementale (TCC) augmentent les chances de réussir l'arrêt du tabac d'environ 50%[23]. C'est l'une des seules approches non-médicamenteuses dont l'efficacité est scientifiquement démontrée [23]. De même, en intervenant à un niveau comportemental, cognitif émotionnel, les TCC ont pour but de diminuer les rechutes et de favoriser le maintien de l'abstinence tabagique par un nouvel apprentissage du comportement.

Cependant, peu d'entre eux intègrent les séances de renoncement au tabagisme dans leur pratique courante. La prescription des traitements nicotiques de substitution pourrait alors aider à atteindre notre objectif de sevrage sous différentes présentations [24, 25].

La forte dépendance nicotinique de nos sujets combinée au faible taux d'utilisation des substituts nicotiques et l'absence de programme d'aide au sevrage tabagique et pourraient expliquer le faible taux de succès du sevrage tabagique.

En effet, parmi les limites de notre étude : la faible taille de l'échantillon, l'absence d'utilisation de moyens médicamenteux de sevrage tabagique et le caractère subjectif de l'évaluation de l'arrêt du tabac par un simple appel téléphonique sans recourir à des dosages de CO ou d'autres tests pour s'assurer du sevrage.

## CONCLUSION

Il semble que l'hospitalisation d'un proche augmente la motivation à l'arrêt du tabac et serait un moment opportun pour sensibiliser les fumeurs à l'arrêt du tabac.

## RÉFÉRENCES

- [1] Prabhat Jha. Avoidable global cancer deaths and total deaths from smoking. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9(9):655-664.
- [2] Eriksen M, Mackay J, Schluger N, Islami F, Drope J. The tobacco atlas. 5th Edition. Atlanta: American Thoracic Society. 2015; [Revised, expanded, and updated].
- [3] Ribassin-Majed L, Hill C. Trends in tobacco-attributable mortality in France. *Eur J Public Health*. 2015;25(5):824-828.
- [4] Organisation mondiale de la Santé. Le tabagisme régresse, mais trop lentement. Journée mondiale sans tabac : le tabac et les maladies cardiaques, 2018. [www.who.int/fr/news-room/detail/31-05-2018-world-no-tobacco-day-tobacco-and-heart-disease](http://www.who.int/fr/news-room/detail/31-05-2018-world-no-tobacco-day-tobacco-and-heart-disease). Consulté le 10/07/2020
- [5] Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction*. 2004;99(1):29-38.
- [6] Hanssens L, Lustygier V, Anseau M, Thiebaux I, Thimpont J. The motivational week: A new approach in smoking cessation. *Rev Mal Respir*. 2017;34(3):188-193.
- [7] Lagrue G, Le Faou AL, Scemama O. Smoking, the numbers need analysis. *Presse Med*. 2005;34(15):1055-1058.
- [8] Perriot J. Provision of smoking cessation therapy. *Rev Mal Respir*. 2006;23(1 Suppl):3S85-3S105.
- [9] Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addic*. 1991;86(9):1119-1127.
- [10] Aubin HJ, Lagrue G, Légeron P, Azoulaï G, Pélissolo S, Humbert R, et al. Questionnaire de motivation à l'arrêt du tabac (Q-MAT). *Alcool Addictol*. 2004;26:311-316.
- [11] Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361-370.

- [12] Li L, Borland R, Yong HH, Fong GT, Bansal-Travers M, Quah AC, et al. Predictors of smoking cessation among adult smokers in Malaysia and Thailand: findings from the International Tobacco Control Southeast Asia Survey. *Nicotine Tob Res.* 2010;12 Suppl:S34-44.
- [13] Sienkiewicz-Jarosz H, Zatorski P, Baranowska A, Ryglewicz D, Bienkowski P. Predictors of smoking abstinence after first-ever ischemic stroke: a 3-month follow-up. *Stroke.* 2009;40(7):2592-3.
- [14] Zhou X, Nonnemaker J, Sherrill B, Gilsean AW, Coste F, West R. Attempts to quit smoking and relapse: factors associated with success or failure from the ATTEMPT cohort study. *Addict Behav.* 2009;34(4):365-73.
- [15] Sriha Belguith A, Bouanen I, Elmhamdi S, Ben Salah A, Harizi C, Ben Salem K et al. La dépendance nicotinique et l'intoxication au monoxyde de carbone chez les fumeurs adultes. *La Tunisie Médicale.* 2015;Vol 93 ( n°04 ):231-6.
- [16] Gilbert DG, Crauthers DM, Mooney DK, McClernon FJ, Jensen RA. Effects of monetary contingencies on smoking relapse: Influences of trait depression, personality, and habitual nicotine intake. *Exp Clin Psychopharmacology* 1999;7:174-181
- [17] Moylan S, Jacka FN, Pasco JA, Berk M. How cigarette smoking may increase the risk of anxiety symptoms and anxiety disorders: a critical review of biological pathways. *Brain Behav.* 2013;3(3):302-26.
- [18] Miller M, Hemenway D, Rimm E. Cigarette and suicide: a prospective study of 50,000 men. *Am J Public Health.* 2000;90(5):768—773
- [19] Cohen S, Lichtenstein E. Perceived stress, quitting smoking, and smoking relapse. *Health Psychol.* 1990;9(4):466-478.
- [20] Haute Autorité de Santé. Stratégies thérapeutiques d'aide au sevrage tabagique. Efficacité et efficacité et prise en charge financière. Janvier 2007.
- [21] Smith PM, Burgess E. Smoking cessation initiated during hospital stay for patients with coronary artery disease: a randomized controlled trial. *CMAJ.* 2009;180(13):1297-1303.
- [22] Galera O, Bajona D, Maoza Z, Lussagneta C, Tadiotto A, Babina T. Efficacité de l'éducation thérapeutique contre la « nicotinophobie » de patients fumeurs hospitalisés en soins de suite et réadaptation cardiovasculaire et pulmonaire. *Rev Pneumol Clin.* 2017;5.
- [23] Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD001292.
- [24] Meine TJ, Patel MR, Washam JB, Pappas PA, Jollis JG. Safety and effectiveness of transdermal nicotine patch in smokers admitted with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;95(8):976-978.
- [25] Guevel-Jointret AL, Borel ML, Munier S, Cornily JC, Pennec PY, Gilard M, et al. Tolerance and efficacy of early nicotine substitution after acute coronary syndromes. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2007;100(6-7):514-518.

# L'APPORT D'UN JEU SERIEUX DANS L'APPRENTISSAGE DES REGLES DE COMPATIBILITE TRANSFUSIONNELLE

## THE CONTRIBUTION OF A SERIOUS GAME IN LEARNING THE RULES OF BLOOD TRANSFUSION COMPATIBILITY

L. CHTOUROU<sup>1,2</sup>; I. BEN AMOR<sup>1,3</sup>; T. REKIK<sup>1,3</sup>; N. GOMRI<sup>3</sup>; I. GARGOURI<sup>3</sup>;  
J. GARGOURI<sup>1,3,\*</sup> ET N. HENTATI<sup>3</sup>

1 : Service d'Hépatogastroentérologie- CHU Hédi Chaker Sfax.

2 : Centre régional de Transfusion sanguine de Sfax-Tunisie.

3 : Faculté de Médecine de Sfax – Université de Sfax.

\*E-mail de l'auteur correspondant : chtourou\_lassaad@medecinesfax.org

### Résumé

**Introduction :** Devant l'évolution des besoins en formation et les limites du cours traditionnel, nous avons développé un jeu de cartes original ABO Rhésus D (RhD). But : déterminer l'apport de ce jeu sérieux dans l'apprentissage des règles de la compatibilité transfusionnelle sanguine (RTS) ABO et RhD chez un groupe d'étudiants en médecine. **Méthodes :** C'est une étude menée entre février et mai 2017 et incluant un groupe d'étudiants en médecine. Ces étudiants ont assisté, au début, au cours magistral sur les RTS. Après un mois, ils ont participé à des séances de jeu de cartes. L'évaluation des apprentissages et de satisfaction étaient réalisées par des questionnaires anonymes. **Résultats :** Il s'agissait de 45 étudiants. La moyenne des bonnes réponses était de  $8,04 \pm 3,7$ , avant le début du jeu et de 15 (7-16) après le jeu avec une différence significative ( $p=0,0001$ ). Tous les étudiants étaient d'accord sur la simplicité et la fluidité du jeu ainsi que son caractère plaisant. **Conclusion :** Nos résultats prouvent que ce nouveau jeu, peu coûteux, permet d'entraîner une plus grande motivation des apprenants et améliore la structuration des savoirs sur les RTS.

**Mots-clés :** Jeu sérieux ; Transfusion sanguine ; ABO.

### Abstract

**Introduction :** Owing to the evolution of training needs and due to the limits of the traditional courses, we have developed an original ABO Rhesus D (Rh D) card game. Aim: To determine the contribution of this serious/challenging game in learning the rules of blood transfusion compatibility (RTS) ABO and RhD within a group of medical students **Methods :** This study has been conducted in the period from February to May 2017 and included a group of 1st year DCEM students. At the beginning, these students attended the lectures on RTS. One month later, they participated in card game sessions. The learning and satisfaction assessments were carried out via anonymous questionnaires. **Results :** Forty five students participated in this study. The mean of the correct answers before the game was  $8.04 \pm 3.7$ , and 15 (7-16) after the game, with a significant difference ( $p = 0.0001$ ). There was a shared agreement among all the students on the simplicity and the fluidity of the game as well as its likability and pleasantness. It has been rated 9.09 / 10 as an educational tool. **Conclusion:** Our results proved that this new, innovative and low-cost game allows to enhance the learners' motivation and improve the structuring of knowledge on RTS.

**Key - words:** Serious game; Blood transfusion; ABO.

### ملخص

مقدمة: في مواجهة الاحتياجات التدريبية المتغيرة والقيود المفروضة على الدورة التدريبية التقليدية، قمنا بتطوير لعبة بطاقات ABO Rhesus D (RhD) الأصلية. الهدف : تحديد مدى مساهمة هذه اللعبة الجادة في تعلم قواعد توافق نقل الدم (RTS) ABO و RD لدى مجموعة من طلاب الطب. الطرق: هذه دراسة أجريت بين أشهر فيفري و ماي 2017 وضمت مجموعة من طلاب الطب. حضر هؤلاء الطلاب في البداية محاضرة حول RTS. بعد شهر، شاركوا في جلسات لعب الورق. تم إجراء تقييم التعلم والرضا عن طريق استبيانات مجهولة. النتائج : ضمت الدراسة 45 طالبًا. كان متوسط الإجابات الصحيحة  $8.04 \pm 3.7$  قبل بدء اللعبة و 15 (7-16) بعد المباراة بفارق كبير ( $p = 0.0001$ ). اتفق جميع الطلاب على بساطة اللعبة وانسبائها بالإضافة إلى المتعة. الخلاصة: تثبت نتائجنا أن هذه اللعبة الجديدة غير المكلفة يمكن أن تؤدي إلى تحفيز أكبر للمتعلمين وتحسن هيكل المعرفة في RTS.

الكلمات المفاتيح : لعبة جادة ; نقل الدم; ABO .

## INTRODUCTION

Devant l'évolution des besoins en formation et les limites du cours traditionnel, les jeux sérieux ou « serious games » émergent comme une alternative associant efficacité pédagogique et engagement des apprenants [1]. Les jeux sérieux représentent un des moyens d'apprentissage par simulation. Il est défini par une situation fictive dans laquelle des joueurs, mis en position de conflit les uns par rapport aux autres, sont régis par des règles qui structurent leurs actions en vue d'atteindre des objectifs d'apprentissage et un but déterminé par le jeu » [2]. Cette notion de conflit, de compétition, de gagner, présente dans les jeux n'est pas toujours présente dans les autres modalités de simulation. Les jeux de carte sont souvent des jeux multi joueurs. Habituellement, ces jeux sont utilisés comme moyen de distraction ou de loisir. Lorsqu'ils sont utilisés à des fins utilitaires, ces jeux sont qualifiés de jeux sérieux. Dans ce cadre, nous avons développé un jeu sérieux qui consiste à un jeu de cartes original ayant pour objectif de faciliter l'apprentissage de la compatibilité transfusionnelle sanguine (RTS) ABO et Rhésus D (RhD) pour la transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) et de plasma frais congelé (PFC) [3]. Ce jeu de cartes, peu coûteux et facilement diffusable est conçu pour tout étudiant concerné par l'apprentissage des RTS (écoliers, lycéens, étudiants en Médecine, étudiants en sciences infirmières, techniciens supérieurs de santé...).

Dans ce travail, nous nous sommes proposés de déterminer l'apport de ce jeu dans l'apprentissage des RTS ABO et RhD chez les étudiants de la première année du deuxième cycle des études médicales (DCEM1).

## MATERIEL ET METHODES

### 1. Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive et analytique, réalisée à la faculté de Médecine entre Février et Mai 2017 et incluant un groupe d'étudiants choisi au hasard parmi les étudiants de la DCEM1. Dans un premier temps, ces étudiants ont assisté à un cours magistral sur les groupes sanguins et les règles de la transfusion sanguine selon le programme d'enseignement à la faculté de médecine. Ensuite, ils ont participé à des séances de jeux sérieux avec le jeu de cartes ABO RhD sur les RTS pour la transfusion de CGR et de PFC.

### 2. Description du jeu

Il s'agit d'un jeu de 32 cartes, comportant 8 types de cartes en 4 exemplaires chacun. Ces cartes représentent les différents phénotypes ABO RhD suivants : A+, A-, B+, B-, O+, O-, AB+ et AB-. Le but de ce jeu est de permettre l'apprentissage des règles de la compatibilité transfusionnelle ABO RhD aussi bien pour la transfusion de CGR que pour le PFC [3]. La séance s'est déroulée dans une grande salle qui a réuni les apprenants avec l'enseignant. Les étudiants ont été répartis en des sous-groupes de 4 chacun. L'enseignant a commencé par expliquer le principe et les règles du jeu aux différents joueurs-apprenants. Il est à noter que les étudiants pouvaient interagir entre eux durant le jeu et l'enseignant pouvait intervenir pour expliquer certaines notions non comprises ou peu claires (par des explications orales ou écrites sur un tableau). A la fin de la séance, l'enseignant s'est réuni avec les étudiants (en groupe de 12 étudiants) pour le débriefing, pour discuter du jeu, de l'expérience vécue par les apprenants et de l'apprentissage apporté par ce jeu.

### 3. Evaluation des apprentissages

L'évaluation des apprentissages s'est déroulée en deux phases : le pré-test : avant le jeu et après le cours magistral ; le post-test : après le jeu. L'évaluation a été réalisée de façon anonyme : un numéro unique a été attribué, de façon aléatoire, pour chaque étudiant. Nous avons préparé une évaluation comportant 16 Questions à choix multiple (QCM) portant sur les RTS ABO et RhD pour les CGR et les PFC. Les questions ont été distribuées à chaque étudiant, avant (pré-test) et après le jeu (post-test). Chacun test a duré 16 min. Chaque QCM a été notée sur un point : si la réponse était juste, on a attribué 1 point, si non zéro. Ainsi, chaque étudiant a eu 2 notes : l'une pour le pré-test (sur 16 points) et l'autre pour le post-test (sur 16 points). Dans un second temps, un questionnaire de satisfaction a été distribué aux étudiants. Le questionnaire comportait les items suivants : S'ils avaient déjà joué un jeu sérieux auparavant ; S'ils avaient trouvé le jeu simple et fluide ; S'ils avaient trouvé le jeu plaisant à jouer ; une évaluation de la difficulté du jeu : sur une échelle de 1 à 10 (1 : Facile ; 10 : Difficile) ; une évaluation de ce jeu en tant qu'un outil pédagogique : sur une échelle de 1 à 10 (1 : Pas intéressant ; 10 : Très intéressant) et s'ils seraient intéressés par des enseignements à la faculté

appuyés sur des jeux sérieux comme ce jeu des cartes.

#### 4. Analyse des données

Les données, extraites des questionnaires, ont été saisies et analysées au moyen du logiciel SPSS version 20.0. Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquences (pourcentages). Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne  $\pm$  écart type après avoir vérifié la normalité de la distribution. Dans le cas contraire (distribution non Gaussienne), les valeurs ont été rapportées en médiane avec l'intervalle interquartile (25 et 75%) ou les valeurs extrêmes (minimum et maximum). L'analyse statistique a été réalisée pour les variables quantitatives par le test non paramétrique (Test de Wilcoxon) pour 2 échantillons liés. Le seuil de signification a été fixé à 0,05.

### RESULTATS

Au total, quarante-cinq étudiants en DCEM1 ont participé au jeu et ont répondu aux questionnaires. Vingt-neuf ont été de sexe féminin et 16 de sexe masculin (sex-ratio (H/F) = 0,55).

#### 1 - Résultats des pré- et post-test :

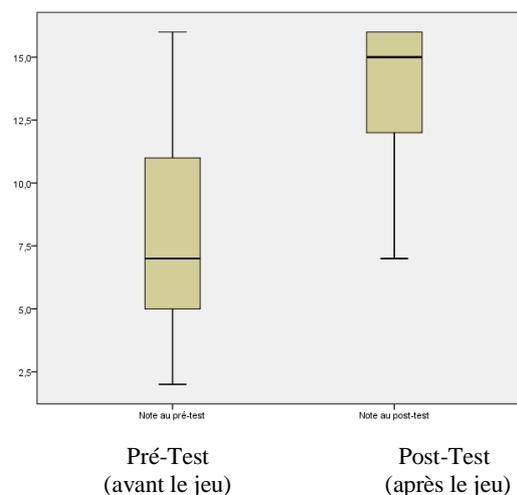
Avant de débiter le jeu de cartes (pré-test), la moyenne des bonnes réponses a été de 8,04 (sur un total de 16 points pour 16 questions posées) avec des extrêmes de 2 et 16 (Ecart type 3,784). Dix-sept étudiants (37,77%) ont eu une note supérieure à la moyenne et un seul a eu une note de 16/16.

Après le jeu des cartes (post-test), la médiane des bonnes réponses a été de 15 avec des extrêmes de 7 et 16. La moyenne des bonnes réponses a été de 13,73 avec un Ecart type 2,734. Quarante-deux étudiants (93,33%) ont eu une note supérieure à la moyenne (8/16) et 15 (33,33%) ont eu une note de 16/16.

#### 2- Comparaison des réponses des pré-tests et post-tests :

Le taux des réponses correctes s'est amélioré au post-test comparé au pré-test pour 43 étudiants. Deux étudiants avaient la même note avant et après le jeu (le premier 8 points et le second 16 points). La comparaison des taux des bonnes réponses avant et après le déroulement du jeu des cartes, par le test de Wilcoxon, a montré une différence statistiquement significative ( $p=0,0001$ ) (Figure n°1).

Note / 16



**Figure n°1 : Comparaison des notes du pré et post-test.**

#### 3- Résultats du questionnaire de satisfaction :

Tous les étudiants ont déclaré qu'ils n'ont jamais participé à un jeu sérieux comme moyen d'apprentissage. De plus, ils ont été tous d'accord sur la simplicité la et la fluidité du jeu ainsi que sur son caractère plaisant. L'évaluation par les étudiants de la difficulté du jeu, sur une échelle de 1 à 10 points (1 : Facile ; 10 : Difficile) a montré un score moyen 3,18 avec un Ecart type de 1,173. Pour l'évaluation du jeu des cartes en tant qu'outil pédagogique, les étudiants ont noté un score moyen de 9,09/10 avec un Ecart type de 0,949. Finalement, tous les étudiants ont été d'accord sur l'intérêt de l'application de ce jeu de cartes comme moyen d'apprentissage des RTS à la faculté.

### DISCUSSION

Nos résultats prouvent que notre jeu de cartes ABO, peu coûteux, permet d'entraîner une plus grande motivation des apprenants et améliore la structuration des savoirs sur les RTS ABO et RhD pour la transfusion de CGR et de PFC. Notre jeu original s'intègre dans les jeux sérieux ou « serious games » qui représentent un des moyens d'apprentissage par simulation. Selon la théorie du cône d'apprentissage d'Edgar DALE [4] : « La simulation et le jeu permettent à l'apprenant de retenir 90% du contenu, contre seulement 10% en lecture ». Le jeu, permet l'amélioration de notre aptitude à prendre des décisions selon Steve KEIL [5]. Cependant, les frontières entre le jeu sérieux et le simulateur est difficile à définir puisque

les nuances sont subtiles [6]. Les objectifs de ces jeux peuvent être le transfert et la structuration de connaissances, l'acquisition de compétences ou des modifications du comportement chez les joueurs/apprenants [7]. Cependant, si l'intérêt des enseignants sur le sujet est notable [8], plusieurs obstacles persistent quant à l'introduction effective des jeux sérieux dans les programmes de formation. Les obstacles classiques sont surtout d'ordre logistiques et techniques (locaux, temps de préparation, équipements ...). L'autre obstacle avancé par plusieurs enseignants, est la difficulté de trouver des jeux adaptés avec le programme d'enseignement et validés scientifiquement [9].

L'objectif de notre jeu est de faciliter l'apprentissage des RTS ABO et Rh D. Nos résultats prouvent que ce jeu, peu coûteux et facilement généralisable, permet d'améliorer la motivation des apprenants et la structuration des savoirs et de rendre l'apprentissage des règles transfusionnelles plus facilement assimilable dans une ambiance plutôt ludique. Ces résultats prouvent la pertinence du jeu par rapport aux méthodes pédagogiques classiques seules et explique son acceptabilité comme moyen d'apprentissage par les étudiants. Dans notre étude, les résultats du pré-test ont révélé un taux moyen de bonnes réponses de 8,04 /16 ( $\pm 3,78$ ). Les connaissances transmises lors du cours magistral permettent de transférer les savoirs acquis et de rendre le jeu plus performant. Le jeu sérieux vient alors compléter l'acquisition des connaissances avec une approche ludique et immersive. Certains auteurs rapportent que les jeux qui donnent l'occasion de transférer un savoir anciennement acquis à de nouveaux problèmes, devraient entraîner de meilleures performances [9]. Même dans les études où le jeu sérieux ne se révèle pas plus efficace qu'un apprentissage traditionnel pour l'acquisition de connaissances, comme dans l'étude de Wrzesien et al [10], les apprenants peuvent y trouver une motivation et un engagement accrus. En effet, le jeu est associé à une motivation intrinsèque susceptible d'améliorer l'estime de soi [9, 11].

L'utilisation d'un jeu sérieux dans un contexte pédagogique adapté peut ainsi, comme chez nos étudiants, entraîner des résultats positifs. Dans notre étude, le jeu vient compléter le cours magistral. Cette stratégie pédagogique était appuyée par certains auteurs qui la considèrent plus efficace qu'un jeu utilisé de façon exploratoire, pour la découverte [9]. Ceci est démontré par le taux moyen des bonnes réponses au post-test. Ces résultats soulignent l'efficacité du jeu et son

apport bénéfique en tant que moyen d'apprentissage.

Dans notre étude, les apprenants participaient pour la première fois à un apprentissage par les jeux sérieux. Cette méthode d'apprentissage active devrait être encouragée au dépend des autres méthodes passives. La dernière, centrée sur l'enseignant, qui communique un savoir à l'apprenant. La première, basée sur une approche comportementale de l'apprenant [12]. Ainsi, au cours de ce jeu de cartes, les apprenants ont été mis dans un processus d'apprentissage actif et ont été placés en situation de résolution de problème. La diversification des lois de la transfusion sanguine dans notre jeu, entre les règles transfusionnelles du plasma et des culots globulaires, suscite un niveau de réflexion et une attention supérieure des apprenants ce qui les engage davantage dans le processus d'apprentissage.

En tant qu'outil pédagogique, ce jeu a été bien apprécié par les étudiants qui l'ont trouvé simple, fluide et plaisant à jouer. En fait, les jeux multi-joueurs, comme c'est le cas de notre jeu ABO, exploitent la motivation des apprenants grâce au principe du « learning by doing » [13] et développent chez ces jeunes la volonté "d'en savoir plus" et de terminer gagnant. D'ailleurs, certains enseignants utilisent la gamification qui suscite chez l'apprenant la notion de plaisir et d'intérêt [14]. Enfin, notre jeu est facilement accessible aux apprenants vu son faible coût et peut être utilisé dans les locaux universitaires, hospitaliers ou même à domicile.

## CONCLUSION

Notre étude nous a permis de démontrer l'efficacité du jeu de cartes dans l'apprentissage des règles transfusionnelles ABO et RhD, sa faisabilité et son acceptation en tant qu'outil pédagogique. Il permet d'intégrer et d'assimiler plus aisément les connaissances enseignées. Bien que les premiers retours des utilisateurs soient positifs, il convient de généraliser l'utilisation de ce jeu avec un nombre d'étudiants plus importants, pour l'améliorer afin qu'il puisse répondre aux attentes des apprenants et des enseignants. Aussi, il reste à vérifier, dans un second temps, l'apport de ce jeu sur le changement de comportement des apprenants. Cette option sera évidemment plus difficile à évaluer, mais bénéfique et économique à long terme.

## REFERENCES

- [1] Abt, C. *Serious Games*, University Press of America. 1970. 176p.
- [2] Communication du Colloque Ludovia 8/12/2008 [Consulté en ligne le 06/07/2020]. <http://www.ludovia.com/2008/12/concevoir-des-jeux-educatifs-en-ligne-un-atout-pedagogique-pour-les-enseignants/>
- [3] Chtourou L, Guemri N, Rekik T, Hentati N, Gargouri I. De la conception à l'usage d'un jeu sérieux : phénomènes de transposition didactique dans l'enseignement universitaire en médecine. Le cas de jeu des cartes. Actes du colloque international IPAPE 2017. p.116-119.
- [4] Dale E. Pédagogue américain qui a élaboré le cône d'apprentissage. 1900-1985.
- [5] Keil S. Professeur de marketing à l'Université de Sofia. Les deux citations sont extraites de l'ouvrage de Yasmine Kasbi *Les serious Games Une Révolution EDIPRO*, liège. 2012. p.15.
- [6] Alvarez J. et Michaud L. Etude sur les serious games, Idate, monpellier, 2008. [Consulté en ligne le 05/07/2020]. [http://www.ludoscience.com/files/ressources/EtudeIDATE08\\_VF.pdf](http://www.ludoscience.com/files/ressources/EtudeIDATE08_VF.pdf).
- [7] Stewart J, Bleumers L, Looy JV, Mariln I, All A, Shumans Empowerment and Social Inclusion D et al. "The Potential of Digital Games for of Groups at Risk of Social and Economic Exclusion: Evidence and Opportunity for Policy", Institute for Prospective and Technological Studies, Joint Research Centre. 2013. 168p.
- [8] Wastiau P, Kearney C, Van den Bergue W. European Schoolnet, « Quels usages pour les jeux électroniques en classe ? ». 2009. [Consulté en ligne le 01/07/2020]. [http://games.eun.org/upload/gis-full\\_report\\_fr.pdf](http://games.eun.org/upload/gis-full_report_fr.pdf).
- [9] Marchand V. Quel apport pédagogique des jeux sérieux ? Le réseau de création et d'accompagnement pédagogique. 2016. [Consulté en ligne le 22/06/2020]. <https://www.reseau-canope.fr/agence-des-usages/quel-apport-pedagogique-des-jeux-serieux.html>.
- [10] Wrzesien M, Alcañiz Raya M. Learning in serious virtual worlds: Evaluation of learning effectiveness and appeal to students in the E-Junior project. *Computers & Education*. 2010;55: 178-187.
- [11] Ryan R.M, Deci E.L. Intrinsic and extrinsic motivations: Classic definitions and new directions. *Contemporary educational psychology*. 2000;25(1), p.54-67.
- [12] Meresse Ph, Le Corroller C. L'utilisation des Serious Games et des simulateurs en formation. Quels impacts sur le commandement en situation opérationnelle ? 2013.
- [13] CHEAr. 45<sup>ème</sup> session nationale. Avenir de la simulation pour l'entraînement des forces : quels bénéfices pour le fonctionnement et quelles limites ? 2009. 67p.
- [14] Kasbi Y. *Ouvrage : Les serious games une révolution*, Edipro, Liège. 2012. 302p.

# CARACTERISATION PHYSICO- CHIMIQUE D'ECHANTILLONS D'ALGUES MARINES TUNISIENNES

## PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERIZATION OF SAMPLE MARINE TUNISIAN ALGAE

R. BEN ABDALLAH<sup>1,\*</sup> ; I. JRIBI<sup>2</sup> ; B. KOLSI<sup>3,4</sup> ET K. BELGHITH<sup>1</sup>

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

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

3 : *Service d'Endocrinologie, CHU Hedi Chaker, Sfax, Tunisie*

4 : *Faculté de Médecine, Université de Sfax- Tunisie*

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

### Résumé

Objectif : Notre travail a été réalisé dans le cadre de l'investigation des biomolécules actives produites par quatre algues marines collectées des côtes tunisiennes.

Matériels et méthodes : Une caractérisation physico-chimique a été réalisée sur les échantillons algaux collectés, puis une extraction et une étude quantitative par des dosages colorimétriques pour la détermination des composés phénoliques

Résultats : L'étude quantitative des échantillons algaux a montré leurs richesses en fer, calcium et Magnésium, en composés phénoliques, en flavonoïdes avec des faibles teneurs en tannins condensées.

Conclusion : Ces études ont démontré que ces différentes algues sont d'excellentes sources de minéraux et de composés phénoliques qui ont la capacité de contrer le développement certaines maladies.

**Mots - clés :** Algues marines ; Potentiel pharmaceutique ; Valorisation nutritionnelle.

### Abstract

Objective: Our work was carried out as part of the investigation of active biomolecules produced by four species of algae collected from Tunisian coasts.

Materials and methods: A physicochemical characterization was carried out on the collected algal samples, then an extraction and a quantitative study by colorimetric assays for the determination of the phenolic compounds

Results: The quantitative study of algal samples in mineral elements showed their high content on wealth in iron, calcium and magnesium, phenolic compounds, flavonoids with low levels of condensed tannins.

Conclusion: These studies have shown that these different algae are excellent sources of minerals and phenolic compounds that have the ability to counter the development of certain diseases.

**Key - words:** Marine algae; Pharmaceutical potential; Nutritional value.

### ملخص

الهدف: تم تنفيذ عملنا كجزء من التحقيق في الجزيئات الحيوية النشطة التي تنتجها بعض أنواع الطحالب التي تم جمعها من السواحل التونسية.

المواد والطرق: تم توصيف الفيزيوكيميائية على عينات الطحالب التي تم جمعها، ثم استخلاص ودراسة كمية بواسطة المقاييس اللونية لتحديد المركبات الفينولية.

النتائج: أظهرت الدراسة الكمية لعينات الطحالب في العناصر المعدنية ثروتها في الحديد والكالسيوم والمغنيسيوم. وأظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن المستخلصات الطحالب الأربعة لديها نسبة عالية من المركبات الفينولية، الفلافونويدات مع مستويات منخفضة من العفص المكثف.

الاستنتاج: أظهرت هذه الدراسات أن هذه الطحالب المختلفة هي مصادر ممتازة من المعادن والمركبات الفينولية التي لديها القدرة على مواجهة تطور بعض الأمراض.

**الكلمات المفتاحية :** الطحالب البحرية ; إمكانات الصيدلانية ; القيمة الغذائية.

## INTRODUCTION

Les algues présentent un intérêt nutritionnel connu et exploité depuis de nombreuses années, notamment par les populations du Sud-Est asiatique. La quantité d'algues produite annuellement par culture ou récoltée dans le monde est de l'ordre de 9 millions de tonnes d'algues fraîches. Les producteurs principaux sont la Chine, la Corée et le Japon, qui à eux seuls totalisent les quatre cinquièmes de la production, principalement par la culture (90% de cette production). La production majoritaire est destinée à l'alimentation humaine (75%). Le reste est exploité dans les secteurs de la nutrition animale et la santé. Récemment, et vue la richesse du milieu marin en substances naturelles, la recherche s'est orientée vers l'identification de nouvelles molécules d'origine marine qui suscitent un intérêt croissant en vue de leur application en cosmétique, en pharmacologie et en médecine.

Les algues sont caractérisées également par leur richesse en polysaccharides, en protéines et en éléments minéraux.

L'industrie des polysaccharides d'origine algale est également très développée dans le secteur de l'agroalimentaire du fait de leurs propriétés texturants (gélifiantes, épaississantes, émulsifiantes et stabilisantes), mais aussi dans les industries pharmaceutiques et cosmétiques (thalassothérapie ou en tant qu'actifs ou agents texturants).

Ces polymères contribuent également au développement de nouvelles applications biotechnologiques et thérapeutiques. Il a ainsi été démontré que de telles molécules possèdent, à l'état natif ou après modifications, des propriétés pharmacologiques potentielles, telles que des activités antitumorales, antivirales, antimicrobiennes et anticoagulantes. Elles sont exploitées également dans le secteur agricole en tant qu'engrais, fertilisants foliaires ou aliments pour le bétail [1].

En Tunisie, malgré la diversité des espèces algales en milieu marin, leur exploitation dans un intérêt industriel, pharmaceutique et dans la recherche des nouveaux composés à intérêt biotechnologique ne sont pas encore bien explorées. Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à l'étude physico-chimique de quatre espèces algales prélevées de la zone de Chebba : deux algues brunes (*Cystoseira crinita* et *Dictyota dichotoma*) et deux algues vertes (*Flabellia petiolata* et *Anadyomene setellata*).

## MATERIELS ET METHODES

### 2.1. Matériel végétal et caractérisation physico-chimique :

Quatre espèces d'algues ont été récoltées de la région de la Chebba, et identifiées à l'institut national des sciences et technologie de la mer. La teneur en matière sèche, humidité et cendres a été déterminée conformément aux méthodes standards de l'Association of Official Analytical Chemists (AOAC) [2]. Les sucres totaux ont été déterminés par la méthode de l'acide phénol-sulfurique [3]. En outre, la teneur en protéines a été déterminée selon la méthode de Lowry et al. [4], en utilisant l'albumine de sérum cristallin bovin comme norme. La teneur en lipides a été déterminée par la méthode gravimétrique [5]. La minéralisation a été effectuée à chaud à une température de 250°C pendant 1h. Après refroidissement, les échantillons ont été filtrés et dilués pour la détermination des éléments minéraux par absorption atomique.

### 2.2. Extraction des composés actifs algaux :

L'extraction est un procédé physique qui permet la récupération ou la purification d'un composé en utilisant les différences de solubilités naturelles de certains liquides. L'extraction des molécules actives des différentes algues a été réalisée en utilisant la méthode d'extraction par macération qui a été utilisée dans le cas de notre criblage des extraits des 4 algues collectées.

Pour nos échantillons algaux, nous avons mis 10g du matériel végétal avec 200 ml des solvants organiques de polarité croissante (Hexane, Acétate d'éthyle, Méthanol) avec des cycles de 8 heures chacun, sous agitation et à température ambiante. Le mélange a été ensuite filtré et le filtrat récupéré a été évaporé et concentré à l'aide du ROTAVAPOR (RE-5299 ROTARY EVAPORATOR) puis a été séché par lyophilisation et il a été pesé par la suite pour réaliser les tests d'activité [6]. Cette opération a été répétée trois fois successivement pour chaque échantillon.

Les extraits secs ont été solubilisés dans un volume bien déterminé des mêmes solvants étudiés (Hexane, Acétate d'éthyle, Méthanol) non toxiques pour les microorganismes afin d'obtenir des concentrations bien déterminées des extraits qui vont être conservés dans des flacons en verre

stériles et hermétiquement fermés mis au réfrigérateur à 4°C [7, 8].

Nous avons utilisé lors de ce travail l'extraction par macération par des solvants organiques de polarité croissante (Hexane, Acétate d'éthyle, Méthanol). Après évaporation des solvants, les extraits bruts ont été solubilisés dans le solvant d'extraction qui lui correspond afin de calculer le rendement.

### 2.3. Détermination des composés phénoliques :

#### 2.3.1. Détermination des polyphénols totaux :

Le dosage des composés phénoliques a été déterminé par la méthode colorimétrique par le réactif de Folin [9]. 50µl de différentes concentrations de l'extrait algale, 1 ml H<sub>2</sub>O et 0,5 ml du réactif du Follin-Ciocalteu (dilué1/2). Après 2 min d'incubation, 2,5 ml de bicarbonate de sodium (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 20%) ont été ajoutés au mélange. La lecture des tubes a été réalisée à 735 nm après 30 min d'incubation à l'obscurité. Les essais ont été répétés trois fois. Les quantités en polyphénols ont été exprimées en mg d'acide gallique équivalent/g d'extraits.

#### 2.3.2. Détermination des flavonoïdes :

Le dosage des flavonoïdes a été déterminé par la méthode colorimétrique par le tri chlorure d'aluminium (AlCl<sub>3</sub>). De ce fait le principe utilisé pour l'extraction des flavonoïdes a été basé sur le degré de solubilité des flavonoïdes dans les solvants organiques.

La détermination de cette gamme étalon a été réalisée en utilisant une gamme de concentration entre 50 et 500 µg Qe/ml. Nous avons mélangé 200 µl des différentes concentrations de l'extrait algal, 1250 µl H<sub>2</sub>O et 75 µl de NaNO<sub>2</sub> (5%). Après 6 min d'incubation, 150 µl de AlCl<sub>3</sub> (10%) ont été ajoutés au mélange. Après 5 min d'incubation, on a additionné 500 µl NaOH (1M) et on a complété 2500 µl de H<sub>2</sub>O au mélange. La lecture des tubes a été réalisée à 510 nm [10]. Les essais ont été répétés trois fois. Les quantités en flavonoïdes ont été exprimées en mg de Quercetine équivalent/g d'extraits.

#### 2.3.3. Détermination des tanins condensés :

Le dosage des tanins condensés est déterminé par la méthode spécifique colorimétrique par le vanilline en milieu acide [11]. Nous mélangeons : 50 µl de l'extrait, 1500 µl de vanilline 4% (préparé avec le méthanol) et 750 µl de HCl (36%). Après

une agitation et incubation à l'obscurité pendant 20 min, la lecture des tubes a été effectuée à 500 nm [12]. Les essais ont été répétés trois fois. Les quantités en tanins condensés ont été exprimées en mg de Catéchine équivalent/g d'extraits.

## RÉSULTATS

Afin de voir les potentialités de valorisation de ces extraits naturels d'origine marine, une étude de leur composition physico-chimique a été réalisée par la détermination des teneurs en matière sèche, en cendres et en protéines qui sont présentée dans le tableau 1.

**Tableau 1 :** Teneurs en matière sèche, cendres et protéines des espèces algales étudiées

	Matière sèche (% MF)	Cendres (% MF)	Protéines (Mg/gMF)
<i>Dictyota dichotoma</i>	11,55±0,5	2,3±0,6	10,6±2,2
<i>Cystoseira crinita</i>	17,43±2,1	1,7±0,3	6,8±1,9
<i>Anadyomene stellata</i>	7,5±1,5	0,9±0,1	12,92±0,3
<i>Flabellia petiolata</i>	5,02±1,7	1,1±0,8	17,05±2,7

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

Nos résultats ont montré que les espèces *Anadyomene stellata* et *Flabellia petiolata* présentent des teneurs élevés en protéines (12,92% et 17,05 mg/g MF respectivement) comparativement aux espèces *Dictyota dichotoma* et *Cystoseira crinita* (10,6 et 6,8 mg/g MF respectivement).

Nous avons également montré que les espèces *Dictyota dichotoma* et *Cystoseira crinita* présentent les valeurs les plus élevées en matières sèches (11,55% et 17,43%). Ce paramètre est essentiel à déterminer si le produit est destiné à la nutrition animale ou humaine pour le calcul des rations.

La détermination des teneurs en minéraux (Tableau 2) a montré que *Flabellia petiolata* et *Cystoseira crinita* présentent des teneurs les plus élevés en Calcium (20,43 mg/g MS et 11,44 mg/g MS) comparativement aux autres espèces étudiées.

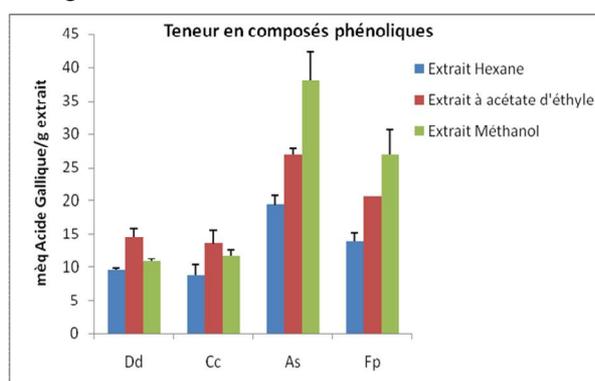
**Tableau 2:** Détermination des éléments minéraux chez les 4 espèces algales

	Ca (mg/g MS)	Mg (mg/g MS)	Zn (mg/g MS)	Cu (mg/g MS)	Fer (mg/g MS)
<i>Dictyota dichotoma</i>	6,9±0,5	17,17±2,2	0,9±0,3	1,5±0,1	3,87±0,7
<i>Cystoseira crinita</i>	11,44±1,7	10,45±1,3	1,5±0,8	2,2±0,6	5,4±0,9
<i>Flabellia petiolata</i>	20,43±2,57	10,22±3,1	0,76±0,2	1,3±0,2	6,4±1,3
<i>Anadyomene stellata</i>	9,7±1,9	5,3±0,9	1,1±0,5	0,9±0,1	10,6±1,8

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

Nous remarquons également que *Dictyota dichotoma* est la plus riche en magnésium. Pour les ions Zn et Cu, nous remarquons des teneurs similaires chez les 4 espèces étudiées. Une richesse en fer a été observée chez *Anadyomene stellata* (10,6 mg/g MS) comparativement aux autres espèces.

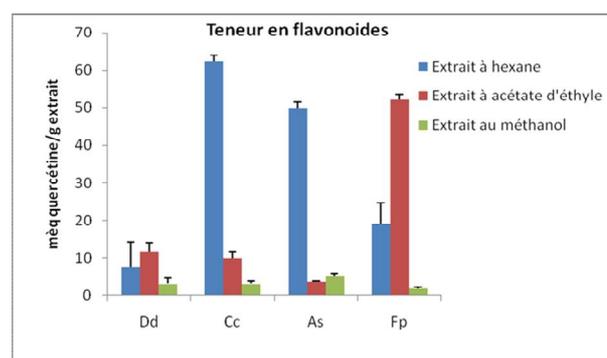
L'analyse des extraits en composés phénoliques (Figure 1) a montré que les 4 espèces algales *Dictyota dichotoma*, *Cystoseira crinita*, *Anadyomene setellata* et *Flabellia petiolata* présentent des teneurs supérieures 10 méq AG /g extrait pour les trois types de solvant. L'extrait méthanolique à partir de l'algue verte *Anadyomene setellata* est la plus riche en ces composés (37 méq AG / g extrait).


**Figure 1:** Teneurs des espèces algales en composés phénoliques

(Dd : *Dictyota dichotoma* ; Cc : *Cystoseira crinita* ; As : *Anadyomene setellata* ; Fp : *Flabellia petiolata*)

La détermination quantitative des flavonoïdes totaux par la méthode du trichlorure d'aluminium révèle que l'extrait à l'hexane et à l'acétate d'éthyle est la plus riche en flavonoïdes avec

des teneurs qui peuvent atteindre 63 méq QE au niveau de l'extrait hexanique chez *Cystoseira crinita* et 50 méq QE au niveau de l'extrait à l'acétate d'éthyle chez *Flabellia petiolata*. Des faibles teneurs en flavonoïdes ont été observés pour l'extrait méthanolique chez les 4 espèces étudiées qui ne dépasse pas 5 méqQE (Figure 2).

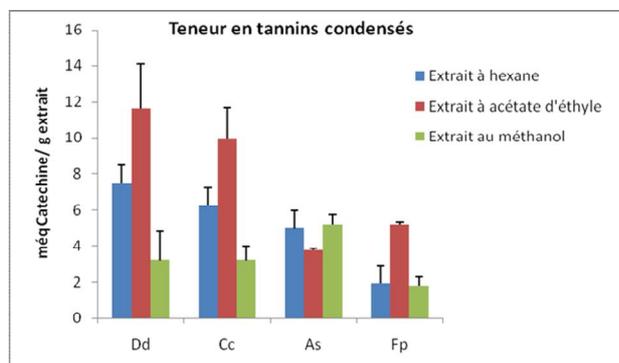

**Figure 2 :** Teneurs des espèces algales en flavonoïdes

(Dd : *Dictyota dichotoma* ; Cc : *Cystoseira crinita* ; As : *Anadyomene setellata* ; Fp : *Flabellia petiolata*)

L'analyse de ces résultats permet de mettre en évidence une corrélation linéaire significative ( $r^2 = 0,59$ ,  $p \leq 0,05$ ) entre la teneur des extraits en flavonoïdes et en composés phénoliques.

L'analyse des extraits algales en tannins condensés (Figure 3) révèle que l'extrait à l'acétate d'éthyle présente les teneurs les plus importants avec des taux qui peuvent atteindre 11,65 méq catéchine / g extrait chez *Dictyota dichotoma* et 9,96 méq catéchine / g extrait chez *Cystoseira crinita*. Des teneurs faibles en tannins ont été observés au niveau de l'extrait Hexanique et méthanolique chez *Flabellia Petiolata* qui ne dépasse pas 1,92 méq catéchine / g extrait au niveau de l'extrait à hexane et 1,80 méq catéchine / g extrait au niveau de

l'extrait au méthanolique. Des teneurs faibles en tannins ont été observés pour les trois extraits chez *Anadyomene stellata*. Egalement ces teneurs ne dépassent pas 5,22 méq catéchine / g extrait.



**Figure 3: Teneur des espèces algales en tanins condensés**

(Dd : *Dictyota dichotoma* ; Cc : *Cystoseira crinita* ; As : *Anadyomene setellata* ; Fp : *Flabellia petiolata*)

## DISCUSSION

Cette caractérisation physico-chimique a été réalisée dans le cadre de l'investigation des biomolécules actives produites par ces algues brunes et vertes collectées des côtes tunisiennes qui ont montré un intérêt nutritionnel intéressant.

Des études antérieures effectuées chez des espèces algales ont montré que les algues brunes et vertes sont riches en acides aminés tel que l'acide glutamique et l'acide aspartique (40% des protéines). Fleurance et Le Coeur [13] ont noté que le pourcentage de ces deux acides aminés chez *Ulva rigida* et *Ulva rotundata* représentent 26% à 32% des protéines totales. Egalement Laurenço et al. [14] ont remarqué que ces teneurs varient entre 41,4% chez *Ulva fasciata* et 49,7% chez *Plocamium brasiliense*. Du point de vue nutritionnel, Glland-Lrmouli et al. [15] ont remarqué que ces espèces algales présentent des apports nutritionnels en acides aminés plus importants que ceux présents au niveau des protéines de Soja.

L'acide glutamique n'est pas seulement l'une des briques élémentaires utilisées pour la synthèse des protéines, c'est un neurotransmetteur excitateur le plus répandu dans le système nerveux central et un précurseur du GABA au niveau des neurones

GABAergiques. Il serait le médiateur de près de 50% des neurones centraux [16]. C'est le neurotransmetteur excitateur principal des neurones pyramidaux. Ce sont des neurones de projection trouvés dans les connexions corticostriatales et corticothalamiques, chez les mammifères. L'acide aspartique est un métabolite du cycle de l'urée, qui participe à la gluconéogenèse et joue un rôle de substrat de la voie de biosynthèse des pyrimidines. C'est un neurotransmetteur excitant du cerveau sous sa forme méthylée, activant les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate).

Nos recherches ont montré des teneurs élevées en matières sèches et en minéraux. Des études antérieures [17] ont montré que ces ions jouent un rôle important au niveau de l'organisme. Par exemple, le Ca, P et Mg jouent un rôle crucial dans la formation des os et des dents, alors que le Cu, Zn et Fe sont impliquées dans plusieurs enzymes antioxydants en tant que cofacteur telles que la superoxyde dismutase et la catalase...

Bien qu'Ito et Hori [18] ont signalé que la composition chimique des algues varie selon l'espèce, l'habitat, le stade de maturité et les conditions environnementaux. Nos résultats sont en concordance avec des travaux antérieurs de Darcy et al; Fleurance et Le Coeur, [19, 20] qui ont montré que les algues constituent une source potentielle de protéines, des carbohydrates et d'éléments minéraux. En effet, une étude réalisée par Anantharaman et al [21], effectuées sur des algues collectées au niveau des côtes indiennes ont signalé que certaines espèces algales telles que *Dictyota dichotoma*, *Ulva reticulata*, *Padina pavonica* et *Halimeda macroloba* présentent des teneurs élevées en éléments minéraux (Zinc, Fer, Mg, Mn, P).

Bien que, les polyphénols fassent partie de l'une des classes prépondérantes des métabolites secondaires des plantes terrestres et des algues, ils constituent un groupe de molécules très variées en fonction de leur structure et de leur degré de polymérisation, ce qui leur confère des activités biologiques différentes (antibactérienne, antioxydante, antifongique,). De plus, le méthanol a été recommandé et fréquemment employé pour l'extraction des composés phénoliques [22]. Le méthanol aqueux 70% est deux fois plus efficace que le méthanol pur, pour l'extraction des composés phénoliques de graine de colza [23]. Bien que, l'éthanol et le méthanol constituent les meilleurs solvants pour l'extraction des composés phénoliques, en raison de leur polarité et leur bonne

solubilité pour ces composés, nos résultats ont prouvé que le méthanol et l'acétate d'éthyle étaient les meilleurs solvants pour extraire les composés phénoliques, suivi de l'hexane.

Des études récentes ont montré que les extraits hexaniques des algues brunes ont des teneurs en composés phénoliques qui varient entre  $0.4 \pm 0.2$  mg AG/g d'extrait à  $189 \pm 6$  mg AG/g d'extrait. Ils ont montré également qu'il existe une corrélation hautement significative entre la teneur en composés phénoliques et l'activité antioxydante de ces espèces algales [24].

Dans le même contexte, Zeliha et al [24] ont signalé que les composés phénoliques purifiés à partir des algues brunes *Eisenia bicyclis* et *Sargassum kjellmanianum* ont des propriétés antioxydantes très puissantes en tant que piègeurs des radicaux libres. D'autres études effectuées par Gopalraj et al [25] ont montré que l'extrait méthanolique de l'espèce algale *Turbinaria conoides* présente des teneurs plus élevées en composés phénoliques ( $1,23 \pm 0.173$  mg AG/extrait) comparativement à l'extrait à l'éther diéthylique ( $1.19 \pm 0.006$  mg AG/extrait). Duan et al [26] ont montré des teneurs en composés phénoliques dans la fraction d'éther diéthylique de l'algue rouge *Polysiphonia ureceolata* qui atteint des valeurs importantes de 73.7 mg AG/extrait. Il a été montré qu'il y a une relation directe entre l'activité antioxydante et les teneurs en composés phénolique dans certains végétaux, herbes et fruits. Des études récentes ont montré que la plupart des algues marine (*Halimeda tuna*, *Turbinaria conoides* et *Gracilaria foliifera*) contiennent des composés phénoliques présentant des activités antioxydantes de divers degrés [25]. Généralement, les algues brunes contiennent des teneurs en polyphénols plus importantes que les algues vertes et rouges. Toutefois, Il a été noté que les composés phénoliques sont plus solubles dans les solvants polaires comme le méthanol, éthanol et acétone qui sont recommandés pour l'extraction des algues.

De ce fait, les polyphénols prennent une importance croissante notamment grâce à leurs effets bénéfiques pour la santé et leur rôle d'antioxydants naturels qui présente de plus en plus des intérêts dans la prévention et le traitement du cancer, des maladies inflammatoires, cardiovasculaires et neurodégénératives. Ils sont également utilisés comme additifs dans l'industrie agroalimentaire, pharmaceutique et cosmétique.

La propriété la mieux décrite des flavonoïdes est leur capacité d'agir comme antioxydant.

En effet les flavones et les catéchines par exemple semblent être les plus puissants protecteurs de l'organisme vis-à-vis des espèces réactives oxygénées (ROS). D'après la littérature des molécules comme la rutine, la naringinine, présentent des activités antioxydantes très puissantes.

Des travaux antérieurs ont montré que les extraits au butanol de l'algue rouge *Palmaria palmata* présente une capacité de piéger les radicaux libres et d'inhiber la peroxydation lipidique [27].

De même, d'autres études ont caractérisé et identifié un certain nombre de composés phénoliques tels que les catéchines, les flavonols et les glycosides à partir des extraits méthanoliques des algues rouges et des algues brunes au niveau de la côte japonaise [28].

Cox et ses collaborateurs [29] ont montré que les teneurs en flavonoïdes des différents extraits d'algues : *Laminaria digitata*, *Laminaria saccharina*, *Himanthalia elongata*, *Palmaria palmata*, *Chondrus crispus* et *Enteromorpha spirulina* varient entre 7,66 et 42,5 mg QE/g extrait. Ces auteurs ont montré que *Himanthalia elongata* contient la teneur la plus élevée (42,50 mg QE/g extrait) comparativement aux autres algues étudiées. Kahkonen et al [30] révèlent que les flavonoïdes sont probablement les composés phénoliques naturels les plus importants en raison de leur large spectre de produits chimiques et d'activités biologiques. Egalement les flavonoïdes ont été signalés comme des antioxydants, piègeurs d'une large gamme d'espèces réactives d'oxygène et des inhibiteurs de la peroxydation des lipides, et pourrait être utilisés comme agents thérapeutiques potentiels contre les maladies [31].

De ce fait, les flavonoïdes fonctionnent comme étant des composés antioxydants et ceci est dû à la présence des groupements hydroxyles phénoliques fortement réactives qui donnent à l'algue la capacité à surmonter l'état du stress oxydatif [32].

Ainsi, il est indéniable que les flavonoïdes présentent d'importantes propriétés sur divers systèmes biologiques. De plus, les flavonoïdes marins ou terrestres sont reconnus comme substances potentiellement antioxydantes ayant la capacité de piéger les radicaux libres et les formes réactives de l'oxygène singulier dans les organismes, ils présentent également des propriétés vasculoprotectives et veinotoniques, en réduisant la perméabilité des vaisseaux sanguins.

Des faibles teneurs en tannins ont été observés au niveau des extraits algaux. Des études récentes de

Cox et al [33] ont prouvé que les teneurs en tanins condensés des extraits méthanoliques de *Laminaria digitata*, *Laminaria saccharina*, *Himantalia elongata*, *Palmaria palmata*, *Chondrus crispus* et *Enteromorpha spirulina* varient de 3,19 à 38,34 mg CE / g de l'extrait. Ces composés sont très abondants dans plusieurs végétaux et légumes tels que les prunes, les fraises, les pommes et les boissons comme le vin. Ce sont eux qui confèrent une astringence à ces produits alimentaires. D'autre part, leur aptitude à piéger les radicaux libres pourrait réduire les risques des maladies cardiovasculaires et de cancer et ils accéléreraient de 50 % la vitesse de cicatrisation des plaies superficielles.

## CONCLUSION

Ce travail a pour objectif d'étudier la caractérisation physico-chimique de quelques espèces algales collectées de la région de la Chebba (Tunisie) par la détermination des teneurs en matière sèche, cendres, protéines et en éléments minéraux, ainsi qu'en composés phénoliques. L'intérêt nutritionnel de ces sources naturelles marines dérive du fait qu'il est caractérisé par une richesse en Calcium et en magnésium avec des fortes teneurs en polyphénols totaux. Des études plus poussées s'avèrent nécessaires pour caractériser et identifier les substances actives présentes dans ces espèces algales.

## RÉFÉRENCES

- [1] Guezennec. J ; Cécile. D. (2005) Les ressources marines de la Polynésie française: applications en matière de biotechnologie, 37-75
- [2] Akin, D. E., Gamble, G. R., Morrison III, W. H., Rigsby, L. L., & Dodd, R. B. (1996). Chemical and structural analysis of fibre and core tissues from flax. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 72(2), 155-165.
- [3] Hedge, I. E., & Hofreiter, B. T. (1962). *Carbohydrate Chemistry* i7 (Eds Whistler RL and Be Miller, JN) Academic Press New York.
- [4] Lowry, O., Farr, A., Rosebrough, N., & Randall, R. J. (1951). Protein measurement of emulsifying capacity by electrical resistance. *J. Food Sci*, 193, 265-275.
- [5] Bligh, E. G., & Dyer, W. J. (1959). A rapid method of total lipid extraction and purification. *Canadian journal of biochemistry and physiology*, 37(8), 911-917.
- [6] Cakir. B; Agasse. A; Gaillard. C; Saumonneau. A; Deiot. S; Atanassova. R (2003). A grape ASR protein involved in sugar and abscisic acid signaling. *Plant Cell* 15: 2165–2180
- [7] Valentão. P; Trindadea. P; Daniela. G ; Paul. A. G ; Teresa. M; Paula. B. Andradea (2009). Plocamiumcartilagineum: Chemistry and antioxidant potential. *Food Chemistry Volume 119, Issue 4, 15 April 2010, Pages 1359–1368. doi.org/10.1016/j.foodchem.09.015.*
- [8] Ballesteros. E; Martin. D; Uriz. M. J (1992). Biological Activity of Extracts from Some Mediterranean Macrophytes. *Botanica Marina*.V 35.pp.481-485,1992.
- [9] Zubia. M, Marie. S. F; Véronique. K ; Klervi. L ; Stiger-Pouvreau. V ; Marilyne. F ; Deslandes. E ( 2009). Antioxidant and antitumoural activities of some Phaeophyta from Brittany coasts. *Food Elsevier*.DOI:10.1016/j.foodchem.2009.03.025.
- [10] Alothman.M; Rajeev B; Karim A.A (2008). Antioxidant capacity and phenolic content of selected tropical fruits from Malaysia, extracted with different solvents. *Food Chemistry* 785–788.
- [11] Schofield. P; Mbugua. D. M; Pell. A. N (2001). Analyses of condensed tannins: a review *Animal Food and Technology*, 91:21-40.
- [12] Shih-Chuan. L; Jau-Tien. L ; Chin-Kun. W ; Hsin-Yi. C ; Deng-Jye. Y (2009) Antioxidant properties of various solvent extracts from lychee (*Litchi chinensis* Sonn.) flowers. *Food Chemistry Volume 114, Issue 2, Pages 577–581. Foodchem.2008.09.088.*
- [13] Fleurence, J., & Le Coeur, C (1993). Influence of mineralisation methods on the determination of the mineral content of the brown seaweed *Undaria pinnatifida* by atomic absorption spectrophotometry. *Hydrobiologia*, 260(1), 531-534.
- [14] Lourenço. S; Barbarino. E; Lavín. P; Lanfer. M. U; Aïdar. E (2002) Distribution of intracellular nitrogen in marine microalgae: Calculation of new nitrogen-to-protein conversion factors .*Eur.J.phycol.*37.
- [15] Galland. I; Joël. F; Radia . L; Michel. L; Catherine. R; Olivier. B; Bronowicki. J; Christian. V; Guéant. J (2002). Nutritional value of proteins from edible seaweed *Palmaria palmata* (dulse). *J.Nutr.Biochem.*10:353-9.
- [16] Dunod, la 18<sup>e</sup> édition (2009) du Cours de chimie organique de Paul Arnaud.
- [17] Ensminger A.H, Ensminger M.E, Konlande J.E, Robson J.R.K (1995). *The Concisen Encyclopedia of Foods and Nutrition*. CRC Press, Boca Raton Florida. MARINE BIOLOGY. 2(10): 66-71.
- [18] Ilo. K; Hori. K (1989). Seaweed: chemical composition and potential uses. *Food Review International*, 5,101-144 .
- [19] Darcy .V ; Morel. B . M. T ; Cherbuy. C ; Bernard. F ; Posho. L ; Blachier. F ; Meslin. J. C ; Duee. P. H (1993). Metabolic characteristics of pig colonocytes after adaptation to a high fiber diet. *J. Nutr.* 123:234–243.
- [20] Fleurence. J. C. Le Coeur (1993). Influence of mineralization methods on the determination of the mineral content of brown seaweed *Undaria pinnatifida* by atomic absorption spectrophotometry. *Hydrobiologia*, 260/261: 531-534.
- [21] Anantharaman. P; Karthikaidevi. G; Manivannan. K; Thirumaran. G and Balasubramanian. T (2010) Mineral composition of marine macroalgae from mandpam coastal regions; southeast coast of India .*Marine biology* 2(10):66-71.
- [22] Falleh. H; Ksouri. R; Chaieb. K; Karray-Bouraoui. N; Trabelsi. N; Boulaaba. M; Abdelly.C (2008). Phenolic composition of *Cynara cardunculus* L. organs, and their biological activities .*C. R. Biologies*. 331: 372-379.
- [23] Vuorela, S. (2005). Analysis, isolation, and bioactivities of rapeseed phenolics.
- [24] Zeliha. D, Ferda. F. Yilmaz-Koz, Ulku. N, Karabay. Y, Guven. O and Atakan. S (2009). Antimicrobial and antioxidant activity of brown algae from the Aegean Sea. *Serb. Chem.* 619–628.

- [25] Gopalraj KD; Karunamoorthy M; Ganapathy T; Fatimson AAR, Perumal .A (2011). In vitro antioxidant activities of selected seaweeds from Southeast coast of India 205-211.
- [26] Duan. X. J ; Zhang. W. W ; Li. X. M ; Wang. B. G (2006). Evaluation of antioxidant property of extract and fractions obtained from a red alga. *Polysiphonia urceolata*. *Food Chem*; 95:37-43.
- [27] Yuan. Y . V; Carrington. M . F; Walsh. N. A (2005). Extracts from dulce (*Palmaria palmata*) are effective antioxidants and inhibitors of cell proliferation in vitro. *Food and Chemical Toxicology* 43, 1073–1081.
- [28] Yoshie, Y., Wang, W., Petillo, D., & Suzuki, T (2000). Distribution of catechins in Japanese seaweeds. *Fisheries Science*, 66(5), 998-1000.
- [29] Cox. S; Abu-Ghannam. N; Gupta. S (2010). An assessment of the antioxidant and antimicrobial activity of six species of edible Irish seaweeds. *International Food Research Journal* 17: 205-220.
- [30] Kahkonen. M ; Hopia. P ; Vuorela. A. I ; Rauha. H. J ; Pihlaja. J. P ; Kujala. K. T. S (1999). Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 47: 3954-3962.
- [31] Williams. R. J; Spencer. J. P and Rice-Evans. C (2004). Flavonoids: Antioxidants or signalling molecules? *Free Radical . Biology and Medicine* 36: 838-849.
- [32] Burtin, P. (2003). Nutritional value of seaweeds. *Electronic journal of Environmental, Agricultural and Food chemistry*, 2(4), 498-503.
- [33] Matanjun, P., Mohamed, S., Mustapha, N. M., Muhammad, K., & Ming, C. H (2008). Antioxidant activities and phenolics content of eight species of seaweeds from north Borneo. *Journal of Applied Phycology*, 20(4), 367.

# LA PERITONITE PAR PERFORATION RECTALE : UN MODE RARE ET INHABITUEL DE REVELATION D'UNE AGRESSION SEXUELLE

## PERITONITIS BY RECTAL PERFORATION : A RARE AND UNUSUAL WAY OF REVEALING A SEXUAL ASSAULT

W.BEN AMAR<sup>1,3,\*</sup> ; H. DHOUB<sup>1,3</sup> ; H. HARBI<sup>2,3</sup> ; M. ZRIBI<sup>1,3</sup> ; M. SAHNOUN<sup>2,3</sup> ; J. KAMMOUN<sup>1,3</sup> ;  
Z. HAMMAMI<sup>1,3</sup> ; R. MZALI<sup>2,3</sup> ET S. MAATOUG<sup>1,3</sup>

1 : Service de médecine légale , CHU Habib BOURGUIBA, Sfax-Tunisie.

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

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

E- mail de l'auteur correspondant : wiembenamar@yahoo.fr

### Résumé

Les abus sexuels chez les mineurs constituent une réalité troublante, un problème majeur de santé publique qui soulève, à juste titre, une réprobation universelle. Toutefois, cette forme d'agression reste sous diagnostiquée et sous déclarée, malgré ses conséquences néfastes indéniables sur la santé physique et mentale de l'enfant.

Dans ce travail, nous rapportons un mode rare et atypique de révélation d'une agression sexuelle par pénétration anale, avec une péritonite stercorale inaugurale, survenue chez une fille de 11 ans.

A travers ce cas, nous soulignons la nécessité pour tout médecin d'évoquer le diagnostic d'agression sexuelle anale devant une symptomatologie abdominale inexplicée telle que la péritonite par perforation rectale, et d'adopter une stratégie médico-légale adéquate afin de protéger la victime et garantir ses droits.

**Mots - clés :** Agression sexuelle ; Mineur ; Péritonite ; Perforation rectale.

### Abstract

Child sexual abuse is a disturbing reality, a major public health problem which rightly raises universal disapproval. However, this form of aggression remains under diagnosed and underreported, despite its undeniable harmful consequences on the physical and mental health of the child.

In this paper, we report a rare and atypical way of disclosure of sexual assault by anal penetration, with inaugural stercoral peritonitis, occurring in an 11-year-old girl.

We highlight the need for each primary care physician to evoke the diagnosis of anal sexual assault in front of an unexplained abdominal symptomatology such as peritonitis by rectal perforation, and to adopt an adequate medico-legal strategy in order to preserve the victim and his rights.

**Key - words :** Sexual assault; Minor; Peritonitis; Rectal perforation.

### ملخص

يمثل الاعتداء الجنسي على القصر مشكل صحة أساسية على الصعيد العالمي ومحل رفض كل الأمم. في هذا المقال، نوثق حالة نادرة وغير معهودة من الاعتداءات الجنسية من حيث أسلوب اكتشافه لدى بنية تبلغ من العمر 11 سنة حيث تمت ملاحظة التهاب سفاق البطن ناجم عن ثقب للمعي الغليظ المستقيم. ونؤكد على ضرورة قيام أي طبيب باستحضار تشخيص الاعتداء الجنسي الشرجي أمام الأعراض البطنية غير المبررة مثل التهاب السفاق الناتجة عن ثقب المستقيم، واعتماد استراتيجية طبية قانونية مناسبة من أجل الحفاظ على الضحية وضمان حقوقها.

**الكلمات المفتاحية:** الاعتداء الجنسي ; قاصر ; التهاب سفاق البطن ; ثقب شرجي.

## INTRODUCTION

Dans la population pédiatrique, les lésions anorectales sont rarement observées en pratique médicale. Plus rares encore sont les perforations rectales secondaires à une agression sexuelle. Il y a peu de cas d'agression sexuelle rapportés dans la littérature entraînant une perforation rectale et encore moins impliquant des enfants ou des adolescents [1-3]. En effet, au cours des agressions sexuelles, la présence de lésions a été décrite et rapportée dans 7 à 17% des cas [4,5].

Dans ce travail, nous rapportons un mode de révélation inhabituel d'une agression sexuelle chez un enfant, avec une péritonite par perforation rectale inaugurale. Nous soulignons à travers ce cas la nécessité pour tout médecin d'évoquer le diagnostic d'agression sexuelle par pénétration anale devant une symptomatologie abdominale inexplicable telle que la péritonite par perforation rectale, et d'adopter une stratégie médico-légale adéquate afin de protéger la victime et garantir ses droits.

## RAPPORT DU CAS

Il s'agit d'une fillette âgée de 11 ans et qui s'est présentée aux urgences pour des douleurs abdominales avec vomissements. Elle a d'abord été admise au service de chirurgie pédiatrique pour suspicion d'appendicite. L'examen physique a révélé des signes cliniques de péritonite : une douleur avec une défense abdominale. Un scanner abdominal effectué a révélé la présence d'une péritonite stercorale secondaire à une perforation digestive du bas rectum, une distension avec un épaississement

régulier pariétal de quelques anses grêles sans niveau hydro-aérique d'allure réactionnelle.

La décision était d'opérer la patiente. Lors de l'exploration chirurgicale, l'examen de la marge anale a mis en évidence la présence d'une fistule anale avec un anus érythémateux et béant. L'examen de la cavité péritonéale a révélé la présence d'une péritonite stercorale secondaire à une perforation au niveau de la paroi antérieure du rectum à 10 cm du bulbe rectal (figures 1 et 2). Une toilette péritonéale, une suture de la perforation et une colostomie iliaque gauche ont été réalisées.

L'hypothèse de la pénétration anale a été soulevée par le chirurgien mais la patiente a explicitement nié toute pénétration anale. Le chirurgien a signalé le cas aux autorités locales. Des réquisitions médico-judiciaires pour examens médico-légaux et psychiatriques ont été délivrées. L'examen médico-légal de la marge anale a révélé un érythème périanal, une fissure récente à 6 heures par rapport au quadrant horaire et une perforation au niveau de la face antérieure de la paroi rectale. L'examen génital était sans anomalies. La recherche de spermatozoïdes s'est révélée négative.

L'entretien psychologique de la patiente a révélé une patiente angoissée, anxieuse réticente concernant les circonstances du traumatisme. Lors du premier entretien elle a déclaré qu'il s'agit d'une blessure accidentelle. Elle aurait été blessée par un bâton lorsqu'elle a voulu passer par une fenêtre. C'est seulement au cours du 4<sup>ème</sup> entretien qu'elle a avoué avoir été agressée sexuellement par son cousin avec une pénétration trans-anale par un bâton. L'agresseur avait 12 ans, et ils avaient eu des rapports sexuels consentants par pénétration anale à plusieurs reprises au paravent.



**Figure1 : Image per-opératoire de la cavité pelvienne.**



**Figure2 : Image per-opératoire de la perforation rectale.**

## DISCUSSION

Ce cas illustre un mode inhabituel de révélation d'agression sexuelle. Les agressions sexuelles chez l'enfant laissent rarement des lésions organiques visibles. Pour Johnson [6], 96 % des enfants agressés ont un examen clinique normal. Une autre étude a démontré que les lésions traumatiques étaient constatées au cours de 7,2 % des examens cliniques seulement [7]. De plus, la répartition des blessures est telle que l'atteinte de la région anorectale est rare, avec une fourchette rapportée de 7% à 17% [4-5]. Ceci peut être expliqué par le fait que l'examen clinique de l'anus est souvent décevant, notamment quand il est réalisé tardivement. L'interprétation correcte des anomalies reste controversée. Les lésions ou anomalies génitales sont plus souvent reconnues comme des signes possibles d'abus, tandis que les lésions anales et périanales sont souvent mises sur le compte des troubles intestinaux courants tels que la constipation ou la diarrhée. En effet, chez l'enfant, le sphincter anal et le rectum sont élastiques et permettent une dilatation. La pénétration d'un corps étranger de petite taille tel que les doigts ne laissent généralement pas de déchirure de la muqueuse anale ou du sphincter. La pénétration d'un objet plus gros peut entraîner des blessures allant d'un petit gonflement du bord anal à une déchirure grossière du sphincter, voire à une perforation intestinale [8]. Si une lubrification est utilisée et que le sphincter est détendu, aucune preuve physique ne peut être trouvée. Même la pénétration d'un organe viril en érection d'un adulte peut se produire sans laisser de traces.

D'une autre part, ce cas illustre la difficulté de la révélation de l'agression sexuelle par les victimes. Ceci peut être dû à plusieurs facteurs. D'abord,

le contexte socioculturel nous renvoyant à une société arabe et africaine, où des études antérieures [9–12] ont déjà démontré la faible «judiciarisation» des abus sexuels du fait d'un «silence» issu des tabous culturels, de la honte, et de l'accent mis sur la virginité et l'honneur, en plus des scripts sexuels qui normalisent les agressions sexuelles. A cet effet, une étude réalisée en Turquie entre janvier 1987 et août 2002 a révélé que 57% des filles qui avaient rapporté un traumatisme génital pénétrant isolé suite à une chute sur objets contondants, avaient en fait été victimes d'abus sexuels [13].

Le contexte socio-culturel dans ce cas permet aussi d'expliquer le siège de la lésion au niveau de l'anus et l'absence de lésions génitales anciennes ou récentes. En effet, dans les sociétés conservatrices qui donnent de l'importance à l'hymen comme la Tunisie, les jeunes ont l'habitude d'avoir des relations anales pour préserver la virginité.

D'autre part, comme l'illustre notre cas, les adolescentes sont plus susceptibles d'être agressées par une connaissance ou un membre de la famille. Selon une étude menée par Jones et al les abus sexuels intrafamiliaux ont une prévalence de 84% [14]. Ces cas-là sont difficiles à documenter et à gérer car les enfants divulguent rarement les abus sexuels immédiatement après l'événement. La divulgation a tendance à être un processus long et onéreux. Elle est souvent déclenchée à la suite d'une plainte physique ou d'un changement de comportement. Dans notre cas, la révélation de plusieurs épisodes d'agression sexuelle n'a été rapportée qu'après un traumatisme périnéal grave. De plus, la divulgation est retardée dans la majorité des cas [15,16]. Le délai de déclaration varie de quelques heures à 24 mois [14,17], voire à des années. Ceci peut être expliqué par le fait qu'en

plus d'être vulnérables sur le plan du développement, les enfants sont souvent manipulés pour se sentir coupables ou complices ou même responsables de la maltraitance. Ces enfants peuvent craindre que la divulgation ne soit crue ou qu'elle nuise à leur propre bien-être et à celui de leur famille. De plus, ils peuvent être préoccupés par les conséquences pour l'agresseur, comme dans notre cas.

Finalement, ce cas souligne la difficulté de dépister et de diagnostiquer une agression sexuelle dans le cadre d'un traumatisme grave, en particulier lorsque le type de blessure est inhabituel.

L'éventualité d'une agression sexuelle par pénétration anale doit effleurer l'esprit de tout médecin traitant devant une symptomatologie abdominale inexplicquée, à fortiori s'il s'agit d'une péritonite. Les médecins de première ligne jouent un rôle primordial dans le dépistage et le diagnostic des agressions sexuelles. Ceci est possible grâce à un interrogatoire exhaustif et un examen clinique complet. À l'aide de questionnements empathiques non stigmatisants et sans jugement, les enfants ou les adolescents peuvent pour la première fois révéler des antécédents d'abus sexuels.

L'examen ano-génital doit être précoce, minutieux et prudent, et confié au spécialiste au moindre doute, étant donné la gravité des conséquences médico-légales des conclusions formulées par le médecin. Des blessures internes et des perforations d'organe doivent être suspectées chez toute victime d'agression sexuelle présentant des antécédents de saignement anal ou vaginal, de douleur abdominale et de lésions génitales.

Dans tous les cas, en cas de suspicion d'agression sexuelle chez un mineur, le médecin doit déclarer le cas au délégué à la protection à l'enfance, et ce conformément aux dispositions de l'article 31 du code de protection de l'enfant [18]. Il doit prendre en charge en urgence l'enfant, avec hospitalisation si nécessaire, et effectuer le plutôt possible l'examen et les prélèvements génito-anaux pour analyses génétiques et recherche de spermatozoïdes. Ces prélèvements sont à réaliser à chaque fois que l'agression remonte à moins d'une semaine de l'examen, et ils vont permettre de confirmer l'abus et d'identifier l'agresseur. Les complications somatiques de l'agression doivent être recherchées et prévenues, notamment la grossesse et les infections sexuellement transmissibles. Sans oublier la nécessité d'assurer une prise en charge pédopsychiatrique systématique afin de limiter les conséquences à long terme du traumatisme.

## CONCLUSION

L'agression sexuelle chez le mineur est une forme grave de maltraitance touchant tous les niveaux sociaux. Ce crime est très souvent vécu par l'enfant dans le silence et le secret. L'examen physique seul permet rarement de poser le diagnostic. Par conséquent, les preuves biologiques de l'agression et les aveux de l'enfant sont souvent les éléments les plus importants pour appuyer le diagnostic.

Ce cas souligne le rôle primordial du médecin de première ligne dans le dépistage de ces cas atypiques d'agressions sexuelles mais aussi l'importance de faire un examen génital et anal systématique en cas de péritonite.

## RÉFÉRENCES

- [1]C. J. Orr, M. A. Clark, D. A. Hawley, J. E. Pless, L. R. Tate, et P. M. Fardal, « Fatal Anorectal Injuries: A Series of Four Cases », *J. Forensic Sci.*, vol. 40, n° 2, p. 15345J, mars 1995, doi: 10.1520/JFS15345J.
- [2]H. A. Kadish, J. E. Schunk, et H. Britton, « Pediatric male rectal and genital trauma: Accidental and nonaccidental injuries », *Pediatr. Emerg. Care*, vol. 14, n° 2, p. 95-98, avr. 1998, doi: 10.1097/00006565-199804000-00002.
- [3]E. R. Grisoni, E. Hahn, E. Marsh, T. Volsko, et D. Dudgeon, « Pediatric perineal impalement injuries », *J. Pediatr. Surg.*, vol. 35, n° 5, p. 702-704, mai 2000, doi: 10.1053/jpsu.2000.6011.
- [4]N. Riggs, D. Houry, G. Long, V. Markovchick, et K. M. Feldhaus, « Analysis of 1,076 cases of sexual assault », *Ann. Emerg. Med.*, vol. 35, n° 4, p. 358-362, avr. 2000, doi: 10.1016/S0196-0644(00)70054-0.
- [5]C. Grossin, I. Sibille, G. Lorin de la Grandmaison, A. Banasr, F. Brion, et M. Durigon, « Analysis of 418 cases of sexual assault », *Forensic Sci. Int.*, vol. 131, n° 2,3, p. 125-30, janv. 2003, doi: 10.1016/S0379-0738(02)00427-429.
- [6]C. F. Johnson, « Child sexual abuse », *The Lancet*, vol. 364, n° 9432, p. 462-70, juill. 2004, doi: 10.1016/S0140-6736(04)16771-8.
- [7]P. Saint-Martin, M. Bouyssy, A. Jacquet, et P. O'Byrne, « Les victimes d'abus sexuels: éléments médico-légaux et suites judiciaires (analyse de 756 cas) », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 36, n° 6, p. 588-94, oct. 2007, doi: 10.1016/j.jgyn.2007.04.008.
- [8]E. I. Sakelliadis, C. A. Spiliopoulou, et S. A. Papadodima, « Forensic investigation of child victim with sexual abuse », *Indian Pediatr.*, vol. 46, n° 2, p. 144-51, févr. 2009.
- [9]L. Robbana, A. Belhadj, F. Charfi, S. Othmen, S. Halayem, et A. Bouden, « Étude de 28 expertises d'abus sexuels sur mineurs », *Neuropsychiatr. Enfance Adolesc.*, vol. 62, n° 5, p. 287-92, sept. 2014, doi: 10.1016/j.neurenf.2014.04.007.
- [10]M. Marzouki, A. H. Fredj, et M. Chelli, « L'enfant battu et les attitudes culturelles: L'exemple de la Tunisie », *Child Abuse Negl.*, vol. 11, n° 1, p. 137-41, janv. 1987, doi: 10.1016/0145-2134(87)90043-3.
- [11]N. Gaddour, A. Mechri, S. Lahbib, et L. Gaha, « Profil épidémiologique et criminologique des abus sexuels dans une région du centre-est tunisien », *Journal de Médecine Légale Droit Médical*, France, p. 517-23, 2003.

[12]K. Ndombo, P. O. Biyong, I. F. Eteki Tamba, N. GRÛSELLE, et G. Lantum, « Les enfants victimes de sévices sexuels au Cameroun », *Annales de pédiatrie*, Paris, France, p. 111-14, 1992.

[13]A. Onen, H. Öztürk, M. Yayla, E. Basuguy, et Ş. Gedik, « Genital trauma in children: Classification and management », *Urology*, vol. 65, n° 5, p. 986-90, mai 2005, doi: 10.1016/j.urology.2005.01.018.

[14]J. S. Jones, « Comparative Analysis of Adult versus Adolescent Sexual Assault: Epidemiology and Patterns of Anogenital Injury », *Acad. Emerg. Med.*, vol. 10, n° 8, p. 872-77, août 2003, doi: 10.1197/aemj.10.8.872.

[15]L. Frasier, « Medical Evaluation of Child Sexual Abuse: A Practical Guide, 2nd ed », *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, vol. 156, n° 6, p. 627, juin 2002, doi: 10.1001/archpedi.156.6.627.

[16]R. C. Summit, « The child sexual abuse accomodation syndrome », *Child Abuse Negl.*, vol. 7, n° 2, p. 177-93, janv. 1983, doi: 10.1016/0145-2134(83)90070-4.

[17]L. Essabar, A. Khalqallah, et B. S. Benjelloun, « Child sexual abuse: report of 311 cases with review of literature », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 20, 2015, doi: 10.11604/pamj.2015.20.47.4569.

[18]*Code de la protection de l'enfant*. 2017, p. 13-14.

# IMAGERIE D'UN LEIOMYOSARCOME DE LA VEINE CAVE INFÉRIEURE : A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

## IMAGING OF LEIOMYOSARCOMA OF THE INFERIOR VENA CAVA : A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITTÉRAURE

Y. MZID<sup>1,3,\*</sup> ; I.MAALLOUL<sup>1,3</sup>;W.FEKI<sup>1,3</sup>;H.FOURATI<sup>1,3</sup>;E.DAOU<sup>1,3</sup>; N.TAHRI<sup>2,3</sup> ;  
M. BOUDABBOUS<sup>2,3</sup> ET Z.MNIF<sup>1,3</sup>

1 : service d'imagerie médicale, CHU Hédi Chaker, Sfax- Tunisie

2 : Service d'Hépatogastro-entérologie, CHU Hédi Chaker, Sfax - Tunisie

3: Faculté de médecine, Université de Sfax- Tunisie

\*E-mail de l'auteur correspondant : yosmzid7@gmail.com

### Résumé

Les sarcomes des gros vaisseaux sont des tumeurs rares. Le léiomyosarcome est la tumeur maligne primaire la plus courante de la veine cave inférieure (VCI) et représente environ 10 % des sarcomes rétro péritonéaux primaires. La symptomatologie clinique est non spécifique et le traitement est chirurgical. Nous illustrons l'apport de l'imagerie à travers un cas de léiomyosarcome révélé par des douleurs de l'hypochondre droit, dont le diagnostic a été suspecté par l'imagerie en coupe qui a montré une masse tissulaire rétro péritonéale prenant naissance à partir de la paroi de la veine cave inférieure rétro hépatique avec extension endoluminale. Le diagnostic de confirmation était par l'étude histologique sur pièce opératoire.

**Mots - clés:** Léiomyosarcome ; Veine cave inférieure ; Imagerie.

### Abstract

Large vessel sarcomas are rare tumors. Leiomyosarcoma is the most common primary malignant tumor of the inferior vena cava (IVC) and accounts for approximately 10% of primary retroperitoneal sarcomas. The clinical symptomatology is nonspecific and the treatment is surgical. We illustrate the contribution of imaging through a case of leiomyosarcoma revealed by right-upper quadrant abdominal pain. The diagnosis was suspected by cross-sectional imaging which showed a retro peritoneal solid mass arising from the wall of the retrohepatic inferior vena cava with endoluminal extension. The tumor was histologically confirmed.

**Key - words:** Leiomyosarcoma; Inferior vena cava; Imaging.

### ملخص

الأورام اللحمية الوعائية الكبيرة هي أورام نادرة. الساركوما العضلية الملساء هي من الأورام الخبيثة الأولية الأكثر شيوعاً في الوريد الأجوف السفلي (IVC) وتمثل ما يقرب من 10 ٪ من الأورام اللحمية خلف الصفاق الأولية. الأعراض السريرية غير محددة والعلاج جراحي. نوضح مساهمة التصوير من خلال حالة ساركوما عضلية ملساء تم الكشف عنها عن طريق الألم في المراق الأيمن، والذي تم الاشتباه في تشخيصه عن طريق التصوير المقطعي الذي أظهر كتلة نسيج صفاقي رجعي نشأت من جدار الوريد الأجوف السفلي الكبدي الرجعية مع امتداد للمعة الداخلية. تم تأكيد التشخيص من خلال دراسة كشف نسيجي عن طريق عينة جراحية.

**الكلمات المفاتيح :** الساركوما العضلية الملساء؛ الوريد الأجوف السفلي؛ التصوير الطبي.

## INTRODUCTION

Les tumeurs malignes de la veine cave inférieure (VCI) sont très rares. Le léiomyosarcome représente 95% de ces tumeurs (1). La tumeur se développe à partir des cellules musculaires de la paroi de la veine (2,3). L'imagerie en coupe incluant la tomодensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) constitue une pierre angulaire dans le diagnostic d'orientation, de confirmation et au bilan d'extension tumorale.

## OBSERVATION

Il s'agissait d'une femme âgée de 53 ans qui a présenté depuis une dizaine de jours des douleurs abdominales paroxystiques prédominant au niveau de l'hypochondre droit et non améliorées par les traitements symptomatiques sans autre signe fonctionnel associé. L'examen clinique et les explorations biologiques ont été normaux. Un scanner abdomino-pelvien, sans et avec injection de produit de contraste (PDC) a été réalisé. Les coupes scannographiques sans PDC ont montré une masse rétro péritonéale latéralisée à droite spontanément iso dense de contours lobulés.

Le complément d'injection acquis aux temps artériel (30 secondes), portal (70 secondes) et tardif (5min) a confirmé la nature tissulaire de la masse avec un rehaussement modéré progressif et hétérogène plus marqué au temps tardif.

Cette masse était responsable d'un envahissement du segment II de la veine cave inférieure (VCI) qui était le siège d'un bourgeon tumoral endoluminal. La VCI restait toutefois perméable en amont sans développement de circulation veineuse collatérale. Le bourgeon tumoral s'étendait également à la veine rénale droite.

La masse mesurait approximativement 49x52x57mm. Elle refoulait la deuxième portion du duodénum (D2) en dehors et arrivait au contact de la tête du pancréas en dedans, sans signes d'envahissement évident. Elle présentait un rapport étroit avec la face antérieure de la veine rénale gauche sur environ 2 cm qui paraissait irrégulière au contact (Figure1).

Par ailleurs, absence de signes d'envahissement viscéral (rein, surrénale, foie) ni vasculaire (réseau porte, artère mésentérique supérieure et aorte).

Un bilan d'extension a été réalisé confirmant

l'absence de localisation secondaire associée notamment hépatique et pulmonaire.

Devant cet aspect d'une tumeur rétropéritonéale modérément hyper vasculaire d'allure suspecte envahissant et dilatant la lumière de la VCI, on a évoqué en premier le diagnostic de léiomyosarcome, toutefois le diagnostic d'un sarcome autre (liposarcome peu différencié, fibrosarcome) ou un histiocytome fibreux malin restait également à discuter.

Pour meilleure caractérisation, une IRM abdominale a été réalisée (figure 2). La lésion apparaissait homogène et hypo intense sur la séquence pondérée en T1, de signal intermédiaire sur la séquence pondérée en T2 (Haste). Le rehaussement était modéré et non homogène dès la phase artérielle avec un remplissage progressif plus important en phase tardive. Une composante graisseuse ou myxoïde n'a pas été retrouvée. Cette masse envahissait le segment II de la VCI sans la refouler avec mise en évidence d'un bourgeon tumoral endoluminal en son sein. Il n'y avait pas de plan de clivage visible avec la paroi duodénale et la tête pancréatique.

Au terme de ce bilan, le diagnostic retenu le plus probable était un léiomyosarcome de la VCI.

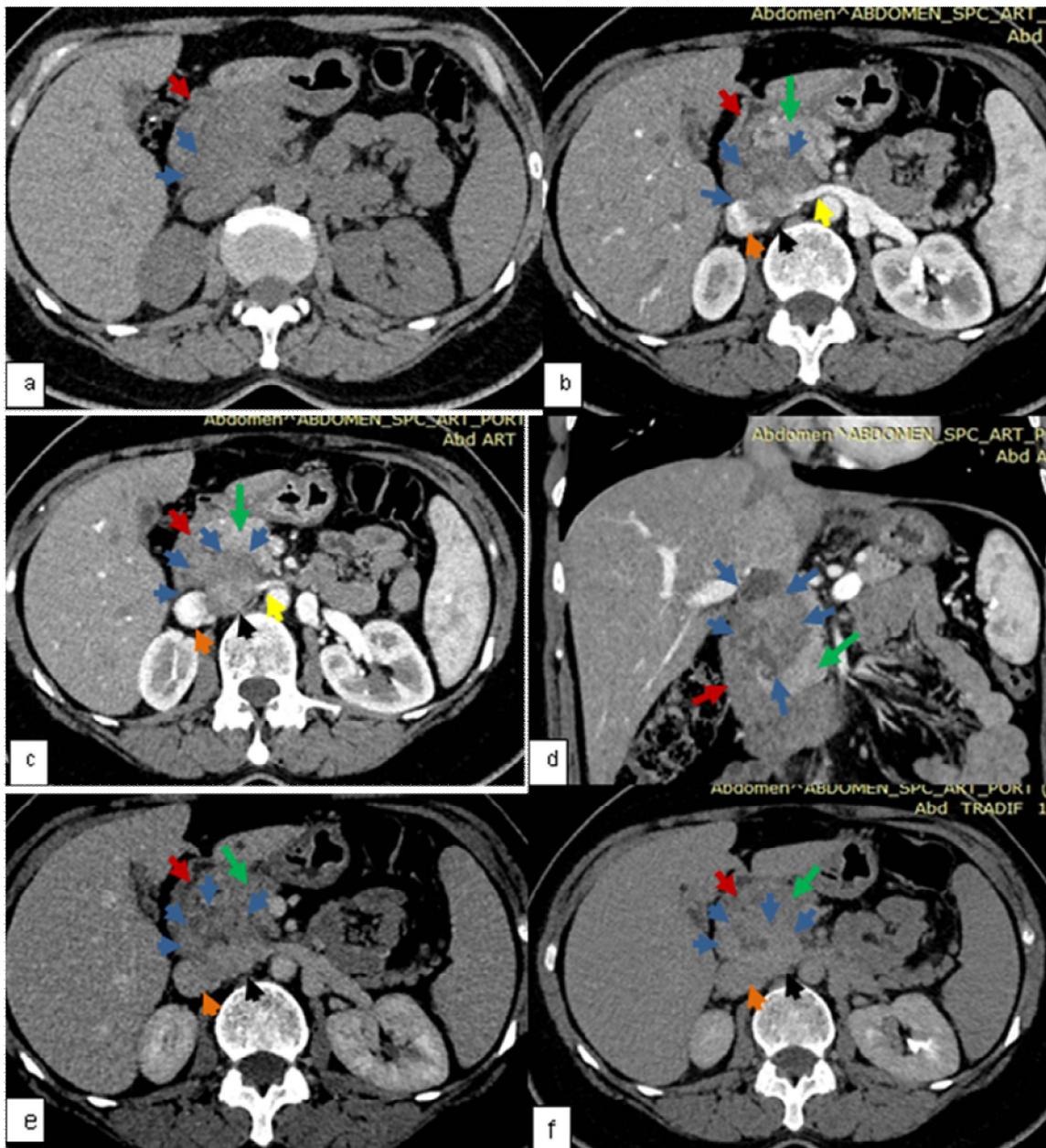
Après discussion de ce dossier dans une réunion de concertation multidisciplinaire, nous avons opté vers une chirurgie monobloc d'emblée. La biopsie scannoguidée préopératoire n'a pas été réalisée étant donné le risque hémorragique du aux importants rapports vasculaires de la masse tumorale.

La patiente a bénéficié d'une résection chirurgicale de la tumeur emportant les faces antérieures envahies de la VCI et la veine rénale droite ainsi que la veine rénale gauche sur 2cm. Les faces antérieures de la VCI et de la veine rénale droite ont été remplacées par un patch prothétique. La veine rénale gauche a été réimplantée sur la VCI à l'aide d'une prothèse. L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire était en faveur d'un léiomyosarcome de la VCI.

La patiente n'a pas reçu de traitement adjuvant.

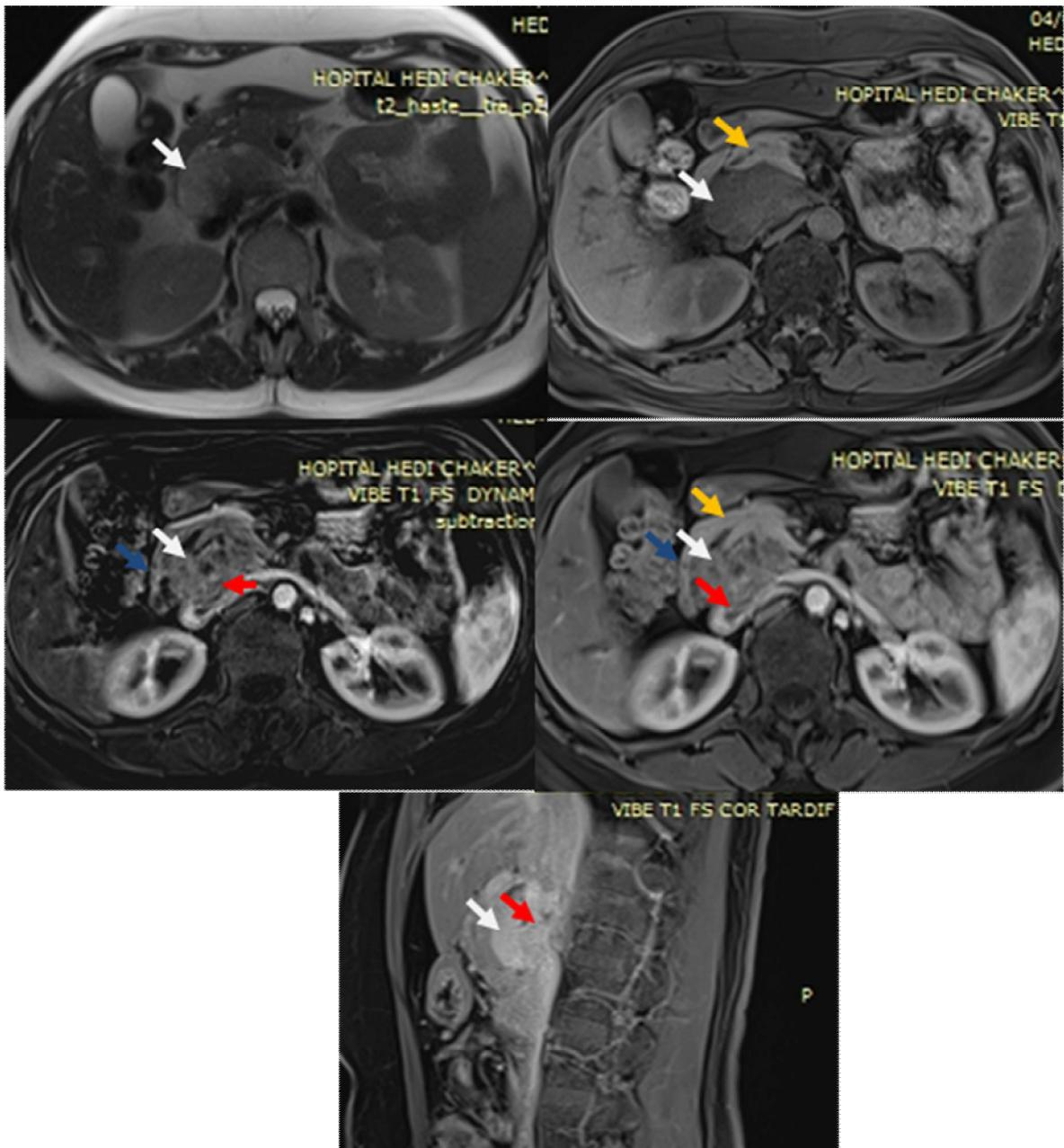
Un scanner de contrôle en post opératoire (figure 3) a été réalisé montrant une thrombose crurique de la VCI sous hépatique et de la prothèse veineuse rénale gauche.

Les suites opératoires à 1 an étaient favorables.



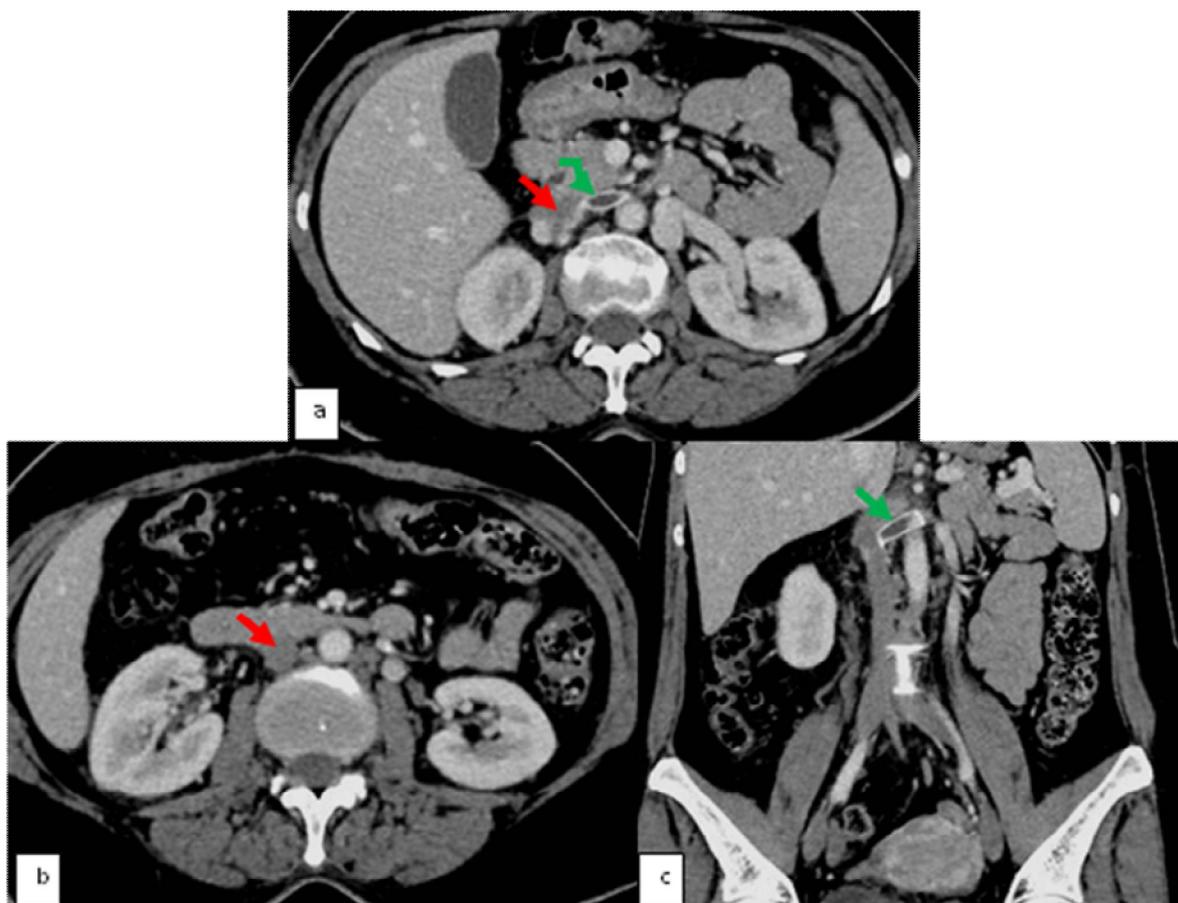
**Figure 1 : Scanner abdomino-pelvien**

Coupes axiales sans injection du produit de contraste (a), avec injection au temps artériel (b,c) au temps portal (e) et au temps tardif (f), reconstruction au plan sagittal au temps portal (d): Masse tissulaire rétropéritonéale (flèches bleues) envahissant le segment II de la veine cave inférieure avec un bourgeon tumoral endoluminal (flèche noire). Elle est de contours lobulés, spontanément iso dense avec rehaussement hétérogène et progressif plus marqué au temps tardif. Elle présente des rapports étroits avec D2 (flèche rouge) et le pancréas (flèche verte). Extension tumorale au sein de la veine rénale droite (flèche orangée) et envahissement de la face antérieure de la veine rénale gauche (flèche jaune). Absence de circulation veineuse collatérale.



**Figure 2 : IRM abdominale**

Séquence axiale pondérée en T2 Fast Spin écho (haste) (a), séquence axiale pondérée en T1 Spin écho (b). Injection dynamique(Vibe) avec saturation de la graisse (Fat Sat) en coupes axiales : phase artérielle(c), phase portale(d). Séquence sagittale pondérée en T1 Fat Sat au temps tardif(e) : Masse rétro péritonéale (flèche blanche) hypo intense en T1, de signal intermédiaire enT2 de rehaussement modéré et progressif aux différentes phases plus marqué au temps tardif. La tumeur présente un développement endo (flèche rouge) et exo vasculaire. Pas de plan de clivage avec le D2 (flèche bleue) et la tête pancréatique (flèche jaune).



**Figure 3 : Scanner abdomino pelvien de contrôle à 6mois**

Coupes axiales (a, b) et reconstruction sagittale(c)avec injection de produit de contraste au temps portal: Thrombus hypodense non rehaussé au sein de la VCI sous hépatique qui est de calibre normal (flèche rouge) et au sein de la prothèse veineuse rénale gauche (flèche verte).

## DISCUSSION

Le léiomyosarcome de la VCI est une tumeur mésenchymateuse d'origine mésodermique rare décrite pour la première fois par Perl en 1871(4) et depuis moins de 400 cas de léiomyosarcome ont été rapportés dans la littérature (5–7) dont la majorité était décrite sous forme d'un cas clinique ou d'une série de cas (5,8).

Cette tumeur prend naissance à partir des fibres musculaires lisses notamment de la média de la paroi veineuse (2),représente environ 0,5% des sarcomes des tissus mous de l'adulte (7) et 95% des tumeurs primitives de la VCI(1).

Son pic d'incidence se situe dans la cinquième décennie de la vie avec une nette prédominance féminine (sexe ratio =1/3)(6–8).

Ces tumeurs se caractérisent par leur croissance lente, leur caractère peu infiltratif et leur clinique

pauvre rendant la tumeur longtemps asymptomatique (1).

Le potentiel métastatique des léiomyosarcomes de la VCI est tardif et se fait soit par voie hématogène affectant le foie, les poumons, et les os, soit par voie lymphatique (1,9).

A des stades précoces, la tumeur réside dans la paroi vasculaire puis elle se développe en extraluminal tout en envahissant les structures avoisinantes ou en intraluminal sous la forme d'un thrombus tumoral(10).

La division de la VCI en 3 segments anatomiques permet de classer ces tumeurs et aide au choix thérapeutique adéquat: segment I strictement sous-rénal ; segment II comprenant l'origine des veines rénales et le segment rétro hépatique de la VCI et le segment III comprenant l'origine des veines sus-hépatiques et le segment supra-hépatique de la VCI

jusqu'à l'oreillette droite (1,3).

La localisation la plus fréquente concerne le segment II dans 33% des cas (2,3,9) comme c'est le cas dans notre observation avec un meilleur pronostic.

Les signes cliniques de cette tumeur sont non spécifiques, dépendent principalement du segment veineux affecté et varient selon la dimension, le débit de croissance et la localisation tumorale (6).

Ces signes sont sous forme de nausées, perte de poids, syndrome de Budd-Chiari et

œdème des membres inférieurs en cas d'atteinte du segment supérieur de la VCI(2),de

douleurs épigastrique et de l'hypochondre droit associés parfois à des signes d'envahissement rénal( thrombose veineuse, syndrome néphrotique et hypertension artérielle) si son segment moyen est atteint.

Dans le cas de tumeur de la VCI infra rénale, les patients présentent une douleur du flanc ou de la fosse iliaque droite, des rachialgies ou des œdèmes des membres inférieurs (11).

Des symptômes cardiaques peuvent se voir si la tumeur s'étend dans l'oreillette droite(6,10).

De nouveaux cas détectés par l'imagerie en coupe ont été de plus en plus signalés ces dernières années devant le développement des techniques d'imagerie en particulier le scanner et l'IRM et l'augmentation des connaissances sur cette maladie(11,12).

L'imagerie joue un rôle primordial dans la prise en charge des léiomyosarcomes de la VCI vu qu'elle permet d'orienter le diagnostic et de confirmer par une biopsie scannoguidée sa nature histologique (2,13). Elle permet également de faire un bilan d'extension locorégional et à distance et de détecter en post opératoire les récives et les métastases (6).

Les résultats radiographiques du léiomyosarcome varient selon la localisation tumorale. Les lésions intraluminales entraînent une obstruction de la VCI avec une infiltration modérée des organes de voisinage tandis que les masses rétro péritonéales géantes s'étendent aux tissus péri vasculaires environnants avec un envahissement intraluminal minimal(11).

L'échographie, examen rapide non irradiant et anodin, montre une masse rétro péritonéale à contours lobulés, hétérogène. L'étude doppler renseigne sur le caractère tissulaire de la masse et étudie la perméabilité des vaisseaux (3,14).

L'angioscanner abdominal est un examen sensible, rapide et accessible qui permet de délimiter

la composante intra vasculaire de la tumeur. Il précise sa situation dans un segment anatomique de la VCI et son extension aux organes de voisinage. La tumeur est souvent hypodense de contours polylobés, présentant un rehaussement hétérogène après injection de produit de contraste avec des zones centrales de nécrose ou d'hémorragie (6, 11,15).

Le scanner permet également la recherche de métastases notamment hépatiques et pulmonaires(3).

Quant à l'IRM, elle détecte précocement la tumeur et décrit avec précision son origine et ses rapports vu sa meilleure résolution de contraste.

Les caractéristiques du signal dépendent du degré de nécrose kystique au sein de la tumeur(6).

Elles sont perçues comme une masse de signal hétérogène avec des zones en hypo signal sur les séquences pondérées T1 et en hyper signal sur les séquences pondérées T2 dues aux composantes kystiques de ces lésions(6).

L'IRM permet également de différencier une thrombose néoplasique d'une thrombose cruorique(3). Cette dernière est généralement iso intense au muscle en T2, tandis que le thrombus tumoral est en iso- ou hyper intense en T2 par rapport au muscle(6).

Du fait du développement des techniques non invasives d'imagerie en coupe, les techniques invasives en particulier la cavographie ont perdu de leur intérêt dans le diagnostic des léiomyosarcomes de la VCI mais elle permet l'évaluation de la circulation collatérale afin de planifier la reconstruction veineuse après une résection radicale(6,15).

La différenciation par l'imagerie d'un léiomyosarcome de la VCI d'un sarcome autre rétropéritonéal est une tâche difficile surtout si sa composante extraluminaire est prédominante. Quelques signes scannographiques permettent de nous orienter vers le diagnostic (6) :

Une tumeur qui envahit et dilate la lumière de la VCI est presque pathognomonique d'un léiomyosarcome de la VCI.

- Le signe de l'enchâssement dans un organe « Positive embedded IVC sign »: la VCI est intégrée dans la masse et non pas refoulée. Ce signe signifie que la tumeur provient de l'organe intégré.

- Le signe de la VCI imperceptible « Imperceptible caval lumen »: la VCI n'est pas visualisée au point de contact maximal avec la masse tumorale. Ce signe est le plus utile d'après Webb et al pour identifier une masse rétropéritonéale comme un léiomyosarcome de la VCI(16).

En dépit de tous ces signes radiologiques spécifiques, le diagnostic définitif reste toujours histologique favorisé par une biopsie scannoguidée ou par une chirurgie d'emblée.

La décision de prise en charge est discutée et prise en réunion de concertation multidisciplinaire.

Une résection chirurgicale complète est la seule chance pour la guérison. Le rôle de la chimiothérapie ou de la radiothérapie n'est pas encore élucidé (2,11,17).

Le pronostic des patients atteints de léiomyosarcome de la VCI dépend du degré d'extension tumorale (11). Un taux de survie à 5 et 10 ans respectivement à 49,4 % et 29,5 % est observé si la résection tumorale est radicale (2).

## CONCLUSION

Le léiomyosarcome de la VCI est une tumeur maligne rare. Son diagnostic est difficile vu la non spécificité des signes cliniques et la lenteur de sa croissance. L'imagerie permet d'orienter le diagnostic grâce à des signes radiologiques relativement caractéristiques : la dilatation de la lumière de la VCI, le rehaussement hétérogène de la tumeur par la présence de larges zones de nécrose surtout lorsqu'elle survient dans la partie inférieure de la VCI et le développement d'une circulation collatérale étendue autour de la lésion secondaire à sa croissance lente.

Elle permet également de confirmer le diagnostic histologique par la biopsie scannoguidée et de faire avec précision un bilan d'extension locorégional et à distance.

## REFERENCES

[1] Bonnet S, Eggenspieler P, Vedrine L, Camparo P, Baranger B. Léiomyosarcome du segment moyen de la veine cave inférieure : problèmes tactiques soulevés par la revascularisation cave et rénale. *J Mal Vasc.* mai 2006;31(2):79-84.

[2] Sessa B, Iannicelli E, Caterino S, D'Angelo F, Milione M, Ziparo V, et al. Imaging of leiomyosarcoma of the inferior vena cava: comparison of 2 cases and review of the literature. *Cancer Imaging.* 2010;10(1).

[3] Hammoune N, Guendouz FE, Elhaddad S, Latib R, Chami I, Boujjida N, et al. Léiomyosarcome de la veine cave inférieure: un cas clinique. *Pan Afr Med J.* 2015;20.

[4] Perl L, Virchow R. Ein Fall von Sarkom der Vena cava inferior. *Arch Für Pathol Anat Physiol Für Klin Med.* 1 août 1871;53(4):378-83.

[5] Alkhalili E, Greenbaum A, Langsfeld M, Marek J, Rana MA, Glew R, et al. Leiomyosarcoma of the Inferior Vena

Cava: A Case Series and Review of the Literature. *Ann Vasc Surg.* mai 2016;33:245-51.

[6] Bednarova I, Frellesen C, Roman A, Vogl TJ. Case 257: Leiomyosarcoma of the Inferior Vena Cava. *Radiology.* sept 2018;288(3):901-8.

[7] Teixeira FJR, do Couto Netto SD, Perina AL de F, Torricelli FCM, Ragazzo Teixeira L, Zerati AE, et al. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: Survival rate following radical resection. *Oncol Lett.* oct 2017;14(4):3909-16.

[8] Wachtel H, Gupta M, Bartlett EK, Jackson BM, Kelz RR, Karakousis GC, et al. Outcomes after resection of leiomyosarcomas of the inferior vena cava: A pooled data analysis of 377 cases. *Surg Oncol.* mars 2015;24(1):21-7.

[9] Hollenbeck ST, Grobmyer SR, Kent KC, Brennan MF. Surgical treatment and outcomes of patients with primary inferior vena cava leiomyosarcoma. *J Am Coll Surg.* oct 2003;197(4):575-9.

[10] Narata M, Okuhata Y, Abe K, Takemoto A, Maebayashi T, Furuhashi S, et al. Primary leiomyosarcoma of the inferior vena cava: case report. *Abdom Imaging.* août 2010;35(4):481-4.

[11] Mu D, Wang D, Zhou K, Zhu B. Radiographic features of intraluminal leiomyosarcoma of the inferior vena cava: an atypical case report. *Abdom Imaging.* oct 2011;36(5):586-9.

[12] M C, M D, M E, Z O. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava. *Diagn Interv Radiol Ank Turk.* 1 sept 2007;13(3):140-3.

[13] Abdel-Aal AK, Gaddikeri S, Saddekni S, Oser RF, Underwood E, Wei S. Primary Leiomyosarcoma of the Inferior Vena Cava Invading the Right Atrium: A Technique for Intraluminal Biopsy Through a Transvenous Approach. *Vasc Endovascular Surg.* nov 2011;45(8):743-6.

[14] Soury P, Lepechou C, Guinebretiere J-M, Laurian C. Léiomyosarcomes de la veine cave inférieure. *EMC - Cardiol-Angéiologie.* 1 févr 2005;2(1):90-6.

[15] Ben Hassouna J, Bouzaiene H, Chargui R, Ben Bachouche W, Khomsi F, Habib Mtaalah M, et al. Léiomyosarcome de la veine cave inférieure sous-rénale. *J Chir.* 2006;325-7.

[16] Webb EM, Wang ZJ, Westphalen AC, Nakakura EK, Coakley FV, Yeh BM. Can CT features differentiate between inferior vena cava leiomyosarcomas and primary retroperitoneal masses? *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(1):205-209.

[17] Madhavan S, Junnarkar SP, Koh NWC, Shelat VG. Inferior vena cava leiomyosarcoma in an octogenarian. *Ann Hepato-Biliary-Pancreat Surg.* 2019;23(3):274.

## RECURRENT *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* MENINGITIS IN CHILDREN : DIAGNOSTIC DILEMMA

### MENINGITE RECURRENTE A *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* CHEZ L'ENFANT : UN DILEMME DIAGNOSTIQUE

M. WELI<sup>1,3,\*</sup>; R. ZAGHDOUD<sup>1,3</sup>; B. MAALEJ<sup>1,3</sup>; W. FEKI<sup>2,3</sup>; Z. MNIF<sup>2,3</sup>; L. GARGOURI<sup>1,3</sup> ET AB. MAHFOUDH<sup>1,3</sup>

1: *Pediatric Intensive Care Unit (PICU), Hedi Chaker University Hospital, Sfax- Tunisia.*

2: *department of radiology , Hedi Chaker University Hospital, Sfax-Tunisia.*

3: *Faculty of medicine, University of Sfax- Tunisia*

E - mail Corresponding author : manelweli@gmail.com

#### Abstract

Recurrent bacterial meningitis is very rare phenomenon in paediatric age group. Finding the aetiology of recurrent meningitis often poses diagnostic challenge to clinicians. We report the diagnostic dilemma faced while managing a 4-year-old boy with recurrent pneumococcal meningitis. Aetiology could only be found after exclusion of immunodeficiency and performing a series of imaging studies. Intracranial examination revealed lytic maxillary lesion communicating with temporal fossa, a sequela of recurrent parotitis. This case suggests the possibility that underlying disorders may not be apparent in cases of repetitive meningitis and, more proactive investigations are required to prevent further recurrence of meningitis.

**Key-words:** Streptococcus Pneumoniae; Recurrent Meningitis; Child.

#### Résumé

La méningite bactérienne récurrente est une pathologie très rare chez l'enfant. Trouver l'étiologie pose souvent un défi diagnostique aux cliniciens. Nous rapportons les difficultés diagnostiques rencontrées lors de la prise en charge d'un garçon de 4 ans souffrant d'une méningite récurrente à Pneumocoque. L'étiologie n'a pu être trouvée qu'après exclusion du déficit immunitaire et réalisation d'explorations notamment de l'imagerie. L'imagerie cérébrale et du massif facial a révélé une lésion maxillaire lytique communiquant avec la fosse temporale, une séquelle d'une parotidite récurrente. Ce cas suggère que les troubles sous jacents ne soient pas apparents dans le cas d'une méningite à répétition et de ce fait, des investigations plus approfondies sont nécessaires pour ressortir la cause et prévenir une nouvelle récurrence de la méningite.

**Mots-clés :** Streptococcus Pneumoniae ; Méningite récurrente ; Enfant.

#### ملخص

بعد التهاب السحايا الجرثومي المتكرر حالة نادرة جدًا عند الأطفال. غالبًا ما يشكل العثور على المسببات تحديًا تشخيصيًا للأطباء. تُبلغ عن الصعوبات التشخيصية التي تمت مواجهتها في الإدارة الصحية لطفل يبلغ من العمر 4 سنوات يعاني من التهاب السحايا المتكرر بالمكورات الرئوية. لا يمكن العثور على المسببات المرضية إلا بعد استبعاد نقص المناعة وإجراء الاستكشافات الضرورية، بما في ذلك التصوير. كشف تصوير الدماغ والوجه عن وجود آفة في الفك العلوي تتواصل مع الحفرة الصدغية، وهي تكملة لالتهاب الغدة النكفية المتكرر. تشير هذه الحالة إلى أن الاضطرابات الكامنة غير ظاهرة في التهاب السحايا المتكرر، وبالتالي هناك حاجة إلى مزيد من التحقيق لتحديد السبب والوقاية من تكرار الالتهاب السحائي.

**الكلمات المفاتيح:** العقديّة الرئويّة; التهاب السحايا المتكرر ; الطفل .

## INTRODUCTION

Bacterial meningitis is a medical emergency, and immediate diagnostic steps must be taken to establish the specific cause so that appropriate antimicrobial therapy can be initiated [1,2].

Recurrence of bacterial meningitis in children may be caused by reasons such as cranial or dural anatomic defect and immunity deficiency [3]. Bacteria migration, along congenital or acquired pathways from the skull or spinal dural defects should be taken into consideration in children with recurrent bacterial meningitis [4]. Here we present the case of a 4-year-old boy with repeated bacterial meningitis within 3 years and further imaging examinations finally proved the cause of bacteria migration which is a lytic maxillary lesion communicating with temporal fossa, a sequela of recurrent parotitis.

## CASE PRESENTATION

A 4-year-old boy born to consanguineous parents with a history of pyogenic meningitis at the age of 6 months, left parotitis and mastoiditis at the age of 30 months presented with a history of high grade fever for the last two days associated with headache, nuchal pain recurrent vomiting and focal seizure. There was no history suggestive of CSF rhinorrhea or otorrhea. Parents had noticed left facial palsy and hearing loss soon after he was diagnosed to have the first episode of meningitis. He did not receive a vaccine for *S.Pneumoniae*. He is a developmentally normal boy with no history of head injury or seizures or recurrent diarrhea or pneumonia. The patient was normal between and after the previous attacks. There was no history of trauma, otorrhea, rhinorrhoea or any history suggestive of recurrent infections involving any other system, blood transfusion or family history of any immunodeficiency disorder.

On admission, the physical exam demonstrated a febrile, lethargic child. The central nervous system examination revealed neck stiffness with positive Kernig's and Brudzinski's sign. The fundus was normal. Examination of spine and cranium was normal. Investigations disclosed neutrophilic leucocytosis. Blood culture grew *Streptococcus Pneumoniae* sensitive to ceftriaxone. Cerebro Spinal Fluid (CSF) analysis was suggestive of pyogenic meningitis (CSF leucocyte count of 6500 cells/high-power field, with predominant neutrophils as 95 %; protein: 3.04 g / L, glucose: 1.39g / L, chlorine: 115 mmol/l).

CSF gram stain showed gram positive cocci in pairs. CSF culture was sterile. He was treated with intravenous ceftriaxone for 2 weeks. Workup for immunodeficiency was done. Serum immunoglobulin profile was normal. The enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA) test for HIV was nonreactive. Brainstem auditory evoked response testing showed left-sided sensorineural hearing loss of 50 dB.

Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain showed Arnold Chiari malformation type 1 (Figure 1). A high-resolution computed tomography of the left temporal bone confirmed the presence of : left inferior maxillary temporal sphenoidal osteitis , lytic lesion with cortical destruction and communication with temporal fossa without cribriform plate defect (Figure 2).

Ten months later, the child was re admitted with symptoms and signs of meningitis.

*Streptococcus pneumoniae* was isolated in the CSF culture. The patient was treated with cefotaxime. On follow-up after 1 year; the child has residual paraparesis, with no further episode of meningitis.



**Figure 1:** MRI scans T2-weighted showing Arnold Chiari malformation type 1



**Figure 2:** Computed tomography of the Brain, in axial, and coronal planes showing lytic maxillary lesion communicating with temporal fossa

## DISCUSSION

Recurrence of bacterial meningitis is rare and occurs in around 1% of all pyogenic meningitis cases [5]. It is defined as two or more episodes of pyogenic meningitis separated by a period of convalescence and the complete resolution of all signs, symptoms and laboratory findings [6,7]. Drummond DS et al. observed that out of all the children admitted to a tertiary care hospital with bacterial meningitis over a period of 11 years, only 1.3% suffered from recurrence [8].

In any child with recurrent meningitis, a prompt search for an underlying predisposing factor such as immunodeficiency or a craniospinal defect should be done. The causative organism can lead to a clue in the diagnosis. *Pneumococcus* and *Hemophilus* suggest cranial dural defects, *Escherichia coli* and other gram negative bacilli suggest spinal dural defects, and *Neisseria meningitidis* suggests complement deficiency.

Kline reviewed the world literature from 1978 to 1988 and found 47 patients with recurrent meningitis 70% of whom were children. Predisposing factors included a congenital CSF fistula in 55% of cases, traumatic or surgical CSF fistula in 17%, immunodeficiency in 21%, and unknown causes in 6% [1]. In a literature review encompassing 363 cases of recurrent bacterial meningitis occurring between 1988 and 2007, Tebruegge reported that 214 of these cases were related to anatomical defects, whereas 132 included immuno deficiencies. A full blood count is recommended with a differential and microscopy to detect Howell-Jolly bodies (which may suggest asplenia) as well as lymphopenia or neutropenia. Abnormalities in immunoglobulin levels may point towards immunodeficiency disorders. Assessment of the total serum haemolytic complement (CH50) will detect abnormalities of the classical complement pathway and should be followed with assays for individual complement components if found to be abnormal. An HIV antibody test should also be considered [6].

Bacteria can migrate along congenital preformed pathways or acquired tissue planes to gain entrance into the subarachnoid space. Another well described mechanism of recurrent meningitis includes an undiagnosed immunologic deficiency. According to almost all review articles *Streptococcus Pneumoniae* was found to be the most common infectious agent and *Neisseria Meningitidis* was the second most common organism though it was more common in

immunodeficient hosts [6]. Parameningeal infections, which primarily include sinusitis, otitis media, and mastoiditis, can result in central nervous system infections by continuous spread through bony layers and the periosteum of the skull and, to a lesser extent, via the hematogenous route [9]. The literature search identified 15 cases in which the authors suggested that a chronic parameningeal focus had been the source of recurrent episodes of meningitis [10, 11,12]. This group comprised 11 cases of chronic otitis media and/or mastoiditis, two cases of chronic sinusitis (sphenoidal and maxillary), and two cases of chronic osteomyelitis of the skull. The most commonly isolated organisms in this group with parameningeal infections were *S. pneumoniae* (15 episodes) [13,14].

In our case report, workup for immunodeficiency was done: full blood count, total serum haemolytic complement (CH50) and serum immunoglobulin profile were normal. The ELISA test for HIV was non reactive. temporal bone CT scan showed infiltration of the parapharyngeal space and parotid gland associated with lytic lesions in the left inferior maxillary sphenoidal, zygomatic, temporal, bones with cortical destruction and communication with temporal fossa without a cribriform plate defect. Parameningeal infection in this case was recurrent parotitis which leads to bone defect. Bacteria had probably migrated along this acquired anatomical defect by continuous spread through bony layers and the periosteum of the skull to gain entrance into the subarachnoid space.

## CONCLUSION

Although recurrent bacterial meningitis in childhood is not common, this clinical condition remains a neurological emergency for primary care physicians. This case illustrates that recurrence of meningitis within a short period should be considered as a result of underlying immunologic or anatomic defect.

## REFERENCES

- [1] Kline MW. Review of recurrent bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* sept 1989;8(9):630-634.
- [2] Lieb G, Krauss J, Collmann H, Schrod L, Sörensen N. Recurrent bacterial meningitis. *Eur J Pediatr.* janv 1996;155(1):26-30.
- [3] Wen HY, Chou ML, Lin KL, Kao PF, Chen JF. Recurrence of pneumococcal meningitis due to primary spontaneous cerebrospinal fluid fistulas. *Chang Gung Med J.* nov 2001;24(11):724-728.

## RECURRENT *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* MENINGITIS IN CHILDREN

- [4] Schaad UB, Nelson JD, McCracken GH. Recrudescence and relapse in bacterial meningitis of childhood. *Pediatrics*. févr 1981;67(2):188-195.
- [5] Yilmaz Ciftdoğan D, Bayram N, Ozdemir Y, Bayraktaroğlu S, Vardar F. A case of Mondini dysplasia with recurrent *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Eur J Pediatr*. déc 2009;168(12):1533-1535.
- [6] Tebruegge M, Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. juill 2008;21(3):519-537.
- [7] Janocha-Litwin J, Simon K. Recurrent meningitis--a review of current literature. *Przegl Epidemiol*. 2013;67(1):41-45, 125-129.
- [8] Drummond DS, de Jong AL, Giannoni C, Sulek M, Friedman EM. Recurrent meningitis in the pediatric patient--the otolaryngologist's role. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 25 mai 1999;48(3):199-208.
- [9] Clayman GL, Adams GL, Paugh DR, Koopmann CF. Intracranial complications of paranasal sinusitis: a combined institutional review. *The Laryngoscope*. mars 1991;101(3):234-239.
- [10] Avasthi G, Parti A, Gupta SN, Goel R. Frontal bone osteomyelitis causing recurrent meningitis. *J Assoc Physicians India*. mai 1991;39(5):409-410.
- [11] Passeron A, Capron L, Grateau G. Recurrent *Escherichia coli* meningitis associated with aspergillar sphenoidal sinusitis. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(6-7):492-493.
- [12] Pikis A, Kavaliotis J, Tsikoulas J, Andrianopoulos P, Venzon D, Manios S. Long-term sequelae of pneumococcal meningitis in children. *Clin Pediatr (Phila)*. févr 1996;35(2):72-78.
- [13] Valmari P, Palva A. Recurrent meningitis due to pneumococci and non-typable *Haemophilus influenzae* in a child with a Mondini malformation. *Infection*. févr 1986;14(1):36-37.
- [14] Wang H-S, Kuo M-F, Huang S-C. Diagnostic approach to recurrent bacterial meningitis in children. *Chang Gung Med J*. juill 2005;28(7):441-452.

# RADIOLOGIC FEATURES OF PULMONARY ARTERIAL ANEURYSMS DUE TO BEHÇET'S DISEASE WITH IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY : A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

## CARACTÉRISTIQUES RADIOLOGIQUES DES ANEURYSMES ARTÉRIELS PULMONAIRES SECONDAIRE A LA MALADIE DE BEHÇET SOUS TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

M.MOUSSAOUI<sup>1,3,\*</sup>; W.FEKI<sup>1,3</sup>; H.ABDELHEDI<sup>1,3</sup>; I.MAALLOUL<sup>1,3</sup>; E.DAOU<sup>1,3</sup> ;  
M. JALLOULI<sup>2,3</sup> ET Z.MNIF<sup>1,3</sup>

1: Medical imaging department, CHU Hédi Chaker, Sfax-Tunisia

2: Internal medicine department, CHU Hédi Chaker, Sfax - Tunisia

3: Faculty of Medicine, University of Sfax - Tunisia

\* Corresponding author's E- mail: moussaouimarwa@live.com

### Abstract

Behçet's disease (BD) is a systemic vasculitis characterized by recurrent oral and genital ulcers, uveitis, arthritis, and involvement of the gastrointestinal tract, central nervous system, and blood vessels. In the thorax, it may cause vascular complications, affecting the aorta, brachiocephalic arteries, bronchial arteries, pulmonary arteries, pulmonary veins. After the aorta, the pulmonary arteries are the most common site of arterial involvement among the pulmonary manifestations in patients with BD. We report a case of a 24-year-old man with an established diagnosis of Behçet's disease since ten years presented with cough and hemoptysis. Pulmonary arterial aneurysms (PAA) was diagnosed. This report aims to demonstrate the imaging findings of PAA seen in BD, and the effectiveness of immunosuppressive treatment which led to partial resolution and thrombosis of PAAs.

**Key -words:** Pulmonary artery aneurysm ;Behçet's disease ; CT Scan ; Imaging features.

### Résumé

La maladie de Behçet est une vascularite systémique caractérisée par des ulcères buccaux et génitaux récurrents, une uvéite, une arthrite, une atteinte du tractus gastro-intestinal, du système nerveux central et des vaisseaux sanguins. Au niveau du thorax, elle peut entraîner des complications vasculaires, affectant l'aorte, les artères brachiocéphaliques, les artères bronchiques, les artères et les veines pulmonaires. Après l'aorte, les artères pulmonaires sont le site le plus fréquent d'atteinte artérielle avec des manifestations thoraciques chez les patients atteints de BD. Nous rapportons le cas d'un homme de 24 ans ayant un diagnostic établi de la maladie de Behçet depuis dix ans qui consulte pour toux et hémoptysie. Le diagnostic posé était des anévrismes des artères pulmonaires (AAP). Le but de cette observation est de présenter les signes radiologiques des AAP observés dans la maladie de Behçet, et l'efficacité du traitement immunosuppresseur qui a conduit à la diminution en taille et à la thrombose partielle des AAP.

**Mots - clés :** Anévrismes des artères pulmonaires ; Maladie de Behçet ; Scanner ; Aspects radiologiques.

### ملخص

مرض بهجت هو التهاب الأوعية الدموية الجهازية الذي يتميز بقرح متكررة في الفم والأعضاء التناسلية والتهاب القرحة والتهاب المفاصل وتلف الجهاز الهضمي والجهاز العصبي المركزي والأوعية الدموية. في القفص الصدري ، يمكن أن يسبب مضاعفات الأوعية الدموية التي تؤثر على الشريان الأورطي والشرايين العضدية الرأسية والشرايين القصبية والشرايين والأوردة الرئوية. بعد الشريان الأورطي ، تعد الشرايين الرئوية أكثر الأماكن شيوعاً لتأثير الشرايين مع المظاهر الصدرية في مرضى بهجت. قمنا بدراسة حالة رجل يبلغ من العمر 24 عامًا تم تشخيص إصابته بمرض بهجت لمدة عشر سنوات و قد تمت استشارتنا بعد تعرضه لحالة سعال ونفث الدم. كان التشخيص هو تمطط الأوعية الدموية في الشريان الرئوي (PAA). الهدف من هذه الملاحظة هو عرض العلامات الإشعاعية لـ PAA التي لوحظت في مرض بهجت ، وفعالية العلاج المثبط للمناعة الذي أدى إلى انخفاض الحجم والتخثر الجزئي الناجم عن المرض.

**الكلمات المفتاحية:** تمطط الأوعية الدموية في الشريان الرئوي ; مرض بهجت ; الأشعة المقطعية ; المظاهر الإشعاعية.

## INTRODUCTION

Behçet's disease (BD) was firstly described by Hulusi Behçet in 1937<sup>1</sup>. It is a systemic vasculitis characterized by recurrent oral and genital ulcers and uveitis, arthritis, and involvement of the gastrointestinal tract, central nervous system, and blood vessels<sup>1</sup>. In the thorax, it may cause vascular complications, affecting the aorta, brachiocephalic arteries, bronchial arteries, pulmonary arteries, pulmonary veins. Pulmonary artery aneurysm (PAA) is reported in 1.5 % of adults with BD and affects mainly young men. It carries a bad prognosis. However, it may become smaller or disappear with medical treatment. Mural thrombotic changes may be observed during the regression of pulmonary artery aneurysms<sup>2,3</sup>.

We report a case of a 24-year-old man with an established diagnosis of Behçet's disease since 2010 presented with cough and hemoptysis. Pulmonary arterial aneurysms (PAA) was diagnosed. This report aims to demonstrate the imaging findings of PAA seen in BD and the effectiveness of immunosuppressive treatment which led to partial resolution and thrombosis of PAAs.

## CASE REPORT

A 24-year-old man with an established diagnosis of Behçet disease since 2010.

In July 2018, he was admitted to the internal medicine department complaining of cough, hemoptysis, and shortness of breath. An angio-CT scan was performed.

It showed bilateral pulmonary embolism in both lobar and segmental pulmonary arteries.

The patient was treated with Low-molecular-weight heparin (LMWH) than Vitamin K antagonists (VKA) associated with methylprednisolone followed by oral azathioprine.

In November 2018, a Chest CT scan showed arterial pulmonary aneurysms and the persistence of pulmonary embolism.

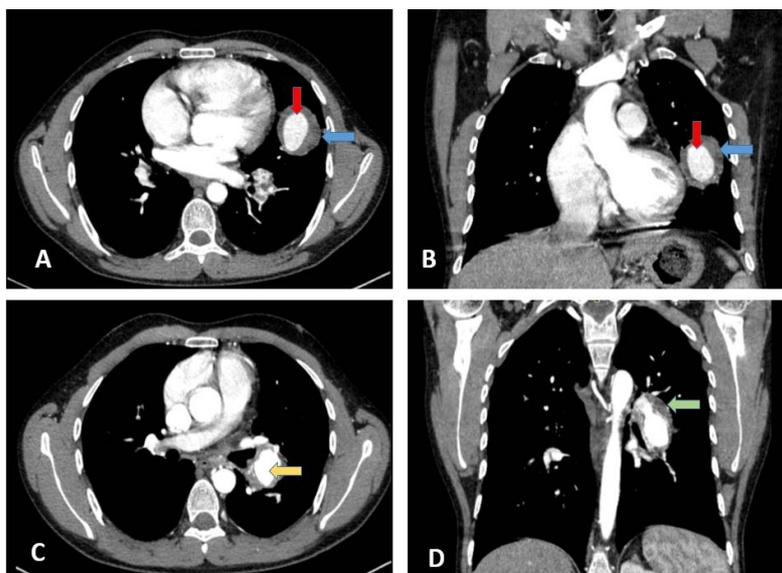
Because of the radiological aggravation of the lesions, we decided to change the treatment. The patient was given subsequent corticosteroids and cyclophosphamide.

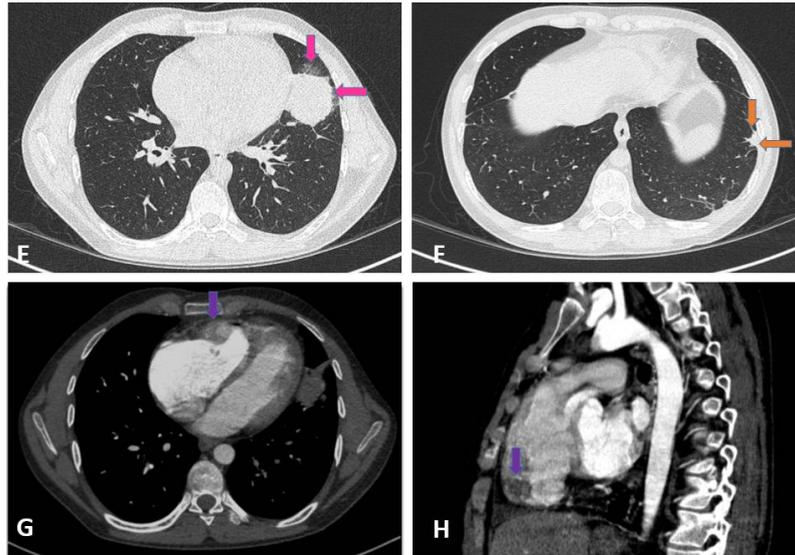
In June 2019 (Seven months after cyclophosphamide therapy), the patient presented with a cough and acute hemoptysis. Chest computed tomography (CT) was performed showing large arterial pulmonary aneurysms interesting the lingular artery and inferior lingular segment, an intracardiac thrombus in the right ventricle and the absence of pulmonary embolism (Figure 1). The decision was to continue the immunosuppressive therapy.

In August 2020 (after 21 months of cyclophosphamide therapy), the patient was readmitted for checkup and reevaluation.

CT scan was performed and showed the increase of thrombosis and decrease of the aneurysmal lumen interesting the lingular pulmonary artery. We have seen a total regression of the inferior lingular segmental artery which was replaced by a cavity with an air-fluid level communicating with the inferior lingular segmental bronchus (Figure 2).

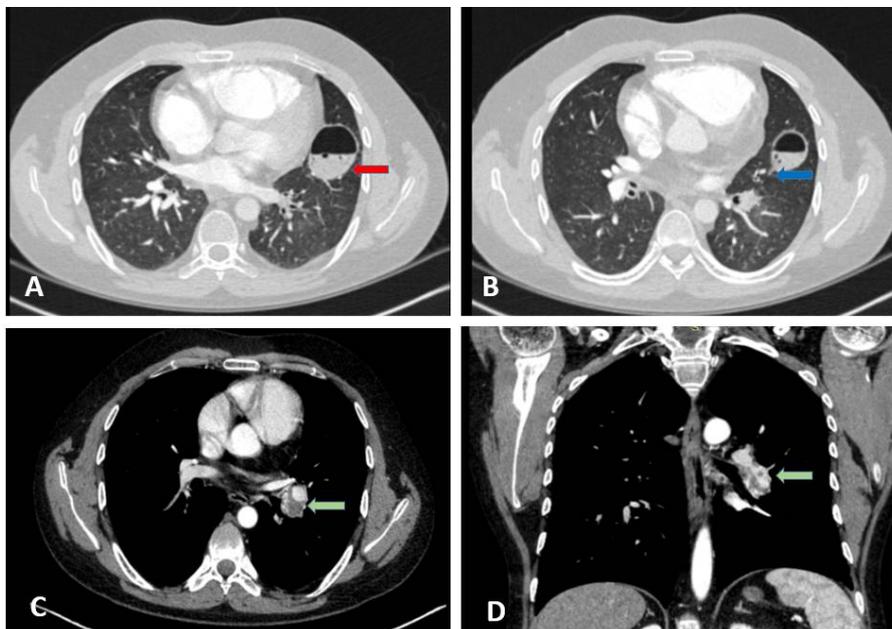
The patient was a candidate for surgical treatment.





**FIGURE 1 : Contrast-enhanced chest CT scan  
(7 months after cyclophosphamide treatment)**

(A, B) Axial and coronal mediastinal window images showing large pulmonary artery aneurysm of the inferior lingular segmental artery (red arrow ) lined by thrombi (blue arrow) and densely opacified on a volumetric high-resolution CT. (C,D) Axial and Coronal mediastinal window images showing the lingular artery aneurysm (yellow arrow) with irregular mural thrombi (green arrow), densely opacified on a volumetric high-resolution CT. (E) Axial lung window image shows the lingular pulmonary artery aneurysm with circumferential ground glass opacification because of surrounding hemorrhage (pink arrow): It was attributed to intra-parenchymal hemorrhage. (F) axial lung window image demonstrates a focal triangle peripheral area of high attenuation that represents peripheral pulmonary infarction (orange arrow). (G, H) Axial and sagittal mediastinal window images demonstrate a low attenuating mass-like lesion (purple arrow) in the right ventricle without enhancement proven an intracardiac thrombus.



**FIGURE 2: Contrast-enhanced chest CT scan  
(21 months after cyclophosphamide therapy)**

(A, B) Axial lung window images showing total regression of the inferior lingular segmental artery. Parenchymal change as perianeurysmal consolidation. The aneurysm was replaced by a cavity with air-fluid level (red arrow) communicating with the inferior lingular segmental bronchus (blue arrow). (C, D) Axial and Coronal mediastinal window images showing increased thrombosis and decreased aneurysmal lumen (green arrow) interesting the lingular pulmonary artery.

## DISCUSSION

BD is a systemic vasculitis characterized by recurrent oral and genital ulcers, uveitis, arthritis, and involvement of the gastrointestinal tract, central nervous system, and blood vessels.

Vascular involvement in the form of venous or arterial occlusion and aneurysm formation is seen in 25% of patients, and it is the most common cause of mortality in Behçet's disease<sup>4</sup>. Such a form of Behçet's disease is called "vascular-Behçet's disease"<sup>5</sup>. Arterial involvement is less common than venous involvement and accounts for 12% of vascular manifestations<sup>5</sup>. Arterial lesions may develop in the aorta or the pulmonary artery and its major branches, occurring as an aneurysm in 65% of patients and as an occlusion in 35%<sup>5</sup>.

Pulmonary artery aneurysms (PAA) are mainly seen in young males and very rarely in females. PAAs are located most frequently in the right lower lobe pulmonary artery, followed by the right and left main pulmonary arteries<sup>6</sup>.

Focal enlargement of the pulmonary artery can be the first radiologic sign of a pulmonary aneurysm.

Hemoptysis of varying degrees is the most common and predominant symptom, our patient presented with acute hemoptysis in multiples occasions, decreased gradually after immunosuppressive therapy. Possible causes for hemoptysis include rupture of an aneurysm with erosion into a bronchus<sup>7</sup> and thrombosis of pulmonary vessels<sup>8</sup>. Pulmonary artery aneurysms may cause major bleeding and is often associated with a poor prognosis with less than 50% 2-year survival, requiring early prompt diagnosis and treatment.

Intracardiac thrombi in BD may result from endomyocardial fibrosis<sup>9</sup>, which may be sequelae of vasculitis involving in endocardium, myocardium, or both<sup>8</sup>. As intracardiac thrombus is tightly attached to the endocardium, embolism from the cardiac cavity seems to be relatively uncommon<sup>10</sup>. Young males seem to be most at risk than female and the right heart is the most frequent site of involvement for intracardiac thrombus formation<sup>11</sup>.

The diagnosis of intracardiac thrombi in BD may be made using cardiac magnetic resonance imaging, computed tomography, and transthoracic echocardiography, which may show a mass in the heart chambers; sometimes, indistinguishable from infective vegetations or a tumor and myxoma<sup>12</sup>.

Therapeutic options for the management of PAAs in Behçet's disease include medical treatment<sup>13,14</sup>, surgical repair<sup>6</sup>, and trans catheter embolization<sup>7</sup>.

The European League Against Rheumatism currently recommends the use of immunosuppressive agents such as corticosteroids, cyclophosphamide, and azathioprine for treating major vessel diseases.

Anticoagulant therapy is not recommended for the treatment of DVT (deep vein thrombosis) and/or pulmonary artery thrombosis due to the increased risk of fatal hemoptysis<sup>15</sup>, but there are no controlled studies of anticoagulants or antiplatelet aggregation therapy and there is a lack of consensus on their use<sup>15</sup>.

In this case, Combined anticoagulant and immunosuppressive therapy played an important role in the treatment of pulmonary embolism.

Immunosuppressive therapy is found to be most beneficial when administered at the early stages of the disease before irreversible damage of the arterial wall develops<sup>6</sup>. However, the course of pulmonary arterial aneurysms treated with immunosuppressive therapy can vary from an aneurysm to another. The ultimate response of treated PAA is progressive regression and the duration of immunosuppressive therapy may vary.

Tunaci et al. reported complete disappearance or regression of PAA during a 3–42 (mean 21)-month follow-up period of 13 Behçet's patients receiving immunosuppressant treatment<sup>16</sup>. Thirty-one initially non thrombosed aneurysms (67%) first became thrombosed during treatment: later, the thrombus regressed and the aneurysm decreased in size. Peri-aneurysmal consolidation and air-space nodules detected in seven patients disappeared in the early stages of treatment. Mosaic attenuation areas were seen in eight patients and disappeared in seven (88%) after treatment<sup>16</sup>.

Medical treatment should be the first-line treatment if PAAs are multiple and have a tendency to recur unless there is massive hemoptysis<sup>17</sup>. Surgical treatment may be necessary in cases of massive hemoptysis, but mostly consists of major anatomical resection rather than preserving lung tissue. Moreover, it has the disadvantages of aneurysm recurrence requiring repeated thoracotomy and other complications such as perivascular leaks, graft thrombosis, and anastomotic leaks due to the pathologic nature of the disease<sup>17</sup>.

## CONCLUSION

PAA is the most frequent form of thoracic involvement in BD, with hemoptysis being the most common clinical presentation. PAAs associated with BD tend to be multiple.

Chest CT scan plays an important role for the diagnosis and evaluation of PAA after medical or surgical treatment.

The anti-inflammatory and immunosuppressive drugs are essential for the treatment of PAAs in patients with BD.

## REFERENCES

- [1] Behçet H: Über rezidivierende, aphtöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, Auge und an den Genitalen. *Dermatol Wochenschr* 1937, 105:1152–1157.
- [2] Sema, Y. A. & Akar, K. Pulmonary artery aneurysms in Behçet's disease. 1401–1403 (2010) doi:10.1007/s00296-009-1092-1093.
- [3] Berrin, M., Ahmet, A., Bulent, G. & Gut, T. CT findings of pulmonary artery aneurysms during treatment for Behçet's disease. 729–733 (1999).
- [4] Tuna, A., Berkmen, Y. M. & Features, C. Article Thoracic Clinical, Involvement and Imaging in Behçet's Disease: Features.
- [5] Matsumoto, T., Uekusa, T. & Fukuda, Y. Vasculo-Behçet's disease: A pathologic study of eight cases. *Hum. Pathol.* 22, 45–51 (1991).
- [6] KHORIOVSKI, S. Surgical therapy of pulmonary abscesses. *Khirurgiia (Sofia)*. 14, 134–135 (1961).
- [7] Kumbasar, O. O. et al. Transformation of a Ruptured Giant Pulmonary Artery Aneurysm into an Air Cavity After Transcatheter Embolization in a Behçet's Patient. (2006) doi:10.1007/s00270-005-0225-0227.
- [8] Mehdipoor, G., Davatchi, F., Ghoreishian, H. & Arjmand, A. Imaging manifestations of Behçet's disease: Key considerations and major features. *Eur. J. Radiol.* 98, 214–225 (2018).
- [9] Bhandari, C., Rathi, L., Gupta, M. & Khatri, J. Case Report Right ventricular thrombus with pulmonary artery aneurysm in a young male: A rare presentation of Behçet's disease. 32, 274–278 (2015).
- [10] Erkan, F., Kyan, E. & Tunac, A. Pulmonary complications of Behçet's disease. *Clin. Chest Med.* 23, 493–503 (2002).
- [11] Vanhaleweyk, G. et al. Right atrial, right ventricular and left ventricular thrombi in (incomplete) Behçet's disease. *Eur. Heart J.* 11, 957–959 (1990).
- [12] Tunç, R., Varol, S., Aydemir, H., Yılmaz, P. D. & Korkmaz, C. Thoracic Complications in Behçet's Disease: Imaging Findings. 2020, (2020).
- [13] Ozkaya, S. et al. In situ thrombosis in pulmonary arterial aneurysms due to Behçet's disease and efficacy of immunosuppressive therapy. 2–5 (2012).
- [14] Report, C. Behçet's Disease: Pulmonary Aneurysm Resolution with Oral Therapy and HLA B72 Allele Association. 16, 37–40 (2018).
- [15] Erkan, F., Gül, A. & Tasali, E. Pulmonary manifestations of Behçet's disease. 572–578 (2001).
- [16] Berrin, M., Ahmet, A., Bulent, G. & Gut, T. CT findings of Pulmonary artery aneurysms during treatment for Behçet's disease. 729–733 (1999).
- [17] Bozkurt, A. K. Embolisation in Behçet's disease. *Trans. Anal. J.* 15, 289–289 (1985).

# 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](mailto: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 et

dernière page.

Exemple : Zomer TP, Erasmus V, Looman CW, VAN Beeck EF, Tjon-A-Tsien A, Richardus JH, et al. Improving hand hygiene compliance in child daycare centres: a randomized controlled trial. *Epidemiol Infect.* 2016 ;144: 2552-60.

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

Nom(s) et initiale(s) des prénoms des auteurs du chapitre. Titre du chapitre. In : auteur (s). Titre du livre en langue originale. Ville d'édition : maison d'édition; année de parution. p. Première page du chapitre – Dernière page du chapitre.

Exemple : Reding R, Gosseye S et Dahan K. Polypes et polyposes du rectum chez l'enfant. In : Reding R. 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

**Titre en français : maximum 14 mots**

**Title in English: maximum 14 words**

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

1 : service x. Hôpital HH, Sfax-Tunisie

2 : service y. Hôpital hh, Sfax-Tunisie

3 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

\*E-mail de l'auteur correspondant :

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

**Mots clés :** 2 à 4

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

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 :**

Author(s) of book. Title of book. Edition. Place of publication: Publisher; Year of publication. Chapter number: Chapter title; inclusive pagination.

example: Kone BC. Metabolic basis of solute transport. In: Brenner BM, Rector FC, eds. Brenner and Rector's the kidney. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 130-55.

**TABLES:**

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

The abbreviations are explained at the bottom of the tables.

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

**FIGURES:**

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

## Annexe 1/ Annex 1

### Titre en français : maximum 14 mots

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

1 : service x. Hôpital HH, Ville-Pays

2 : service y. Hôpital hh, Ville-Pays

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

\*E-mail de l'auteur correspondant :

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

**Mots clés :** 2 à 4

### Title in English: maximum 14 words

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

1 : Department x. Hospital HH, City-Country

2 : Department y. Hospital hh, City-Country

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

\*Email of corresponding author:

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

**Key words:** 2 for 4

ملخص لا يتجاوز 1000 حرفا ( بما في ذلك المسافات )

الكلمات المفتاحية: 2 إلى 4