

Journal de l'Information Médicale de Sfax

Sommaire

Mises au point	1 – 16
Articles originaux.....	17 – 63
Cas cliniques.....	64 – 70
Recommandations aux auteurs.....	71– 74

N° 37

Février 2021

e-mail :

jimsfaxfms@gmail.com

Site Web :

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

ISSN 2534-8264



Le Journal de l'Information Médicale de Sfax

J. I. M. Sfax

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

VISA : 1048 du 12 Août 2008

Directeur de publication

Jalel Gargouri

Rédacteur en chef

Jalel Gargouri

Rédacteurs en chef adjoints

Najmeddine Affes, Mohamed Zribi

Comité de Rédaction et de Lecture

Dorra Abid, Leila Abid, Jihene Aloulou, 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 : Zouhair Khemakhem, Jalel Gargouri, Habib Chebbi

Français : Hela Zouari, Jalel Gargouri

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

Actualités diagnostiques et thérapeutiques de l'achalasia 1
L. CHTOUROU; H. REJAB; R. RACHEK; R. KALLEL; M. BOUDABOUS;
H. GDOURA; A. AMOURI; R. MZALI; L. MNIF ET N. TAHRI.

Dénutrition protéino- énergétique chez l'enfant 10
M. HSAIRI; L. GARGOURI; F. SAFI; A. ELLEUCH ET A. MAHFOUDH

ARTICLES ORIGINAUX

Activités antimicrobiennes des extraits tunisiens de feuilles d'artichaut (*cynara scolymus* L.) 17
M. BEN SALEM; H. AFFES; A. DAOUD; R. DHOUBI; S. HAMMAMI ;
Z. SAHNOUN; K M. ZEGHAL ET K. KSOUDA.

Dépistage du portage nasal de *staphylococcus aureus* chez les patients hémodialysés chroniques 24
S. MEZGHANI MAALEJ ; S. TOUMI ; A. CHAKROUN ; J. JDIDI
TRABELSI ; M. HADDAR ; M. BEN HMIDA ET A. HAMMAMI

Description des effets indésirables des immunosuppresseurs chez un échantillon de patients tunisiens ayant une maladie inflammatoire chronique intestinale 31
K. KSOUDA ; L. CHTOUROU ; R. SAHNOUN; S. BELFEKI; S. HAMMAMI ;
N. TAHRI ; K. ZEGHAL ET H. AFFES

Évaluation du protocole vaccinal accéléré contre l'hépatite B chronique en période pré-nuptiale 43
CHAKROUN; M. KOUBAA; F. HAMMAMI; T. BEN JEMAA; S. GARGOURI;
K. REKIK; C. MARRAKCHI; H. KARRAY; F. SMAOUI ET M. BEN JEMAA

Le syndrome de dysfonctionnement de l'articulation temporo-mandibulaire chez les téléconseillers 49
M. BANI; M. MERSNI; K. LASSOUED; I. DERBALI; H. BEN SAID;
N. MECHERGUI; K. ZITOUNI; I. YOUSSEF; N. LADHARI ET H. NOUAIGUI

Étude du profil biochimique chez des rats traités avec des doses croissantes en thiaméthoxame 55
A. FEKI; I. KAMMOUN; M. NAIFAR; F. MAKNI AYADI; A. HAKIM
ET I. BEN AMARA

CAS CLINIQUES

Pseudo obstruction intestinale : Manifestation lupique inhabituelle chez une fille de 14 ans 64
M. HSAIRI; R. KOLSI BEN ABDALLAH; L. CHTOUROU; A. ELLEUCH;
N. TAHRI ; L. GARGOURI ET A. MAHFOUDH

Surdosage au vaccin BCG 68
A. CHAKROUN; M. KOUBAA; F. HAMMAMI; K. REKIK; C. MARRAKCHI;
F. SMAOUI ET M. BEN JEMAA

SUMMARY

REVIEW ARTICLES

Current diagnosis and management of achalasia 1
L. CHTOUROU; H. REJAB; R. RACHEK; R. KALLEL; M. BOUDABOUS;
H. GDOURA; A. AMOURI; R. MZALI; L. MNIF ET N. TAHRI.

Protein energy malnutrition in children 10
M. HSAIRI; L. GARGOURI; F. SAFI; A. ELLEUCH ET A. MAHFOUDH

ORIGINAL ARTICLES

Antimicrobial activities of Tunisian artichoke (*cynara scolymus* L.) leaves extracts 17
M. BEN SALEM; H. AFFES; A. DAOUD; R. DHOUBI; S. HAMMAMI ;
Z. SAHNOUN; K M. ZEGHAL ET K. KSOUDA.

Screening for *staphylococcus aureus* nasal carriage in chronic hemodialysis patients 24
S. MEZGHANI MAALEJ ; S. TOUMI ; A. CHAKROUN ; J. JDIDI
TRABELSI ; M. HADDAR ; M. BEN HMIDA ET A. HAMMAMI

Adverse effects of immunosuppressants in a sample of Tunisian patients with chronic inflammatory bowel disease 31
K. KSOUDA; L. CHTOUROU ; R. SAHNOUN; S. BELFEKI; S. HAMMAMI ;
N. TAHRI ; K. ZEGHAL ET H. AFFES

First evaluation of the accelerated immunization protocol against chronic hepatitis B during the pre-nuptial period 43
CHAKROUN; M. KOUBAA; F. HAMMAMI; T. BEN JEMAA; S. GARGOURI;
K. REKIK; C. MARRAKCHI; H. KARRAY; F. SMAOUI ET M. BEN JEMAA

The syndrome of temporomandibular joint dysfunction in teleservices 49
M. BANI; M. MERSNI; K. LASSOUED; I. DERBALI; H. BEN SAID;
N. MECHERGUI; K. ZITOUNI; I. YOUSSEF; N. LADHARI ET H. NOUAIGUI

Study of the biochemical profile in rats treated with increasing doses of thiamethoxam 55
A. FEKI; I. KAMMOUN; M. NAIFAR; F. MAKNI AYADI; A. HAKIM
ET I. BEN AMARA

CASE REPORTS

Pseudo-intestinal obstruction : Unhabitual manifestation of lupus disease in a 14-year-old girl 64
M. HSAIRI; R. KOLSI BEN ABDALLAH; L. CHTOUROU; A. ELLEUCH;
N. TAHRI ; L. GARGOURI ET A. MAHFOUDH

BCG vaccine overdose 68
A. CHAKROUN; M. KOUBAA; F. HAMMAMI; K. REKIK; C. MARRAKCHI;
F. SMAOUI ET M. BEN JEMAA

ACTUALITES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES DE L'ACHALASIE CURRENT DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ACHALASIA

L. CHTOUROU^{1,3,*} ; H. REJAB^{2,3} ; R. RACHEK^{1,3} ; R. KALLEL^{1,3} ; M. BOUDABOUS^{1,3} ; H. GDOURA^{1,3} ;
A. AMOURI^{1,3} ; R. MZALI^{2,3} ; L. MNIF^{1,3} ET N. TAHRI^{1,3}

1 : Service d'Hépatogastroentérologie- CHU Hédi Chaker 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 : chtourou_lassaad@medecinesfax.org

Résumé

L'achalasia est un trouble moteur primitif de l'œsophage caractérisé par un dysfonctionnement de la relaxation du sphincter inférieur et un apéristaltisme du corps œsophagien. Cette maladie doit être suspectée chez les patients ayant une dysphagie aux solides et aux liquides et ceux ayant des régurgitations ne répondant pas aux inhibiteurs de la pompe à protons. Bien que l'endoscopie, le transit œsophagien et la manométrie soient complémentaires, le diagnostic repose sur des critères manométriques. La manométrie haute résolution représente actuellement le gold standard pour le diagnostic et la classification de la maladie. La prise en charge de l'achalasia repose sur des traitements pharmacologiques, endoscopiques et chirurgicaux. La myotomie per-orale endoscopique est une nouvelle technique thérapeutique innovante. Le choix de l'option thérapeutique dépend du patient, du type manométrique de la maladie ainsi que des moyens techniques disponibles.

Mots-clés : Achalasia ; Manométrie œsophagienne ; Dilatation endoscopique ; Myotomie de Heller.

Abstract

Achalasia is known to be a primary motor disorder of the esophagus characterized by the dysfunction of the lower sphincter relaxation and the aperistalsis of the esophageal body. This disease could be suspected within patients with solid-liquid dysphagia and those who have a certain regurgitation which is unresponsive to proton pump inhibitors. Although the endoscopy, the esophageal transit and manometry are complementary, the diagnosis is based on manometric criteria. High-resolution manometry is currently considered to be the gold standard for diagnosing and classifying the disease. The management of achalasia is based on pharmacological, endoscopic and surgical treatments. Endoscopic peroral myotomy is a new innovative therapeutic technique. The choice of treatment option depends on the patient himself, the manometric type of the disease and the availability of technical means.

Key Words : Achalasia ; Esophageal manometry; Endoscopic Dilatation; Heller myotomy.

ملخص

عذر الارتخاء المريئي هو اضطراب حركي أولي في المريء يتميز بخلل وظيفي في ارتخاء العضلة العاصرة السفلية والتشوه في جسم المريء.

يجب الاشتباه في تشخيص هذا المرض في المرضى الذين يعانون من عسر البلع للمأكولات السائلة و الصلابة والذين يعانون من قلس لا يستجيب لمثبطات مضخة البروتون.

على الرغم من أن التنظير الداخلي وعبور المريء وقياس الضغط مكملان لبعضهما البعض، إلا أن التشخيص يعتمد على معايير قياس الضغط. بعد قياس الضغط عالي الدقة حاليًا المعيار الذهبي لتشخيص المرض وتصنيفه، وتعتمد إدارة تعذر الارتخاء على العلاجات الدوائية والجراحية والتنظيرية.

بضع العضل بالمنظار عن طريق الفم هو تقنية علاجية مبتكرة جديدة. يعتمد الاختيار العلاجي حسب المريض ونوع المرض والوسائل التقنية المتاحة.

الكلمات المفتاحية: أخالاسيا ; قياس ضغط المريء ; توسيع بالمنظار ; بضع عضلات هيلر.

1. INTRODUCTION

L'achalasie, encore appelée mégaoesophage idiopathique ou cardiospasme, est une pathologie rare [1]. Il s'agit d'un trouble moteur primitif de l'oesophage caractérisée par un dysfonctionnement de la relaxation du sphincter inférieur de l'oesophage (SIO) et un apéristaltisme du corps oesophagien. Le mécanisme étiopathogénique, paraît impliquer des processus auto-immuns, viraux ou neurodégénératifs associés à une prédisposition génétique entraînant une atteinte des cellules neuroanglionnaires du plexus myentérique de l'oesophage [2]. L'achalasie est la plus fréquente des troubles moteurs oesophagiens avec une incidence annuelle moyenne de 0,03 à 1,63 pour 100 000 habitants chez les adultes [3-5]. Il n'y a pas de prédilection selon le sexe ni l'ethnie [1, 5]. Cependant, l'incidence augmente avec l'âge et survient le plus souvent entre la quatrième et la septième décennie [5].

La symptomatologie clinique de cette maladie est dominée par la dysphagie. Le diagnostic est basé essentiellement sur la manométrie. L'introduction de techniques modernes très sensibles pour le diagnostic de l'achalasie comme la manométrie à haute résolution (MHR) ainsi que l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique (voie coelioscopique, myotomie per orale endoscopique (POEM)) nous mène à discuter au cours de cette mise au point les moyens diagnostiques ainsi que les différentes options thérapeutiques de l'achalasie chez l'adulte.

2. DIAGNOSTIC DE L'ACHALASIE

2.1. Les données cliniques :

Les manifestations cliniques de l'achalasie sont nombreuses mais non spécifiques. Le patient s'accommode à sa gêne amenant à un retard du diagnostic de la maladie [6-8]. Le signe révélateur classique de l'achalasie est la dysphagie. Cette dernière, quasi constante, est habituellement basse, paradoxale intéressant les liquides, intermittente et capricieuse. Elle est aggravée par les émotions, le stress et l'ingestion de liquides chauds ou froids et cède par certaines manœuvres particulières à chaque patient tel que la manœuvre de Valsalva, l'hyperextension du tronc ou l'effort d'expiration à glotte fermée [9, 10]. Le second symptôme en terme de fréquence est représenté par les régurgitations (42% à 91%) secondaires à la stase oesophagienne [11]. Au début, elles sont post prandiales précoces, puis deviennent tardives et s'accompagnent d'odeurs fétides. Elles peuvent

exposer à un risque d'inhalation et de complications infectieuses broncho-pulmonaires [10]. Une douleur thoracique est rapportée par 19 à 79 % des patients [11, 12]. D'autres signes, moins fréquents, peuvent enrichir la symptomatologie, comme l'hyper sialorrhée, le pyrosis, les épigastalgies et l'halitose. Un score clinique a été élaboré afin d'apprécier la sévérité des symptômes (dysphagie, régurgitations, douleurs et amaigrissement) et leur évolution après le traitement (Tableau n°1) [13].

Le diagnostic de l'achalasie peut être difficile devant un tableau clinique atypique. L'examen clinique est habituellement normal. Son but principal est d'évaluer le retentissement de la maladie sur l'état général et de rechercher une éventuelle complication.

Tableau n°1 : Le score d'Eckardt
[Eckardt 1992] :

Score	Perte de poids	Dysphagie	Douleurs thoraciques	Régurgitations
0	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune
1	< 5 kg	Occasionnelle*	Occasionnelle*	Occasionnelle*
2	5 à 10 kg	Quotidienne	Quotidienne	Quotidienne
3	>10 kg	A chaque repas	A chaque repas	A chaque repas

* < 1/jour

2.2. L'endoscopie digestive haute :

La fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD), indiquée devant toute dysphagie, permet de suspecter le diagnostic et d'éliminer un obstacle organique. La sensibilité de l'endoscopie est faible pour les stades précoces, mais elle augmente avec l'évolution de la maladie [14]. L'oesophage peut être dilaté, siège d'une stase salivaire ou alimentaire (Figure n°1). Le cardia spasmé, réalise une image de rosette muqueuse permanente, et il est aisément franchi par la pression douce de l'endoscope, avec une sensation de « ressaut » au passage du cardia. L'impossibilité de franchir la sténose cardiale exclue le diagnostic d'achalasie [11]. La rétrovision gastrique permet d'éliminer une tumeur de la jonction œsogastrique (JOG).



Figure n°1 : Aspect endoscopique : Dilatation oesophagienne et stase alimentaire.

2.3. L'imagerie :

La radiographie du thorax peut fournir des éléments de suspicion diagnostique (élargissement médiastinal, un niveau hydro-aérique qui correspond au liquide de stase intra-œsophagien et/ou une absence de la poche à air gastrique) ou révéler des complications (foyer de pneumopathie ou de dilatation des bronches).

Le transit œsogastroduodéal (TOGD) peut montrer certains aspects radiologiques évocateurs du diagnostic comme la dilatation œsophagienne avec un rétrécissement en « bec d'oiseau » de la JOG (Figure n°2). Aux stades avancés, une dilatation majeure de l'œsophage donne un aspect en « queue de radis » avec des tortuosités du corps œsophagien. Le TOGD permet par ailleurs, d'estimer le diamètre de l'œsophage et de rechercher un diverticule ou une hernie hiatale [15]. Le TOGD est donc un examen utile pour le diagnostic d'achalasia même s'il reste peu sensible avec une sensibilité de 58 % [16].

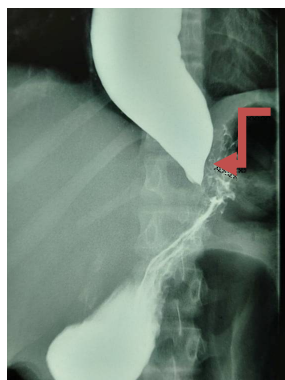


Figure n°2 : Transit œsophagien : Dilatation œsophagienne avec un aspect en « bec d'oiseau ».

2.4. La manométrie œsophagienne :

La manométrie œsophagienne, examen clé du diagnostic de l'achalasia, s'impose devant toute dysphagie dès que la FOGD a éliminé un obstacle organique. Elle permet un diagnostic précoce de l'affection sur l'association de deux critères majeurs : l'absence de péristaltisme œsophagien et la relaxation incomplète du SIO lors du passage des aliments [17]. Des critères mineurs comme l'hypertonie du SIO ou l'augmentation de la pression intra œsophagienne, sont des arguments de suspicion mais n'ont pas de réelle valeur diagnostique. La spécificité de la manométrie pour le diagnostic de l'achalasia est de 100% puisque les critères manométriques de cette affection ne sont jamais retrouvés chez des volontaires sains [18].

La manométrie à haute résolution (MHR) avec analyse topographique des pressions œsophagiennes est de réalisation plus facile avec une meilleure sensibilité pour le diagnostic de l'achalasia que la manométrie conventionnelle [19]. Sur la MHR, le diagnostic de l'achalasia se fait en mesurant la pression de relaxation intégrée (PRI). Cette dernière est définie comme étant la pression minimale enregistrée pendant 4 secondes sur les 10 secondes suivant une relaxation du sphincter supérieur de l'œsophage. La MHR permet de différencier entre l'absence de péristaltisme, les ondes non propagées, et l'augmentation de pression qui correspond à une pressurisation œsophagienne. L'analyse topographique des pressions œsophagiennes sur la MHR, a permis de proposer une nouvelle classification de l'achalasia en 3 types, comme décrits par la classification de Chicago [20] :

- Le type I : une achalasia classique : avec une PRI supérieure à la normale sans pressurisation œsophagienne.
- Le type II: une achalasia avec pressurisation pancœsophagienne : $PRI > 15\text{mmHg}$, contractions absentes et pressurisation pancœsophagienne dans plus de 20 % des déglutitions.
- Le type III : une achalasia spastique : avec une $PRI > 17\text{mmHg}$ et présence d'ondes prématurées ou fragments de contraction distale pour au moins 20 % des déglutitions.

Cette classification manométrique de l'achalasia est d'un grand apport diagnostique et pronostique. Ainsi, le type II répond mieux aux traitements et il est de meilleur pronostic par rapport aux types I et III. Ce dernier est le plus difficile à prendre en charge [5, 20].

Lorsque le diagnostic d'achalasia est retenu, il est essentiel de différencier une achalasia primitive ou idiopathique, d'une achalasia secondaire ou pseudo-achalasia. Cette dernière est souvent liée à un processus néoplasique, infiltrant le plexus myentérique de la région jonctionnelle, du pancréas, du poumon, du foie... Le clinicien doit être vigilant devant un âge supérieur à 60 ans, une symptomatologie d'apparition récente (moins d'un an) et une altération manifeste de l'état général ou une perte de poids importante. L'endoscopie chez ces patients doit être particulièrement attentive au niveau de la JOG, avec un examen en vision directe et en rétrovision, à la recherche d'une éventuelle rigidité pariétale ou d'une lésion bourgeonnante.

Les aspects radiographiques et manométriques ne permettent pas de différencier une achalasia primitive ou secondaire. La suspicion de pseudo-achalasia, impose un complément d'exploration par une tomодensitométrie thoraco-abdominale ou une écho-endoscopie avec une éventuelle biopsie.

3. TRAITEMENT DE L'ACHALASIE

Malgré les avancées thérapeutiques dans le traitement de l'achalasia, et à ce jour, aucun traitement ne permet de guérir définitivement cette maladie. Pour cela, un entretien avec le patient lui expliquant sa maladie et son évolution est une étape importante de la prise en charge.

Les objectifs des différentes options thérapeutiques actuellement disponibles sont de restaurer une qualité de vie normale, restaurer un état nutritionnel satisfaisant et de prévenir les complications. Ces objectifs peuvent être atteints en levant l'obstacle fonctionnel au niveau de la JOG.

Plusieurs options thérapeutiques peuvent être discutées afin de diminuer la pression au niveau du SIO. Elles sont représentées par le traitement pharmacologique, le traitement endoscopique (injections de toxine botulique, dilatation per endoscopique, POEM) et le traitement chirurgical.

3.1. Le traitement pharmacologique :

Ce traitement, est celui qui a fait le moins preuve d'efficacité dans la prise en charge de l'achalasia [21]. Les deux classes thérapeutiques les plus utilisés, sont les inhibiteurs calciques et les dérivés nitrés [5]. Ces deux classes réduisent transitoirement le tonus du SIO, facilitant ainsi la vidange œsophagienne. Le dinitrate d'isosorbide, administré à la dose de 5 à 10 mg, 10 à 15 minutes avant les repas par voie sublinguale, réduit la pression du SIO de 30 à 65% avec une amélioration de la dysphagie dans 53 à 87% des cas [22]. La nifédipine est administrée à la dose de 10 à 30 mg par voie sublinguale, 30 à 45 minutes avant chaque repas, réduit la pression du SIO de 30 à 60% selon les études avec une amélioration de la dysphagie dans 0 à 75 % des cas [22, 23].

D'autres médicaments sont moins utilisés et sont représentés par le sildénafil, les anticholinergiques (atropine, cimetropium bromide, dicyclomine), les β adrénergiques (terbutaline) et la théophylline [24].

L'efficacité de ces substances pharmacologiques est le sujet de controverses [23]. En effet, elles ont

une durée d'action courte et peuvent être responsables d'effets secondaires gênants à type de céphalées, d'hypotension artérielle et de vertiges qui limitent ainsi leur utilisation.

3.2. Injections de toxine botulique :

La TB, qui agit au niveau de la jonction neuromusculaire par inhibition présynaptique de la libération d'acétylcholine, existe sous deux présentations (Botox* et Dysport*) dont l'efficacité et la tolérance sont comparables. L'injection de TB a été proposée par Pasricha dans les années 90 [25]. Elle est réalisée au cours d'une FOGD au niveau des quatre quadrants juste au-dessus de la JOG (0,5 à 1ml par quadrant). La dose totale recommandée est de 80 à 100UI de toxine [26].

La TB est efficace à court terme. Cependant, cet effet se perd avec le temps et le taux de réponse chute à moins de 50% à un an (35 à 41%) [22, 27]. En effet, près d'un patient sur deux rechute à 6 mois et la répétition des injections est souvent nécessaire avec un taux de réponse qui décroît avec les injections [28, 29]. A long terme, le taux de réponse chute à 3% à deux ans [30].

3.3. La dilatation pneumatique :

La dilatation pneumatique (DP) de l'œsophage, permet de réduire l'hypertonie du SIO en provoquant une dilacération des couches musculaires de l'œsophage. Le dilatateur le plus utilisé est un ballon en polyéthylène, gonflé à l'air, à différents diamètres (30, 35 et 40 mm). Le ballon est monté sous contrôle radioscopique, sur un fil guide placé préalablement au cours d'une endoscopie, en regard de la JOG. La pression de dilatation est contrôlée par un manomètre. Un contrôle endoscopique immédiat permet de vérifier la réussite de la dilatation et l'absence de complication immédiate. La DP endoscopique est peu standardisée concernant la taille des ballons, la pression et la durée de dilatation ainsi que le rythme et le nombre des séances. Le protocole de dilatation recommandé consiste à augmenter progressivement la taille du ballonnet entre les séances en commençant par 30 mm [31]. Deux à trois séances de dilatation peuvent être nécessaires et sont espacées de deux à quatre semaines. Une réévaluation clinique, par le score d'Eckardt (Tableau n°II) doit être réalisée à quatre semaines afin d'évaluer la nécessité d'une DP à un diamètre supérieur [5]. Un protocole de dilatation dans une étude randomisée multicentrique européenne a été proposé et consiste à débiter par une première

séance avec un ballon à 30 mm (pendant 1 minute à 5 psi, puis 1 minutes à 8 psi). La deuxième séance est systématique à 35 mm entre 1 et 3 semaines plus tard. La troisième séance est réalisée à 40 mm en l'absence de rémission clinique (score d'Eckardt > 3) 4 semaines plus tard [32].

Une revue de la littérature comportant 24 études (1144 patients) évaluant l'efficacité de la DP avec un suivi moyen de 1,6 ans (0,1-6 ans), a conclu à un taux d'efficacité de 74% après une dilatation au ballon de 30 mm, de 86% après une seconde DP avec celui de 35 mm et de 90 % après une troisième DP avec celui de 40 mm [33]. Cependant, des récurrences peuvent apparaître à long terme (4-6 ans). Des DP itératives permettent de contrôler la plupart des patients [34]. Dans une étude française rétrospective, incluant des patients traités par DP jusqu'à rémission et de façon épisodique en fonction des récurrences cliniques a retrouvé un taux de rémission clinique de 96,8% à 5 ans et 93,4% à 10 ans [35].

circulaire interne est pratiquée environ 6 à 7 cm en dessus et 2 cm en dessous de la JOG. Le geste sera terminé par une fermeture par des clips de l'incision muqueuse d'entrée [40].

Au vu de ces résultats, la DP apparaît comme un geste efficace à court et à long terme [33, 36].

Les facteurs prédictifs d'une bonne réponse aux DP sont : l'âge avancé (>45 ans), le sexe féminin, une pression du SIO post-dilatation < 10-15 mmHg et une bonne vidange de l'œsophage lors du TOGD [36-38]. Aussi, l'achalasia de type II semble mieux répondre au traitement par DP [22].

La complication la plus redoutable de la DP est la perforation qui survient en moyenne chez 1,9% des cas [5, 39]. Si elle est suspectée, elle justifie la réalisation d'un transit à la gastrographie [5]. Par ailleurs, un reflux gastro-œsophagien (RGO) peut survenir chez 15-35% des patients et il répond habituellement à un traitement par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) [5].

Tableau n° II : L'efficacité des traitements de l'achalasia en fonction du type manométrique.

	Dilatation pneumatique	Myotomie extra- muqueuse de Heller	Peroral endoscopic myotomy : POEM
Achalasia type I * [54-57]	63,3 – 85 %	81 %	96 %
Achalasia type II * [20, 51, 54-57]	90 – 100 %	92-100%	99 %
Achalasia type III * [10, 51, 54-58]	33,3 – 40 %	71-86%	93 – 100 %
Reflux gastro-œsophagien après traitement [28, 34, 59-61]	4 – 7 %	9-33 %	15-41 %

* Selon la classification de Chicago.

3.4.La myotomie œsophagienne par voie endoscopique :

La myotomie œsophagienne par voie endoscopique est une innovation thérapeutique, prometteuse, et nommée *PerOral Endoscopic Myotomy* (POEM). L'acte comporte une incision muqueuse d'entrée qui est réalisée entre 10 à 15 cm au-dessus de la JOG puis une dissection sous muqueuse créant un tunnel d'environ 12 cm jusqu'à la région sous-cardiale. Dans un deuxième temps, une section axiale des fibres de la couche

L'efficacité de la POEM est confirmée dans des études prospectives avec un taux de réussite de 89 à 100%, à court terme (3 à 5 mois) et moyen terme (11 mois) [41, 42]. Ces résultats prometteurs ont été aussi décrit chez les patients ayant eu des dilatations endoscopiques ou des injections de TB préalables ou même après une myotomie chirurgicale [43, 44]. La POEM est aussi réalisable avec des bons résultats à court terme en cas d'achalasia à un stade avancé [45].

Des complications ont été décrites avec cette procédure comme l'emphysème sous cutané, le pneumopéritoine, le pneumo médiastin, la perforation œsophagienne ou l'hémorragie [46].

L'utilisation per endoscopique d'un insufflateur à CO₂ permet de réduire certains risques. Le RGO est une complication classique de la POEM [5]. Cette technique endoscopique innovante et efficace a diffusé progressivement à travers le monde mais toujours de façon lente vu la nécessité d'un plateau technique et d'une équipe qui maîtrise la dissection sous-muqueuse endoscopique.

3.5. La prothèse œsophagienne :

Des prothèses œsophagiennes auto-expansibles sont utilisées dans le traitement des sténoses bénignes ou malignes de l'œsophage. Dans une autre étude incluant 59 patients présentant une achalasie, des prothèses couvertes (20 – 25 mm de diamètre) ont été placées et enlevées 1 mois plus tard, avec une évaluation clinique jusqu'à 36 mois après la pose et manométrique à un mois. La rémission clinique a été atteinte chez 81,8% à un an, chez 69,1 % à 2 ans et chez 49,1 % à 3 ans. Les auteurs ont décrit quatre migrations de prothèse et des douleurs retrosternales chez environ 25% des patients [47]. En dépit de ces résultats encourageants, d'autres études larges et multicentriques restent nécessaires avant de recommander cette procédure dans le traitement de l'achalasie [5].

3.6. La myotomie de Heller :

L'œsocardiomytomie extra-muqueuse de Heller (MH) a évolué sur le plan technique et actuellement, sa voie d'abord abdominale est cœlioscopie [48]. Le principe de ce geste repose sur la levée de l'obstacle spasmodique par une incision longitudinale qui sectionne toutes les fibres des deux couches musculaires de l'œsophage inférieur et du cardia tout en respectant la muqueuse. La myotomie antérieure s'étend en haut sur 8 cm environ à partir de la JOG et en bas sur 2 à 3 cm. Cette procédure doit être complétée par un geste anti-reflux qui consiste à une fundoplicature (Dor ou Toupet) [5].

L'efficacité de la MH a été confirmée dans plusieurs études. Dans une revue systématique portant sur 3086 patients, une amélioration clinique a été observée dans 89,3% des cas pendant un suivi moyen de 35,4 mois [28]. Néanmoins, ce taux de succès décroît à 73% après cinq ans d'évolution. [49].

Les facteurs de bonne réponse à la MH sont l'âge jeune (<40 ans), une pression de relaxation du SIO > 30mmHg, et un œsophage sans tortuosités [50]. Aussi, type II répond le mieux à la chirurgie (95-100% vs 67 à 85 % pour le type I et 70-85% pour le type III) [48]. Par rapport aux autres modalités thérapeutiques, le type III semble mieux répondre à la chirurgie qu'aux DP [51].

La mortalité liée à la MH par voie laparoscopique est très faible (0.1%) et le taux de complication global est de 6,3% [28, 52]. Outre la perforation œsophagienne ou gastrique, reconnue et réparée souvent au cours du même geste, des abcès profonds ou des accidents cardiorespiratoires ont été décrits. Le taux de complications avec des conséquences cliniques varie entre 0 et 3% [53].

3.7. L'œsophagectomie :

Il s'agit d'un traitement exceptionnellement indiqué chez des patients ayant une achalasie terminale où l'œsophage devient très dilaté (> 4cm), tortueux avec une stase alimentaire ou des lésions préneoplasiques [53]. Chez les patients sans lésion pré-neoplasique, la DP, la MH ou surtout la POEM devraient être considérées avant cette chirurgie agressive [5].

Plusieurs études ont comparé les différentes modalités thérapeutiques en fonction du type manométrique et sont résumées dans le tableau n°II [10, 20, 28, 34, 54-61].

4. ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE :

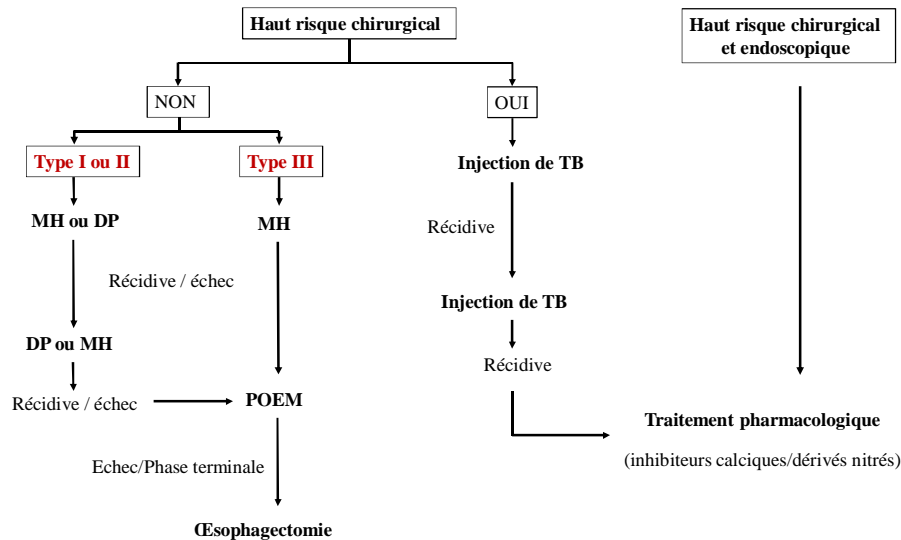
Le choix de l'option thérapeutique chez un patient ayant une achalasie dépend du désir du patient et de ses comorbidités, du type manométrique de la maladie et de son stade, et finalement des moyens techniques disponibles et de l'expertise du centre. Un algorithme de prise en charge de l'achalasie est proposé dans la figure n°3.

5. SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT :

L'efficacité du traitement peut être évaluée par une échelle clinique de 4 stades par Vantrappen [62] (très bon résultat, bon, passable et échec) ou par le score d'Eckardt (résultat excellent si stade inférieur à 2, satisfaisant s'il est égal à 2 et insatisfaisant s'il est égal à 3) [14]. Le TOGD permet aussi un suivi des patients après traitement en évaluant l'ouverture de la JOG et le retard de la clairance œsophagienne [37]. D'autre part, une pression du SIO post dilatation, inférieure à 10-15 mmHg à la

manométrie, est associée à une rémission clinique au-delà de 5 ans [14, 36]. Par ailleurs, la mesure de la distensibilité de la JOG par le système Endoflip* apparait être associée à une bonne vidange œsophagienne et représenter ainsi un facteur pronostique de bonne réponse au traitement. L'avantage de cette technique est qu'elle permet d'évaluer et d'adapter la myotomie (chirurgicale ou endoscopique) durant la procédure [63, 64].

Le risque de dégénérescence de l'achalasia est connu sous forme de carcinome épidermoïde de l'œsophage avec un Hazard ratio estimé dans une étude prospective à 28 [65]. Les modalités de surveillance endoscopique ne sont pas bien définies. Cependant, la surveillance endoscopique systématique n'est pas encore justifiée selon les sociétés savantes américaines [5].



DP : dilatation pneumatique ; MH : Myotomie extra-muqueuse de Heller ; POEM : Peroral endoscopic myotomy ; TB : Injection de toxine Botulique.

Figure n°3 : Algorithme de prise en charge de l'achalasia.

6. CONCLUSION

L'achalasia est suspectée devant une dysphagie d'allure fonctionnelle. L'endoscopie et le transit œsophagien peuvent suggérer le diagnostic qui sera confirmé par la manométrie. La manométrie à haute résolution représente une avancée pour le diagnostic et la classification de l'achalasia. Cette

classification est actuellement d'un grand apport thérapeutique et pronostic. Les options thérapeutiques de première ligne de cette maladie sont la dilatation pneumatique et la myotomie laparoscopique de Heller. Le développement de la myotomie œsophagienne par voie endoscopique vient enrichir l'arsenal thérapeutique et améliorer la prise en charge des patients atteints d'achalasia.

REFERENCES

[1] Sadowski DC, Ackah F, Jiang B, Svenson LW. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol. Motil.* Sept 2010;e256-261.

[2] Pohl D, Tutuian R, others. Achalasia: an overview of diagnosis and treatment. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007;16(3):297.

[3] Farrukh A, DeCaestecker J, Mayberry JF. An epidemiological study of achalasia among the South Asian population of Leicester, 1986-2005. *Dysphagia.* juin 2008;161-164.

[4] Vaezi MF, Pandolfino JE, Yadlapati RH, Greer KB, Kavitt RT. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol* 2020; 115:1393-1411.

[5] Eckardt VF. Clinical presentations and complications of achalasia. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* avr 2001;281-292.

[6] Eckardt VF, Köhne U, Junginger T, Westermeier T. Risk factors for diagnostic delay in achalasia. *Dig Dis Sci.* mars 1997;42(3):580-585.

[7] Rosenzweig S, Traube M. The diagnosis and misdiagnosis of achalasia. A study of 25 consecutive patients. *J Clin Gastroenterol.* avr 1989;11(2):147-153.

[8] Moumen M, Alaoui ME, Jamil D, el Mokhtari M, Cherkaoui A, el Fares F. Heller's operation in the treatment of idiopathic megaesophagus. Apropos of 35 cases]. *J Chir (Paris).* Mars 1993;130(3):130-133.

[9] Bowers SP. Esophageal Motility Disorders. *Surg Clin North Am.* juin 2015 ;95(3):467-482.

- [10] Metman EH, Debbabi S, Negreanu L. Troubles moteurs de l'œsophage, Encyclopédie medico-chirurgicale. Elsevier Ed. 2006 ;4:1-19.
- [11] Dunaway PM, Wong RKH. Achalasia. *Curr Treat Options Gastroenterol.* févr 2001;4(1):89-100.
- [12] Eckardt VF, Aignherr C, Bernhard G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology.* déc 1992;103(6):1732-1738.
- [13] Howard PJ, Maher L, Pryde A, Cameron EW, Heading RC. Five year prospective study of the incidence, clinical features, and diagnosis of achalasia in Edinburgh. *Gut.* août 1992;33(8):1011-1015.
- [14] Triadafilopoulos G, Boeckxstaens GE, Gullo R, Patti MG, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, et al. The Kagoshima consensus on esophageal achalasia. *Dis. Esophagus.* Mai 2012;337-348.
- [15] El-Takli I, O'Brien P, Paterson WG. Clinical diagnosis of achalasia: how reliable is the barium x-ray? *Can. J. Gastroenterol.* Mai 2006;335-337.
- [16] Reynolds JC, Parkman HP. Achalasia. *Gastroenterol Clin North Am.* juin 1989;18(2):223-255.
- [17] Clouse RE, Staiano A. Manometric patterns using esophageal body and lower sphincter characteristics. Findings in 1013 patients. *Dig Dis Sci.* févr 1992;37(2):289-296.
- [18] Ghosh SK, Pandolfino JE, Rice J, Clarke JO, Kwiatek M, Kahrilas PJ. Impaired deglutitive EGJ relaxation in clinical esophageal manometry: a quantitative analysis of 400 patients and 75 controls. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293:G878-885.
- [19] Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, Bulsiewicz W, Post J, Kahrilas PJ. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology* nov 2008;1526-1533.
- [20] Vaezi MF, Richter JE. Current therapies for achalasia: comparison and efficacy. *J. Clin. Gastroenterol.* juill 1998;21-35.
- [21] Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1238-1249.
- [22] Wen ZH, Gardener E, Wang YP. Nitrates for achalasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD002299. DOI: 10.1002/14651858.CD002299
- [23] Lake JM, Wong RKH. Review article: the management of achalasia - a comparison of different treatment modalities. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 sept 2006;24(6):909-918.
- [24] Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kalloo AN. Intrasphincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia. *N Engl J Med.* 23 mars 1995;332(12):774-778.
- [25] Annese V, Bassotti G, Coccia G, Dinelli M, D'Onofrio V, Gatto G, et al. A multicentre randomised study of intrasphincteric botulinum toxin in patients with oesophageal achalasia. *GISMAD Achalasia Study Group.* *Gut.* Mai 2000;597-600.
- [26] Leyden JE, Moss AC, Macmathuna P. Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD005046.
- [27] Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, Takata M, Gadenstätter M, Lin F, et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and metaanalysis. *Ann Surg.* janv 2009;249(1):45-57.
- [28] Fishman VM, Parkman HP, Schiano TD, Hills C, Dabiez MA, Cohen S, et al. Symptomatic improvement in achalasia after botulinum toxin injection of the lower esophageal sphincter. *Am. J. Gastroenterol.* sept 1996;1724-1730.
- [29] Neubrand M, Scheurlen C, Schepke M, Sauerbruch T. Long-term results and prognostic factors in the treatment of achalasia with botulinum toxin. *Endoscopy.* Juill 2002;519-523.
- [30] Kadakia SC, Wong RK. Graded pneumatic dilation using Rigiflex achalasia dilators in patients with primary esophageal achalasia. *Am. J. Gastroenterol.* janv 1993;34-38.
- [31] Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, Chaussade S, Costantini M, Cottitta A, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med.* 12 mai 2011;364(19):1807-1816.
- [32] Richter JE, Boeckxstaens GE. Management of achalasia: Surgery or pneumatic dilation. *Gut* 2011;60:869-876.
- [33] Vela MF, Richter JE, Khandwala F, Blackstone EH, Wachsberger D, Baker ME, et al. The long-term efficacy of pneumatic dilatation and Heller myotomy for the treatment of achalasia. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* mai 2006;580-587.
- [34] Zerbib F, Thétiot V, Richey F, Benajah D-A, Message L, Lamouliatte H. Repeated pneumatic dilations as long-term maintenance therapy for esophageal achalasia. *Am. J. Gastroenterol.* avr 2006;692-697.
- [35] Hulselmans M, Vanuytsel T, Degreef T, Sifrim D, Coosemans W, Lerut T, et al. Longterm outcome of pneumatic dilation in the treatment of achalasia. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* janv 2010;30-35.
- [36] Vaezi MF, Baker ME, Achkar E, Richter JE. Timed barium oesophagram: better predictor of long term success after pneumatic dilation in achalasia than symptom assessment. *Gut.* Juin 2002;50:765-770.
- [37] Alderliesten J, Conchillo JM, Leeuwenburgh I, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Predictors for outcome of failure of balloon dilatation in patients with achalasia. *Gut.* Janv 2011;60(1):10-16.
- [38] Richter JE. Update on the management of achalasia: Balloons, surgery and drugs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:435- 445.
- [39] Inoue H, Ikeda H, Yoshida A, Onimaru M, Sato H, Minami H, et al. Peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia. *Video J Encycl GI Endosc.* 2013;1(1):94-95.
- [40] Chiu PWY, Wu JCY, Teoh AYB, Chan Y, Wong SKH, Liu SYW, et al. Peroral endoscopic myotomy for treatment of achalasia: from bench to bedside (with video). *Gastrointest Endosc.* janv 2013;77(1):29-38.
- [41] Hungness ES, Teitelbaum EN, Santos BF, Arafat FO, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, et al. Comparison of perioperative outcomes between peroral esophageal myotomy (POEM) and laparoscopic Heller myotomy. *J Gastrointest Surg.* févr 2013;17(2):228-235.
- [42] Sharata A, Kurian AA, Dunst CM, Bhayani NH, Reavis KM, Swanström LL. Peroral endoscopic myotomy (POEM) is safe and effective in the setting of prior endoscopic intervention. *J Gastrointest Surg.* juill 2013;17(7):1188-1192.
- [43] Onimaru M, Inoue H, Ikeda H. Peroral endoscopic myotomy is a viable option for failed surgical esophagocardiomyotomy instead of redo surgical Heller myotomy: a single center prospective study. *J Am Coll Surg* 2015;217:598-605.
- [44] Hu JW, Li QL, Zhou PH. Peroral endoscopic myotomy for advanced achalasia with sigmoid-shaped esophagus: long-term outcomes from a prospective, single-center study. *SurgEndosc* 2015;29: 2841-2850.
- [45] Patel K, Abbassi-Ghadi N, Markar S, Kumar S, Jethwa P, Zaninotto G. Peroral endoscopic myotomy for the

treatment of esophageal achalasia: systematic review and pooled analysis. *Dis Esophagus* 2016;29(7):807-819.

[46] Zeng Y, Dai Y-M, Wan X-J. Clinical remission following endoscopic placement of retrievable, fully covered metal stents in patients with esophageal achalasia. *Dis Esophagus*. 2013;27:103-108.

[47] Zerbib F, Roman S. Current therapeutic options for esophageal motor disorders as defined by the Chicago classification. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:451-460.

[48] Chen Z, Bessell JR, Chew A, Watson DI. Laparoscopic cardiomyotomy for achalasia: Clinical outcomes beyond 5 years. *J Gastrointest Surg* 2010;14:594-600.

[49] Zaninotto G, Costantini M, Rizzetto C, Zanatta L, Guirroli E, Portale G, et al. Four hundred laparoscopic myotomies for esophageal achalasia: a single centre experience. *Ann Surg*. déc 2008;248(6):986-993.

[50] Rohof WO, Salvador R, Annese V, Bruley des Varannes S, Chaussade S, Costantini M, et al. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology* 2013;144:718-725.

[51] Carter JT, Nguyen D, Roll GR, Ma SW, Way LW. Predictors of long-term outcome after laparoscopic esophagomyotomy and Dor fundoplication for achalasia. *Arch Surg*. sept 2011;146(9):1024-1028.

[52] Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia. *Lancet* 2014;383:83-93.

[53] Pratap N, Kalapala R, Darisetty S, Joshi N, Ramchandani M, et al. Achalasia cardia subtyping by high-resolution manometry predicts the therapeutic outcome of pneumatic balloon dilatation. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:48-53.

[54] Ghoshal UC, Rangan M, Misra A. Pneumatic dilation for achalasia cardia: reduction in lower esophageal sphincter pressure in assessing response and factors associated with recurrence during long-term follow up. *Dig Endosc* 2012;24:7-15.

[55] Andolfi C, Fisichella PM. Meta-analysis of clinical outcome after treatment for achalasia based on manometric subtypes. *Br J Surg* 2019;106(4):332-341.

[56] Shiwaku H, Inoue H, Sato H, Onimaru M, Minami H, Tanaka S et al. Peroral endoscopic myotomy for achalasia: a prospective multicenter study in Japan. *Gastrointest Endos* 2020;91:1037-1044.e2.

[57] Kumbhari V, Tieu AH, Onimaru M, El Zein MH, Teitelbaum EN, Ujiki MB et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) vs. laparoscopic Heller myotomy (LHM) for the treatment of Type III achalasia in 75 patients: a multicenter comparative study. *Endosc Int Open* 3: E195-201.

[58] Ponds FA, Fockens P, Lei A, Neuhaus H, Beyna T, Kandler J et al. Effect of peroral endoscopic myotomy vs pneumatic dilation on symptom severity and treatment outcomes among treatment-naïve patients with achalasia: A randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322(2):134-144.

[59] Inoue H, Sato H, Ikeda H, Onimaru M, Sato C, et al. Per-Oral Endoscopic Myotomy: A Series of 500 Patients. *J Am Coll Surg* 2015;221:256-264.

[60] Sharata AM, Dunst CM, Pescarus R. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal primary motility disorders: analysis of 100 consecutive patients. *J Gastrointest Surg* 2015;19:161-170.

[61] Vantrappen G, Hellemans J. Treatment of achalasia and related motor disorders. *Gastroenterology* 1980;79:144-154.

[62] Teitelbaum EN, Sternbach JM, El Khoury R, Soper NJ, Pandolfino JE, et al. The effect of incremental distal gastric myotomy lengths on EGJ distensibility during POEM for achalasia. *Surg Endosc* 2016;30: 745-750.

[63] Hirano I, Pandolfino JE, Boeckxstaens GE. Functional lumen imaging probe for the management of esophageal disorders: Expert review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(3):325-334.

[64] Leeuwenburgh I, Scholten P, Alderliesten J, Tilanus HW, Looman CWN, Steijgerberg EW et al. Long-term esophageal cancer risk in patients with primary achalasia: A prospective study. *AmJ Gastroenterol* 2010;105(10):2144-2149.

DENUTRITION PROTEINO- ENERGETIQUE CHEZ L'ENFANT

PROTEIN ENERGY MALNUTRITION IN CHILDREN

M. HSAIRI ^{1,2,*} ; L. GARGOURI ^{1,2} ; F. SAFI ^{1,2} ; A. ELLEUCH ^{1,2} ET A. MAHFOUDH ^{1,2}

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

2 : Faculté de médecine, Université de Sfax- Tunisie

E-mail de l'auteur correspondant : manelhsairi@gmail.com

Résumé

La dénutrition de l'enfant est un problème de santé publique. Le diagnostic est exclusivement clinique. L'évaluation de l'état nutritionnel doit être réalisée à chaque consultation. Elle se base sur la mesure du poids et de la taille de l'enfant et le calcul d'indices nutritionnels simples. Lorsque le diagnostic est établi, il est recommandé de déterminer le degré de sévérité.

Une prise en charge nutritionnelle adaptée et intégrée à la prise en charge globale du patient contribue à améliorer le pronostic des enfants dénutris.

Mots - clés : Dénutrition ; Enfant ; Poids ; Rénutrition

Abstract

Childhood undernutrition is a public health problem. The diagnosis is exclusively clinical. The assessment of nutritional status should be performed at each consultation. It is based on measuring the weight and height of the child and the calculation of simple nutritional indices. When the diagnosis is made, it is recommended to determine the degree of severity.

Adapted nutritional care integrated into the overall patient care helps to improve the prognosis of malnourished children.

Key - words : Undernutrition; Child; Weight; Re-nutrition

ملخص

نقص التغذية في مرحلة الطفولة هو مشكلة صحية عامة. يكون التشخيص حصرياً من الناحية السريرية. يجب إجراء تقييم الحالة التغذوية في كل استشارة طبية. يعتمد التشخيص على قياس وزن وطول الطفل وحساب المؤشرات الغذائية البسيطة. عند إجراء التشخيص و يوصى بتحديد درجة الخطورة. تساهم الرعاية الغذائية التي يتم تكيفها وإدماجها في الرعاية الشاملة للمريض في تحسين تشخيص الأطفال الذين يعانون من نقص التغذية.

الكلمات المفتاحية: نقص التغذية ; طفل ; الوزن ; إعادة التغذية.

1. INTRODUCTION

La dénutrition se définit comme un ensemble de conditions pathologiques liées à un déficit d'apport en proportions variables en protéines et en énergie survenant le plus fréquemment chez le nourrisson et les jeunes enfants [1]. On parle de dénutrition protéino-énergétique primaire quand celle-ci est directement liée à un déficit du régime alimentaire et de dénutrition secondaire quand elle résulte d'une anorexie prolongée induite par une maladie chronique [1].

La dénutrition reste un problème majeur de santé publique dans les pays en voie de développement. Selon l'organisation mondiale de la santé, 34% des enfants de moins de 5 ans présentent une dénutrition. Elle concerne 10 à 15% des enfants hospitalisés en particulier ceux atteints de maladie chronique [2]. Cette maladie occupe une place importante dans la mortalité infantile ; de plus, elle est susceptible d'altérer le développement psychomoteur. Des mesures préventives doivent être entreprises précocement afin de limiter l'ampleur de cette maladie.

2. PHYSIOPATHOLOGIE DES DENUTRITIONS

Au cours de la dénutrition, il existe une association d'anomalies métaboliques, immunitaires et digestives [3].

2.1. Anomalies Métaboliques :

Faute d'apports adaptés aux besoins, les réserves protéiques et énergétiques endogènes sont mobilisées et utilisées pour couvrir les dépenses énergétiques. La mobilisation des réserves énergétiques se fait grâce à la lipolyse, la glycogénolyse, la néoglucogenèse et la protéolyse. Cette réorientation métabolique permet en particulier, le maintien d'une glycémie suffisante pour apporter le glucose aux organes dont il est le substrat prioritaire, tel le cerveau. L'adaptation à une situation de carence énergétique permet une réduction de la dépense énergétique, au prix d'un arrêt de la croissance [3].

Le déficit protéique est secondaire à une carence d'apport, une fuite protéique digestive et/ou une pathologie inflammatoire entraînant la synthèse hépatique de protéines de l'inflammation. Les acides aminés issus de la protéolyse musculaire alimentent la synthèse protéique hépatique. Ainsi, chez l'enfant dénutri, la masse protéique musculaire

peut être réduite de 50 %. Un déficit protéique chronique entraîne une réduction de la synthèse protéique hépatique et une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie se constitue. La baisse de la pression oncotique qui en résulte, entraîne la diminution du volume intravasculaire, et favorise l'inflation du secteur interstitiel et la constitution d'œdèmes.

La surcharge hydrique est une caractéristique de la composition corporelle du sujet dénutri. Le volume intravasculaire étant réduit, cette surcharge concerne surtout le secteur interstitiel, encore accentuée par une augmentation de sécrétion de l'hormone antidiurétique, et par un hyperaldostéronisme qui provoque une rétention sodée.

La diminution du compartiment protéique et l'hyperaldostéronisme rendent compte d'une déplétion potassique qui peut aller jusqu'à 50 % des réserves en potassium.

La perte de masse musculaire participe aussi à la diminution des réserves en phosphore et en magnésium.

La mobilisation des réserves aboutit donc à une diminution du tissu adipeux et de la masse protéique en particulier musculaire, avec en parallèle une augmentation de l'eau totale, en proportions variables.

2.2. Anomalies Immunitaires :

Les systèmes de défense de l'organisme sont affaiblis : le thymus s'atrophie très rapidement, les lymphocytes T diminuent en nombre alors que les lymphocytes B se maintiennent en quantité normale : ceci engendre une dépression de l'immunité cellulaire avec un taux normal des immunoglobulines. Ces anomalies sont responsables d'une augmentation de la fréquence des infections [3].

2.3. Anomalies Digestives :

La dénutrition entraîne au niveau de la sphère digestive des anomalies morphologiques et fonctionnelles importantes avec une atrophie de la muqueuse gastrique et une diminution importante de la production des enzymes du pancréas exocrine et de la bordure en brosse entérocytaire [3].

3. ETUDE CLINIQUE

On oppose cliniquement 2 formes de dénutrition de l'enfant [4].

Le marasme qui est secondaire à un régime alimentaire pauvre en énergie, mal équilibré, carencé en protéines, en lipides et en glucides. Il s'agit donc d'une insuffisance globale protéique et énergétique. Cette dénutrition peut se voir chez les enfants nourris au sein si les apports deviennent insuffisants, en cas de dénutrition extrême de la mère, ou d'allaitement au sein exclusif trop longtemps prolongé.

La deuxième forme est le Kwashiorkor. Dans ce cas, le régime alimentaire est non seulement pauvre en protéines mais aussi en graisses. C'est une carence protéique prédominante associée à un apport glucidique excessif. Elle est généralement la conséquence d'une faute du sevrage par défaut brusque de l'apport protéinique. L'erreur consiste à remplacer le lait par une autre alimentation bien acceptée par l'enfant mais sans protéides telle que les bouillies de céréales ou les préparations légumineuses.

Devant un enfant dénutri, l'interrogatoire doit préciser les antécédents personnels et familiaux de l'enfant, le poids et la taille en période néonatale, le type d'allaitement, l'âge de la diversification du régime alimentaire, la notion d'infections à répétition et le niveau socio-économique. Il doit aussi aider à établir une enquête diététique qui permet de préciser l'apport calorique et les apports protéiques, glucidiques et lipidiques quotidiens de l'enfant. L'évaluation de l'état nutritionnel chez l'enfant se fait à partir de plusieurs paramètres qui visent à diagnostiquer la dénutrition et à préciser sa sévérité.

Toute dénutrition chez l'enfant s'accompagne d'une altération de la croissance, pondérale puis staturale. Les courbes de croissance sont donc des outils irremplaçables de surveillance du statut nutritionnel de l'enfant. Un ralentissement du gain pondéral puis l'absence de prise de poids ou la perte de poids sont en général les signes cliniques les plus précoces de dénutrition chez l'enfant. Cependant, les œdèmes peuvent masquer totalement ou en partie le déficit pondéral.

Un 3^{ème} secteur digestif ou péritonéal peut également fausser l'interprétation du poids.

Le ralentissement de la croissance staturale est en général retardé de quelques semaines à quelques mois par rapport au ralentissement du gain pondéral d'où l'intérêt de vérifier la vitesse de croissance de l'enfant et de suivre régulièrement la courbe de croissance staturale-pondérale. L'indice de Waterlow est le calcul du rapport du poids mesuré sur le poids moyen que l'enfant devrait faire pour la taille qu'il mesure (RPT) [2,4,5].

Il se calcule avec la courbe de croissance de l'enfant : Dans un premier temps, on note l'âge pour lequel la taille de l'enfant est à la moyenne (par exemple une taille de 1m correspond à quatre ans). On note ensuite le poids moyen qu'il devrait faire à cet âge (dans l'exemple 16 kg). Le RPT est le rapport entre son poids mesuré et ce poids moyen pour la taille exprimé en pourcentage (figure1) [2,4].

La classification de Waterlow utilise le RPT et classe la dénutrition en mineure ($80 \leq \text{RPT} < 90$), modérée ($70 \leq \text{RPT} < 80$) ou grave ($\text{RPT} < 70$) (Tableau I). L'indice de masse corporelle (IMC) est le rapport entre le poids mesuré en kg et la taille exprimée en mètres et élevée au carré. L'IMC doit être reporté sur les courbes de corpulence en fonction du sexe et de l'âge de l'enfant. Tout IMC inférieur au troisième percentile est considéré insuffisant [6].

L'indice de Mac Laren est le rapport du périmètre brachial sur le périmètre crânien (PB/PC). Cet indice est indépendant de l'état d'hydratation et il est bien corrélé aux autres paramètres d'évaluation de l'état nutritionnel chez l'enfant de 3 mois à 4 ans [7].

Le PB est mesuré du côté gauche à mi-distance entre l'acromion et l'olécrane, le membre supérieur fléchi à 90° et relâché.

L'indice PB/PC permet de situer les enfants sur une échelle de gravité entre une dénutrition sévère lorsque le $\text{PB/PC} < 0,25$, une dénutrition modérée lorsque le rapport est compris entre 0.25 et 0.28 ($0,25 \leq \text{PB/PC} < 0,28$), une dénutrition légère si le rapport est entre 0.28 et 0.31 ($0,28 \leq \text{PB/PC} < 0,31$) et un état nutritionnel normal lorsque le $\text{PB/PC} \geq 0,31$ [8].

Les signes cliniques et biologiques diffèrent selon la forme de la dénutrition (Tableau n° II) [1,4 ,5].

En cas de marasme, l'enfant paraît irritable et inquiet. Son appétit reste longtemps conservé ainsi que son activité. Le retard staturale-pondéral est plus marqué pour le poids que pour la taille : le poids est inférieur à 60 % de la normale.

La croissance staturale peut être longtemps satisfaisante mais la pérennisation du déficit calorique entraîne secondairement un ralentissement de la vitesse de croissance staturale.

La cachexie est le signe majeur du marasme constitué avec la disparition des masses musculaires. La disparition du pannicule adipeux survient d'abord au niveau du thorax puis au niveau des membres. Les boules graisseuses du visage disparaissent en dernier, laissant alors un faciès ridé et vieillot.

Par contre, chez l'enfant atteint de Kwashiorkor, les œdèmes sont présents. Ils sont d'intensité variable et commencent au niveau des mains et des pieds. Puis, ils s'étendent au niveau du visage, lui donnant un aspect arrondi. Les séreuses peuvent être atteintes aussi avec possibilité de hydrothorax et d'hydrocèle vaginale [1,4,5].

La peau devient sèche, ridée et fragile avec parfois des troubles de la pigmentation ; une chéilite et une dépigmentation des cheveux qui deviennent roux ou blonds. La diarrhée peut être présente dans 80 % des cas. C'est une diarrhée chronique ou une succession de diarrhées aiguës.

Elle peut être d'origine infectieuse ou d'origine nutritionnelle. Une hépatomégalie modérée est fréquente mais non constante. Le météorisme abdominal est constant à la période d'état.

De plus, l'anorexie est un symptôme fondamental de kwashiorkor. L'enfant est dans ce cas grognon, hostile, et refuse toute nourriture. La courbe de taille est relativement peu ralentie, dans les formes d'intensité moyenne, alors que la cassure de la courbe de poids est très nette dès le début. Le poids est faussé par les œdèmes et ce n'est qu'après leur disparition que l'on apprécie le retard pondéral par rapport à la taille, fréquemment à -3 ou -4 DS.

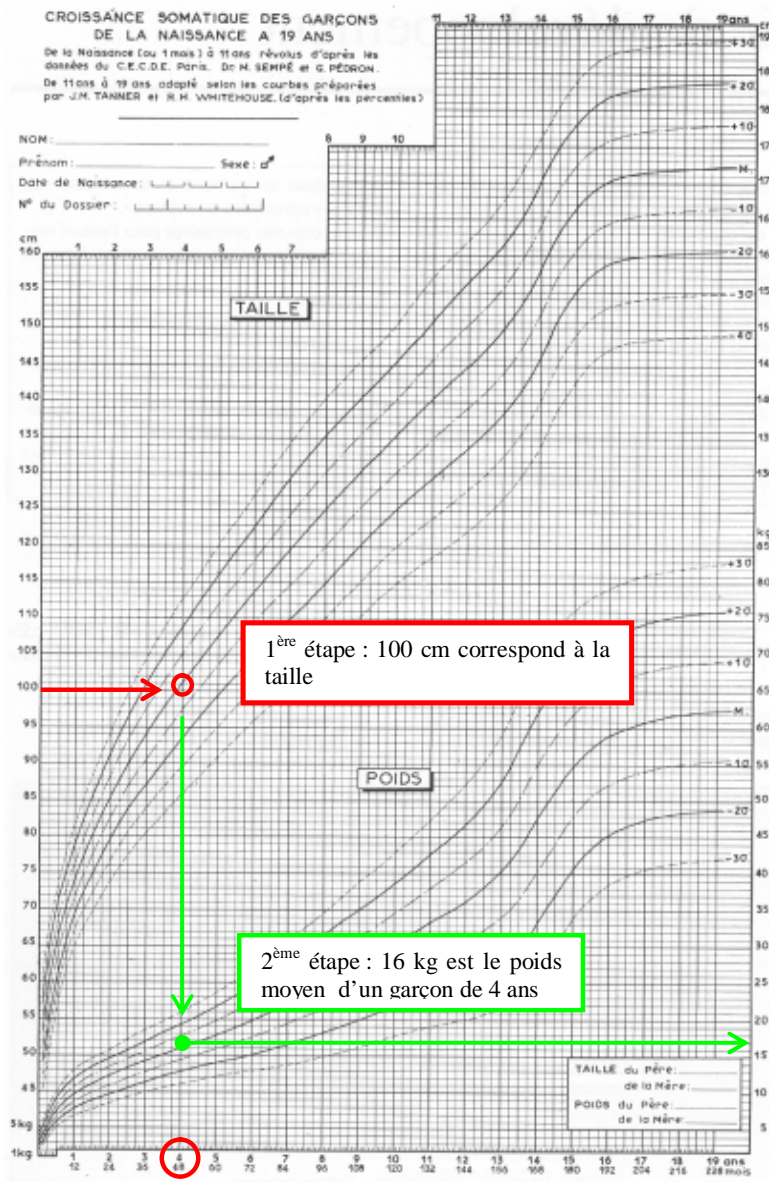


Figure1 : Calcul du rapport du poids sur la taille (RPT) [2,4]

- 1ère étape : 100 cm correspond à la taille moyenne d'un garçon de 4 ans
- 2ème étape : 16 kg est le poids moyen d'un garçon de 4 ans
- 3ème étape : calcul du rapport $11/16$ qui correspond à 69% : il s'agit donc d'une dénutrition grave

Tableau I : classification de Waterlow

RPT	Classification de la MN
$80 \leq \text{RPT} < 90$	MN mineure
$70 \leq \text{RPT} < 80$	MN modérée
$\text{RPT} < 70$	MN grave

Tableau II: tableau comparatif des signes cliniques et biologiques du marasme et du kwashiorkor

Caractéristiques	Marasme	Kwashiorkor
Age	6-8mois	1-4ans
Evolution	Lente	Rapide après le sevrage
Retard de croissance de la taille	+	+
Perte de poids/taille	+++	±
Pannicule adipeux sous cutané	Disparition	Normal
Muscle	Atrophie	Atrophie
Œdème	0	+++
Peau+phanères	0	+++
Comportement	Normal ou vif	Triste ou apathique
Anémie	+	+
Protidémie et albuminémie	Normaux	↓↓

4. ETUDE BIOLOGIQUE

Les anomalies biologiques sont différentes selon la forme de la dénutrition. En cas de marasme, les anomalies biologiques retrouvées lors de l'exploration sont minimales. La protidémie est normale mais l'anémie n'est pas rare.

Par contre, les modifications biologiques sont majeures et constantes en cas de kwashiorkor. L'anémie est fréquente. Il peut s'agir d'une anémie hypochrome hyposidérémique par carence en fer ou d'une anémie macrocytaire ou mégalo-blastique par carence en folates et ou en vitamine B12. L'hypoprotidémie est un signe constant associée à une hypoalbuminémie. L'urée sanguine est abaissée. La natrémie est basse ainsi que la kaliémie. La glycémie peut être normale ou basse et la calcémie est normale avec une hypophosphorémie et une hypomagnésémie [1-5].

5. FORMES CLINIQUES

▪ **Formes mixtes ou kwashiorkor marastique** : On observe souvent des tableaux associant les signes du marasme et ceux du Kwashiorkor liés à une carence protéique et calorique. Le plus souvent, un très jeune nourrisson

atteint de marasme est soumis à un sevrage brutal, et apparaissent alors du fait de l'alimentation glucidique pure, les signes rapides du Kwashiorkor. Le pronostic de ces formes intermédiaires graves est sévère et la mortalité est plus élevée que dans le kwashiorkor pur [1,4].

▪ **Dénutrition modérée** : Le tableau clinique est plus discret, souvent qualifié d'hypotrophie : l'enfant a des masses musculaires faibles, en particulier au niveau des fesses ; de la face interne des cuisses et des épaules, les membres sont grêles, l'abdomen est distendu.

6. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA DPE

La prise en charge de la dénutrition nécessite la coopération de plusieurs intervenants. Le diététicien et le médecin nutritionniste sont au centre de cette prise en charge [9]. Elle se base sur l'établissement d'une stratégie nutritionnelle associée au traitement de la maladie causale lorsqu'il s'agit d'une dénutrition secondaire. Cette stratégie inclut la quantité énergétique à administrer, la qualité de l'apport nutritionnel et la voie d'administration [2,4,9].

La quantité énergétique à administrer : L'objectif calorique à atteindre doit être fixé en tenant compte des besoins de l'âge, du degré de dénutrition, de l'étiologie et des lésions liées à une

éventuelle pathologie associée

En pratique : les apports énergétiques se calculent par rapport au poids attendu pour la taille. On peut utiliser la règle des 100/50/25 (Tableau n°III).

Tableau n°III : Estimation des besoins énergétiques quotidiens (Règle 100/50/25)

Poids attendu pour la taille	Apport
0-10 Kg	100 Kcal/kg
10-20 Kg	1000 Kcal+ 50 Kcal/kg au dessus de 10 Kg
> 20 Kg	1500 Kcal+ 25 Kcal/kg au dessus de 20 Kg

Par exemple : pour un poids attendu pour la taille à 22 Kg

Quantité énergétique = 1500 Kcal + (2x25 Kcal/kg)
= 1550 Kcal

Plus la dénutrition est profonde plus il faut atteindre l'apport énergétique progressivement. Les apports protéiques et énergétiques doivent être augmentés proportionnellement (rapport calorie en azote voisin de 200 Kcal/g d'azotes) et progressivement en portant d'autant plus bas que la dénutrition est chronique et grave. L'objectif calorique à atteindre doit être atteint par étapes, selon la tolérance, la progression pouvant se faire en 5, 10 ou 15 jours si nécessaire. À titre indicatif, chez un grand dénutri, on peut débiter la renutrition à j1 en apportant 10 % de l'apport considéré comme optimal, puis 20 % à j2, 30 % à j3, etc.

La qualité de l'apport nutritionnel

L'apport nutritionnel doit être bien spécifiée. Il doit être riche en protéines, entières le plus souvent mais parfois hydrolysés en cas d'intestin lésé ou d'allergie aux protéines de lait de vache.

Initialement l'apport nutritionnel doit être hypoprotidique puis le niveau d'apport protéique doit être augmenté progressivement. Le régime doit être sans lactose et les acides gras doivent être à base de triglycérides à chaîne moyenne si l'intestin est lésé [2,4,9].

La voie d'administration :

La voie parentérale ne sera employée que s'il existe une insuffisance intestinale ou une altération digestive. Dans tous les autres cas, on assurera la nutrition par voie orale ou entérale.

7. EVOLUTION

7.1. Rattrapage pondéral puis statural

La surveillance clinique doit comporter la mesure quotidienne du poids et de la diurèse. La température doit être surveillée car la dénutrition grave expose à l'hypothermie. La surveillance biologique intègre un ionogramme urinaire et un ionogramme sanguin avec dosage d'urémie, créatininémie, glycémie, calcémie, phosphorémie, magnésémie et réserve alcaline.

Le gain pondéral ne débute qu'après plusieurs jours de stagnation pondérale (ou même de perte de poids, correspondant à la disparition des œdèmes). On observe alors, à la fin de la première semaine, un gain pondéral dit «de rattrapage », c'est-à-dire supérieur à celui d'un enfant bien portant de même âge statural. Le rattrapage statural est habituellement retardé de plusieurs semaines par rapport au rattrapage pondéral.

7.2. Complications de la dénutrition [10] :

Elles font toutes la gravité de la maladie. Elles sont essentiellement d'ordres infectieux, hydroélectrolytiques et métaboliques.

a- Les complications infectieuses : le meilleur indicateur d'une infection est la variation de la courbe de poids (absence de prise de poids ou chute brutale du poids alors qu'il était ascendant).

L'anorexie est constante et la fièvre est souvent absente ou peu élevée.

Il s'agit le plus souvent d'infections bactériennes ou virales touchant essentiellement le tractus broncho-pulmonaire, le tractus urinaire, la sphère ORL, avec possibilités de surinfections cutanées ou muqueuses.

b- Les complications métaboliques et hydroélectrolytiques :

L'enfant dénutri a un risque de déshydratation. Dans ce cas, la réhydratation intraveineuse doit respecter certaines règles. Elle doit être prudente sous forme de glucose à 5 % avec un volume total inférieur à 150 cc/kg/j [9,10]. Elle doit contenir moins de sodium et plus de potassium qu'une

solution de réhydratation chez un nourrisson eutrophique. L'hypoglycémie est à rechercher et à prévenir. Les troubles ioniques les plus fréquents sont l'hyponatémie, l'hypokaliémie, l'hypophosphorémie, et l'hypomagnésémie.

La dénutrition peut entraîner des carences nutritionnelles spécifiques en particulier en acide folique, fer et cuivre, zinc et en vitamine A et D.

c-La défaillance cardiaque : elle peut survenir surtout en cas de Kwashiorkor. Elle prend l'allure d'une défaillance cardiaque globale et doit être suspectée surtout lors de la réhabilitation nutritionnelle en l'absence de chute du poids corporel, alors que les œdèmes ont disparu.

8. PREVENTION

La prévention de la dénutrition est capitale surtout chez les sujets les plus vulnérables. Elle se base sur l'éducation et l'amélioration des conditions socio-économiques.

Le dépistage des formes frustes est primordial par une surveillance régulière des nourrissons pendant les deux premières années de la vie et une bonne éducation nutritionnelle des mères sur les règles de la diversification alimentaire. Le traitement adéquat des infections du nourrisson, la lutte contre les parasites digestifs et la vaccination sont également des points clefs de cette prévention.

9. PRONOSTIC

Le taux de mortalité de la dénutrition sévère reste élevé [10]. La maladie diarrhéique en est le principal facteur. Certains signes sont de pronostic sombre comme la disparition de la boule graisseuse de Bichat dans le marasme, les signes cutanéomuqueux avancés, l'hypothermie, les troubles de la conscience, l'hépatomégalie importante associée à des pétéchies, le déficit magnésique, l'hyponatémie et l'hypoglycémie profonde.

Le suivi à long terme de la croissance physique suggère que l'enfant tend à garder un retard de croissance et à développer un retard pubertaire. Le problème essentiel est représenté par le développement psycho-intellectuel. Les enfants ayant souffert d'une dénutrition ont plus fréquemment des troubles du comportement [10].

10. CONCLUSION

La dénutrition représente un des problèmes de santé les plus préoccupant à travers le monde responsable d'un taux important de morbidité et mortalité dans les pays en voie de développement.

Toute dénutrition implique la nécessité d'établir une stratégie de prise en charge nutritionnelle qui doit être intégré dans la prise en charge globale de l'enfant afin de réduire les complications et d'améliorer le pronostic.

Le meilleur traitement est préventif, basé sur l'amélioration du niveau socio-économique des classes sociales défavorisées, l'éducation nutritionnelle et le dépistage des formes frustes de dénutrition.

REFERENCES

- [1] Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte. Élaboration de recommandations de bonne pratique. HAS, Novembre 2019. Disponible au lien URL https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/reco277_recommandations_rbp_denutrition_cd_2019_11_13_v0.pdf
- [2] Alphonse M, Hankard R. Evaluation de l'état nutritionnel et des besoins de l'enfant et de l'adolescent ; Nutrition clinique et métabolisme 2005 ;19 :214-218
- [3] Abély M. Mécanismes de la dénutrition chez l'enfant et l'adolescent ; nutrition clinique et métabolisme ; 2005 ;19 :199-206
- [4] Hankard R, Colomb V, Piloquet H, Bocquete A, Bresson JL et al. Dépister la dénutrition de l'enfant en pratique courante, Nutrition Clinique et Métabolisme 2013 ;27 :20-27
- [5] Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, Dietz WH. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. Am J Clin Nutr. 2002;75(6):978-985.
- [6] Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. BMJ. 2007;335(7612):194.
- [7] Mwangome MK, Fegan G, Prentice AM, et al. Are diagnostic criteria for acute malnutrition affected by hydration status in hospitalized children? A repeated measure study. Nutr J 2011;10-92
- [8] Myatt M, Khara T, Collins S. A review of methods to detect cases of severely malnourished children in the community for their admission into community-based therapeutic care programs. Food Nutr Bull 2006;27(3 Suppl.):7-23.
- [9] Afzal NA, Addai S, Fagbemi A, Murch S, Thomson M, Heuschkel R. Refeeding syndrome with enteral nutrition in children: a case report, literature review and clinical guidelines, Clinical Nutrition, 2002;21:515-520
- [10] Roulet M, Cheseaux M, Coti P. Conséquences de la dénutrition chez l'enfant et l'adolescent. Mortalité, morbidité, conséquences médico-économiques ; Nutrition Clinique et Métabolisme 2005 ;19:207-213

**ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF TUNISIAN ARTICHOKE
(*CYNARA SCOLYMUS* L.) LEAVES EXTRACTS
ACTIVITES ANTIMICROBIENNES DES EXTRAITS TUNISIENNE DE FEUILLES
D'ARTICHAUT (*CYNARA SCOLYMUS* L.)**

**M. BEN SALEM^{1,3} ; H. AFFES^{1,3,*} ; A. DAOUD^{2,3} ; R. DHOUBI^{1,3} ; S. HAMMAMI^{1,3} ; Z. SAHNOUN^{1,3} ;
K M. ZEGHAL^{1,3} ET K. KSOUDA^{1,3}**

1: *Laboratory of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Sfax.*

2: *Laboratory of Plant Biotechnology, Faculty of Science, University of Sfax, B.P. 1171, 3000, Tunisia*

3 : *Faculty of Médecine of Sfax – University of Sfax - Tunisia*

* **E - mail Corresponding author :** affeshanen13@yahoo.fr

Abstract

Cynara scolymus L. (Artichoke) was a medicinal plant used in traditional medicine for treatment of many diseases. The current study was carried out to determine the antimicrobial activity of artichoke. The antibacterial activity was evaluated by the disc diffusion method. The ethanol and ethyl acetate extract showed a bactericide activity against *Salmonella enteritidis*.

Artichoke leaves extract could be potentially useful as a natural antioxidant and antimicrobial agent in human diseases.

Key - words: Artichoke; Leaves; Ethanol; Extract.

Résumé

La *Cynara scolymus* L. (Artichaut) a été une plante médicinale utilisée en médecine traditionnelle pour le traitement de nombreuses maladies. La présente étude a été réalisée pour déterminer son activité antimicrobienne. Celle-ci a été évaluée par la méthode de diffusion de disque. L'extrait à l'éthanol et à l'acétate d'éthyle a montré une activité bactéricide contre *Salmonella enteritidis*.

L'extrait de feuilles d'artichaut pourrait être potentiellement utile comme antioxydant naturel et agents antimicrobiens dans les maladies humaines.

Mots - clés: Artichaut ; Feuilles ; Ethanol ; Extrait.

ملخص

الخرشوف أو الخرشف بلغتنا العامة هو نبات طبي يستخدم في الطب التقليدي لعلاج العديد من الأمراض. أجرينا الدراسة الحالية لتحديد النشاط المضاد للميكروبات لهته النبتة. تم تقييم ذلك من خلال طريقة انتشار القرص. أظهر مستخلص الإيثانول وخلات الإيثيل فاعلية مبيد للجراثيم و منها ضد جرثومة السالمونيلا المعوية. يمكن أن يكون عصارة أو مستخلص أوراق الخرشوف مفيدًا كعامل طبيعي مضاد للأكسدة ومضاد للميكروبات في الأمراض التي يمكن تصيب الإنسان.

الكلمات المفاتيح: الخرشوف ; الأوراق ; الإيثانول ; العصارة.

1. INTRODUCTION

Up to day, there are several drugs resistances in human pathogenic microorganisms have been advanced due to confusing the use of commercial antimicrobial drugs in chemotherapeutic agents [1]. Consequently, medicinal plants have been an important source of medicine for thousands of years, even today. The properties of medicinal plants essential source of medicine for many years, even today. Rojas et al. [2] showed that the properties of medicinal plants have been authorized in ancient Tunisian traditional populations and they have been to be ameliorating in the treatment of chronic diseases. Therefore, researchers are progressively going back to their retention to traditional medicine, since they develop higher quality drugs against these pathogens microorganisms. In these days, there are increasing to target on using natural antimicrobial compounds from plant extracts of herbs in order to decrease outbreaks of foodborne pathogenic microorganisms [3, 4].

Cynara scolymus, commonly known as artichoke, from traditional therapy, artichoke extract has been used as a drug in the treatment of several diseases effects of the biliary tract, digestive action, scurvy, and anemia effect [5,6].

Many of the studies using experimental models of rats have been identified various potential protective effects of *Cynara* extract as anti-inflammatory, hypoglycemic, cardioprotective, hepatoprotective, and renoprotective effect according to Ben Salem et al. [6,7,8,9,10].

Many explorations *in vitro* disclosed fruitful *cynara* as an antioxidant agent thanks to phenolic compounds [11]. They have also been described to contain concentrations of phytochemical and nutrients and to be rich in carotenoids, inulin, fiber, minerals, Crude protein, and carbohydrates contents [11].

Soumaya et al. [12] have valued the leaf, flowers, and seeds of *cynara* from different regions of Tunisia such as the region of El Jem, El Kef, Wad Mliz, Zriba and Enfidha. However, no studies focused in the region of Bizerte which known as a successful and fruitful region of cultivated *cynara* in compared with the other regions of the governorate of Tunisia. Therefore, we focused in our study to evaluate the antibacterial activities of *cynara scolymus* leaves extract, to support their traditional claims.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Plant Material

Freshly green Leaves around the stems of the *cynara* were collected during December 2015 from a culture area located in the governorate of Bizerte region (Altitude: 33m; Latitude: 37°16'28" N; Longitude: 9°52'26") Northwest of Tunisia characterize by a humid climate season.

The harvested plant was identified in the botany of the laboratory of the faculty of Sciences, Sfax University, Tunisia, by Professor Mohamed Chaeib and a voucher specimen was deposited at the Herbarium of the laboratory of the Biotechnology Centre of the Technopark of Borj-Cedria. The leaves were manually separated and dried in the shade.

2.2. Antimicrobial activity

2.2.1. Microbial strains and growth conditions

The antibacterial activity of *cynara* leave extracts was tested against seven strains of bacteria. These included Gram-positive bacteria: *Bacillus subtilis* (JN 934392), *Bacillus cereus* (JN 934390), *Micrococcus luteus* (ATCC 4698), *Listeria monocytogenes* (ATCC 43251) and Gram-negative bacteria included *Salmonella enteric serotype Enteritidis* (ATCC43972), *Escherichia coli* (ATCC 25922) and *Klebsiella pneumonia* (WHO24)

Antifungal activities were tested using three fungal strains: *Fusarium* (sp.JX391934), *Fusarium oxysporum* (AB586994), and *Penicillium sp* (AY598675).

The test bacteria was cultured on Petri dishes containing Mueller Hinton Agar (MH) and incubated for 18-24 h. All Bacterial culture was prepared in 3 ml MH broth with agitation (200 rpm) for 24 h at 37°C, except for *Bacillus* species, which was incubated at 30°C. Optical density was determined at 625 nm ranged from 0.08 to 0.10 a density equivalent to 10⁷ CFU/ml [13].

For fungal strains, growth was carried out at 30°C for 4 days on Sabouraud agar until mycelia growth covered the entire dishes from which a spore suspension was obtained in 10 ml sterile water containing (0.1%) of Tween 80. Optical density was also adjusted to 0.08-0.10 to obtain a solution equivalent to 10⁶ spores/ml [14].

2.2.2. Test Microorganisms and Growth Media

Antibacterial and antifungal activities were detected by the agar well diffusion test using a slightly modified version of the method of Hsouna et al. [14].

In brief, a cavity (wells) of 6 mm was created in the MHA using a sterile Pasteur pipette. A freshly prepared bacterial suspension or spore solution (100 µl) adjusted to 10^7 CFU/ml for bacteria and 10^6 spores/ml for fungus was inoculated into the surface of agar plates using a sterile swab. Each well was then filled with 80 µl of each plant extract at the concentration of 125 mg/ml DMSO. Negative control was composed with only the DMSO. The plate was left at + 4°C for 2 h to facilitate the diffusion of each extract in the agar and then incubated at 37°C for 24 h for bacterial strains and 30°C for 4-7 h for fungal strains. Antimicrobial activity was determined by measuring the diameter of the inhibition zone (DDs) around the well.

2.2.3. Broth microdilution assay

MIC was defined as the lowest concentration of the plant extract to inhibit the growth of the microorganisms. MBC values were interpreted as the highest dilution (lowest concentration) of the plant extract which showed clear fluid with no turbidity development and without visible growth of microorganisms after incubation for 48 h at 37°C and MFC was considered as the lowest concentration that prevented mycelium growth. Microorganism viability assays involved by the addition of 25 µl of MTT (3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2-H-tetrazolium bromide) (0.5 mg/ml of sterile distilled water) as an oxidation-reduction indicator to each well and subsequent incubation of the mixture for 30 min at 37°C. In this assay, the wells involving microbial growth inhibition stay clear after incubation with MTT [15].

3. STATISTICAL ANALYSIS

Data are expressed as the mean and standard error of the mean (mean ± SD). The one-way analysis of variance (ANOVA) and the Tukey post hoc test were performed on the data for intergroup comparisons. Database management and statistical analysis were performed using SPSS (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) statistical software package. The nominal statistical significance level was set at $p < 0.05$.

4. RESULTS

4.1. Antimicrobial activity

Table I, showed that the ethyl acetate and ethanol extract were found to be the most effective against Gram-positive and Gram-negative bacteria.

The largest inhibition zone was produced by ethyl acetate extract with DDs values 28 ± 0.0 mm to *Listeria monocytogenes* and 29 ± 0.5 mm to *Micrococcus luteus* followed by ethanol extract with DDs values 20 ± 1.5 mm to *Bacillus cereus* and 20 ± 2.0 mm to *Micrococcus luteus*.

For the Gram-negative bacteria, both ethanol and ethyl acetate extract exhibited the inhibition growth of *Salmonella Enteritidis* with DDs values 28 ± 1.0 and 26 ± 0.5 mm.

However, the aqueous and hexane extract didn't show any effect on almost all the tested bacteria. MIC and MBC results from leaves of artichoke were determined by the micro broth dilution assays respectively (Table II). Ethyl acetate extract was more active against *M. luteus* and *B. cereus* presenting an important growth inhibition at lower concentrations (MIC: 1.56 mg/ml and MBC: 6.25 mg/ml), besides the ethanol extract exhibited a moderate inhibition activity against *B. subtilis* (MIC: 6.25 mg/ml and MBC: 25 mg/ml).

The ethyl acetate and ethanol extract showed a bacteriostatic activity against Gram-positive bacteria as *M. luteus*, *B. subtilis* and *B. cereus* and bactericidal activity against Gram-negative Bacteria such as *S. Enteritidis* (Table III).

4.2. Anti-fungal activity

The results of the anti-fungal activity indicates that artichoke extracts generally have showed no activity towards *Fusarium oxysporum*, *Fusarium sp*, and *Penicillium sp* (Table 1). However, the values for positive control (cycloheximide) were higher with DDs of 20 ± 2.0 mm and 18 ± 1.5 against *Fusarium oxysporum* and *Fusarium sp*.

Table I: *In vitro* anti-microbial activities of artichoke leaves extract

Bacterial strains	Diameter of zone inhibition (mm)					
	Hexane	Butanol	Ethyl acetate	Ethanol	Aqueous	Chloram ^a
<i>Bacillus cereus</i>	-	11±1.5	25 ± 1.0	20 ± 1.5	17 ± 0.5	26±1.00
<i>Bacillus subtilis</i>	15 ± 0.5	12 ± 0.5	25 ± 1.00	18 ± 1.00	-	24 ± 0.0
<i>Micrococcus luteus</i>	15 ± 1.0	19±1.5	29 ± 0.5	20 ± 2.0	10 ± 1.0	12 ± 1.0
<i>Listeria monocytogenes</i>	12 ± 0.0	14 ± 2.00	28 ± 0.0	15 ± 1.5	-	20 ± 2.0
<i>Salmonella Enteritidis</i>	15 ± 1.5	20 ± 0.0	26 ± 0.5	28 ± 1.0	10 ± 1.0	16 ± 0.0
<i>Escherichia coli</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Klebsiela pneumoniae</i>	10 ± 0.5	18 ± 0.5	15 ± 1.5	15 ± 0.0	-	15 ± 0.0
Fungal strains	Hexane	Butanol	Ethylacetate	Ethanol	Aqueous	Cyclo ^b
<i>Penicillium sp</i>	-	-	9 ± 1.0	-	-	14 ± 1.0
<i>Fusarium oxysporum</i>	9 ± 0.0	11 ± 0.0	14 ± 0.5	10 ± 1.0	9 ± 0.0	20 ± 2.0
<i>Fusarium sp</i>	-	-	10 ± 1.5	8 ± 0.5	-	18 ± 1.5

Values are expressed as mean± SD (n=3).

-: no inhibition.

^a: Chloramphenicol was used as a standard antibiotic at a concentration of 15 µg/well.

^b: Cycloheximide was used as a standard antibiotic at a concentration of 20 µg/well.

Table II: Determination of MIC, MBC and MFC (mg/mL) of artichoke leaves extracts in bacterial and fungal strains

Bacterial strains	Hexane		Butanol		Ethylacetate		Ethanol		Aqueous	
	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC
<i>B. subtilis</i>	-	-	6.25	12.5	6.25	100	6.25	25	6.25	25
<i>B. cereus</i>	6.25	12.5	6.25	50	1.56	6.25	12.5	100	-	-
<i>M.luteus</i>	3.125	25	6.25	25	1.56	6.25	12.5	100	25	100
<i>L. monocytoges</i>	12.5	25	12.5	6.25	50	-	-	6.25	25	-
<i>S. Enteritidis</i>	6.25	25	-	-	25	6.25	25	6.25	25	100
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>K. pneumoniae</i>	12.5	100	12.5	100	12.5	25	12.5	50	-	-
Fungal strains	MIC	MFC	MIC	MFC	MIC	MIC	MIC	MFC	MIC	MFC
<i>Penicillium sp</i>	-	-	-	-	25	100	-	-	-	-
<i>Fusarium oxysporum</i>	25	100	12.5	100	12.5	50	12.5	100	25	100
<i>Fusarium sp</i>	-	-	6.25	25	1.56	6.25	12.5	100	25	100

Table 3: Mechanism action bactericidal and bacteriostatic of artichoke leaves extract

Bacterial Strains			Ethyl acetate	Ethanol
Gram -	<i>Salmonella Enteritidis</i>	CMI	25	25
		CMB	6.25	6.25
		CMB/CMI	<4	<4
Gram +	<i>Bacillus subtilis</i>	CMI	6.25	6.25
		CMB	100	25
		CMB/CMI	≥ 4	≥ 4
	<i>Micrococcus luteus</i>	CMI	1.56	12.5
		CMB	6.25	100
		CMB/CMI	≥4	≥4
<i>Bacillus cereus</i>	CMI	1.56	12.5	
	CMB	6.25	100	
	CMB/CMI	≥4	≥4	

MBC/MIC≥4: Bacteriostatic

MBC/MIC<4: Bactericidal

5. DISCUSSION

The present study was conducted to evaluate *in vitro* the antibacterial activities of different extracts from leaves of *Cynara scolymus*.

Phenolic compounds were widely distributed in medicinal plants and provided to the biological activity [11.] Several potential mechanisms are suggested for the antioxidant activity of bioactive compounds of *cynara* as follows as mentioned Valko *et al.* [16]: free radicals scavenging by acting as reducing agents, hydrogen donors, singlet oxygen quenchers, and metal chelators, as well as modulating of ROS-dependent cell functional signaling at several key sites. *Cynara* and its extracts could be powerful as an antioxidant in the treatment of disease associated with oxidative stress.

The increasing resistance to antibiotics constitutes the main factor justifying the need to find and/or to develop new antimicrobial agents. Thus, many studies have been focused on antimicrobial agents and the antimicrobial properties of plant-derived active principles. Currently, much attention has been paid to health promotion related to the activity of novel bioactive compounds from the medicinal plant as an effective strategy for the treatment of different diseases [17]. Even though this large flow of background on the promising properties and attributes of *cynara scolymus* extracts, no studies have so far been performed to explore the antimicrobial properties of *cynara* in various extracts.

The antibacterial activity of *cynara scolymus* leaves extracts was diagnosed against eight microorganisms including Gram-positive (*Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes* and *Micrococcus luteus*), Gram-negative (*E. coli*, *K. pneumoniae* and *S. enteritidis*) and three fungi (*Penicillium sp*, *Fusarium oxysporum* and *Fusarium sp*).

The result demonstrated different degrees of antibacterial activity against most of the Gram-positive, Gram-negative bacterial and fungal strains tested.

The highest antibacterial activity was observed by ethyl acetate followed by ethanol extract against Gram-positive (*Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Micrococcus luteus*, *Listeria monocytogenes*) and Gram-negative bacteria (*Salmonella enteritidis*) at the concentration of 150 µL/mL. But, the aqueous and hexane extract had no antimicrobial activity against any of the bacterial or fungal isolates tested in the present study. From these results, the ethyl acetate and ethanol extract were more active than the other extracts.

This may be attributed to the presence of soluble phenolic compounds that possess antimicrobial activities that provide chemical barriers for invading microorganisms [18].

In contrast, Mossi and Echeverrigaray [19], found that dichloromethane extract of *cynara* could inhibit the growth of three bacteria; *S.aureus*, *B.cereus*, and *B. subtilis* in concentrations of 5 mg/mL.

The reason for the differential sensitivity of Gram-positive and Gram-negative bacteria to plant extracts may be clarified by the morphological of membranes differences between the Gram-positive and Gram-negative. Smith [20], explained that the significant resistance of Gram-negative bacteria could be due to the difference in their cell membranes since their outer phospholipidic membrane carries the structural lipopolysaccharide components and offers their surfaces highly hydrophilic. Meanwhile, the Gram-positive bacteria must be more susceptible since they have only an outer peptidoglycan layer, which is not an active permeability barrier and may facilitate the infiltration of hydrophobic compounds [21]. The reason for the differential sensitivity of Gram-positive and Gram-negative bacteria to plant extracts may be explained by the morphological of membranes differences between the Gram-positive and Gram-negative.

As Ben Salem et al. [7] study identified the phenolic compounds by HPLC. Among these flavonoids identified; quercetin and apigenin-7-glucoside have been previously reported mainly to offer promising antibacterial activity [22]. Quercetin acts as bacteriostatic due to its capacity to inhibit the D-Ala-D-Ala ligation in bacterial cells by inhibiting D-alanine ligase enzyme and preventing bacterial growth [23].

The inhibitory effect of *cynara* leaves extract against pathogenic bacterial strains can offer the plant as a potential applicant for drug development for the treatment of ailments caused by these pathogens. The inactivity of the aqueous and hexane extract against most bacterial strains studied in this research is in agreement with previous works which proved that these solvent extract of *cynara* generally showed little or no antibacterial activities [23] and this explained that the active chemical compounds was not soluble in water and hexane as confirmed by Nazi [24].

However, it is worth mentioning that the composition of phenolic compounds from a particular species of plant can widely differ based on the harvesting seasons, extraction method and geographical origin [25].

Tunisian *cynara scolymus* based antimicrobials have enormous therapeutic potential as it can act the purpose with lesser side effects that are often associated with synthetic antimicrobials. Continued further exploration of plant-derived antimicrobials is needed today. Further research is necessary to determine the identity of the antibacterial

compounds from within these plants and also to determine their full spectrum of efficacy.

6. CONCLUSION

The use of natural sources of antimicrobial and antioxidant compounds is of benefit to the food industry. The antimicrobial effect of the *cynara* extracts was not in a large area of the spectrum, only a gram-positive bacterium was found to be sensitive against ethanol and ethyl acetate extracts. So, to obtain an excellent conclusion, *cynara* leaves extract could be a useful as tool for investigating the mechanistic effects of polyphenols released from the food matrix.

REFERENCES

- [1]. Westh H, Zinn CS, Rosdahl VT. An international multicenter study of antimicrobial consumption and resistance in *Staphylococcus aureus* isolates from 15 hospitals in 14 countries. *Microb Drug Resist.* 2004; 10:169-176.
- [2]. Rojas R, Bustamante B, Bauer J. Phytochemical Screening and Antibacterial Activity of *Syzygium cumini* (L.) (Myrtaceae) Leaves Extracts. *International Journal of PharmTech Research.* 2012;21:569-1573.
- [3]. Zhu XF, Zhang HX, Lo R. Phenolic compounds from the leaf extract of artichoke (*Cynara scolymus* L.) and their antimicrobial activities. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2004;527: 272-7278.
- [4]. Smid EJ, Gorris LGM. Natural antimicrobials for food preservation. In: Rahman MS, editor. *Handbook of food preservation.* New York: Marcel Dekker Inc. 1999; 11:285–308.
- [5]. Aktay G, Deliorman D, Erhunn E. Hepatoprotective effects of Turkish folk remedies on experimental liver injury. *Journal of Ethnopharmacology.* 2000; 73:121–129.
- [6]. Ben Salem M, Ben Abdallah KR, Dhouibi R, Ksouda K, Charfi S, Yaich M, Serria H, Zouheir S, Khaled MZ, Kamel J, Hanen A. Protective effects of *Cynara scolymus* leaves extract on metabolic disorders and oxidative stress in alloxan-diabetic. *BMC Complementary and Alternative Medicine.* 2017;17:328. DOI 10.1186/s12906-017-1835-1838
- [7]. Ben Salem M, Affes H, Athmouni K, Ksouda K, Dhouibi R, Sahnoun Z, Hammami S, and Zeghal KM. Chemicals Compositions, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activity of *Cynara scolymus* Leaves Extracts, and Analysis of Major Bioactive Polyphenols by HPLC. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/4951937>.
- [8]. Ben Salem M, Affes H, Dhouibi R, Charfi S, Turki M, Hammami S, Ayedi F, Sahnoun Z, Zeghal KM, Ksouda K. Effect of Artichoke (*cynara scolymus*) on cardiac markers, lipid profile and antioxidants levels in tissue of HFD-induced obesity. *Arch Physiol Biochem.* 2019. doi: 10.1080/13813455.2019.1670213.
- [9]. Ben Salem M, Ksouda, K., Dhouibi R, Slim C, Turki M, Hammami S, Makni FA, Sahnoun Z, Zeghal K, Affes H. LC-MS/MS Analysis and Hepatoprotective Activity of Artichoke (*Cynara scolymus* L.) Leaves Extract against High Fat Diet-Induced Obesity in Rats. *BioMed Research International.* 2019;13:1-12.

ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF TUNISIAN ARTICHOKE

- [10]. Ben Salem M, Affes H, Dhouibi R, Charfi S, Turki M, Hammami S, Ayedi F, Sahnoun Z, Mounir Z K, Ksouda K. Preventive Effect of Artichoke (*Cynara scolymus* L.) In Kidney Dysfunction against High fat-diet Induced Obesity in Rats. Dec 19:1-7. doi: 10.1080/13813455.2019.1703755.
- [11]. Ben Salem M, Affes H, Ksouda K, Dhouibi R, Sahnoun Z, Hammami S, Mounir Z K. Pharmacological Studies of Artichoke Leaf Extract and Their Health Benefits. *Plant Foods Hum Nutr.* 2015. DOI 10.1007/s11130-015-0503-8.
- [12]. Soumaya K, Mohamed ELG. Variability in *Cynara cardunculus* L. Tunisian Populations: Seed Germination under Salt Stress. *Applied Ecology and Environmental Sciences.* 2013;1:23-26.
- [13]. Mohammedi Z. Etude du pouvoir antimicrobien et antioxydant des huiles essentielles et des flavonoïdes de quelques plantes de la région de Tlemcen, Université Abou Bakr Belkaïd Tlemcen, Thèse magistère. 2006;155.
- [14]. Hsouna AB, Trigui M, Ben Mansour R, et al. Chemical composition, cytotoxicity effect and antimicrobial activity of *Ceratonia siliqua* essential oil with preservative effects against *Listeria* inoculated in minced beef meat. *Int. J. Food Microbiol.* 2011;148:66–72.
- [15]. Mighr H, Hajlaoui H, Akrouf A, Najjaa H, Neffati M. Antimicrobial and antioxidant activities of *Artemisia herba-alba* essential oil cultivated in Tunisian arid zone. *C. R. Chim.* 2010; 13: 380–386.
- [16]. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, & Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 2007;39:44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>.
- [17]. Daoud A, Drira M, Bakari S, Hfaiedh N, Mnafigui K, Kadri K, Gharsallah N. Assessment of polyphenol composition, antioxidant and antimicrobial properties of various extracts of Date Palm Pollen (DPP) from two Tunisian cultivars. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.07.014>
- [18]. Burt S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. *Int. J. Food Microbiol.* 2004;94:223–253.
- [19]. Mossi AJ, Echeverrigaray S. Identification and characterization of antimicrobial components in leaf extracts of globe artichoke (*Cynara scolymus* L.). *Acta Hort.* 1999;501:111-114.
- [20]. Smith YA. Determination of chemical composition of *Senna siamea* (Cassia leaves). *Pakistan Journal of Nutrition.* 2009;8:119-121.
- [21]. Nostro A, Germano M, and Angelo VD, et al. Extraction methods and bioautography for evaluation of medicinal plant antimicrobial activity. *Lett. Appl. Microbiol.* 2000;2:379–384.
- [22]. Andres S, Tejido ML, Bodas R., et al. Quercetin dietary supplementation of fattening lambs at 0.2% rate reduces discoloration and microbial growth in meat during refrigerated storage. *Meat Sci.* 2013;93:207-212.
- [23]. Aiyegoro O, Akinpelu DA, Afolayan AJ, Okoh AI. Antibacterial activities of crude stem bark extracts of *Distemonanthus benthamianus* Baill. *J. Biol. Sci.* 2008;8: 356-361.
- [24]. Nazi NM. Phytoconstituents of *Zizyphus spina-christi* L. fruits and their antimicrobial activity. *Food Chem.* 2002;76:77–81.
- [25]. Aeschbach R, Löliger J, Scott BC, Murcia A, Butler J, Halliwell et al. Antioxidant action of Thymol, Carvacrol, 6-gingerol, Zingerone and Hydroxytyrosol. *Food Chem. Toxicol.* 1994; 32: 31- 36.

DEPISTAGE DU PORTAGE NASAL DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* CHEZ LES PATIENTS HEMODIALYSES CHRONIQUES SCREENING FOR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NASAL CARRIAGE IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

S. MEZGHANI MAALEJ^{1,4,*}; S. TOUMI^{2,4}; A. CHAKROUN^{1,4}; J. JDIDI TRABELSI^{3,4};
M. HADDAR¹; M. BEN HMIDA^{2,4} ET A. HAMMAMI^{1,4}

1 : Laboratoire de Microbiologie, CHU Habib Bourguiba, Sfax-Tunisie

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

3 : Service de Médecine Communautaire et d'Epidémiologie, CHU Hédi Chaker, Sfax- Tunisie

4 : Faculté de Médecine, Université de Sfax-Tunisie

*E-mail de l'auteur correspondant : maalejsenda69@gmail.com

Résumé

Une étude prospective a été menée pour déterminer le taux et le statut du portage nasal de *S. aureus* chez les patients et les personnels du centre d'hémodialyse de Sfax.

Sur une période de 5 semaines, 7 écouvillonnages nasaux ont été réalisés pour 36 patients hémodialysés et 10 personnels de santé. L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée par la méthode des disques. La recherche de la leucocidine Panton valentine (PVL) et le typage de la cassette SCCmec ont été fait par PCR. Le dépistage nasal a identifié 15 porteurs de *S. aureus* (41,7%) dont 10 porteurs persistants parmi les hémodialysés et un parmi les 10 personnels. Toutes les souches étaient sensibles à la mupirocine. La PVL a été détectée chez toutes les souches de *S. aureus* isolées de 3 patients hémodialysés. Un seul patient hémodialysé était porteur persistant de *S. aureus* résistant à la méthicilline, PVL-positif et SCCmec IV.

Le taux de portage nasal de *S. aureus* est élevé dans notre étude. Le dépistage du portage par la quantification de la charge bactérienne et la décolonisation des porteurs persistants sont considérés des mesures déterminantes pour la prévention des infections à *S. aureus*.

Mots-clés : *Staphylococcus aureus* ; Hémodialyse ; Dépistage nasal ; Mupirocine.

Abstract

A prospective study was carried out to determine the rate and status of *S. aureus* nasal carriage in patients and healthcare workers at the Sfax hemodialysis center. During a 5-week period, 7 nasal swabs were carried out for 36 hemodialysis patients and 10 healthcare workers. Antimicrobial susceptibility was carried out by disc method. The search for Leukocidine Panton valentine (PVL) and the SCCmec typing were carried out by PCR. Nasal screening identified 15 hemodialysis patients with *S. aureus* (41.7%), including 10 persistent carriers and one among 10 personnels. All strains were susceptible to mupirocin. PVL was detected in all *S. aureus* strains isolated from 3 hemodialysis patients. Only one hemodialysis patient was a persistent carrier of methicillin resistant *S. aureus*, PVL-positive and SCCmec IV.

The rate of *S. aureus* nasal carriage is high in our study. Carriage screening by quantifying the bacterial load and decolonization of persistent carriers are considered to be determining measures for the prevention of *S. aureus* infections.

Key - words: *Staphylococcus aureus*; Hemodialysis; Nasal screening; Mupirocin.

ملخص

لقد قمنا بدراسة استطلاعية لتحديد معدل وحالة النقل الأنفي للمكورات العنقودية الذهبية لدى مرضى وموظفي مركز صفاقس للغسيل الكلوي. على مدى 5 أسابيع، تم إجراء 7 مسحات أنف لدى 36 مريضاً وقع غسيل كلاهم و 10 من العاملين في مجال الرعاية الصحية. تم إجراء دراسة الحساسية للمضادات الحيوية بطريقة القرص. تم إجراء فحص بنتالون فالونتاين لوكوسيديين PVL وكتابة كاسيت سس ميك بواسطة التقطيع الجيني. حدد فحص الأنف 15 حاملاً للمكورات العنقودية الذهبية، أي بمعدل 41.7%، بما في ذلك 10 ناقلات مستمرة بين مرضى غسيل الكلى وواحد من بين 10 أفراد. كانت جميع السلالات حساسة لماويروسين. تم الكشف عن PVL في جميع سلالات المكورات العنقودية الذهبية المعزولة من 3 مرضى وقع غسيل كلاهم. كان مريض واحد فقط من مرضى غسيل الكلى حاملاً مستمراً لمقاومة الميثيسيلين وإيجابية PVL و سس ميك لهته المكورات العنقودية. كان معدل نقل الأنف من لهته المكورات العنقودية الذهبية مرتفع في دراستنا. يعتبر فحص الناقلات عن طريق تحديد الحمل البكتيري وإزالة الاستعمار من الحاملات الثابتة تدابير حاسمة للوقاية من عدوى جرثومة المكورة العنقودية الذهبية.

الكلمات المفتاحية: المكورات العنقودية الذهبية ; غسيل الكلى ; التقصي الأنفي ; مويروسين.

1- INTRODUCTION

Staphylococcus aureus est une bactérie fréquemment incriminée dans les infections communautaires et nosocomiales. C'est une bactérie commensale de la flore cutanéomuqueuse de l'homme et des animaux. Cependant, la niche écologique dominante est la partie antérieure du nez [1]. Le portage nasal est le principal réservoir impliqué dans la transmission interhumaine de *S. aureus* à l'hôpital mais également en milieu communautaire. C'est aussi le principal facteur de risque d'infection puisque la colonisation peut être une étape préalable à l'infection [1-3]. Chez les individus sains, on peut décrire 3 types de portage nasal dont les proportions sont très variables selon les études (portage persistant, portage intermittent et absence de portage) [1-2]. Cependant, il n'existe pas de définition consensuelle du type de portage et des méthodes utilisées au laboratoire pour la classification. Des études ont montré que les porteurs persistants sont les plus à risque d'infection à *S. aureus* que les porteurs intermittents et les non-porteurs [1,3].

La recherche du portage nasal de *S. aureus* est préconisée dans la littérature chez les patients avant toute chirurgie cardiaque, thoracique, vasculaire ou orthopédique, chez les dialysés chroniques et chez les patients ayant des infections cutanées chroniques ou récidivantes vu le risque élevé d'infections endogènes à *S. aureus* [2-4]. Chez les patients dialysés chroniques, le portage nasal de *S. aureus* est particulièrement élevé, pouvant atteindre 80% [2]. Ce portage est associé à un risque relatif d'infection à *S. aureus* de 1,8 à 4,7 fois plus élevé pour les patients hémodialysés comparés aux non-porteurs [2]. Ces infections sont d'origine endogène dans plus de 77% des cas (les souches de portage sont très proches génétiquement voire même identiques à celles responsables d'infection) [5-7].

Les données de la littérature montrent l'intérêt du dépistage du portage nasal de *S. aureus*, ainsi que l'efficacité des stratégies de décolonisation des porteurs dans la réduction des infections dans diverses populations en particulier les dialysés chroniques. Toutefois, les recommandations officielles sont hétérogènes [4,8].

Le dépistage du portage nasal de *S. aureus* n'est pas pratiqué chez les malades suivis au centre d'hémodialyse du service de néphrologie du CHU Hedi Chaker de Sfax (Tunisie), d'où nous avons entrepris ce travail prospectif pour déterminer le taux et le statut du portage nasal de *S. aureus* ainsi

que les caractéristiques microbiologiques des souches isolées chez les patients et le personnel de santé du centre d'hémodialyse de Sfax.

2- PATIENTS ET METHODES

2-1 Population d'étude

Cette étude prospective a été menée sur une période de 5 semaines à partir du 15/07/2019. Elle a concerné tous les malades hémodialysés trois fois par semaine et suivis régulièrement au centre d'hémodialyse du CHU Hedi Chaker de Sfax et le personnel de santé de ce centre. Les sujets ayant reçu une antibiothérapie durant les 15 jours précédents ont été exclus de l'étude.

2-2 Prélèvement nasal

Un prélèvement par écouvillonnage des fosses nasales antérieures a été effectué pour la recherche de *S. aureus*. L'écouvillon a été inséré dans la narine antérieure du sujet (1-2 cm) afin de recueillir les sécrétions nasales en effectuant des rotations complètes de l'écouvillon par un mouvement circulaire au contact de la muqueuse. La même procédure a été répétée dans l'autre narine sans changer d'écouvillon.

Pour chaque sujet, sept écouvillons nasaux ont été prélevés sur une période de 31 jours. Les prélèvements nasaux ont été réalisés tous les 2 jours pour les 3 premiers prélèvements (J0, J2, J4), puis 1 fois par semaine pour les 4 autres écouvillons (J7, J15, J23 et J31).

2-3 Méthodes microbiologiques

2-3-1 Mise en culture : Un ml de sérum physiologique a été ajouté à chaque écouvillon. Après avoir vortexer, 100 µl de la solution obtenue ont étéensemencés sur une gélose au sang cuit (Bio Mérieux) et sur un milieu chromogène (CHROMagar™Staphaureus). Ces milieux ont été incubés à 37°C pendant 24H et 48H.

2-3-2 Identification de *S. aureus* :

En présence de colonies suspectes sur gélose au sang cuit ou sur milieu chromogène (colonies de couleur rose), l'identification de *S. aureus* était basée sur la coloration de Gram, la recherche de la désoxyrubonucléase et de la coagulase.

2-3-3 Détermination de la charge bactérienne :

La charge bactérienne, exprimée en UFC (unité formant colonie) /écouvillon, était déterminée par le nombre de colonies de *S. aureus* sur milieu chromogène ou à défaut sur gélose au sang cuit

après 48H d'incubation. Le seuil de détection est de 10 UFC/écouvillon.

2-3-4 Étude de la sensibilité aux antibiotiques :

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée par la méthode des disques selon les normes de l'European Committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) [9]. Pour la vancomycine et la teicoplanine, la sensibilité a été déterminée par mesure des concentrations minimales inhibitrices par microdilution. Un contrôle de qualité interne a été effectué régulièrement avec la souche de référence *S. aureus* ATCC 29213.

2-3-5 Etude moléculaire :

L'extraction de l'ADN a été réalisée en utilisant le kit InstaGene Matrix selon les recommandations du fabricant (Bio-Rad). Le gène *luKS-PV-luKF-PV* codant pour la synthèse de la Leucocidine de Panton Valentine (PVL) a été recherché par PCR [10]. La résistance à la méthicilline a été recherchée par la mise en évidence du gène *mecA* par PCR [11]. Le typage de la cassette chromosomique SCC*mec* a été réalisé par PCR multiplex pour toutes les souches de *S. aureus* résistant à la méthicilline(SARM) [12].

2-4 Détermination du type de portage nasal de *S. aureus*

2-4-1 Protocole de référence [13] : en supposant que les porteurs persistants sont définis par un taux de positivité de plus de 80% des écouvillons nasaux [3,14], les sujets ayant 6 ou 7 cultures positives à *S. aureus* ont été classés porteurs persistants. Un non porteur était défini par la négativité des écouvillons nasaux. Dans les autres cas, les patients étaient classés porteurs intermittents.

2-4-2 Protocole simplifié [15] : il est basé sur 1 ou 2 écouvillons nasaux prélevés à 1 semaine d'intervalle (J0 et J7). Un porteur était classé persistant si la charge bactérienne est $>10^3$ UFC pour le premier écouvillon ou une charge bactérienne $> 10^2$ UFC pour les 2 écouvillons. Un non porteur était défini par la négativité du premier écouvillon nasal. Dans les autres cas, les sujets étaient classés porteurs non persistants.

2-5 Etude statistique

La comparaison de deux fréquences a été faite par le test de chi² de Pearson lorsque les conditions d'application étaient vérifiées et par le test exact de

Fischer dans le cas contraire. L'étude de la distribution des variables quantitatives a été faite par le test de Shapiro-wilk. La comparaison de deux moyennes a été faite par le test de Student pour les séries indépendantes lorsque les distributions étaient gaussiennes. Le test non paramétrique de Mann Whitney a été utilisé pour les distributions non gaussiennes. Le seuil de significativité a été fixé à 5%.

3- RESULTATS

Prévalence du portage nasal de *S. aureus*

Chez les patients hémodialysés et selon le protocole de référence, 15 patients (41,7%) étaient porteurs de *S. aureus* dont 10 porteurs persistants. Selon le protocole simplifié, 9 patients étaient classés des porteurs persistants (figure 1). Parmi les 10 personnels du centre d'hémodialyse, un seul personnel du corps médical était classé porteur persistant de *S. aureus* selon le protocole de référence et selon le protocole simplifié. Les 9 autres personnels étaient non porteurs de *S. aureus*. La charge bactérienne était significativement plus élevée (moyenne = 10^4 UFC) chez les porteurs persistants que chez les porteurs intermittents (moyenne= 50 UFC).

Le protocole simplifié permet de classer les sujets en porteurs persistants avec une sensibilité de 90,1% et une spécificité de 100%.

Caractéristiques des patients hémodialysés selon le type du portage nasal

La comparaison des caractéristiques démographiques et cliniques des patients porteurs et non porteurs de *S. aureus* en se basant sur le protocole de référence est représentée dans le tableau I. Aucun facteur associé au portage nasal de *S. aureus* n'a été identifié.

Résistance aux antibiotiques des souches de *S. aureus*

Au total, 92 souches de *S. aureus* ont été isolées chez les patients et les personnels. Les souches isolées chez le même sujet présentaient le même phénotype de résistance aux antibiotiques. Un seul sujet (patient hémodialysé et porteur persistant) était porteur de SARM. Toutes les souches étaient sensibles à la mupirocine, tobramycine, gentamicine, minocycline, tigécycline, chloramphénicol, érythromycine, clindamycine, quinupristin-dalfopristin, cotrimoxazole, rifampicine, fosfomycine, vancomycine, teicoplanine et linézolide. Toutes les souches étaient résistantes à la pénicilline G. Concernant les

autres antibiotiques, les taux de résistance étaient : 31,2% pour la kanamycine, 12,5% pour la tétracycline, 6,2% pour l'ofloxacine et 12,5% pour l'acide fusidique.

Caractéristiques moléculaires des souches de *S. aureus*

Parmi les 16 sujets porteurs de *S. aureus*, seulement 3 (18,7%) étaient porteurs de souches sécrétant la PVL.

Ces sujets sont des patients hémodialysés et classés porteurs persistants.

Pour ces patients, la PVL a été détectée par PCR chez toutes les souches isolées dans les différents prélèvements nasaux.

Toutes les souches de SARM isolées chez le patient porteur persistant étaient productrices de la PVL, *SCCmec IV* et résistantes à la kanamycine, tétracycline et acide fusidique.

Tableau I : Caractéristiques des patients hémodialysés selon le type de portage nasal

	Patients hémodialysés (N=36)		
	Porteurs N =15	Non porteurs N =21	<i>p</i>
Age (ans)			
Moyenne (Ecart type)	41,4 (10,8)	48 (13,8)	0,13
Sexe masculin	11 (73,3%)	9 (42,8%)	0,069
Durée de dialyse (ans)			
Moyenne (Ecart type)	7,7 (6,9)	6,6 (4,3)	
Durée > 3 ans	14 (93,3%)	19 (90,5%)	1
Durée > 5 ans	9 (60%)	13 (61,9%)	0,8
Comorbidités			
Diabète	2 (13,3%)	2 (9,5%)	1
Hypertension artérielle	6 (40%)	8 (38,1%)	0,9
Déficit immunitaire	2 (13,3%)	2 (9,5%)	1
Antibiothérapie antérieure^a	3 (20%)	5 (23,8%)	1
Hospitalisation antérieure^b	4 (26,7%)	6 (28,6%)	1
Chirurgie antérieure^b	3 (20%)	5 (23,8%)	1
Antécédents d'infections à <i>S. aureus</i>	3 (20%)	1 (4,8%)	0,28

^a : dans les 3 mois précédant le prélèvement nasal

^b : dans les 12 mois précédant le prélèvement nasal

4- DISCUSSION

Chez les patients hémodialysés, *S. aureus* est le premier agent responsable de bactériémie. Le risque relatif est 2 à 5 fois plus élevé en cas de portage nasal [1,2,7]. Dans la littérature, le taux moyen de portage nasal de *S. aureus* dépend de la population étudiée. Il est de 20 à 50% chez les personnes en bonne santé [2,3,16-19].

Ce portage est très fréquent chez les hémodialysés avec une moyenne de 51,5% et des extrêmes allant de 30,1 à 85,4% selon les études [2,7,15,19-22]. Le taux de portage nasal de SARM est < 10% dans la population générale [3,19] et peut atteindre 20% chez les patients en hémodialyse [19-23].

Dans notre étude, 1 personnel sur 10 était porteur de souche de *S. aureus* méthicilline sensible et parmi les 36 patients hémodialysés, 41,7% étaient porteurs de *S. aureus* dont un seul patient (2,8%) était porteur de SARM.

Le profil moléculaire de cette souche (PVL positive, *SCCmec IV*) et l'antibiotype (résistances associées à la kanamycine, tétracycline et acide fusidique) évoquaient le clone endémique de SARM-communautaire ST80, prédominant en Tunisie [24]. La colonisation nasale des porteurs persistants et intermittents par des souches de SARM-communautaire a été décrite dans différentes populations [6,16,17,21]. Cependant, le risque plus élevé d'auto-infection chez les porteurs persistants n'est pas documenté [6]. Le portage nasal de SARM sécrétant la PVL présente un risque d'auto-infection particulièrement les infections de la peau et des tissus mous suppurés et récidivantes pour le patient porteur et pour l'entourage. La fréquence de la PVL parmi les souches de SARM de portage nasal est variable selon les pays (14,5 % en Iran [16], 45% au Taiwan [21]).

L'analyse statistique n'a pas montré de différence significative entre les 2 groupes de patients porteurs et non porteurs de *S. aureus* pour tous les paramètres étudiés. Des résultats comparables ont été retrouvés dans d'autres études réalisées sur des populations de patients hémodialysés [15,20,21]. Cependant, des études réalisées sur des populations plus larges ont montré que le sexe masculin, le jeune âge, le diabète, l'immunodépression et les dermatoses cutanées étaient des facteurs de risque significatifs de portage de *S. aureus* [1,3,18]. La prise antérieure d'antibiotiques, les antécédents d'hospitalisation ou de chirurgie étaient considérés des facteurs de risque de portage de SARM [16,19].

Trois types de portage nasal de *S. aureus* ont été décrits dans la littérature : non porteur, porteur intermittent et porteur persistant [1,3,14]. Les porteurs persistants représentent environ 20% de la population générale (12 à 30%). Chez ces patients, la charge bactérienne est élevée ($\sim 10^5$ UFC) ce qui favorise la dispersion avec un risque élevé d'infection [1,15]. La durée de colonisation est plus longue avec une affinité particulière pour une souche de *S. aureus* [5,6]. Les porteurs intermittents représentent environ 30% de la population (16 à 70%). Ces sujets sont colonisés par différentes souches au cours du temps. La charge bactérienne nasale est faible (10 UFC) avec un faible risque d'infection à *S. aureus* [1,3,14]. Les non porteurs représentent 50% de la population (16 à 70%). Chez les hémodialysés, la proportion des porteurs persistants, qui sont les sujets à haut risque de développer une infection endogène à *S. aureus*, est plus élevée que dans la population générale [1]. Verhoeven et al [15] ont identifié parmi 76 patients hémodialysés, 31,6% porteurs persistants et 26,3% porteurs intermittents. La charge bactérienne était plus élevée chez les porteurs persistants (10^6 UFC) que les porteurs intermittents (10 UFC). Dans notre étude, 10 patients parmi les 36 hémodialysés étaient classés porteurs persistants (27,8%) et 5 porteurs intermittents (13,9%) avec une charge bactérienne plus élevée chez les porteurs persistants.

La variabilité de la proportion des 3 types de portage est liée essentiellement à l'absence de consensus dans la littérature concernant la définition du type de portage ainsi que le nombre de prélèvements nasaux à réaliser et la durée de surveillance. La majorité des études recommandent au moins 5 prélèvements nasaux pour déterminer le statut de portage et surtout pour dépister les porteurs persistants [3,25].

Nouwen JL, et al [25] ont comparé deux protocoles pour le dépistage des porteurs persistants sur une population volontaire par 12 écouvillonnages nasaux sur 12 semaines. Selon le protocole de référence, le portage était considéré persistant si au moins 9 écouvillons étaient positifs à *S. aureus*. Le protocole simplifié était basé sur les résultats des cultures de 1 ou 2 écouvillons à une semaine d'intervalle. Les auteurs ont montré qu'un ou deux prélèvements nasaux à une semaine d'intervalle présentent une bonne valeur prédictive positive (99%) avec une spécificité de 93,6%. Verhoeven, et al [13] ont appliqué un protocole simplifié basé sur 2 écouvillons à une semaine d'intervalle avec quantification de la charge bactérienne en comparaison avec un protocole standard basé sur 7 écouvillons sur 5 semaines. Une charge bactérienne $> 10^3$ UFC est suffisante pour classer le patient porteur persistant avec une sensibilité de 95,5% et une spécificité de 94,9%. Des résultats comparables ont été retrouvés dans notre étude. En effet, le protocole simplifié possède de bonnes sensibilité et spécificité pour le dépistage du portage persistant, respectivement 90,1% et 100%. Le dépistage répété ou par l'application de méthode quantitative permettant de mesurer la charge bactérienne par culture ou par PCR est préconisé chez les hémodialysés pour détecter les porteurs persistants qui sont les plus à risque d'infection à *S. aureus* [3,4,8]. Des études réalisées chez les patients hémodialysés ou en dialyse péritonéale ont montré que la décolonisation des porteurs par la mupirocine et/ou par douche de chlorexidine a entraîné une diminution de plus que 60% du risque des infections staphylococciques [8]. Toutefois les modalités thérapeutiques d'utilisation de la mupirocine et/ou chlorexidine, la durée de surveillance des patients ainsi que le contrôle de l'efficacité de la décolonisation nasale sont hétérogènes [4,8]. En France, une enquête auprès des néphrologues sur les pratiques de dépistage et de décolonisation du portage nasal de *S. aureus* des patients dialysés chroniques a montré que 45,5% des médecins déclaraient faire un dépistage de *S. aureus* en hémodialyse et 55,8% déclaraient décoloniser le patient avant pose de cathéter [26]. Des études ont montré que la décolonisation est transitoire avec 38 à 91% de patients décolonisés et un risque de recolonisation nécessitant des cures répétées de mupirocine [4,23]. D'où l'intérêt du contrôle de l'efficacité de la décolonisation nasale par des tests de dépistage pour recherche de *S. aureus* et vérification de

l'activité de la mupirocine en cas de dépistage positif. L'intervalle de temps entre la décolonisation et le premier test de screening de contrôle est variable de 6 mois à 24 mois selon les études [3,8,21,23]. En cas de recolonisation, l'utilisation répétée de la mupirocine expose au risque de résistance secondaire [8]. Cette résistance a été rapportée surtout parmi les SARM [8,18,27]. La proportion des souches de *S. aureus* résistant à la mupirocine varie de 0 à 10,8% selon les études [8,18,27]. Dans notre étude, toutes les souches étaient sensibles à la mupirocine.

5- CONCLUSION

Le taux de portage nasal de *S. aureus* dans notre étude (41,7% avec 27,8% de porteurs persistants) est non négligeable. Il pourrait constituer un facteur de risque d'infection.

Le dépistage et la décontamination des porteurs persistants sont actuellement considérés comme mesures déterminantes et importantes dans le centre d'hémodialyse de Sfax pour la prévention des infections à *S. aureus*. L'application du protocole simplifié basé sur 1 ou 2 écouvillons à une semaine d'intervalle avec quantification de la charge bactérienne est fiable pour détecter les porteurs persistants qui sont les plus à risque de développer une infection à *S. aureus*. Enfin des mesures d'hygiène du patient et des professionnels de santé sont également primordiales pour réduire le risque d'infection dans cette population. Une surveillance continue de la résistance aux antibiotiques particulièrement utilisés dans les protocoles de décolonisation telle que la mupirocine est nécessaire afin de détecter l'émergence de souches résistantes.

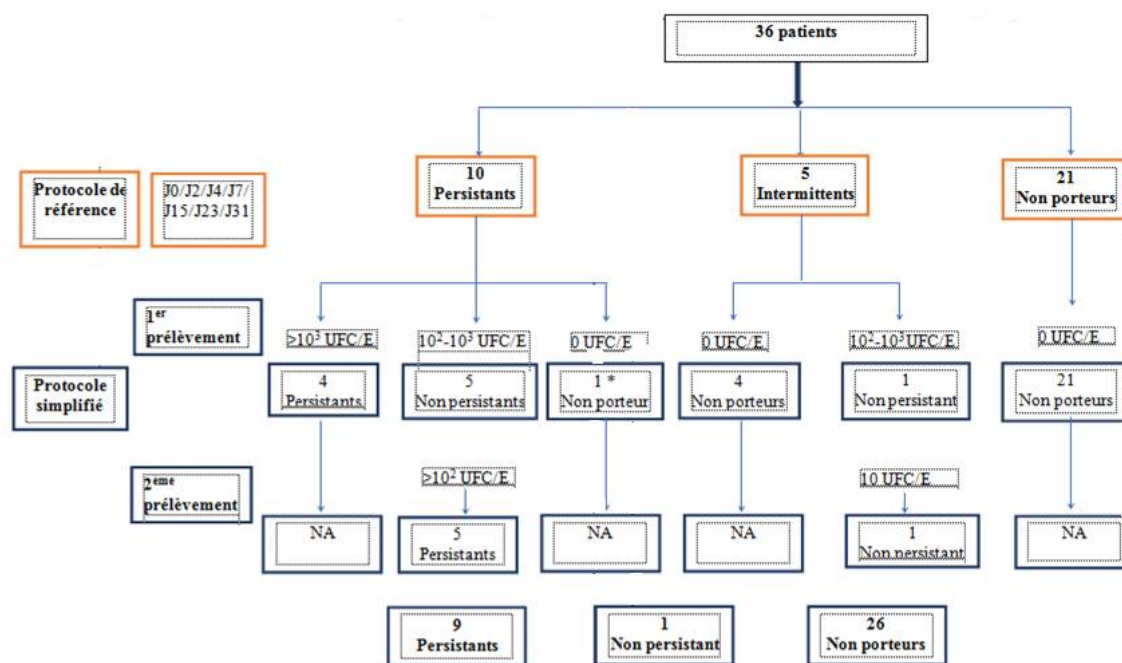


Figure 1 : Type de portage nasal de *S. aureus* chez les hémolysés selon les deux protocoles.

*Pour ce patient, les autres écouvillons étaient positifs à *S. aureus*

NA : Non Applicable

UFC/E : Unité formant colonies/écouvillon

REFERENCES

- [1] Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, Leeuwen WV, Belkum AV, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5:751-762.
- [2] Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H. Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, Underlying Mechanisms, and Associated Risks. *Clin Microbiol Rev*. 1997; 10:505-520.
- [3] Verhoeven PO, Gagnaire J, Botelho-Nevers E, Grattard F, Carricajo A, Lucht F, et al. Detection and clinical relevance of *Staphylococcus aureus* nasal carriage: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014; 12:75-89.
- [4] Botelho-Nevers E, Gagnaire J, Verhoeven PO, Cazorla C, Grattard F, Pozzetto B et al. Decolonization of *Staphylococcus aureus* carriage in 2016. *Med Mal Infect*. 2017; 47:305-310.
- [5] Lamers RP, Stinnett JW, Muthukrishnan G, Parkinson CL, Cole AM. Evolutionary Analyses of *Staphylococcus aureus* Identify Genetic Relationships between Nasal Carriage and Clinical Isolates. *PLoS ONE*. 2011; 6(1): e16426.
- [6] Muthukrishnan G, Lamers RP, Ellis A, Paramanandam V, Persaud AB, Tafur S, et al. Longitudinal genetic analyses of *Staphylococcus aureus* nasal carriage dynamics in a diverse population. *BMC Infect Dis*. 2013;16:13:221.
- [7] Vanegas, JM, Salazar-Ospina L, Roncancio G, Jiménez JN. *Staphylococcus aureus* colonization increases the risk of bacteremia in hemodialysis patients: a molecular epidemiology approach with time-dependent analysis. *Am J Infect Control*. 2020; May 30 (In press).
- [8] Nair R, Perencevich EN, Blevins AE, Goto M, Nelson RE, Schweizer ML. Clinical Effectiveness of Mupirocin for Preventing *Staphylococcus aureus* Infections in Nonsurgical Settings: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016; 62:618–630.
- [9] European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (2019) Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. V.1.0, 2019. <http://www.sfm.asso.fr/>.
- [10] Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Panton-Valentine Leukocidin-Producing *Staphylococcus aureus* in Primary Skin Infections and Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1991; 29:1128-1132.
- [11] Murakami K, Minamide W, Wada K, Nakamura E, Teraoka H, Watanabe S. Identification of methicillin-resistant strains of Staphylococci by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*. 1991; 29:2240-2244.
- [12] Oliveira DC, De Lancastre H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the *mec* elements in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46: 2155-61.
- [13] Verhoeven PO, Grattard F, Carricajo A, Lucht F, Cazorla C, Garraud O, et al. An algorithm based on one or two nasal samples is accurate to identify persistent nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18:551-557.
- [14] Van Belkum A, Verkaik NJ, DeVogel CP, Boelens HA, Verveer J, Nouwen JL, et al. Reclassification of *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage Types. *J Infect Dis*. 2009; 199:1820-1826.
- [15] Verhoeven PO, Gagnaire J, Haddar CH, Grattard F, Thibaudin D, Afiani A et al. Identifying Hemodialysis Patients with the Highest Risk of *Staphylococcus aureus* Endogenous Infection Through a Simple Nasal Sampling Algorithm. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95:e3231.
- [16] Ahmadi E, Khojasteh M, Mortazavi SM, Khan-Mohammadi F, Kazemnia A, Beheshtipour J et al. Prevalence of and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in the West of Iran: A population-based cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2019;28:19:899.
- [17] Antri K, Akkou M, Bouchiat C, Bes M, Martins-Simoes P, Dauwalder O, et al. High Levels of *Staphylococcus aureus* and MRSA Carriage in Healthy Population of Algiers Revealed by Additional Enrichment and Multisite Screening. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018; 37:1521-1529.
- [18] Den Heijer CDJ, Van Bijnen EME, Paget WJ, Pringle M, Goossens H, A Bruggeman C, et al. Prevalence and resistance of commensal *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *S. aureus*, in nine European countries: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13:409-415.
- [19] Scheuch M, Freiin Von Rheinbaben SF, Kabisch A, Engeber J, Ahrendt S, Dabers T et al. *Staphylococcus aureus* Colonization in Hemodialysis Patients: A Prospective 25 Months Observational Study *BMC Nephrol*. 2019;6:20:153.
- [20] Edoh V, Gadou D, Tia H, Gnonsahe D. Epidemiology and Prevention of *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage in Patients and Staff at the Cococoy Hemodialysis Center in Abidjan, Ivory Coast. *Med Trop*. 2003; 63:590-592.
- [21] Kang YC, Tai WC, Yu CC, Kang JH, Huang YC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage among patients receiving hemodialysis in Taiwan: prevalence rate, molecular characterization and de-colonization. *BMC Infect Dis*. 2012;1;12:284.
- [22] Koziol-Montewka M, Szczepanik A, Baranowicz I, Józwiak L, Ksiazek A, Kaczor D. The investigation of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci nasal carriage among patients undergoing haemodialysis. *Microbiol Res*. 2006; 161:281-287.
- [23] Gebreselassie HM, Priore E, Lo, Marschall J. Effectiveness of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Decolonization in Long-Term Haemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Hosp Infect*. 2015; 91:250-256.
- [24] Mezghani Maalej S, Trabelsi JJ, Claude-alexandre G, Boutiba I, Mastouri M, Besbes S et al. Antimicrobial Susceptibility and Molecular Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Tunisia: Results of a Multicenter Study. *J Infect Dis Epidemiol*. 2019;15:071
- [25] Nouwen JL, Ott A, Kluytmans-Vandenbergh MF, A M Boelens H, Hofman A, Van Belkum A, et al. Predicting the *Staphylococcus aureus* Nasal Carrier State: Derivation and Validation of a "Culture Rule". *Clin Infect Dis*. 2004 ;39:806-811
- [26] Botelho-Nevers E, Verhoeven PO, Thibaudin D, Gagnaire J, Gagneux-Brunon A, Lucht F, et al. Enquête auprès des néphrologues sur les pratiques de dépistage et de décolonisation du portage nasal de *Staphylococcus aureus* des patients dialysés chroniques. *Nephrol Ther*. 2016; 12:206-209.
- [27] Trouillet-Assant S, Flammier S, Sapin A, Dupieux C, Dumitrescu O, Tristan A, et al. Mupirocin resistance in isolates of *Staphylococcus spp.* from nasal swabs in a tertiary hospital in France. *J Clin Microbiol*. 2015; 53:2713–2715.

DESCRIPTION DES EFFETS INDESIRABLES DES IMMUNOSUPPRESSEURS CHEZ UN ECHANTILLON DE PATIENTS TUNISIENS AYANT UNE MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE INTESTINALE

ADVERSE EFFECTS OF IMMUNOSUPPRESSANTS IN A SAMPLE OF TUNISIAN PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

K. KSOUDA^{1,3,*}; L. CHTOUROU^{2,3}; R. SAHNOUN^{1,3}; S. BELFEKI^{1,3}; S. HAMMAMI^{1,3};
N. TAHRI^{2,3}; K. ZEGHAL^{1,3} ET H. AFFES^{1,3}

1 : Laboratoire de pharmacologie, faculté de médecine de Sfax – Tunisie

2 : Service de gastroentérologie, CHU Hedi Chaker de Sfax- Tunisie

3 : Faculté de Médecine, Université de Sfax-Tunisie

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

Résumé

L'incidence des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) est en constante augmentation dans le monde. Les immunosuppresseurs (IS), largement utilisés dans le traitement des MICI, représentent une classe thérapeutique bien qu'efficace mais non dénuée de risques, d'effets indésirables (EI). Ainsi, nous avons réalisé une étude rétrospective sur une période de 9 ans allant du janvier 2007 jusqu'à décembre 2015 dont l'objectif était d'étudier les caractéristiques cliniques des patients ayant une MICI sous IS et d'analyser tous les cas d'effets indésirables suspects d'être liés à ces molécules en discutant les mécanismes physiopathologiques probables. 66 patients étaient sous IS dont 25 avaient développé 28 effets indésirables suspects d'être liés à ces médicaments. L'utilisation des IS au cours des MICI est associée à un taux non négligeable d'EI. Devant toute suspicion d'EI il faut avertir le Centre Régional de Pharmacovigilance pour une meilleure prise en charge des patients.

Mots- clés : MICI ; Immunosuppresseurs ; Effets indésirables ; Physiopathologie.

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

يتزايد معدل الإصابة بمرض التهاب الأمعاء المزمن في جميع أنحاء العالم. تستخدم مثبطات المناعة على نطاق واسع في علاج مرض التهاب الأمعاء ولكنها لا تخلو من مخاطر الآثار الجانبية. وبالتالي، فقد أجرينا دراسة بأثر رجعي على مدى 9 سنوات من جانفي 2007 إلى ديسمبر 2015، والهدف منها دراسة الخصائص السريرية للمرضى الذين يعانون من مرض التهاب الأمعاء تحت علاج مثبطات المناعة وتحليل جميع حالات مرض التهاب الأمعاء و التي يشتبه في علاقتها بهذه الجزيئات من خلال مناقشة الآليات الفيزيولوجية المرضية المحتملة. كان 66 مريضاً تحت علاج مثبطات المناعة، 25 منهم طوروا 28 نوعاً من الآثار الجانبية المشتبه في ارتباطها بهذه الأدوية. يرتبط استخدام هذه المثبطات خلال العلاج بظهور معدل كبير من الأعراض الجانبية. ولمواجهة أي اشتباه في ظهور هذه الأعراض الجانبية، يجب إعلام المركز الإقليمي للتبقيط الدوائي لتحسين رعاية المرضى في هذا الجانب العلاجي.

الكلمات المفاتيح: التهاب الأمعاء المزمن ; مثبطات المناعة ; أعراض جانبية ; الفيزيولوجيا المرضية.

1. INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), sont des affections chroniques caractérisées par une inflammation récidivante des différents segments du tube digestif [1]. Elles se présentent sous forme de trois entités : la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH), la maladie de Crohn (MC) et les colites inclassées (CI). Elles touchent avec prédilection les sujets jeunes. Leur incidence varie beaucoup dans le monde mais elle est en constante augmentation [2,3].

Ces maladies évoluent par poussées entrecoupées de périodes de rémissions plus au moins longues [2, 4, 5]. La diversité des manifestations digestives et extradiigestives ainsi que le risque inéluctable de complications et de dégénérescence cancéreuse en font des pathologies difficiles à prendre en charge [6,7]. Jusqu'à ce jour, il n'existe pas de traitements curatifs et les traitements utilisés sont simplement symptomatiques suspensifs.

Les immunosuppresseurs (IS), dont les thiopurines (TP), le méthotrexate (MTX) et la ciclosporine, représentent des classes thérapeutiques largement utilisées dans le traitement des MICI. Ces médicaments, bien qu'efficaces, ne sont pas dénués de risques d'effets indésirables (EI) qui peuvent être immunoallergiques ou toxiques, potentiellement sévères imposant dans certaines situations l'arrêt du traitement [8]. Ceci pourrait poser un problème de prise en charge et d'alternative thérapeutique chez certains patients.

Ainsi, nous avons mené une étude rétrospective sur un échantillon de patients ayant une MICI afin de décrire leurs caractéristiques épidémiologiques et cliniques et d'analyser les effets indésirables (EI) suspects d'être liés à l'utilisation des immunosuppresseurs en discutant les mécanismes physiopathologiques possibles.

2. PATIENTS ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective durant la période allant du mois de Janvier 2007 au mois de Décembre 2015, incluant les patients suivis pour une MICI sous immunosuppresseurs (IS) (thiopurines, ciclosporine ou méthotrexate), au Service de Gastroentérologie de l'hôpital Hédi Chaker de Sfax. Le diagnostic de la MICI a été posé dans tous les cas sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques, morphologiques, histologiques et évolutifs. Puis, les patients ont été classés selon la classification de Montréal des MICI (2006).

Au cours de l'utilisation de l'un des IS, tout effet indésirable a été notifié au centre régional de pharmacovigilance de Sfax pour discuter l'imputabilité médicamenteuse et présenter la conduite à tenir.

Au moment de la réalisation de l'étude, nous avons inclus tous les patients suivis au service de gastroentérologie pour MICI et mis sous IS et d'autre part, nous avons recueillis tous les dossiers de pharmacovigilance qui ont été réalisés pour notification d'EI chez ces patients. Dans ces dossiers, nous avons précisé les ATCDs du patient, tous les médicaments pris dans cette période, la molécule de l'IS prescrite, le début de son utilisation, la dose, le délai d'apparition de l'EI, sa nature, l'arrêt du médicament ou non, l'évolution, l'utilisation de traitement symptomatique...L'étude d'imputabilité a été faite par la Méthode Française d'Imputabilité (MFI) qui a été élaborée par Dangoumeau et Al en 1978 et actualisée par Bégaud et Al en 1985. Cette méthode repose sur l'analyse, pour chaque cas, de l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque de chaque médicament pris par le patient avant l'apparition de l'événement.

3. RESULTATS

3.1 Les caractéristiques de la population étudiée

Dans notre série, 37 patients étaient atteints d'une RCH (soit 56,1%), 27 patients (soit 40,9%) d'une maladie de Crohn et finalement 2 patients (soit 3%) d'une colite inclassée. Au cours de la maladie de Crohn, les thiopurines ont été indiqués chez 21 patients pour les raisons suivantes : une poussée inaugurale traitée par corticoïdes chez 12 patients (57,1%), des lésions anopérinéales complexes chez 5 patients (23,8%), en post chirurgie chez 3 patients (14,2%) et une corticodépendance chez un patient (4,76%). Le MTX a été prescrit chez 3 patients devant une corticodépendance dans un cas, une intolérance dans un cas et une inefficacité des thiopurines dans un cas. Au cours de la RCH, les thiopurines ont été prescrites dans 31 cas pour les raisons suivantes : une inefficacité des 5ASA chez 17 patients (54,8 %), des colites aiguës graves chez 8 patients (25,8% des cas), une intolérance au 5-ASA chez 3 patients (9,6 %) et une corticodépendance chez 3 patients (9,6 %). Le MTX a été prescrit chez 5 patients devant une intolérance aux thiopurines. Les caractéristiques de la population étudiée ont été résumées dans le tableau ci-dessous (tableau I).

Tableau I : Caractéristiques de la population étudiée

	TOTAL	RCH	MALADIE DE CRHON
Sexe masculin, n(%)	35 (53)	17(25,75)	18(27,27)
Sex-ratio	1,2	0,85	2
Age, moy ±ET, ans	41,42±14,29	42±14,36	39,74±12,15
Tabac, n(%)	21 (31,8)	9 (13,6)	12(18,1)
ATCD pathologique, n(%)	11 (16,6)	6(9)	5(7,6)
HTA, n	5	3	2
Diabète , n	2	1	1
MICI familial , n	3	2	1
Cancer colon familial , n	1	0	1
ATCD d'intolérance médicamenteuse, n	15	9	6
Salazopirine, n	7	4	3
Mésalazine, n	2	2	0
aspirine , n	2	0	2
Pyrazinamide, n	1	1	0
Pénicilline, n	3	2	1
Immunosuppresseurs	66		
Thiopurines, n(%)	52(78,7)	31 (47)	21 (31,8)
AZA, n(%)	44 (66,6)	26 (39,4)	18 (27,27)
6-mercaptopurine, n(%)	8 (12,12)	5 (7,57)	3 (4,54)
Méthotrexate, n(%)	8 (12,12)	5 (7,57)	3 (4,54)
ciclosporine , n(%)	6 (9,1)	6 (9,1)	0

3.2 Les effets indésirables :

Dans notre étude, nous avons colligé 28 effets indésirables (EI) suspects d'être liés aux IS chez 25 patients. La plupart de ces EI ont été notifiés chez les patients sous thiopurines (24 cas) soit 85,7% du total des EI. Trois EI ont été notés chez les patients sous MTX (soit 12,7% du total des EI) et un seul EI chez les patients sous ciclosporine (soit 4% du total des EI).

La toxicité hématologique liée aux thiopurines a été observée chez 11 patients (17,4%) avec un délai de survenue supérieur à 6 mois.

Un déficit enzymatique en TPMT a été trouvé dans deux cas. Pour les autres cas, le dosage enzymatique de TPMT n'a pas été fait.

L'atteinte digestive qui a été observée chez 8 patients (12,6%) sous thiopurines, a été mal tolérée par nos patients ; ce qui a nécessité l'arrêt du médicament avec une évolution favorable.

La pancréatite aiguë a été observée chez 3 patients (12,5%) sous thiopurines après un délai moyen de 14 jours. Dans tous les cas, l'évolution à l'arrêt de ce médicament était favorable au bout de 10 jours en moyenne.

L'ensemble de ces effets indésirables ont été détaillés dans le tableau II.

Tableau II : Effets indésirables des immunosuppresseurs :

	Total	Thiopurines		Méthotrexate	Ciclosporine
		AZA	6-mercaptopurine		
EI	28	21	3	3	1
EI Hématologique (50%)	14	10	1	3	0
Anémie	2	2	0	0	0
bicytopénie	4	4	1	0	0
leucopénie	3	2	0	1 (neutropénie)	0
thrombopénie	1	1	0	0	0
pancytopénie	3	1	0	2	0
EI Digestive (28,57%)	8	7	1	0	0
vomissements	3	3	0	0	0
épigastralgies	2	2	0	0	0
vomissements + épigastralgies	3	2	1	0	0
Pancréatite aiguë (10,7%)	3	2	1	0	0
EI hépatique (7,14%)	2	2	0	0	0
Hépatite mixte	1	1	0	0	0
Cytolyse	1	1	0	0	0
Hypomagnésémie (3,57%)	1			0	1

Une enquête de pharmacovigilance a été réalisée pour tous ces patients.

Les scores d'imputabilité ont été résumés dans le tableau III.

Tableau III : Score d'imputabilité

	Score d'imputabilité		
	Vraisemblable C3S2I3B3	Plausible C2S2I2B3	Douteux C1S2I1B3
Azathioprine (AZA)	1 cas	14 cas	6 cas
6 MP	1 cas	2 cas	0 cas
Méthotrexate (MTX)	1 cas	1 cas	1 cas
Ciclosporine	0 cas	0 cas	1 cas

4. DISCUSSION

Plusieurs études ont rapporté une augmentation de l'incidence des MICI ces dernières années. L'incidence de la MC a doublé depuis la moitié du 20ème siècle en Europe. En Tunisie, une large étude rétrospective de A. Ouakaa-Kchaou et al, étendue sur 15 ans, a rapporté une multiplication de la fréquence des MICI par 2 entre 1991 et 2005 avec une élévation plus marquée pour la maladie de Crohn [4].

La prédominance de la RCH par rapport à la maladie de Crohn a été observée dans la plupart des registres européens, à l'exception de certaines régions françaises et de la Belgique, où le rapport RCH / Crohn est inférieur à 1 [9].

Dans notre série, nous avons rapporté une prédominance de la RCH par rapport à la maladie de Crohn et les colites inclassées avec des pourcentages successifs de 56,1%, 40,9% et 3%. Nous ne pouvons cependant pas étudier l'incidence des MICI vu que nous nous sommes intéressés uniquement aux MICI sous IS.

Dans la plupart des études, la tranche d'âge la plus touchée par les MICI est celle entre 20 et 35 ans. Un deuxième pic a été décrit plus tard dans la vie, surtout pour la RCH, situé entre 55 et 60 ans. Une importante recrudescence des formes pédiatriques a été constatée ces dernières années (10 à 15 %). Les MICI apparaissent chez l'enfant après l'âge de 10 ans [10]. Dans notre étude, comportant uniquement les patients sous IS, 51.5%

des patients étaient dans la tranche d'âge entre 20 et 40 ans.

Concernant la RCH, les 2 sexes ont été touchés de façon équivalente dans la majorité des études. Cependant, une prépondérance féminine de la MC a été notée dans la majorité des études [10]. Dans notre série une prédominance masculine a été notée pour la maladie de Crohn alors qu'une prédominance féminine a été notée pour la RCH.

Après la confirmation du diagnostic de MC ou de RCH, un traitement médical est proposé d'emblée. En fonction de la sévérité des lésions, deux types de stratégies médicales peuvent être proposés. La stratégie step-up conventionnelle, qui consiste à une prescription ascendante des traitements commençant par les dérivés salicylés en première intention. S'ils s'avèrent inefficaces ou partiellement efficaces, la prescription concomitante de glucocorticoïdes sera justifiée. Le traitement immunosuppresseurs est utilisé en deuxième ligne et les anti- TNF en troisième ligne. Le traitement chirurgical sera le dernier recours lors des situations graves résistantes à tout traitement médical. Actuellement, la stratégie thérapeutique step-up, reste la prise en charge recommandée dans les MICI, par l'ensemble des collègues et consensus thérapeutiques internationaux [11].

A l'inverse, la stratégie top-down consiste à prescrire d'emblée, un immunosuppresseur et/ou un anti-TNF dans le but d'obtenir une cicatrisation rapide de la muqueuse digestive. Plusieurs études ont démontré un taux de rémission supérieur ainsi qu'un recours moins fréquent aux glucocorticoïdes et à la chirurgie en cas d'utilisation des médicaments anti-TNF α en première intention lors de la première poussée de MC. Ainsi, l'utilisation de ce protocole pourrait influencer l'histoire naturelle de la pathologie [12].

4.1 Les thiopurines

Leur utilisation dans les MICI a été rapportée pour la première fois en 1962. Et depuis, plusieurs études ont montré l'efficacité de ces molécules dans l'induction et le maintien de la rémission clinique, la diminution du recours aux corticoïdes et la prévention des complications, aussi bien dans la MC que dans la RCH [13, 14, 15]. L'AZA et la 6-MP représentent actuellement le traitement de fond de première intention dans la MC. Ils sont indiqués en première intention, parfois associés aux biothérapies, en cas de poussée inaugurale corticorésistante, d'atteinte gastroduodénale, d'atteinte étendue sur l'intestin grêle et d'atteintes anopérinéales complexes [16,17]. En seconde intention, les thiopurines sont indiquées dans la MC en cas de corticodépendance et en cas de rechute précoce. Dans notre étude les thiopurines au cours de la maladie de Crohn ont été indiqués dans 57,1 % des cas pour une poussée inaugurale traitée par corticoïdes, dans 23,8 % des cas pour des lésions anopérinéales complexes, dans 14,2 % des cas en post chirurgie et dans 4,76 % des cas pour une corticodépendance.

Au cours de la RCH, la place des thiopurines est plus limitée. En effet, dans la majorité des cas la RCH est bien contrôlée sous 5-ASA. Les thiopurines trouvent leur place comme traitement de relais à la ciclosporine ou à la corticothérapie intraveineuse en cas de colite aiguë grave ou en cas d'inefficacité des 5-ASA [17]. Dans notre série, les thiopurines ont été prescrites dans 31 cas. Elles ont été indiqués dans la plupart des cas pour inefficacité des 5ASA (54,8 % des cas), dans les colites aiguës graves (25,8% des cas), puis dans 9,6 % des cas pour intolérance au 5-ASA et enfin pour une corticodépendance dans 9,6% des cas.

Chez près d'un tiers des patients, l'efficacité des TP n'est pas obtenue à cause de la survenue d'effets secondaires amenant à l'arrêt du traitement

dans 5,8% à 9,3% des cas [18]. Dans notre étude, 46,1 % des patients (soit 24 patients parmi 52) qui ont été mis sous thiopurines, ont présenté divers effets indésirables.

Les effets indésirables des thiopurines

peuvent être regroupés en fonction de leur mécanismes[19]. Certains effets indésirables sont toxiques doses dépendants, liés aux concentrations intracellulaires en métabolites actifs, qui peuvent se manifester durant toute la période du traitement. Parmi ces effets, la toxicité hématologique est la plus fréquente. D'autres EI sont des effets indépendants de la dose, non prévisibles, probablement liés à des phénomènes immuno-allergiques survenant surtout durant les premières semaines de traitement, telles que la pancréatite.

Concernant la toxicité hématologique, divers études rétrospectives ont trouvé une prévalence de la myélotoxicité variant entre 1.7 et 12 % [18, 20]. Elle se traduisait souvent par une leucopénie dont la fréquence variait entre 2.2 et 15 % [19]. La survenue d'une myélosuppression sévère, combinant une leuco-neutropénie, une thrombopénie et parfois même une pancytopenie, a été décrite chez des patients traités par thiopurines pour des MICI ou d'autres maladies inflammatoires [21,22]. De plus, les cas d'aplasie médullaire peuvent avoir une issue fatale chez environ 1% des patients développant une myélotoxicité aux thiopurines [23]. La myélotoxicité des thiopurines est dose dépendante, et corrélée à une augmentation du taux de 6-TGN. En effet, cette augmentation est en rapport avec un déficit de la voie enzymatique de la TPMT qui entraîne une déviation du métabolisme de l'AZA vers la voie HGRPT augmentant ainsi la production des métabolites actifs, les 6-TGN[24, 25]. Il a été retrouvé une surreprésentation supérieure à 6 fois des patients ayant une activité basse parmi les cas de myélotoxicité dus aux thiopurines [26]. Concernant les patients ayant une activité TPMT intermédiaire, une large méta-analyse concernait, 4306 patients, a montré un risque relatif de développer une leucopénie environ 5 fois plus important par rapport aux patients ayant une activité TPMT élevée [27]. Ce déficit constitutif de TPMT qui peut être complet ou partiel, est trouvé successivement chez 0,3% et 11% de la population générale [8].

En plus, certains auteurs ont suggéré que certaines associations médicamenteuses peuvent favoriser cette myélosuppression parmi ces médicaments les inhibiteurs de la xanthine oxydase.

Si ce traitement est prescrit en même temps que l'AZA ou MP, le métabolisme de la TP est dévié vers la production augmentée de métabolites actifs mais également toxiques qui sont notamment responsables de la myélotoxicité (augmentation du taux de 6-TGN) [28]. Cette interaction médicamenteuse potentiellement toxique a été démontrée dans plusieurs études où la myélotoxicité survient quelques semaines après l'association d'allopurinol [29, 30]. Par conséquent, cette association, si elle est nécessaire, nécessite une surveillance stricte de la numération formule sanguine et des métabolites des thiopurines pour détecter à temps une myélotoxicité [31]. Le 5-ASA, qui est fréquemment utilisé dans les MICI pour son effet anti inflammatoire local, parfois en association avec une thiopurine, semble augmenter le risque de myélotoxicité dans certains cas. En effet, une modification du métabolisme des thiopurines induite par le 5-ASA a été décrite, résultant en une augmentation des concentrations en 6-TGN [32,33]. Cependant, aucune recommandation particulière n'est proposée en cas d'ajout d'aminosalicylés ou d'augmentation des doses de 5-ASA.

Dans notre étude, 16,6% de nos patients ont présenté une toxicité hématologique liée aux thiopurines de survenue tardive après 6 mois de l'introduction du médicament. Un déficit enzymatique de TPMT a été trouvé dans deux cas. Pour les autres cas, le dosage enzymatique de TPMT n'a pas été fait.

La myélotoxicité survient principalement dans plus de moitié des cas durant les deux premiers mois et dans deux tiers des cas dans les 4 mois après l'introduction du traitement. Ainsi, une surveillance de l'hémogramme doit être hebdomadaire pendant le premier mois, mensuelle durant 3 mois puis tous les 3 mois [8].

L'atteinte hépatique est un autre effet indésirable des thiopurines dose dépendant. Dans notre série, deux cas d'atteintes hépatiques ont été notifiés : un cas de cytolysse et un cas d'atteinte hépatique mixte. La responsabilité des thiopurines a été retenue dans les 2 cas avec un score d'imputabilité plausible.

Dans la littérature, la prévalence de l'hépatotoxicité liée à l'utilisation des thiopurines dans le traitement des MICI est très variable. Elle varie entre 0,3% et 10% [34]. Elle peut prendre divers aspects. Une augmentation asymptomatique des enzymes hépatiques qui est l'événement le plus fréquent ou une atteinte hépatique clinique à type de

cholestase, d'une hépatite mixte et, plus rarement, une hépatite cytolytique [35, 36, 37].

La toxicité hépatique des thiopurines semble corrélée au taux de 6-MMP. En effet, une activité TPMT élevée entraîne une déviation du métabolisme vers la production de composés inactifs comme les 6-MMP. Il y aura aussi une plus faible production des composés actifs comme les 6-TGN, ainsi ces patients vont présenter un risque accru de résistance au traitement. De plus, ils vont produire davantage de dérivés méthylés potentiellement responsables de toxicité hépatique [38, 39]. Il a été démontré que les patients atteints de MICI traités par AZA ou 6-MP ont un risque trois fois plus élevé de développer une hépatotoxicité si leur taux de 6-MMP est supérieur à $5700 \text{ pmoL}/8.10^8 \text{ GR}$ [40]. Cependant, d'autres études ont infirmé cette hypothèse [41]. Le niveau de la concentration en 6-MMPN n'est pas le seul déterminant de la toxicité hépatique [18]. L'absence de standardisation dans les méthodes de dosage de 6-MMPN intra-érythrocytaires peut également expliquer une partie de ces discordances [41].

Cette hépatotoxicité pourrait également être liée à l'attaque mitochondriale par des radicaux libres superoxydés générés par la xanthine oxydase [42, 43]. Ainsi, certains auteurs proposent l'association d'allopurinol à dose réduite au traitement par AZA ou 6-MP, afin d'inhiber la production des réactives de l'oxygène [44]. Une autre hypothèse a été évoquée, en 2001 par Lee et Farrel, lors d'un surdosage en AZA, la déplétion en glutathion qui en résulte, pourrait entraîner une hépatotoxicité suite à une lésion mitochondriale par déficit d'ATP [45].

L'intolérance digestive apparaît dans 0,9 à 19 % des patients traités par thiopurines [46, 47,48]. Elle se traduit principalement par des douleurs abdominales, nausées et vomissements, et survient généralement dans les premières semaines de traitement. L'intolérance gastro-intestinale, bien que n'étant pas un effet indésirable grave, est fortement invalidante entraînant l'arrêt du traitement chez plus de 80% des patients traités [49].

Un mécanisme des EI digestifs des thiopurines dose dépendant a été évoqué. En effet, une réintroduction à dose plus faible suite à un arrêt du traitement permet une diminution des symptômes, alors qu'une répartition de la même posologie en deux prises par jour ne semblait pas avoir d'influence [50]. Certains auteurs pensent que le dérivé imidazolé issu de la conversion de l'AZA en

6-MP semble être responsable de la survenue de cet effet secondaire dans la majorité des cas.

Le remplacement de l'AZA par la 6-MP permet d'éviter ces nausées dans 50 à 75% des cas [50,51,52]. Dans notre série, l'atteinte digestive a été observée dans 8 cas (12,6%). Elle a été mal tolérée par nos patients ce qui a nécessité l'arrêt de thiopurines.

Quant aux effets secondaires doses indépendants de mécanisme allergique touchent 5 à 10% des patients. Les réactions les plus fréquentes sont : malaise, fièvre, nausées, rash cutané, douleur abdominale, pancréatite aiguë. Ces réactions surviennent en moyenne 2 à 4 semaines après le début du traitement [49].

La fréquence de la pancréatite était évaluée de 1,3 à 5 % des cas pouvant aller jusqu'à 15 % de tous les patients ayant une MICI traités par AZA/MP. Le sexe féminin est souvent le plus touché. Dans notre étude 3 cas de pancréatite aiguë ont été signalés (12,5%). La responsabilité des thiopurines a été suspectée devant un délai d'apparition de la symptomatologie de 14 jours en moyenne très évocateur d'une origine médicamenteuse et une évolution à l'arrêt favorable en 10 jours en moyenne.

Différents mécanismes (directs ou indirects) peuvent être impliqués dans l'apparition d'une pancréatite aiguë d'origine médicamenteuse. Il peut s'agir d'un effet direct d'origine immuno-allergique, indépendamment de la dose administrée, impliquant très probablement le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II du médicament ou de l'un de ses métabolites [53]. Le médicament peut aussi être indirectement à l'origine de la pancréatite aiguë par un effet secondaire du traitement à type d'hypertriglycéridémie, d'hypercalcémie, d'angio-œdème localisé avec obstruction du canal pancréatique ou de spasme oddien [54].

En raison du mécanisme immunoallergique, les thiopurines ne doivent pas être réadministrés chez un patient ayant déjà présenté une pancréatite. En cas d'authentique pancréatite aiguë sous AZA ou 6-MP, il est inutile de remplacer AZA par la 6-MP et inversement puisqu'une réaction croisée est constante [8]. Pour les patients ayant une réaction immunoallergique à l'azathioprine ou à la 6-MP, telle qu'une pancréatite, la 6-TG a été proposée par certains auteurs [40]. La 6-TG est directement transformée en 6-TGN par l'HPRT, en évitant les autres étapes du métabolisme des thiopurines – notamment la TPMT – et la formation de métabolites intermédiaires.

4.2 Le méthotrexate

Il a été introduit dans les années 1980 en tant qu'alternative thérapeutique dans les MC réfractaires aux traitements usuels par analogie avec ses effets bénéfiques observés dans l'arthrite rhumatoïde [55]. Et depuis il a été considéré comme un traitement de fond de seconde ligne dans la maladie de Crohn. En effet, selon le consensus européen les indications potentielles du méthotrexate sont les situations de corticorésistance, de corticodépendance et les rechutes précoces après corticothérapie. Dans tous les cas, le MTX n'est souvent indiqué qu'après échec ou complication des thiopurines [17, 56]. Son efficacité a été prouvée surtout dans la MC. Une étude prospective randomisée contre placebo menée par Feagan *et al* en (2000) a montré un taux de rémission de 65 % sous méthotrexate versus 39 % sous placebo [57]. Pour la RCH, l'efficacité de MTX n'a pas été correctement évaluée. Néanmoins, il est classique de proposer ce traitement après résistance ou intolérance aux thiopurines dans le but d'éviter un traitement chirurgical [46].

Dans notre étude, le MTX a été prescrit chez 3 patients atteints de la maladie de Crohn, devant 1 cas de corticodépendance, 1 cas d'intolérance et 1 cas d'inefficacité des thiopurines. Pour les patients atteints de RCH, le MTX a été prescrit chez 5 patients devant une intolérance aux thiopurines.

Dans la littérature, la fréquence des EI liés au MTX était entre 27 et 34% [58]. Ces EI peuvent être des EI prévisibles, doses dépendantes ; ces EI surviennent précocement et touchent divers tissus principalement les tissus à division rapide dans l'organisme tel que le tissu hématologique, gastro-intestinale et rénale. D'autres effets sont non prévisibles doses –indépendantes [59,60]. Parmi les effets indésirables dose dépendante, la toxicité hématologique, survenant dans 2 à 25% des cas [61], peut aller d'une simple cytopénie, à une pancytopenie potentiellement mortelle. La survenue d'une cytopénie modérée touchant une des lignées était rapportée avec une fréquence allant de 3% à 5%. La prévalence d'une pancytopenie est très faible, estimée à moins de 1% [62]. Dans notre étude la myélototoxicité liée au MTX a été signalée dans 3 cas. L'imputabilité au MTX a été retenue devant un délai moyen d'apparition de la symptomatologie de 13 jours, évocateur d'une origine médicamenteuse et une évolution rapidement favorable à son arrêt au bout de 16 jours.

La toxicité hématologique reste rare en dehors de l'existence de facteurs de risque [61,63], tel que l'insuffisance rénale qui constitue le principal facteur puisque la pharmacocinétique de MTX est corrélée à la filtration rénale et toute diminution de filtration peut retentir sur les taux sériques de MTX [64]. L'âge avancé est également un facteur de risque ainsi que la dénutrition avec hypoalbuminémie qui entraîne une augmentation de la fraction libre sérique du MTX.

En plus, certaines associations médicamenteuses peuvent contribuer à la survenue de la toxicité hématologique. En effet, les salicylés peuvent induire une augmentation significative de la fraction libre du MTX mais sans retentissement clinique [64]. L'ensemble des autres AINS ne modifie pas la fixation protéique du MTX. Cependant, plusieurs études ont rapporté le rôle des AINS dans la diminution de l'élimination rénale du MTX essentiellement par deux mécanismes. Le premier par une inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales par les AINS conduisant à une diminution du flux sanguin rénal et donc à une baisse de la filtration glomérulaire. Le deuxième mécanisme consistait à une compétition au niveau de la sécrétion tubulaire de ces deux médicaments [65]. En plus, certains auteurs ont trouvé que l'élimination rénale de MTX est diminuée en présence de ciprofloxacine. Face à cette association, une surveillance étroite est préconisée [66,67]. D'autre part, l'utilisation concomitante de MTX et sulfaméthoxazole/triméthoprime (TMP-SMX) pourrait entraîner une toxicité systémique grave par le biais de multiples mécanismes. En effet ces deux médicaments inhibent la dihydrofolate réductase, réduisant ainsi le métabolisme de l'acide folique et augmentant le risque de la myélosuppression. En plus, les sulfamides et le MTX ont, tous les deux, le potentiel de provoquer une néphrotoxicité réduisant l'élimination de ces médicaments favorisant leur accumulation. Ainsi, l'association de TMP-SMX augmente les taux sériques libres du MTX d'environ 30% et diminue de moitié l'excrétion de MTX [68]. D'autre part, Certains auteurs ont prouvé qu'une carence préexistante en folates favorise également la survenue d'une toxicité hématologique.

Ajoutant à ces facteurs une susceptibilité individuelle à développer une insuffisance médullaire sous méthotrexate. Récemment plusieurs travaux de recherche ont étudié les gènes codant pour la méthyl-tetrahydrofolate réductase (MTHFR) qui est une enzyme folate dépendante.

Ils ont confirmé que la mutation C677T qui serait à l'origine d'une baisse constitutionnelle de l'activité de cette enzyme dont le rôle est de convertir l'homocystéine en méthionine. Chez les patients présentant cette variante mutée, l'action anti folique acquise du méthotrexate viendrait s'ajouter à cette baisse constitutionnelle de l'activité du MTHFR avec comme conséquence ultime une altération de la maturation des cellules sanguines et une pancytopenie. Les formes homozygotes et hétérozygotes s'accompagnent respectivement d'une baisse de 70 et de 30 à 40% de l'activité du MTHFR [69].

La toxicité hématologique peut être précoce (réaction idiosyncrasique) ou tardive de 4 à 6 semaines en moyenne après l'introduction du MTX ou lors d'une augmentation des doses [70]. Face à cette hématotoxicité, une surveillance doit comporter une NFS toutes les semaines pendant le premier mois de traitement puis tous les mois pendant 2 mois puis tous les 3 mois pendant toute la durée de traitement [8]. Cette myélotoxicité est généralement rapidement réversible après l'arrêt du médicament ou suite à une réduction de 50 % de la posologie [63].

4.3 La ciclosporine

La ciclosporine est recommandée essentiellement dans les poussées sévères de la RCH, en cas de résistance ou de contre-indication aux corticoïdes intraveineux et si une intervention chirurgicale n'est pas indispensable en urgence [71]. La ciclosporine par voie IV a une efficacité démontrée dans les formes corticorésistantes de RCH. Un essai contrôlé randomisé a montré que la ciclosporine seule était aussi efficace que les corticoïdes mais moins bien toléré [72].

Malgré que divers études montrent une réponse favorable de la ciclosporine dans 73% des cas à court terme mais seuls 47% des patients suivis plus d'un an évitent une colectomie [72]. Dans notre étude, la ciclosporine a été prescrite chez les patients atteints de RCH devant une colite aigue grave corticorésistante.

Les effets secondaires métaboliques incluent une augmentation de la glycémie et l'apparition d'un diabète sucré [72] et une hyperlipidémie notamment une augmentation notable des LDL et des triglycérides [73] aussi bien qu'une hypomagnésémie qui est essentiellement secondaire à une augmentation de la perte rénale du magnésium [74].

Dans notre étude, un seul patient a présenté une hypomagnésémie, survenant dans la première semaine qui a suivi l'introduction de la ciclosporine nécessitant la supplémentation avec une évolution vers l'amélioration.

5. CONCLUSION

Les IS sont de plus en plus prescrits au cours des MICI sévères. Bien qu'ils soient efficaces, ils ne sont pas malheureusement dénués de risque d'EI. La survenue de ces EI impose souvent l'arrêt du traitement et pose un vrai problème thérapeutique. D'où la nécessité d'une collaboration avec le service régional de pharmacovigilance pour mieux prendre en charge ces patients et choisir la meilleure alternative thérapeutique.

En perspective, des études pharmacogénétiques peuvent être envisagées pour mieux connaître le profil génétique des patients à risque permettant ainsi de prévenir la survenue de certains EI lié aux IS.

REFERENCES

- [1] Kihal E, Seddik H, Benelbarhdadi I, Ajana F, Afifi R, Benazzouz M, et al.
- [2] Le concept général de la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Med. Maghreb* 2006; 141:40-46.
- [3] Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140:1785-1794.
- [4] Gasparetto M, Guariso G. Highlights in IBD Epidemiology and Its Natural History in the Paediatric Age. *ResearchGate* 2013; 2013:2-12.
- [5] Ouakaa-Kchaou A, Gargouri D, Bibani N, Elloumi H, Kochlef A, Kharrat J. Epidemiological evolution of epidemiology of the inflammatory bowel diseases in a hospital of Tunis. *Tunisie Médicale* 2013; 91:70-73.
- [6] Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel J-F, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105:289-297.
- [7] Gillen CD, Andrews HA, Prior P, Allan RN. Crohn's disease and colorectal cancer. *Gut* 1994 ; 35:651-655.
- [8] Palli D, Trallori G, Saieva C, Tarantino O, Edili E, D'Albasio G, et al. General and cancer specific mortality of a population based cohort of patients with inflammatory bowel disease: the Florence study. *Gut* 1998 ; 42:175-179.
- [9] Roblin X, Heluwaert F, Bonaz B. Surveillance des traitements immunosupresseurs au cours des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. *Hépatogastro Oncol. Dig.* 2005 ; 12:113-121.
- [10] Van Gossum A, Adler M, De Reuck M, Devis G, Fiasse R, Vanheerzveerzwijn R, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Brussels' area (1992-1993). *Acta Gastro-Enterol. Belg.* 1996; 59:7-9.
- [11] EL KIHAL L, BENELBARHDADI I, AJANA F.Z, AFIFI R, BENAZZOUZ M, ESSAID A. Epidemiology of des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Médecine du Maghreb* 2006 ; (140): 21-28
- [12] Filippi J. Rapport bénéfice/risque des stratégies thérapeutiques dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Hépatogastro Oncol. Dig.* 2009 ; 16 :27-33.
- [13] Gonzalez F, Peyrin-Biroulet L. Faut-il abandonner les corticoïdes dans le traitement de la maladie de Crohn au profit d'une stratégie «top down»? *Hépatogastro Oncol. Dig.* 2008; 14:42-48.
- [14] Elion GB, Hitchings GH, Vanderwerff H. Antagonists of Nucleic Acid Derivatives Vi. Purines. *J. Biol. Chem.* 1951; 192:505-518.
- [15] Skipper HE, Thomson JR, Elion GB, Hitchings GH. Observations on the anticancer activity of 6-mercaptopurine. *Cancer Res.* 1954; 14:294-298.
- [16] Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008 ; 64:753-767.
- [17] Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006 ; 55:36-58.
- [18] Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006 ; 55 Suppl 1:i16-35.
- [19] Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sennett D, Théorêt Y, et al
- [20] Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 118:705-713.
- [21] Gilissen LPL. Therapeutic drug monitoring of thiopurine therapy in IBD patients. 2012; 6(6):698-707.
- [22] Lennard L, Van Loon JA, Lilleyman JS, Weinschilboum RM. Thiopurine pharmacogenetics in leukemia: correlation of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity and 6-thioguanine nucleotide concentrations. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1987;41:18-25.
- [23] Lesko LJ, Zineh I. DNA, drugs and chariots: on a decade of pharmacogenomics at the US FDA. *Pharmacogenomics* 2010 ; 11:507-512.
- [24] Cara CJ, Pena AS, Sans M, Rodrigo L, Guerrero-Esteo M, Hinojosa J, et al.
- [25] Reviewing the mechanism of action of thiopurine drugs: towards a new paradigm in clinical practice. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* 2004; 10:RA247-254.
- [26] Gisbert JP, Gomollón F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103:1783-1800.
- [27] Dilger K, Schaeffeler E, Lukas M, Strauch U, Herfarth H, Müller R, et al.
- [28] Monitoring of thiopurine methyltransferase activity in postsurgical patients with Crohn's disease during 1 year of treatment with azathioprine or mesalazine. *Ther. Drug Monit.* 2007; 29:1-5.
- [29] Ohtsuka Y, Arai K, Aoyagi Y, Fujii T, Yamakawa Y, Ohtani K, et al. Monitoring 6-thioguanine nucleotide concentrations in Japanese children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010;25:1626-1630.
- [30] Evans WE, Hon YY, Bomgaars L, Coutre S, Holdsworth M, Janco R, et al. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among

- patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001; 19:2293-2301.
- [31] Higgs JE, Payne K, Roberts C, Newman WG. Are patients with intermediate TPMT activity at increased risk of myelosuppression when taking thiopurine medications? *Pharmacogenomics* 2010; 11:177-188.
- [32] Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, Lim WC, Reddy SI, Cao D, et al. Allopurinol safely and effectively optimizes thioguanine metabolites in inflammatory bowel disease patients not responding to azathioprine and mercaptopurine. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 22:441-446.
- [33] Berns A, Rubinfeld S, Rymzo WT, Calabro JJ. Hazard of combining allopurinol and thiopurine. *N. Engl. J. Med.* 1972; 286:730-731.
- [34] Kennedy DT, Hayney MS, Lake KD. Azathioprine and allopurinol: the price of an avoidable drug interaction. *Ann. Pharmacother.* 1996; 30:951-954.
- [35] Dewit O, Starkel P, Roblin X. Thiopurine metabolism monitoring: implications in inflammatory bowel diseases. *Eur. J. Clin. Invest.* 2010; 40:1037-1047.
- [36] Hande S, Wilson-Rich N, Bousvaros A, Zhouldev A, Maurer R, Banks P, et al. 5-aminosalicylate therapy is associated with higher 6-thioguanine levels in adults and children with inflammatory bowel disease in remission on 6-mercaptopurine or azathioprine. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006; 12:251-257.
- [37] Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Sulphasalazine inhibition of thiopurine methyltransferase: possible mechanism for interaction with 6-mercaptopurine and azathioprine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 39:456-459.
- [38] Rupert W, Leong RBG. Thiopurine hepatotoxicity in inflammatory bowel disease: The role for adding allopurinol. *Expert Opin. Drug Saf.* 2008; 7:607-616.
- [39] Timothy J Davern. Hepatotoxicity of Immunomodulating Agents and the Transplant Situation. Second Edition. CRC Press; 2007.
- [40] Larrey D. Hépatotoxicité des immunosuppresseurs. *Conduite diagnostique. Gastroentérologie Clin. Biol.* 2008; 32:S194-204.
- [41] Bastida G, Nos P, Aguas M, Beltrán B, Rubín A, Dasí F, et al. Incidence, risk factors and clinical course of thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 22:775-782.
- [42] Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122:904-915.
- [43] Nygaard U, Toft N, Schmiegelow K. Methylated metabolites of 6-mercaptopurine are associated with hepatotoxicity. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 75:274-281.
- [44] Dubinsky MC, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, et al. An open-label pilot study using thioguanine as a therapeutic alternative in Crohn's disease patients resistant to 6-mercaptopurine therapy. *Inflamm. Bowel Dis.* 2001; 7:181-189.
- [45] Goldenberg BA, Rawsthorne P, Bernstein CN. The utility of 6-thioguanine metabolite levels in managing patients with inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99:1744-1748.
- [46] Tapner MJ, Jones BE, Wu WM, Farrell GC. Toxicity of low dose azathioprine and 6-mercaptopurine in rat hepatocytes. Roles of xanthine oxidase and mitochondrial injury. *J. Hepatol.* 2004; 40:454-463.
- [47] Menor C, Fernández-Moreno MD, Fueyo JA, Escribano O, Olleros T, Arriaza E, et al. Azathioprine acts upon rat hepatocyte mitochondria and stress-activated protein kinases leading to necrosis: protective role of N-acetyl-L-cysteine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 311:668-676.
- [48] Ansari A, Elliott T, Baburajan B, Mayhead P, O'Donohue J, Chocair P, et al. Long-term outcome of using allopurinol co-therapy as a strategy for overcoming thiopurine hepatotoxicity in treating inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 28:734-741.
- [49] Lee AU, Farrell GC. Mechanism of azathioprine-induced injury to hepatocytes: roles of glutathione depletion and mitochondrial injury. *J. Hepatol.* 2001; 35:756-764.
- [50] Xavier Tréton, Carmen Tanasa, Yoram Bouhnik. *Immunosuppresseurs et MICI. Hépatogastro* 2007; 14: 14-25
- [51] Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-Mercaptopurine in Crohn Disease: A Meta-Analysis. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123:132-142.
- [52] Hindorf U, Lindqvist M, Hildebrand H, Fagerberg U, Almer S. Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24:331-342.
- [53] McLean LP, Cross RK. Adverse events in IBD: to stop or continue immune suppressant and biologic treatment. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 8:223-240.
- [54] Domènech E, Nos P, Papo M, López-San Román A, Garcia-Planella E, Gassull MA. 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease and previous digestive intolerance of azathioprine. *Scand. J. Gastroenterol.* 2005; 40:52-55.
- [55] McGovern DPB, Travis SPL, Duley J, Shobowale-Bakre EM, Dalton HR. Azathioprine intolerance in patients with IBD may be imidazole-related and is independent of TPMT activity. *Gastroenterology* 2002; 122:838-839.
- [56] Boulton-Jones JR, Pritchard K, Mahmoud AA. The use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease after failure of azathioprine therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14:1561-1565.
- [57] Heap GA, Weedon MN, Bewshea CM, Singh A, Chen M, Satchwell JB, et al. HLA-DQA1-HLA-DRB1 variants confer susceptibility to pancreatitis induced by thiopurine immunosuppressants. *Nat. Genet.* 2014; 46:1131-1134.
- [58] Richard DELCENSERIE. Quels sont les critères d'imputabilité d'une pancréatite aiguë à un médicament? *Gastroentérologie clinique & biologique* 2001; 25: 18-21
- [59] Rubio A, Ruemmele F. Indications et utilisation des immunosuppresseurs dans les MICI. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie* 2011; 14:197-202.
- [60] Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60:571-607.
- [61] Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342:1627-1632.
- [62] Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al.
- [63] Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:1051-1065.
- [64] Lagarce L, Zenut M, Lainé-Cessac P. Pharmacologie du méthotrexate. *J. gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* 2015; 44:203-211.

- [65] Egan LJ, Sandborn WJ. Methotrexate for inflammatory bowel disease: pharmacology and preliminary results. *Mayo Clin. Proc.* 1996;71:69-80.
- [66] Weinblatt ME. Toxicity of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol. Suppl.* 1985;12 Suppl 12:35-39.
- [67] Beylot-Barry M, Le Maitre M. Méthotrexate. *Ann. Dermatol. Vénérologie* 2011 ; 138:833-835.
- [68] S A, W K, J C, Ja K, De J, Rh S, et al. Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Hepatogastroenterology.* 1998; 46:1724-1729.
- [69] Bannwarth B, Péhourcq F, Schaefferbeke T, Dehais J. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin. Pharmacokinet.* 1996; 30:194-210.
- [70] Bourré-Tessier JI. Haraoui B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2010 ;37(7):1416-1421
- [71] Dalle JH, Auvrignon A, Vassal G, Leverger G, Kalifa C. Interaction méthotrexate-ciprofloxacine : à propos de deux cas d'intoxication sévère. *Archives de pédiatrie* 2001; 10: 1078-1081
- [72] Jarfaut A, Santucci R, Levêque D, Herbrecht R. Severe methotrexate toxicity due to a concomitant administration of ciprofloxacin. *Médecine Mal. Infect.* 2013;43:39-41.
- [73] Ferrazzini G, Klein J, Sulh H, Chung D, Griesbrecht E, Koren G. Interaction between trimethoprim-sulfamethoxazole and methotrexate in children with leukemia. *J. Pediatr.* 1990; 117:823-826.
- [74] K. Serraj. L. Federici.F. Maloisel. M. Alt. E. Andrès. Aplasie médullaire fébrile après deux injections de méthotrexate chez un malade atteint de rectocolite hémorragique. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2007 ; 31:1104-1110
- [75] Laharie D, Terrebonne E, Vergniol J, Chanteloup E, Chabrun E, Couzigou P, et al.
- [76] Foie et méthotrexate. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 2008 ; 32:134-142.
- [77] Getaid. ciclosporine. Groupe d'étude thérapeutique de l'affection inflammatoire du tube digestif. 2015:1-2
- [78] Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *FK506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation* 1997; 63:977-983.
- [79] Badran A-M, Joly F, Messing B. Hypomagnésémie : causes, manifestations et traitement. *Nutr. Clin. Métabolisme* 18:127-130.
- [80] Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN, Lauritsen K, Muckadell OS de, Williams N, et al. A Placebo-Controlled, Double Blind, Randomized Trial of Cyclosporine Therapy in Active Chronic Crohn's Disease. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321:845-850.

EVALUATION DU PROTOCOLE VACCINAL ACCELERE CONTRE L'HEPATITE B CHRONIQUE EN PERIODE PRENUPTIALE

FIRST EVALUATION OF THE ACCELERATED IMMUNIZATION PROTOCOL AGAINST CHRONIC HEPATITIS B DURING THE PRENUPTIAL PERIOD

A. CHAKROUN^{1,*}; M. KOUBAA¹; F. HAMMAMI¹; T. BEN JEMAA¹; S. GARGOURI²; K. REKIK¹;
C. MARRAKCHI¹; H. KARRAY²; F. SMAOUI¹ ET M. BEN JEMAA¹

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

2: Laboratoire de Microbiologie, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

3: Faculté de Médecine, Université de Sfax- Tunisie

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

Résumé

Objectif : Evaluer l'efficacité du protocole vaccinal accéléré J₀, J₇, J₂₁ contre le VHB en termes de taux, d'intensité et de délai de la séroprotection.

Matériel et Méthodes : Etude prospective réalisée au service des Maladies Infectieuses comparant la réponse vaccinale selon un protocole accéléré A (J₀, J₇, J₂₁) aux protocoles classiques B (M₀, M₁, M₂) et C (M₀, M₁, M₆).

Résultats : Nous avons inclus 491 personnes réparties sur les 3 protocoles. La réponse vaccinale était de 52,9%, 57,7% et 58,9% respectivement pour le protocole A, B et C sans différence significative. Le délai de la réponse était significativement plus court pour le protocole A. La réponse était plus intense pour le protocole C comparativement au protocole A (58,1% vs 36,3%). Le taux des perdus de vue était de 10,5% avec le protocole A comparativement à 21,9% avec le protocole C.

Conclusion : Le protocole accéléré a induit une réponse vaccinale aussi efficace et plus rapide que les protocoles classiques avec une meilleure observance.

Mots - clés : Hépatite virale B; Examen pré-nuptial ; Protocole accéléré ; Vaccination ; Prévention.

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy of the accelerated vaccine protocol J₀, J₇, J₂₁ against HBV in terms of rate, intensity and time of seroprotection.

Methods : A prospective study carried out at Infectious Diseases Service. We compared the vaccine response according to an accelerated vaccination protocol A (D₀, D₇, J₂₁) to classical protocols B (M₀, M₁, M₂) and C (M₀, M₁, M₆).

Results : We included 491 patients distributed over the 3 protocols. The vaccine response for protocol A, B and C was respectively 52.9%, 57.7% and 58.9% without significant difference. The time to obtain a vaccine response was significantly shorter with protocol A. The vaccine response was more intense exceeding in 58.1% of cases with protocol C and in 36.3% of cases with the protocol A. Lost to follow-up was of 10.5% in protocol A in comparison to 21.9% with protocol C.

Conclusion: The accelerated protocol induces a vaccine response as effective and faster than the other 2 protocols with a better compliance.

Key - words: Accelerated protocol; Prenuptial examination; Vaccination; Viral hepatitis B; Prevention

ملخص

تقييم فعالية بروتوكول التلقيح المعجل ضد فيروس التهاب الكبد أثناء الفحص قبل الزواج من حيث معدل وشدة وتأخير الحماية المصلية. المواد والطرق دراسة استباقية أجريت في المستشفى النهاري بقسم الأمراض السارية بين 2005 و 2010. قارنا مقارنة استجابة اللقاح وفقاً لبروتوكول اللقاح المعجل أ بالبروتوكولين الكلاسيكيين ب و ج . تم تقييم استجابة اللقاح بعد شهر واحد من الحقن الثالث النتائج: قمنا بتضمين 491 شخصاً موزعين على 276 حالة في البروتوكول أ ، و 142 حالة في البروتوكول ب و 73 حالة في البروتوكول ج. كانت استجابة اللقاح 52.9% و 57.7% و 58.9% على التوالي للبروتوكول أ و ب و ج بعد 3 جرعات دون فرق كبير. كان وقت الحصول على استجابة للقاح أقصر بشكل ملحوظ بالنسبة للبروتوكول أ. كانت استجابة اللقاح أكثر كثافة من 100 ميكرو لتر / مل في 58.1% من الحالات مع البروتوكول ج وفي 36.3% من الحالات المصابة مع البروتوكول أ. كان معدل الضياع للمتابعة 10.5% مع البروتوكول المعجل مقارنة ب 21.9% مع بروتوكول ج خاتمة: أظهرت دراستنا أن البروتوكول المعجل قد تسبب في استجابة لقاح فعالة وأسرع من البروتوكولين الآخرين مع امتثال أفضل ، وهو خيار مناسب لمنع انتقال فيروس التهاب الكبد B في زوجين غير متناسقين أثناء فحص ما قبل الزواج.

الكلمات المفاتيح: فحص التهاب الكبد الفيروسي ب قبل الزواج; البروتوكول المعجل; تلقيح; الوقاية.

1- INTRODUCTION

L'hépatite B chronique est une infection potentiellement grave avec un risque de mortalité par cirrhose et cancer hépatique. Dans notre pays, la prévalence du portage chronique de l'Ag HBs varie de 4 à 7,8% [1]. La vaccination du conjoint séronégatif constitue l'élément clé de la prévention de la transmission du VHB au sein d'un couple sérodiscordant pour l'Ag HBs. Toutefois, les protocoles de vaccination et de suivi ne sont pas standardisés. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'efficacité des protocoles vaccinaux contre le VHB basé sur l'administration de 3 injections rapprochées faites à J0, J7 et J21 et ceci par rapport à deux autres protocoles vaccinaux classiques basés sur des injections mensuelles faites à M0, M1 et M2 ou à M0, M1 et M6.

2- MATERIELS ET METHODES

Nous avons mené une étude prospective réalisée à l'unité d'hôpital de jour au sein du service des Maladies Infectieuses du centre hospitalo-universitaire Hédi Chaker de Sfax sur une période de 6 ans allant de 2005 à 2010. Nous avons inclus des personnes séronégatives pour l'Ag HBs dont le futur conjoint était porteur de l'Ag HBs au décours de l'examen prénuptial. Les sujets qui avaient des Ac anti-HBc et/ou des Ac anti-HBs positifs étaient exclus.

Le vaccin utilisé était l'Hepavax-Gene® (Berna Biotech Limited, Korea) présenté sous forme d'une suspension contenant 20 µg (1 mL) du principal antigène de surface purifié du virus. Il a été injecté en intramusculaire au niveau du muscle deltoïde.

Les protocoles vaccinaux utilisés étaient répartis comme suit :

- le protocole accéléré A : une primo-vaccination comportant 3 injections réalisées à J₀, J₇, J₂₁ puis un rappel à M₁₂
- le protocole rapide B : une primo-vaccination comportant 3 injections faites à 1 mois d'intervalle à M₀, M₁, M₂ puis un rappel à M₁₂
- le protocole classique C : une primo-vaccination avec 3 injections faite à M₀, M₁, M₆.

La réponse vaccinale contre le VHB, faite 1 mois après la 3^{ème} dose de chaque protocole, était quantifiée par le dosage du taux des Ac anti-HBs (mUI/mL). Cette réponse était dite positive quand le taux d'Ac anti-HBs était supérieur ou égal à 10 mUI/mL. Les super répondeurs étaient définis par un taux d'Ac anti-HBs \geq 100 mUI/mL.

L'administration d'une dose vaccinale suivie un mois après par un dosage du taux d'Ac anti-HBs était faite à chaque fois que la réponse aux doses déjà administrées était négative.

Le nombre total des doses de vaccin reçu était au maximum de six. Les sujets n'ayant pas eu de réponse vaccinale après six doses de vaccins étaient considérés comme non répondeurs et les sujets n'ayant pas complété les 3 premières doses de chaque protocole vaccinal étaient exclus de l'étude. Les personnes qui ont reçu 3 doses vaccinales ou plus et qui ne se sont pas présentées pour un contrôle de leur taux d'Ac anti-HBs étaient considérées comme des perdus de vue.

Pour chaque participant, le recueil des données était fait sur une fiche individuelle qui a regroupé les données socio-démographiques (sexe, âge), cliniques, le bilan pré-vaccinal, le type de protocole vaccinal choisi ainsi que le suivi de la réponse vaccinale. Les prélèvements étaient réalisés sur des tubes secs sans anticoagulant. La recherche de l'Ag HBs, l'Ac anti-HBc et l'Ac anti-HBs était faite selon la technique immuno-enzymatique ELISA.

L'étude statistique était réalisée par le logiciel « SPSS 21.0 » avec une partie descriptive et une partie analytique. Les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentage et les variables quantitatives étaient représentées par leurs moyennes et les écart types. L'étude statistique analytique a comporté une analyse univariée par le test de Chi² ou le test exact de Fisher en cas de variables qualitatives et par le test *t* de Student en cas de variables quantitatives. L'analyse de variance pour la comparaison de deux ou plusieurs moyennes d'une variable quantitative à différents niveaux d'une variable qualitative était menée par la méthode ANOVA. L'étude de corrélation entre deux variables quantitatives était réalisée par la détermination du coefficient de corrélation de Pearson ou Rho de Spearman. Dans tous ces tests statistiques, une différence était jugée significative si $p < 0,05$.

3- RESULTATS

Nous avons inclus 491 sujets séronégatifs avec un sex ratio H/F de 0,41. Notre population d'étude était répartie en 276 cas (56,2%) dans le protocole A, 142 cas (28,9%) dans le protocole B et 73 cas (14,9%) dans le protocole C. Le délai entre la première consultation et la date du mariage était en moyenne de $27,5 \pm 26$ jours pour le protocole A, 96 ± 93 jours pour le protocole B et 158 ± 131 jours pour le protocole C.

L'âge moyen des personnes étudiées était de $28 \pm 5,8$ ans pour le protocole A, $29,1 \pm 7,9$ ans pour le protocole B et $28 \pm 5,2$ ans pour le protocole C ($p = 0,36$). Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée ($p = 0,1$) quant au choix du protocole vaccinal selon le sexe.

L'étude de la réponse vaccinale selon le protocole et le nombre de doses reçues est illustrée par le tableau I.

Aucune différence statistique n'a été trouvée en comparant les 3 protocoles et quel que soit le nombre de doses administrées. Le délai d'obtention d'une réponse vaccinale positive était significativement plus court dans le protocole A par rapport aux protocoles B et C indépendamment du nombre de dose reçue (Tableau II).

Le taux moyen d'Ac anti-HBs était significativement plus élevé avec le protocole C par rapport au protocole A ($309,6$ vs. $151,7$ mUI/mL ; $p = 0,002$) mais aucune différence significative n'a été trouvée entre les protocoles A et B et les protocoles B et C. De la même façon, le taux des super répondeurs était significativement plus élevé avec le protocole C par rapport au protocole A ($58,1\%$ vs. $36,3\%$; $p = 0,01$). Aucune différence n'a été décelée entre le protocole A et B ($p = 0,1$) et le protocole B et C ($p = 0,1$).

L'âge moyen des répondeurs positifs était significativement plus bas que les non répondeurs aussi bien après 3 doses ($27,8 \pm 6,8$ vs. $29 \pm 6,1$; $p = 0,04$) qu'après 6 doses (28 ± 6 vs. $29,7 \pm 7,8$; $p = 0,02$). En analysant la totalité des répondeurs dans notre série, nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre les taux moyens des Ac anti-HBs et l'âge des consultants.

Aucune différence significative n'a été objectivée en comparant l'âge moyen des répondeurs et des non répondeurs dans chaque protocole vaccinal.

Après l'administration de 3 doses de vaccin, le nombre des sujets ayant un taux d'Ac anti-HBs ≥ 10 mUI/mL étaient de 271 répartis en 205 femmes ($75,6\%$) et 66 hommes ($24,4\%$) avec une différence statistiquement significative ($p = 0,04$). Cette constatation était aussi trouvée après 6 doses de vaccin (73% vs. 27% ; $p = 0,03$). Les taux moyens d'Ac anti-HBs étaient similaires entre les hommes et les femmes quelque soit le protocole vaccinal réalisé (Tableau III).

A la fin de notre étude, nous avons constaté que le taux global des non répondeurs était de $1,3\%$. Ce taux était de $0,9\%$ pour le protocole A et de $2,6\%$ pour le protocole B. Pour le protocole C, tous les sujets ont répondu à la vaccination. Parmi 491 sujets ayant reçu 3 doses de vaccin, il y avait 220 non répondeurs ($44,8\%$) avec 143 femmes (65%) et 77 hommes (35%). Le taux des femmes n'ayant pas répondu à la vaccination après 3 doses était significativement plus élevé avec le protocole A comparativement au protocole B ($72,3\%$ vs. $51,7\%$. $p = 0,005$). L'âge moyen des non répondeurs après 3 doses de vaccin était de $28,2 \pm 5,9$ ans avec le protocole A comparativement au protocole B ($30,6 \pm 8,7$; $p = 0,03$). Après la 3^{ème} dose, il y avait 64 sujets perdus de vue dans notre étude (13%) qui étaient répartis en 29 sujets dans le protocole A ($10,5\%$), 19 sujets dans le protocole B ($13,4\%$) et 16 sujets dans le protocole C ($21,9\%$). Le pourcentage des perdus de vue était significativement plus élevé avec le protocole C par rapport au protocole A ($p = 0,01$).

Tableau I: Etude de la réponse vaccinale selon le protocole et le nombre de doses reçues

	Protocole A				Protocole B				Protocole C			
	3 doses	4 doses	5 doses	6 doses	3 doses	4 doses	5 doses	6 doses	3 doses	4 doses	5 doses	6 doses
Nombre de personnes vaccinées	276	101	10	3	142	41	9	4	73	14	2	1
Nombre de perdus de vue	0	29	16	2	0	19	8	0	0	16	3	0
Nombre des répondeurs positifs	146	75	5	1	82	24	5	1	43	9	1	1
Nombre cumulé des répondeurs positifs	146	221	226	227	82	106	111	112	43	52	53	54
Pourcentage cumulé des répondeurs positifs (%)	52,9	89,4	97,8	99,1	57,7	86,1	96,5	97,4	58,9	91,2	98,1	100
Taux moyen d'Ac anti-HBs chez les répondeurs positifs (mUI/mL)	151,7	188,9	223	242	196	245,7	248	253	309,6	323	420	670
Pourcentage des super-répondeurs (%)	36,3	44	60	100	45,1	41,6	80	100	58,1	33,3	100	100

Tableau II : Comparaison des délais d'obtention de réponses positives selon les protocoles

	Protocole A	Protocole B	Protocole C	p
Après 3 doses	51	90	210	< 0,001
Après 4 doses	81	120	240	< 0,001
Après 5 doses	111	150	270	< 0,001
Après 6 doses	141	180	300	< 0,001

Tableau III : Comparaison des taux d'anticorps anti-HBs selon le sexe chez les super répondeurs

Taux d'Ac anti-HBs (mUI/mL)	Homme	Femme	p
Tous les cas	387,5	418	0,5
Protocole A	309,5	382,2	0,1
Protocole B	350,4	428,5	0,3
Protocole C	599,3	520,8	0,5

4- DISCUSSION

Depuis 1991, l'OMS a recommandé l'introduction d'une politique de vaccination mondiale grâce à laquelle 177 pays ont intégré la vaccination contre le VHB dans leurs programmes nationaux de vaccination du nourrisson en 2008. Notre pays était le premier pays maghrébin à introduire le vaccin du VHB depuis Juillet 1995. Actuellement, le protocole vaccinal tunisien stipule une première dose vaccinale à la naissance puis 3 injections à 2, 3 et 6 mois. En milieu professionnel, le vaccin contre le VHB était intégré par la circulaire N°35/92 du 4 Mai 1992 afin de protéger le personnel soignant exerçant dans les établissements hospitaliers et sanitaires. Par la suite, la vaccination anti VHB était introduite en 2002-2003 pour les établissements formant les futurs professionnels de la santé selon le protocole M₀, M₁, M₆. Les vaccins recombinés sont les seuls autorisés dans notre pays aujourd'hui. La consultation pré-nuptiale est une obligation et permet la prévention des maladies transmissibles pour le conjoint et la future descendance (VHB, VIH ...). Depuis 2004, le dépistage de l'Ag HBs est devenu systématique au niveau de notre unité de pré-nuptialité de Sfax.

Dans la littérature, peu d'études ont traité la conduite à tenir devant un couple sérodiscordant pour l'Ag HBs en pré-nuptial. Deux études étaient réalisées en Iran. La première étude s'est intéressée à la vaccination du conjoint lors de la découverte juste au mariage d'un Ag HBs positif chez

l'homme ou la femme en utilisant le protocole M₀,M₁,M₆ [2]. La deuxième étude a souligné l'impact économique de la prévention de la transmission du VHB en consultation pré-nuptiale au sein du couple sérodiscordant en utilisant le protocole vaccinal M₀,M₁,M₆ et en donnant au conjoint séronégatif des gammaglobulines anti-VHB avec l'usage du préservatif [3]. Le choix du protocole vaccinal dépend aussi bien de la durée entre la première consultation et la date du mariage que de la volonté et la conviction du couple. Chez l'adulte sain en dehors des groupes à risque, différents protocoles vaccinaux étaient validés aux Etats Unis [4]. Sur des terrains particuliers, lorsqu'une immunité urgente est nécessaire (ex. un voyageur se rendant dans des zones de haute endémie, les étudiants en filière de santé s'appêtant à faire des stages ou en présence de couple sérodiscordant à l'examen pré-nuptial (peu de temps avant le mariage), 3 injections intramusculaires à J₀, J₇, J₂₁ peuvent être proposées. Lorsque ce schéma accéléré est appliqué, une dose de rappel est recommandée 12 mois après la première injection [5].

L'évaluation du protocole classique M₀, M₁, M₆ a montré un taux de réponse positive pouvant atteindre 95,8% sans différence entre les vaccins utilisés [2]. Le taux de réponse positive dans ce protocole M₀, M₁, M₆ étaient de 30% à 55% après la première injection et de 75% après la deuxième injection. Dans notre série, ce taux n'a atteint que 58,9% après 3 doses de vaccin.

Avec le protocole M_0, M_1, M_2 , la réponse vaccinale après la 1^{ère} injection était de 15% et ayant avoisiné 89% après la 3^{ème} dose [6]. Dans notre série, cette réponse vaccinale était de 57,7% après la 3^{ème} dose. Ces différences observées seraient liées aux types de vaccins utilisés et aux différences entre les populations vaccinées. Très peu d'études ont évalué le protocole accéléré chez l'adulte sain. La revue de la littérature faite par l'interrogation de la base de données Med Line n'a permis d'en sortir que 4 études qui sont résumées dans le tableau suivant [6-9] (Tableau 4). Quatre protocoles accélérés ont été étudiés. Il s'agissait du protocole à 2 doses J_0 et J_{21} [7] et de 3 protocoles à 3 doses J_0, J_{14}, J_{28} [8], J_0, J_{10}, J_{21} [7,9] et J_0, J_7, J_{21} [6,8]. L'évaluation des réponses vaccinales à ces différents protocoles accélérés montre des chiffres variant entre 70 et 92% (Tableau IV). Ces pourcentages sont plus élevés que celui de notre série (52,9%). Cette variabilité peut être expliquée par les différences entre les populations vaccinées, entre les vaccins utilisés et les techniques d'injection ainsi que par la variabilité des délais d'évaluation de la réponse après chaque injection. D'autre part, en comparant les taux de réponse positive observés avec le protocole classique et le protocole accéléré, nous avons constaté des taux de réponse vaccinale positive plus élevés avec le protocole M_0, M_1, M_6 . Ces différences étaient tantôt non significatives comme dans l'étude de Saltoglu [6] et tantôt significatives comme dans l'étude de Bock [8]. Dans notre série, cette différence n'était pas significative. Il est aussi important de noter que des différences étaient observées entre les protocoles accélérés. En effet, la réponse vaccinale était meilleure avec le protocole J_0, J_{10}, J_{21} qu'avec 2 doses à J_0 et J_{21} [7]. De la même façon, elle était meilleure avec J_0, J_{28}, J_{56} par rapport à J_0, J_{10}, J_{21} [9] et elle était meilleure avec J_0, J_{14}, J_{28} qu'avec J_0, J_7, J_{21} et ceci en comparant ces deux protocoles au protocole M_0, M_1, M_2 [8]. Nous avons montré que le délai nécessaire pour obtenir une réponse vaccinale positive était significativement plus court avec le protocole accéléré A qu'avec les protocoles B et C. La même constatation était notée par d'autres auteurs [6,10]. Ceci est intéressant quand une réponse vaccinale positive est souhaitée dans les plus brefs délais comme dans le contexte pré-nuptial. Plusieurs études ont montré que pour les protocoles classiques (M_0, M_1, M_2), (M_0, M_1, M_6) et (M_0, M_1, M_{12}), plus la durée séparant la 2^{ème} dose de la 3^{ème} dose est longue, plus la réponse vaccinale est intense [11]. Par ailleurs, en comparant les

protocoles classiques aux protocoles accélérés, plusieurs auteurs ont conclu à une réponse plus intense avec les protocoles classiques [6,12]. Le taux d'Ac anti-HBs était plus élevé avec le protocole J_0, J_{28}, J_{56} par rapport à J_0, J_{10}, J_{21} [9] et par rapport à 2 doses J_0 et J_{21} [7]. Notre étude nous a permis de conclure que l'intensité de la réponse vaccinale était plus forte pour le protocole C par rapport au protocole A et ceci en prenant en considération aussi bien les taux moyens des Ac anti-HBs que les proportions des super répondeurs au vaccin (Ac anti-HBs ≥ 100 mUI/mL).

Pour les protocoles classiques, la durée de la protection était de 5 ans [13], période au-delà de laquelle un rappel serait recommandé si le taux d'Ac anti-HBs baisse de moins de 10 mUI/mL, en particulier chez un sujet à risque. D'autres études ont estimé une durée de protection plus longue allant à 15 ans après la vaccination [14]. Si l'étude de la durabilité de la réponse vaccinale n'a pas été faite dans notre série, nous n'avons pas trouvé d'études évaluant ce paramètre avec les protocoles accélérés. Toutefois, Scheiermann a noté des taux de séroprotection similaires même jusqu'à quatre ans après la première dose avec les protocoles classiques M_0, M_1, M_6 et M_0, M_1, M_2 [11]. Ainsi, le suivi temporel des taux d'Ac anti-HBs chez les répondeurs aux protocoles accélérés serait intéressant particulièrement chez les terrains à risque.

L'influence de l'âge sur l'intensité de la réponse vaccinale était validée par plusieurs études et avec différents schémas de vaccination [15]. Ces études ont montré que la réponse vaccinale était plus intense chez les plus jeunes. Toutefois, l'évaluation de l'intensité de la réponse pour les schémas accélérés n'a pas été étudiée. Dans notre série, aucune différence significative n'a été observée entre l'âge moyen des super répondeurs (Ac anti-HBs ≥ 100 mUI/mL) et les autres répondeurs (Ac anti-HBs entre 10 et 99 mUI/mL) aussi bien pour le protocole A que pour les protocoles B et C. Concernant les protocoles classiques de vaccination, si certains auteurs n'ont pas objectivé une influence du sexe sur le taux de réponse positive [16], plusieurs autres études ont trouvé que le taux des répondeurs positifs était plus important chez les femmes [17]. Dans notre travail, les femmes répondaient mieux après la 3^{ème} dose. Cependant, aucune différence n'a été objectivée après les protocoles A et C. La réponse vaccinale était plus intense chez les femmes [17].

Le lieu d'injection pourrait interférer avec la réponse vaccinale contre le VHB.

En effet, l'administration du vaccin par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne paraît la plus efficace [18,19]. Ces auteurs suggéraient la pauvreté de la région fessière en cellules présentatrices de l'Ag vaccinal responsable d'une présentation antigénique retardée aux cellules lymphocytaires B et T.

5- CONCLUSION

Notre travail constitue à notre connaissance la première étude qui a évalué un protocole vaccinal accéléré au cours d'un examen pré-nuptial. Nous concluons que le protocole accéléré A J₀, J₇, J₂₁ peut constituer un choix convenable pour la vaccination d'un futur partenaire séronégatif en cas de découverte d'un portage de l'Ag HBs chez le conjoint à l'examen pré-nuptial. Une surveillance des taux d'Ac après les 3 premières doses et l'ajout de doses supplémentaires peut être nécessaire en l'absence d'une réponse vaccinale positive. Ce choix permet en fait des réponses comparables aux protocoles classiques mais avec des délais de réponse plus courts. La généralisation de ce protocole peut être défendue chaque fois qu'une réponse vaccinale rapidement protectrice est requise.

REFERENCES

- [1] Ben-Alaya N, Bahri O, Chlif S, et al. Heterogeneity of hepatitis B transmission in Tunisia: risk factors for infection and chronic carriage before the introduction of a universal vaccine program. *Vaccine* 2010;28:3301-3307.
- [2] Roushan MR, Samie H, Amiri MJ. Efficacy of hepatitis B vaccine in susceptible spouses of chronic hepatitis B virus infected individuals at the time of marriage. *Saudi Med J* 2007;28:540-543.
- [3] Adibi P, Rezailashkajani M, Roshandel D, et al. An economic analysis of premarriage prevention of hepatitis B transmission in Iran. *BMC Infect Dis* 2004;4:31.
- [4] Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-33.
- [5] Keystone JS. Travel-related hepatitis B: risk factors and prevention using an accelerated vaccination schedule. *Am J Med* 2005;118 Suppl 10A:63S-68S.
- [6] Saltoglu N, Inal AS, Tasova Y, Kandemir O. Comparison of the accelerated and classic vaccination schedules against Hepatitis B: three-week Hepatitis B vaccination schedule provides immediate and protective immunity. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2003;2:10.
- [7] Marchou B, Picot N, Chavanet P, et al. Three-week hepatitis B vaccination provides protective immunity. *Vaccine* 1993;11:1383-1385.
- [8] Bock HL, Loscher T, Scheiermann N, et al. Accelerated Schedule for Hepatitis B Immunization. *J Travel Med* 1995;2:213-217.
- [9] Marchou B, Excler JL, Bourderieux C, et al. A 3-week hepatitis B vaccination schedule provides rapid and persistent protective immunity: a multicenter, randomized trial comparing accelerated and classic vaccination schedules. *J Infect Dis* 1995;172:258-260.
- [10] Marocho L, Vildozola H, Valencia E, et al. [Comparative study on the protective effect of two immunization schemes using a hepatitis B recombinant vaccine in vulnerable health science students]. *Rev Gastroenterol Peru* 2005;25:313-319.
- [11] Scheiermann N, Gesemann M, Maurer C, et al. Persistence of antibodies after immunization with a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine following two different schedules. *Vaccine* 1990;8 Suppl:S44-6; discussion S60-2.
- [12] Hussain Z, Ali SS, Husain SA, et al. Evaluation of immunogenicity and reactogenicity of recombinant DNA hepatitis B vaccine produced in India. *World J Gastroenterol* 2005;11:7165-7168.
- [13] Lai CL, Wong BC, Yeoh EK, et al. Five-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine vs. plasma-derived vaccine in children: immunogenicity and anamnestic responses. *Hepatology* 1993;18:763-767.
- [14] Liao SS, Li RC, Li H, et al. Long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine: a 15-year follow-up study among Chinese children. *Vaccine* 1999;17:2661-2666.
- [15] Havlicek D Jr, Rosenman K, Simms M, Guss P. Age-related hepatitis B seroconversion rates in health care workers. *Am J Infect Control* 1997;25:418-420.
- [16] Clements ML, Miskovsky E, Davidson M, et al. Effect of age on the immunogenicity of yeast recombinant hepatitis B vaccines containing surface antigen (S) or PreS2 + S antigens. *J Infect Dis* 1994;170:510-6.
- [17] Zuckerman JN, Sabin C, Craig FM, et al. Immune response to a new hepatitis B vaccine in healthcare workers who had not responded to standard vaccine: randomised double blind dose-response study *BMJ* 1997;314:329-333.
- [18] Shaw FE Jr, Guess HA, Roets JM, et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1989;7:425-430.
- [19] Hollinger FB. Factors influencing the immune response to hepatitis B vaccine, booster dose guidelines, and vaccine protocol recommendations. *Am J Med* 1989;87:36S-40S.

LE SYNDROME DE DYSFONCTIONNEMENT DE L'ARTICULATION TEMPORO-MANDIBULAIRE CHEZ LES TELECONSEILLERS

THE SYNDROME OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION IN TELESERVICES

M. BANI ¹ ; M. MERSNI ^{1,*} ; K. LASSOUED ¹ ; I. DERBALI ² ; H. BEN SAID ³ ; N. MECHERGUI ³ ; K. ZITOUNI ⁴ ; I. YOUSSEF ³ ; N. LADHARI ³ ET H. NOUAIGUI ¹.

1: Institut de Santé et de Sécurité au Travail. Faculté de Médecine de Tunis. Université El Manar.Tunis

2 : Groupement de Médecine du Travail de Ben Arous

3 : Service de pathologies professionnelles et d'aptitude au travail. Hôpital Charles Nicolle. Faculté de Médecine de Tunis. Université El Manar.Tunis

4 : Service de Chirurgie Maxillo-Faciale. Hôpital Charles Nicolle. Faculté de Médecine de Tunis. Université El Manar.Tunis

*E-mail de l'auteur correspondant : mersnimeriem@hotmail.com

Résumé

Introduction : Le Syndrome Algo-Dysfonctionnel de l'Appareil Manducateur (SADAM) est une pathologie multifactorielle.

Méthodes : Etude rétrospective des dossiers médicaux de téléconseillers atteints du SADAM travaillant dans des centres d'appels au grand Tunis

Résultats : Nous avons recensé 22 cas (20 femmes et 2 hommes), d'âge moyen de 35 ans \pm 5. L'ancienneté professionnelle moyenne était de 8 ans \pm 3. Le traitement le plus prescrit était l'association de la gouttière au traitement médical chez 13 cas. Une inaptitude définitive a été attribuée à 9 malades. Après une éviction des prises d'appels téléphoniques de six mois, sept salariés ont été considérés aptes à la reprise au même poste.

Conclusion : Les mesures préventives et le dépistage précoce ont une importance cruciale. Le but de la prise en charge est de prévenir la progression vers des formes invalidantes.

Mots clés : Articulation temporo-mandibulaire ; Aptitude ; Dysfonctionnement

Abstract

Introduction: Temporomandibular disorders (TMD) is a multifactorial pathology.

Methods: A retrospective, cross-sectional and descriptive study of the cases of telephone advisers reached by TMD working in call centers in Greater Tunis.

Results: Twenty-two cases of TMD were identified (20 women and two men). Mean age was 35 \pm 5 years. Average professional seniority was 8 years \pm 3. The most prescribed treatment was the association between the gutter and the medical treatment in 13 cases. Definitive incapacity was attributed to nine patients. After 6 months suspended, seven employees were considered able to resume work as teleoperator.

Conclusion: Preventive measurements and early detection are crucial. The goal of management is to prevent progression to disabling forms.

Keywords: Temporomandibular articulation; Aptitude; Dysfunction

ملخص

المقدمة: متلازمة الخلل الوظيفي في المفصل الصدغي الفكي هي مرض متعدد العوامل.

الأهداف: دراسة الخصائص المهنية والسريرية للمستشارين عبر الهاتف المصابين بمتلازمة الخلل الوظيفي في المفصل الصدغي الفكي وتقييم تأثير هذا المرض على الملائمة المهنية للمشاركين.

الاساليب : قمنا بدراسة وصفية واسترجاعية للسجلات الطبية للمستشارين عبر الهاتف المصابين بمتلازمة الخلل الوظيفي في المفصل الصدغي الفكي العاملين في مراكز الاتصال في تونس الكبرى.

النتائج: جمعنا 22 حالة. المعدل العام للأعمار كان 35 \pm 5 سنة. تضمن المشاركون 20 أنثى ورجلين. كان متوسط الإقدمية المهنية 8 \pm 3 سنة. وكان العلاج الأكثر وصف جامعا بين القطاعة والعلاج الطبي في 13 حالة. كان تسعة مرضى عاجزين بشكل دائم عن العمل. بعد ستة أشهر من الابتعاد عن المكالمات الهاتفية، اعتُبر سبعة موظفين على أنهم ملائمين لاستئناف العمل.

الخلاصة: متلازمة الخلل الوظيفي في المفصل الصدغي الفكي هي مرض ذو تشخيص معقد.

الكلمات المفتاحية: المفصل الصدغي الفكي ; التأهيل الطبي ; الخلل الوظيفي

1- INTRODUCTION

Le syndrome algo-dysfonctionnel de l'appareil manducateur (SADAM) ou les dysfonctionnements de l'articulation mandibulaire (DAM) (en anglais : temporo-mandibular disorders (TMD)) est une pathologie de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM). La mise en tension excessive, soit de la capsule de l'ATM, soit des fuseaux neuromusculaires des muscles ptérygoïdiens qui tractent le ménisque et le corps de la mandibule, peut induire un syndrome SADAM chez 5 % des individus [1].

Les dysfonctionnements de l'articulation mandibulaire sont des pathologies complexes, soumises à de multiples facteurs qui participent à son étiologie. Le caractère multifactoriel de ces dysfonctionnements, sur le plan structurel, psychosocial et systémique rend son diagnostic difficile et de premier abord compliqué [2].

Cette pathologie a été décrite chez les pilotes [2], chez des infirmières [3], chez des musiciens professionnels [4] et chez les enseignants [5].

Haddad fut le premier auteur en 2012 à rapporter le SADAM chez une téléconseillère [6].

L'augmentation du nombre de téléconseillers ayant été adressés pour SADAM et aptitude professionnelle aux consultations de pathologies professionnelles et aptitude au travail à l'hôpital Charles Nicolle durant la période allant de 2010 jusqu'à Mars 2018, nous a incité à traiter ce sujet et à identifier les caractéristiques socioprofessionnelles et cliniques de ces patients ainsi que le retentissement de cette pathologie sur l'aptitude professionnelle au poste de téléconseiller.

2- METHODES

Etude descriptive et rétrospective des dossiers médicaux de téléconseillers atteints du SADAM travaillant dans des centres d'appels au grand Tunis, et qui ont été suivis à la consultation du service de pathologies professionnelles et d'aptitude au travail à l'hôpital Charles Nicolle durant la période allant du premier janvier 2010 au 31 Mars 2018.

Le recueil de données s'est basé sur une fiche comportant les données socioprofessionnelles (âge, sexe, situation familiale, conditions socioéconomiques, ancienneté professionnelle), les données médicales (antécédents personnels médicaux, plaintes somatiques, date de début des plaintes, la spécialité du médecin qui a assuré

la prise en charge, les explorations complémentaires, le traitement, l'évolution) et enfin la décision d'aptitude.

Les données ont été traitées par le logiciel Excel 2007.

3- RESULTATS

Caractéristiques socioprofessionnelles

Au cours de la période d'étude, nous avons recensé 22 cas de SADAM. La moyenne d'âge de notre population était de 35 ans avec un écart type de 5 ans. Notre population était constituée de 20 femmes et deux hommes. L'ancienneté professionnelle moyenne au poste de téléconseiller était de 8 ans \pm 3 ans. La date d'apparition du SADAM par rapport à l'année d'embauche au travail était en moyenne de 7 ans avec un écart type de 3 ans.

Caractéristiques cliniques

A l'interrogatoire nous avons retrouvé des antécédents psychiatriques de type syndrome anxio-dépressif chez 12 patients. Les plaintes fonctionnelles rapportées par les malades étaient une douleur de l'articulation temporo-mandibulaire dans 15 cas, un craquement à la mobilisation de l'articulation temporo-mandibulaire dans sept cas et des céphalées dans neuf cas. L'association de plusieurs plaintes surtout la douleur de l'articulation temporo-mandibulaire et les céphalées étaient retrouvées chez cinq patients (Tableau I).

A l'examen physique, nous avons objectivé chez tous les patients une douleur unilatérale ou bilatérale à la palpation des articulations temporo-mandibulaires, une limitation et une douleur à l'ouverture de la bouche.

La prise en charge était assurée conjointement par un médecin spécialiste en chirurgie maxillo-faciale et un médecin orthodontiste pour 18 patients. Le suivi par un psychiatre était noté chez huit malades. Les examens complémentaires prescrits pour les téléconseillers étaient une radiographie panoramique dentaire et un audiogramme tonal pour tous les malades. Une tomodensitométrie des rochers a été demandée dans un seul cas et était revenue normale.

Une imagerie par résonance magnétique des deux articulations temporo-mandibulaires a été réalisée dans deux cas. Cette exploration a montré l'existence d'une hyperlaxité disco condylienne droite dans un cas et une subluxation antérieure

LE SYNDROME DE DYSFONCTIONNEMENT DE L'ARTICULATION TEMPORO-MANDIBULAIRE

réductible du disque articulaire droit avec remaniement dégénératif de l'articulation temporo-mandibulaire gauche dans l'autre cas.

La prise en charge thérapeutique a inclu le traitement médical à base d'anti-inflammatoires et de myorelaxants, le traitement antidépresseur et

anxiolytique, la mise en place d'une gouttière de relaxation et les séances de rééducation. Le traitement le plus prescrit était une association qui regroupait la gouttière de relaxation et le traitement médicamenteux à base de myorelaxants et d'anti-inflammatoires chez 13 patients (Tableau II).

Tableau I : Répartition des patients selon les plaintes fonctionnelles

PLAINTES FONCTIONNELLES	Nombre de cas
Douleur de l'articulation temporo-mandibulaire	15
Céphalées	09
Craquement à l'ouverture de la bouche	07
Otalgie	10
Vertiges	06
Acouphènes	06
Blocage à l'ouverture de la bouche	06
Bruxisme	02
Hypoacousie	02

Tableau II : Répartition des patients selon la prise en charge thérapeutique

TRAITEMENT	Nombre de cas
Traitement médicamenteux (myorelaxants et antiinflammatoires)	5
Traitement médicamenteux + gouttière de relaxation	13
Traitement médicamenteux + gouttière de relaxation+ traitement anxiolytique et antidépresseur + séances de rééducation	4

Décision d'aptitude professionnelle et devenir professionnel

Une inaptitude définitive à la prise des appels téléphoniques a été attribuée à neuf victimes dont sept étaient en rapport avec le SADAM et les deux autres à cause d'autres pathologies (une surdité professionnelle et une pathologie neuro-vasculaire grave et invalidante).

Durant notre période d'étude des décisions d'inaptitude temporaire ont concerné quatre salariés dont la durée moyenne était de sept mois avec des extrêmes [6-15].

Après une éviction de six mois, sept malades ont été considérés aptes à la reprise de leur travail au poste de téléconseiller. Le reclassement définitif à un autre poste de travail n'a été possible que pour deux t l op rateurs parmi les patients déclarés inaptes temporairement à la prise d'appels téléphoniques. Deux t l op rateurs ont démissionné de leurs fonctions.

4- DISCUSSION

La cause la plus fréquente de la douleur faciale est représentée par les troubles de l'articulation temporo-mandibulaire. Aux Etats-Unis, les dysfonctionnements de l'appareil manducateur (DAM) sont la deuxième affection musculo-squelettique la plus répandue qui entraîne une douleur et un handicap (après une lombalgie chronique), affectant environ 5 à 12% de la population, avec un coût annuel estimé à 4 milliards de dollars [7].

De nombreux concepts sur la physiopathologie des DAM se sont succédés apportant chacun leur pierre à l'édifice et permettant d'évoluer grâce à l'avancée de la technologie et des méthodes de diagnostics.

Aujourd'hui, il est acquis que les DAM ont une étiologie multifactorielle impliquant plusieurs dimensions [8].

-La dimension biologique : aspect somatique général influençant le terrain musculo articulaire.

-La dimension psychosociale : aspect psychique de l'individu dans son contexte environnemental et culturel influençant le comportement manducateur ainsi que la perception de son dysfonctionnement et de la douleur.

-La dimension structurelle : aspect somatique local comprenant l'organisation musculosquelettique, les ATM et l'occlusion.

Un consensus actuel sur l'étiologie multifactorielle du SADAM associe des facteurs structuraux et

comportementaux que l'on peut classer cliniquement en facteurs prédisposants, déclenchants et d'entretien [9] (Tableau III).

L'observation des DAM chez des téléconseillers nous a incité à décrire les caractéristiques socioprofessionnelles et cliniques des t l op rateurs atteints par ce syndrome et d'évaluer le retentissement de cette pathologie sur l'aptitude professionnelle.

Le SADAM comporte des dysfonctions et des douleurs de la musculature manducatrice, de la musculature masticatrice, avec ou sans craquements/claquements/blocages. Les femmes déclaraient souffrir plus fréquemment du SADAM que les hommes. Johansson a objectivé une différence significative entre les deux genres les femmes étant deux à trois fois plus touchées que les hommes [1,10]. La prévalence de ce syndrome augmente significativement chez les adultes âgés de moins de 50 ans avec un pic vers 40 ans [1,11]. Notre population est à prédominance féminine avec une moyenne d'âge de 35 ans avec un écart type de 5 ans.

Certaines activités professionnelles exposeraient au développement du SADAM. Ce dernier a été décrit chez des enseignants, des infirmiers avec une expérience professionnelle minimale de 6 mois, des instrumentistes musiciens professionnels avec une carrière professionnelle de 12 ± 7 ans et chez des pilotes cumulant une moyenne d'heures de vol totales de $3\,976,9 \pm 448,4$ h par an. Des facteurs liés au milieu professionnel ont été rapportés comme la charge physique et émotionnelle importante en milieu de soins pour les infirmiers, la posture du jeu pour les violonistes et les conditions atmosphériques ainsi que la charge mentale sérieuse induisant un état de stress prolongé pour les pilotes [2,3,4,5,12].

Le travail de t l op rateur est un travail à fortes contraintes. Le salarié est exposé à des contraintes physiques principalement l'exposition au bruit. Il est aussi soumis à des facteurs psychosociaux tels que la cadence imposée, l'absence d'autonomie, le contrôle omniprésent de la productivité, la répétitivité des tâches, l'agressivité du client, les horaires de travail irr guli rs et l'absence de soutien collectif [13]. Ces contraintes professionnelles engendrent un état de stress permanent. Cet  tat de stress associé à la mise en tension prolongée des muscles de l'ATM suite à l'effort de la parole paraissent des facteurs de risque de développement du SADAM chez cette population.

En dehors des facteurs professionnels sus-cités, l'anxiété était un facteur de risque commun décrit pour les infirmiers, les violonistes et les pilotes [3,12,2]. Nous n'avons pas procédé à une évaluation objective à l'aide de questionnaires du statut psychologique de nos téléopérateurs mais l'antécédent de syndrome anxio-dépressif a été objectivé chez 9 de nos patients. En se référant à plusieurs auteurs, les symptômes dépressifs et anxieux devraient être considérés comme des facteurs de risque de la douleur de l'ATM. Certains auteurs préconisent même une mesure des fonctions psychologiques afin de dépister le début des DAM [14-17].

Le tableau clinique de cette pathologie comporte des douleurs qui concernent l'ATM, mais aussi des structures plus à distance comme les muscles cervicaux et temporaux (dans au moins 50 % des cas [18,19]), voire ceux du rachis dorsal haut et du rachis lombaire (80 % des patients pour ces trois sites de douleurs [18]). A ces douleurs s'ajoutent souvent des signes ORL (otalgies et acouphènes), d'autant plus suggestifs s'ils surviennent tôt et ne sont pas associés à une baisse de l'audition [1,20]. Les plaintes fonctionnelles les plus rapportées par nos malades étaient une douleur à l'ouverture de la bouche dans 15 cas, un craquement à la mobilisation de l'articulation temporo-mandibulaire dans sept cas et des céphalées dans sept cas. L'association de plusieurs plaintes surtout la douleur de l'articulation temporo mandibulaire et les céphalées était retrouvée chez sept patients. Le diagnostic positif de la pathologie chez nos patients a été confirmé par le médecin traitant.

Les derniers critères de diagnostic du syndrome algo-dysfonctionnel de l'appareil manducateur de 2012, révisés pour atteindre une sensibilité d'au moins 70 % et une spécificité d'au moins 90 %, comportent deux volets : le premier volet est clinique, visant à homogénéiser les diagnostics, somme de trois algorithmes : recherche d'un clic méniscal avec anomalies d'ouverture buccale ; recherche de douleurs de l'articulation ; recherche de douleurs à distance. Le deuxième volet évalue le statut psychologique et analyse la douleur, visant à quantifier la sévérité du SADAM et l'intervention d'une composante de stress psychologique [1].

La prise en charge thérapeutique repose plus sur des convictions que sur des données fondées sur des preuves : la qualité méthodologique des travaux est en effet assez médiocre [21]. Les thérapies comportementales et les gouttières [22] semblent les procédés les plus efficaces [23], mais les preuves restent encore contestables [20,23].

La prise en charge thérapeutique de nos téléconseillers a inclu le traitement médical à base d'anti-inflammatoires et de myorelaxants, le traitement antidépresseur et anxiolytique, la mise en place d'une gouttière de relaxation et la prescription de séances de rééducation. Le traitement le plus prescrit était une association qui regroupait la gouttière de relaxation et le traitement médicamenteux à base de myorelaxants et d'anti-inflammatoires chez 13 patients. En dépit de l'aspect uniquement descriptif de notre étude, elle a le mérite d'être la première étude tunisienne à s'intéresser au retentissement du SADAM sur l'aptitude professionnelle.

Tableau III : Facteurs étiopathogéniques ou facteurs de risque des DAM [9]

Facteurs prédisposants : <i>naturels ou acquis, ils créent le lit de la maladie :</i>	Facteurs déclenchants : <i>ils perturbent brutalement l'homéostasie de l'appareil manducateur. Une situation de déséquilibre, stabilisée du fait de son installation progressive ayant permis une adaptation structurelle et fonctionnelle, peut être décompensée et provoquer l'apparition de symptômes et signes cliniques :</i>	Facteurs d'entretien : <i>ils pérennisent la pathologie par des modifications structurelles, fonctionnelles ou neuropsychiques secondaires :</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Anomalies des fonctions occlusales ; - Hyperlaxité ligamentaire ; - Parafonctions ; - Terrain psychologique (anxiété, dépression, stress) 	<ul style="list-style-type: none"> - Tension ou choc émotionnel majorant les parafonctions ; - Modification brutale de l'occlusion (orthodontie, prothèse iatrogène) ; - Modification comportementale (mastication de chewing-gum, parafonctions type serrement, bruxisme, onychophagie...) - Traumatisme : ouverture buccale forcée (soins dentaires ou chirurgie maxillofaciale sous anesthésie générale), trauma accidentel (« coup du lapin »...). 	<ul style="list-style-type: none"> - Migrations dentaires secondaires ; - Remodelages alvéolaires ; - Remodelage articulaire ; - Occlusoconscience ; - Propriodéficience acquise ; - Hyperalgésie primaire ou secondaire ; - Fragilité psychologique.

5- CONCLUSION

Le SADAM est une pathologie d'étiologies multiples et de diagnostic compliqué.

L'évaluation par d'autres études scientifiques de la part réelle du stress en milieu professionnel dans la genèse de ce syndrome serait intéressante. Des actions de prévention seraient recommandées afin de limiter les risques psychosociaux au niveau des centres d'appels téléphoniques.

La prise en charge thérapeutique précoce, conservatrice et globale incluant la dimension psychologique diminuerait le handicap quotidien dans la vie courante et le retentissement sur l'activité professionnelle ainsi que l'évolution vers les formes chroniques et invalidantes.

REFERENCES

- [1] Berthelot JM. Syndrome SADAM (syndrome algo dysfonctionnel de l'articulation temporo-mandibulaire). Rev du rhum monogr. 2013;80:2–6.
- [2] Yu Q, Liu Y, Chen X, Chen D, Xie L, Hong X, et al. Prevalence and associated factors for temporo-mandibular disorders in Chinese civilian pilots. Int Arch Occup Environ Health. 2015;88(7):905–911.
- [3] Oliveira LK, Almeida Gde A, Leles ÉR, Tavares M, Fernandes Neto AJ. Temporo-mandibular disorder and anxiety, quality of sleep, and quality of life in nursing professionals. Braz Oral Res. 2015;29(1):1-7.
- [4] Jang JY, Kwon JS, Lee DH, Bae JH, Kim ST. Clinical Signs and Subjective Symptoms of Temporomandibular Disorders in Instrumentalists. Yonsei Med J. 2016;57(6):1500-1507.
- [5] Mendo Eya'ane EM. Le Syndrome Algo dysfonctionnel de l'Appareil Manducateur au Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Yaoundé Cameroun. Odontostomatol Trop. 2001;94:5-10.
- [6] Haddad L, Mlaiki N, Ladhari N. Le syndrome algo dysfonctionnel de l'appareil manducateur : un motif inhabituel d'inaptitude au poste de téléconseiller. Arch Mal Prof Environ. 2012;73:587-588.
- [7] National Institute of Dental and Craniofacial Research. [7/28/2013] Facial Pain. Disponible à l'URL :<http://www.nidcr.nih.gov/DataStatistics/FindDataByTopic/FacialPain>
- [8] Orthlieb JD, Chossegros C, Cheynet F, Giraudeau A, Mantout B. Cadre diagnostique des dysfonctionnements de l'appareil manducateur(DAM). Inf Dent. 2004;86(19):1196–1203.
- [9] Laplanche O, Ehrmann E, Pedeutour, Duminiel G. Classification diagnostique clinique des DAM (Dysfonctionnements de l'Appareil Manducateur). Rev Orthop Dento Faciale. 2012;46:9–32.
- [10] Johansson A, Unell L, Carlsson GE, Söderfeldt B, Halling A. Gender difference in symptoms related to temporomandibular disorders in a population of 50-year-old subjects. J Orofac Pain. 2003;17(1):29-35.
- [11] Gillborg S, Åkerman S, Lundegren N, Ekberg EC. Temporomandibular Disorder Pain and Related Factors in an Adult Population: A Cross-Sectional Study in Southern Sweden. J Oral Facial Pain Headache. 2017;31(1):37-45.
- [12] Amorim MI, Jorge AI. Association between temporomandibular disorders and music performance anxiety in violinists. Occup Med. 2016;66(7):558-563.
- [13] Chouanière D, Boini S, Colin R. Conditions de travail et santé dans les centres d'appels téléphoniques. Documents pour le médecin du travail, N126,2011.
- [14] Kindler S1, Samietz S, Houshmand M, Grabe HJ, Bernhardt O, Biffar R, et al. Depressive and anxiety symptoms as risk factors for temporomandibular joint pain: a prospective cohort study in the general population. J Pain. 2012;13(12):1188-1197.
- [15] Lin SL, Wu SL, Ko SY, Lu CH, Wang DW, Ben RJ, et al. Dysthymia increases the risk of temporomandibular disorder A population-based cohort study (A STROBE-Compliant Article). Medicine. 2016;95(29):e4271.
- [16] Fillingim RB, Ohrbach R, Greenspan JD, Knott C, Diatchenko L, Dubner R, et al. Psychological Factors Associated With Development of TMD: The OPPERA Prospective Cohort Study. J Pain. 2013;14(12 Suppl):T75-90.
- [17] Giannakopoulos NN, Keller L, Rammelsberg P, Kronmüller KT, Schmitter M. Anxiety and depression in patients with chronic temporomandibular pain and in controls. J Dent. 2010;38(5):369-376.
- [18] Plesh O, Adams SH, Gansky SA. Temporomandibular joint and muscle disorder type pain and comorbid pains in a national US sample. J Orofac Pain. 2011;25:190–198.
- [19] Anderson GC, John MT, Ohrbach R, Nixdorf DR, Schiffman EL, Truelove ES, et al. Influence of headache frequency on clinical signs and symptoms of TMD in subjects with temple headache and TMD pain. Pain. 2011;152(4):756–771.
- [20] De Rossi SS, Greenberg MS, Liu F, Steinkeler A. Temporomandibular disorders :evaluation and Management. Med Clin North Am. 2014;98(6):1353-1384.
- [21] List T, Axelsson S. Management of TMD: evidence from systematic reviews and meta-analyses. J Oral Rehabil. 2010;37(6):430–451.
- [22] Naikmasur V, Bhargava P, Guttal K, Burde K. Soft occlusal splint therapy in the management of myofascial pain dysfunction syndrome: a follow-up study. Indian J Dent Res. 2008;19(3):196–203.
- [23] Al-Ani MZ, Davies SJ, Gray RJ, Sloan P, Glennly AM. Stabilisation splint therapy for temporomandibular pain dysfunction syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD002778.

ETUDE DU PROFIL BIOCHIMIQUE CHEZ DES RATS TRAITES AVEC DES DOSES CROISSANTES EN THIAMETHOXAME

STUDY OF THE BIOCHEMICAL PROFILE IN RATS TREATED WITH INCREASING DOSES OF THIAMETHOXAM

A. FEKI^{1,4,*}; I. KAMMOUN^{1,4}; M. NAIFAR^{2,4}; F. MAKNI AYADI^{2,4};
A. HAKIM^{3,4} ET I. BEN AMARA^{1,4}

1 : Laboratoire de Génie Enzymatique et de Microbiologie, Ecole Nationale des Ingénieurs de Sfax, Université de Sfax- Tunisie

2 : Laboratoire de Biochimie, Faculté de Médecine de Sfax, Université de Sfax, 3029 Sfax- Tunisie.

3 : Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Médecine de Sfax, Université de Sfax, 3029 Sfax- Tunisie.

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

*E-mail de l'auteur correspondant : amal.feki05@gmail.com

Résumé

Au cours des dernières décennies, l'utilisation irrationnelle des pesticides est devenue un problème de santé touchant tous les mammifères. Dans ce contexte, le présent travail vise à étudier l'effet d'un insecticide systémique, le thiaméthoxame (TMX), sur les paramètres biochimiques. De ce fait, des rats mâles de souche Wistaront été traités par voie intrapéritonéale pendant 30 jours avec trois doses croissantes de TMX (100, 150 et 300 mg/kg de poids corporel). Les résultats montrent que l'exposition des rats au TMX a provoqué une perturbation des profils biochimiques. Cette perturbation se traduit par l'installation d'une hépatotoxicité, d'une insuffisance rénale, d'une athérosclérose, d'un infarctus de myocarde avec une augmentation de la pression artérielle. Cette toxicité est proportionnelle à la dose du TMX ce qui confirme la gravité de l'utilisation excessive de ce produit chimique pour la santé.

Mot - clés: Thiaméthoxame ; Toxicité ; Paramètres biochimiques.

Abstract

In the last few decades, excessive use of pesticides has become a serious health problem affecting all mammalian systems. In this context, the present work aims to elucidate the effect of a systemic insecticide, the thiamethoxam (TMX), on biochemical parameters. For this purpose, male Wistar rats were treated intraperitoneally for 30 days with three increasing doses of TMX (100, 150 and 300 mg/kg body weight). Data revealed that TMX induced a significant perturbation in all biochemical profiles. This disturbance was associated with pronounced deleterious effects on the hepatic, renal and cardiac functions, as evidenced by the installation of hepatotoxicity, kidney failure, atherosclerosis, myocardial infarction with increased blood pressure. Remarkably, this toxicity is proportional to the dose of TMX, which confirms the severity of immoderate use of this chemical for health.

Key - words: Thiamethoxam; Toxicity; Biochemical parameters.

ملخص

في العقود الأخيرة ، أصبح الاستخدام غير الرشيد لمبيدات الآفات مشكلة صحية تؤثر على جميع الثدييات. في هذا السياق ، يهدف عملنا الحالي إلى دراسة تأثير مبيد حشري جهازية، ثياميثوكسام (TMX)، على المؤشرات البيوكيميائية. لذلك وقع علاج ذكور الجرذان من سلالة ويستار داخل الصفاق لمدة 30 يوم بثلاث جرعات متزايدة من 100 و 150 و 300 ملجم / كجم من وزن الجسم، وأظهرت النتائج أن تعرض الجرذان لـ TMX تسبب في اضطراب الملامح البيوكيميائية. ينتج عن هذا الاضطراب تركيب السمية الكبدية، والفشل الكلوي، وتصلب الشرايين، واحتقان عضلة القلب مع ارتفاع ضغط الدم. هذه السمية تتناسب مع جرعة TMX مما يؤكد خطورة الاستخدام المفرط لهذه المادة الكيميائية حتى على صحة الانسان.

الكلمات المفاتيح : ثياميثوكسام ; تسمم ; المعلمات البيوكيميائية.

1. INTRODUCTION

La pratique de l'agriculture intensive demande une utilisation importante de produits phytosanitaires appelés communément pesticides. Ces substances permettent de lutter principalement contre les organismes considérés comme nuisibles : les insectes (insecticides), les champignons, les moisissures (fongicides), les mauvaises herbes (herbicides), les rongeurs (rongicides), etc...[1]. Cependant, ces produits phytosanitaires peuvent entraîner des effets non intentionnels qui se manifestent, par une toxicité chez les organismes non cibles comme les insectes utiles, la contamination des masses d'eau [2], des effets toxiques avérés pour l'homme [3] et pour son environnement [4], ainsi que l'acquisition de résistance des ravageurs [5]. Dans ce contexte les industries chimiques ont développé diverses familles de pesticides dont les insecticides [3].

Le thiaméthoxame (TMX) est un insecticide organique synthétique appartenant à la famille chimique des néonicotinoïdes et à la classe des thianicotynils. Son nom systématique est 3-(2-chloro-thiazol-5-ylméthyl)-5-méthyl-[1,3,5]-oxadiazinan-4-ylidène-N-nitroamine [6]. Il s'agit d'une nouvelle molécule, développée au cours des trois dernières décennies, dont l'intérêt est dû d'une part, à sa lutte contre les insectes qui sont résistants aux autres classes d'insecticides et d'autre part, à sa toxicité modérée pour les mammifères, les oiseaux et les poissons [7]. Le TMX est légèrement toxique par voie orale et par inhalation et il possède une faible toxicité par la voie cutanée. Il est peu ou pas irritant pour la peau et les yeux et il ne cause pas de sensibilisation cutanée [4]. Cet insecticide est classé cancérigène probable chez l'humain en raison de la réponse tumorigène chez cette espèce [6].

Dans ce contexte, l'objectif du présent travail consiste à étudier l'impact du TMX sur les paramètres biochimiques au niveau du plasma des rats adultes traités par trois doses croissantes pendant un mois.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1. Traitement des rats

Les 32 rats ont été répartis sur 4 groupes de 8 rats chacun :

-Groupe 1: Des rats témoins injectés par voie intrapéritonéale par NaCl, comme véhicule;

-Groupe 2: Des rats traités par le TMX à une dose de 100 mg/kg de poids corporels par voie intrapéritonéale pendant 30 jours ;

-Groupe 3: Des rats traités par le TMX à une dose 150 mg/kg de poids corporels par voie intrapéritonéale pendant 30 jours.

-Groupe 4: Des rats traités au TMX à une dose 300 mg/kg de poids corporels par voie intrapéritonéale pendant 30 jours.

Après 30 jours de traitement, les animaux ont été sacrifiés par décapitation dans une salle annexée à l'animalerie.

2.2. Prélèvement de sang

Le sang est prélevé dans des tubes héparinés puis centrifugés pendant 15 minutes à 3500 rpm afin de séparer le plasma des éléments figurés. Les échantillons plasmatiques sont conservés à -20 °C pour la détermination ultérieure des taux plasmatiques de quelques paramètres biochimiques.

2.3. Détermination des paramètres biochimiques au niveau du plasma

La détermination des paramètres biochimiques au niveau du plasma est réalisée grâce à un automate (DXC) 600.

2.3.1. Dosage de l'activité alanine aminotransférase (ALAT)

La réaction est initiée par addition de l'échantillon plasmatique au réactif [8] (Kit Biomaghreb, Tunis, Réf 20046).

2.3.2. Dosage de l'activité aspartate aminotransférase (ASAT)

C'est un dosage quantitatif de l'activité aspartate aminotransférase développé par Karmen *et al.* (1955)[8](Kit Biomaghreb, Tunis, Réf 20042).

2.3.3. Dosage de la bilirubine totale et directe (BT et BD)

Il s'agit d'une réaction entre la bilirubine et l'acide sulfanique diazoté qui conduit à un composé, l'azobilirubine, coloré en milieu très acide ou basique. En solution aqueuse, seule la bilirubine directe (BD) réagit. Pour doser la bilirubine totale (BT), il est nécessaire de rompre la liaison entre la bilirubine indirecte et l'albumine [9] (Kit Biolabo, France, Réf 97443).

2.3.4. Dosage de phosphatase alcaline (PAL)

La PAL catalyse l'hydrolyse de p-nitrophenyl phosphate à pH 10,4, en libérant p-nitrophenol et le phosphate (Kit Biomaghreb, Tunis, Réf 20015)[10].

2.3.5. Dosage de gamma-glutamyl transférase (GGT)

L'activité GGT est décrite selon la méthode de Balistreriet *al.* (1994)[11]. (Kit Biolabo, France, Réf 80210). La vitesse de formation du p-nitroaniline, directement proportionnelle à l'activité GGT dans le plasma, est mesurée à 405 nm.

2.3.6. Dosage du cholestérol total (CT)

Le dosage du cholestérol est réalisé selon une méthode enzymatique décrite par Allain *et al.* (1974)[12] (Kit Biomaghreb, Tunis, Réf 20111). L'intensité de la coloration rose est proportionnelle à la concentration initiale en cholestérol.

2.3.7. Dosage des lipoprotéines plasmatique (HDL et LDL)

Les chylomicrons et les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et de faible densité (LDL) contenus dans l'échantillon sont précipités par addition d'acide phosphotungstique en présence d'ions magnésium. Le surnageant obtenu après centrifugation contient les lipoprotéines de haute densité (HDL) dont le cholestérol est dosé par le réactif cholestérol enzymatique (Kit Biomaghreb, Tunis, 20113).

Les concentrations en LDL-cholestérol sont calculées par la formule de Friedewald *et al.* (1972)[13].

$LDL\text{-cholestérol (g/l)} = \text{cholestérol total} - (\text{HDL-cholestérol} + \text{triglycérides}/5)$

2.3.8. Dosage des triglycérides (TG)

Le dosage des triglycérides est un dosage enzymatique et colorimétrique réalisé par la méthode de Fossati et Prencipe (1982)[14] (Kit Biomaghreb, Tunis, Réf 20131). L'intensité de la coloration rose est proportionnelle à la concentration en triglycérides. Cette coloration est évaluée au spectrophotomètre à la longueur d'onde de 505 nm.

2.3.9. Dosage de sodium

Il existe des méthodes colorimétriques et enzymatiques qui permettent de mesurer la concentration de sodium à l'aide d'instruments de chimie clinique standard[15]. Dans la réaction enzymatique, la β -galactosidase est activée par le sodium de l'échantillon. L'enzyme activée catalyse la réaction o-nitrophényl- β -D-galactopyranoside (NPG) en nitrophénol et galactose.

2.3.10. Dosage du potassium

Le dosage de la concentration du potassium dans le sang est assuré soit par des méthodes

spectrophotométrique sur les instruments d'étalonnage biologique, soit par une méthode enzymatique fondée sur l'activation du pyruvate kinase avec le potassium et donne une excellente linéarité ainsi qu'une sensibilité négligeable aux substances endogènes[16].

2.3.11. Dosages du chlore

La méthode est basée sur l'activation chloro-dépendante de l'activité de l'alpha -amylase. Une alpha-amylase désactivée est réactivée en ajoutant l'ion chlorure. La réaction est mesurée bi chromatiquement, et l'accroissement de l'absorbance est directement proportionnelle à l'activité de l'alpha amylase réactivée et à la concentration de chlore dans l'échantillon [17].

2.3.12. Dosage du calcium

Le calcium est dosé par une méthode colorimétrique (Kit Spinréact, Réf SP1001065). La mesure du calcium dans l'échantillon est basée sur la formation d'un complexe coloré entre le calcium et le o-Cresolphtaleine dans un milieu alcalin. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration du calcium dans l'échantillon.

2.3.13. Dosage du magnésium

Le magnésium présent dans l'échantillon réagit avec la calmagite en milieu alcalin intermédiaire formant un complexe coloré qui peut être mesuré par spectrophotométrie.

2.3.14. Dosage du phosphore

Le phosphore est dosé par une méthode colorimétrique (Kit QUIMICA CLINICA APLICADA S. A, Espagne, Réf 996925). L'ion phosphate réagit avec le molybdate pour produire du phosphore-molybdate qui est finalement réduit en bleu molybdenum mesuré par photométrie dans la gamme UV. La lecture se fait à 340 nm.

2.3.15. Dosage du fer sérique

Le fer sérique a été mesuré par colorimétrie à la FerroZine. A un pH acide (citrate pH < 2,0), le fer est détaché de la transferrine. Les échantillons lipémiques sont clarifiés par le détergent. L'ascorbate réduit les ions Fe^{3+} en ions Fe^{2+} qui forment ensuite un complexe coloré avec la FerroZine. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en fer et est mesurée par photométrie à 570 nm contre une courbe d'étalonnage saisie et mémorisée lors de la calibration de l'appareil.

2.3.16. Dosage de l'activité créatine phosphokinase (CPK)

La CPK est une enzyme dimérique composée de deux sous-unités. La sous unité M et la sous unité B. Ces sous-unités sont associées pour former 3 isoenzymes distinctes: CPK-BB, CPK-MB et CPK-MM. Le réactif CPK-NAC modifié contient un anticorps polyclonal (spécifique du monomère CPK-M) qui inhibe donc la totalité de l'activité CPK-MM et la moitié de l'activité CPK-MB. Seule l'activité de la sous-unité B non-inhibée, représentant la moitié de l'activité CPK-MB, est mesurée. Cette méthode prend en compte que l'activité CPK-BB dans le plasma est négligeable. (Kit Biolabo, France, Réf 97217).

2.3.17. Dosage du lactate déshydrogénase (LDH)

La LDH est une enzyme cytoplasmique présente dans tous les tissus et catalyse la réduction réversible du pyruvate en lactate selon la réaction de Henry (1979)[18] (Kit Biomaghreb, Tunis, Réf 20011). Le taux de la diminution de la concentration en NADH, directement proportionnel à l'activité de la LDH dans l'échantillon, est mesuré à 340 nm.

2.3.18. Dosage de la créatinine

La créatine kinase est une enzyme dimérique composée de deux sous-unités. La sous unité M et la sous unité B. Ces sous-unités sont associées pour former 3 isoenzymes distinctes: CPK-BB, CPK-MB et CPK-MM. Le réactif CPK-NAC modifié contient un anticorps polyclonal (spécifique du monomère CPK-M) qui inhibe donc la totalité de l'activité CPK-MM et la moitié de l'activité CPK-MB. Seule l'activité de la sous-unité B non-inhibée, représentant la moitié de l'activité CPK-MB, est mesurée. Cette méthode prend en compte que l'activité CPK-BB dans le sérum est négligeable. Le schéma réactionnel est le suivant (Kit Biolabo, France, Réf 97217). La formation de NADPH est mesurée en fonction de la différence en absorbance à 340 nm par rapport à 405nm. Cette différence d'absorbance est directement proportionnelle à l'activité de la créatine kinase dans l'échantillon.

2.3.19. Dosage de l'urée

L'urée est dosée par la méthode enzymatique décrite par Talke et Schubert (1970)[19](Kit Biomaghreb, Tunis, Réf 20141). Les ions ammonium, en présence de salicylate et d'hypochlorite de sodium réagissent en formant un composé de couleur verte (Dicarboxylindophenol)

dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en urée.

2.3.20. Dosage de l'acide urique

L'acide urique est dosé par la méthode enzymatique et colorimétrique décrite par Fossati et ses collaborateurs [20] (Kit Biomaghreb, Tunis, Réf 20091). La coloration rose est évaluée au spectrophotomètre à la longueur d'onde de 510 nm. L'absorbance mesurée est proportionnelle à la quantité d'acide urique dans l'échantillon sérique.

2.3.21. Dosage de l'albumine

Le taux en albumine plasmatique a été déterminé par un dosage colorimétrique avec le vert de bromo-crésol à l'aide d'un Kit provenant de Biomaghreb, Tunisie (réf. 20094).

2.3.22. Dosage de glucose

Le glucose a été dosé par la méthode enzymatique par le glucose oxydase (Kit Biomaghreb, Tunis, Réf 20121). En présence de la glucose-oxydase, le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de la peroxydase et du phénol, oxyde un chromogène (4-aminoantipyrine) incolore en un colorant rouge à structure quinoneimine. L'absorption est mesurée à 505 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en glucose.

2.4. Analyse statistique

Les valeurs moyennes sont exprimées avec leur écart type, représentées sur les figures par un trait vertical (barre d'erreur). La comparaison des moyennes est estimée en utilisant le Test de Student entre les groupes témoins et traités (Excel, 2010). La différence est considérée significative pour $p < 0,05$.

3. RÉSULTATS

3.1. Bilan hépatique

Les résultats du dosage des biomarqueurs hépatiques montrent une augmentation des taux de l'ALAT, l'ASAT, la PAL, de la GGT et du BD chez les rats traités par le TMX par rapport aux rats témoins suivie d'une diminution significative ($p < 0,05$) du taux de la BT, de l'albumine et du glucose notée pour les doses 150 mg/kg et 300 mg/kg de TMX en comparaison avec les rats témoins (**Tableau I**).

3.2. Bilan lipidique

Les résultats obtenus dans le tableau 2 montrent une perturbation du profil lipidique caractérisée par une augmentation significative des taux plasmatiques en cholestérol total (CT), en triglycérides (TG), et en LDL chez les groupes traités par différentes concentrations en TMX par rapport aux rats témoins. Cependant, le taux de HDL subit une diminution significative ($p < 0,05$) dose dépendante (**Tableau II**).

3.3. Bilan myocardique

Les résultats déterminés dans le tableau 3 ont révélé que le taux de la LDH, ainsi que de la CPK ont augmenté suite à l'exposition des rats au TMX à différentes doses en comparaison avec les rats témoins (**Tableau III**).

3.4. Bilan rénal

Selon les résultats décrits dans le tableau 4, on remarque une augmentation ($p < 0,05$) des taux plasmatiques en urée, en acide urique et en créatinine chez les rats exposés au TMX en comparaison avec les rats du groupe témoin (**Tableau IV**).

3.5. Ionogramme sanguin

L'analyse des anions sodium (Na^+), potassium (K^+), chlore (Cl^-) et calcium (Ca^{2+}) subissent une augmentation significative chez les rats traités par le TMX. De plus, une élévation du taux plasmatique en fer (Fe) suivie d'une diminution du taux du phosphore ont été notés (**Tableau V**).

Tableau I : Les biomarqueurs hépatiques des différents groupes de rats

	Groupes de rats			
	Témoins	TMX (100 mg/kg)	TMX (150 mg/kg)	TMX (300 mg/kg)
ASAT (UI/l)	95,5±3,54	114±1,82**	134,25±3,38***	163±1,41***
ALAT (UI/l)	46 ±1,41	51±2,16*	56±4,08*	60,5±0,70**
BT (µmol/l)	6,95±0,49	5,41±0,3*	5,16±0,73**	4,4±0,99***
BD (µmol/l)	4,05±0,21	4,32±0,32	4,43±0,13*	5,05±0,21**
PAL (UI/l)	215,5±2,12	233,25±10,47**	246,5±21,06***	262±1,41***
GGT (UI/l)	1±0,001	1,33±0,58	1,5±0,58	1,75±0,6
Albumine (g/dL)	15,5±0,71	14,95±0,72*	13,75±1,5*	12,63±0,53**
Glucose (mmol/l)	9,16±0,32	8,63±0,25	7,84±0,51*	6,67±0,39**

Traités vs témoins : * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$

ASAT : Aspartate aminotransférase ; **ALAT** : Alanine Aminotransférase ; **BT** : Bilirubine totale ; **BD** : Bilirubine directe ; **PAL** : Phosphatase alcaline ; **GGT** : Gamma -glutamyl transférase ; **UI** : Unité Internationale ; **TMX** : Thiaméthoxame.

Tableau II: Les biomarqueurs lipidiques des différents groupes de rats

	Groupes de rats			
	Témoins	TMX (100 mg/kg)	TMX (150 mg/kg)	TMX (300 mg/kg)
CT (mmol/l)	1,24±0,04	1,93±0,02*	1,99±0,08**	2±0,01***
TG (mmol/l)	1,11±0,16	1,6±0,016*	1,86±0,11*	1,9±0,042**
HDL (mmol/l)	0,41±0,017	0,38±0,039*	0,28±0,017**	0,2±0,042***
LDL (mmol/l)	0,33±0,042	0,82±0,026	0,87±0,063	0,92±0,069

Traités vs témoins : * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$

CT : Cholestérol total ; **TG** : Triglycérides ; **HDL** : Lipoprotéine à haute densité; **LDL** : Lipoprotéine à basse densité; **TMX** : Thiaméthoxame.

Tableau III : Les biomarqueurs myocardiques des différents groupes de rats

	Groupes de rats			
	Témoin	TMX (100 mg/kg)	TMX (150 mg/kg)	TMX (300 mg/kg)
LDH (UI/l)	617,5±7,78	724,5±44,40*	770,75±43,02**	853,5±60,10***
CPK (UI/l)	2056,5±36,06	2443,5±84,04**	2646,75±48,26**	2744±45,25***

Traités vs témoins : * : p<0,05; ** : p<0,01; ***: p<0,001

LDH : Lactate déshydrogénase ; CPK : Créatine phosphokinase ; TMX : Thiaméthoxame.

Tableau IV : Les biomarqueurs rénaux des différents groupes de rats

	Groupes de rats			
	Témoin	TMX (100 mg/kg)	TMX (150 mg/kg)	TMX (300 mg/kg)
Créatinine (mol/l)	28,5±0,71	29,5±1,29	30,75±1,71**	33,5±0,71***
Urée (mmol/l)	5,8±0,14	6,075±0,26*	6,21±0,39**	6,74±0,33***
Acide urique (mol/l)	80,5±2,12	84,88±1,18*	86,75±1,71**	87,5±2,12**

Traités vs témoins : * : p<0,05; ** : p<0,01; ***: p<0,001

TMX : Thiaméthoxame.

Tableau V : Ionogramme sanguin des différents groupes de rats

	Groupes de rats			
	Témoin	TMX (100 mg/kg)	TMX (150 mg/kg)	TMX (300 mg/kg)
Sodium (mmol/l)	143±1,41	144,25±2,06	150±2,16*	172,5±2,12**
Potassium (mmol/l)	5,45±0,07	6,025±0,25*	6,43±0,22*	7,4±0,14**
Chlore (mmol/l)	93±1,41	94,5±2,08	95,5±1*	98±1,41**
Calcium (mmol/l)	2,02±0,16	2,13±0,08	2,26±0,02*	2,31±0,01*
Phosphore (mmol/l)	2,28±0,07	2,14±0,03	1,44±0,24	1,1±0,01**
Fer sérique (mmol/l)	5,3±1,56	19,6±1,57**	25,8±1,96***	26,7±0,28***

Traités vs témoins : * : p<0,05; ** : p<0,01; ***: p<0,001

4. DISCUSSION

L'utilisation des produits chimiques dans la lutte contre les ravageurs des cultures est une nécessité. Cependant, leur utilisation a été sujette à polémique suite aux effets néfastes qu'ils engendrent au niveau des organismes non-cibles [21]. Les pesticides ont des effets nocifs sur l'homme mais aussi sur les animaux et les plantes. Ainsi, 15 à 20% de ces produits sont cancérigènes et la plupart d'entre eux sont des perturbateurs endocriniens [22]. Parmi ces pesticides, nous pouvons citer le thiaméthoxame (TMX), insecticide de la famille des néonicotinoïdes, utilisé dans notre étude. Cet insecticide présente une toxicité potentielle pour les mammifères [7].

La présente étude a été conçue pour évaluer, chez des rats de souche Wistar, l'effet du TMX injecté à des doses croissantes pendant 30 jours sur quelques paramètres biochimiques.

Il est bien établi que le foie est un organe cible des xénobiotiques et qui joue un rôle dans le processus de détoxification. Son endommagement et son dysfonctionnement induisent une hépatotoxicité et causent des complications qui peuvent affecter la santé. La modification des paramètres biochimiques due aux xénobiotiques représente un important indice et peut constituer un outil de diagnostic dans les études toxicologiques. Dans notre étude, les activités de l'ASAT et de la PAL sont utilisées dans l'évaluation de troubles hépatiques[23].

Ces enzymes sont présentes essentiellement dans les cellules du foie, mais aussi en proportion plus faible dans celles des reins, du cœur et des muscles. Physiologiquement, les activités de ces enzymes dans le sang sont faibles. Lorsque le foie est endommagé pour diverses raisons incluant les nécroses cellulaires hépatiques, l'hépatite, les cirrhoses et l'hépatotoxicité [24], ces enzymes sont libérées dans le sang circulant le plus souvent avant l'apparition de signes cliniques comme l'ictère qui se traduit par une coloration jaune des yeux et de la peau [5]. Ainsi, une augmentation significative des activités plasmatiques en ALAT, en PAL et en GGT a été observée chez les rats traités par le TMX. De plus, la bilirubine, un pigment biliaire jaune rougeâtre issu de la dégradation de l'hémoglobine, captée au niveau du foie et excrétée dans la bile, a été dosée [25]. L'accumulation de la bilirubine dans le sang favorise l'installation de l'ictère. Lors de la lésion hépatique, des quantités anormalement élevées de la bilirubine passent dans le sang et teintent les urines [26]. Elle existe sous 2 formes principales : la bilirubine libre, et après transformation par le foie, la bilirubine conjuguée ou directe. La bilirubine directe est excrétée dans la bile et dégradée dans l'intestin grêle et le colon puis évacuée dans les selles. Ce sont ces produits de la dégradation qui leur donnent leur couleur marron. L'ensemble : bilirubine libre + bilirubine directe (D-Bili) constitue la bilirubine totale (T-Bili). Ainsi, le dosage de la bilirubine totale et directe des rats expérimentaux a été réalisé. Les résultats montrent une augmentation du taux de la BD suivie d'une diminution significative du taux de la BT suggérant l'établissement d'une hépatotoxicité importante [6]. De même, le traitement des rats par le TMX a induit une diminution significative des taux de l'albumine et du glucose. Cette hypoalbuminémie ou/et cette hypoglycémie peuvent être survenues suite à une défaillance hépatique [27].

Il est bien connu que le foie est l'organe clé dans la synthèse et l'excrétion du cholestérol. A cet effet tout type d'obstruction dans le foie, soit intra ou extra-hépatique, va provoquer une augmentation du taux du cholestérol total dans le plasma. L'analyse des résultats met en évidence une augmentation significative des biomarqueurs lipidiques avec une diminution du taux de HDL- cholestérol. D'après ces résultats, on peut conclure que le traitement par le TMX provoque des perturbations des paramètres lipidiques au niveau du plasma objectivées par une hypercholestérolémie. Ces modifications lipidiques sont dues à l'installation d'une athérosclérose

caractérisée par l'accumulation anormale des lipides et de cholestérol LDL sur la paroi des artères, ce qui entraîne par conséquent l'obstruction des vaisseaux et donc l'augmentation du risque cardiovasculaire [28].

L'infarctus du myocarde est une maladie multifactorielle causée par de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires, y compris l'exposition aux xénobiotiques [1]. La LDH et la CPK sont des enzymes utilisées comme marqueurs sensibles pour évaluer le degré de nécrose myocardique. En effet, la CPK est une enzyme que l'on trouve essentiellement dans les muscles, et qui intervient dans la mise en réserve de l'énergie par un mécanisme appelé phosphorylation de la créatine. Par contre, la LDH se trouve essentiellement dans le plasma. Elle constitue un indicateur d'une perturbation du bilan énergétique de la cellule conduisant à l'accumulation de la LDH suivie de la mort cellulaire [29]. L'augmentation du taux des activités enzymatiques de la LDH, de la CPK ainsi que de l'ASAT suite à l'exposition au TMX à différentes doses se traduit par une cytotoxicité ou encore par une cardiomyopathie [30].

Outre, le rein joue un rôle important dans l'homéostasie de l'organisme assurant la filtration des déchets toxiques issus de la circulation sanguine et leur excrétion dans l'urine [31]. Les constituants azotés rénaux y compris l'urée, l'acide urique et la créatinine ont été également évalués [32]. Habituellement, ces composés sont filtrés par les reins avec peu ou pas de réabsorption tubulaire [32]. Leur taux élevé dans le sang indique généralement une insuffisance rénale [33]. La créatinine est formée dans l'organisme par déshydratation non enzymatique de la créatine synthétisée par le foie et stockée dans le muscle [33]. Un taux plasmatique élevé en créatinine (associé à un taux élevé en urée) traduit une diminution de la filtration glomérulaire. L'urée provient de la destruction des protéines [34]. Il est entièrement filtré par les glomérules. Son taux sanguin reflète le fonctionnement global des reins. L'acide urique est le produit final du catabolisme des purines (adénosine et guanidine) endogènes et exogènes. Le taux d'acide urique dans le plasma peut augmenter lors de désordres métaboliques, de troubles nutritionnels, ou d'atteintes rénales. Dans notre étude expérimentale, une augmentation des concentrations plasmatiques en urée, en créatinine et en acide urique a été notée chez les rats traités au TMX. Cette augmentation est généralement liée à une altération ou dysfonctionnement des reins, à une insuffisance rénale ou même à une

néphrotoxicité liée à un excès d'acide urique dans le sang [35].

En plus des biomarqueurs rénaux, les éléments minéraux jouent un rôle important dans la construction des tissus humains et dans le règlement des réactions vitales en tant que cofacteurs de nombreux métalloenzymes [36]. Dans la présente étude, un dosage quantitatif de la composition ionique du sang tel que le sodium (Na^+), le potassium (K^+), le chlore (Cl^-), le calcium (Ca^{2+}), le fer (Fe) et le phosphore, a été réalisé. Toutefois, l'augmentation des taux du Na^+ , du K^+ et du Cl^- est généralement liée à une insuffisance rénale ou à une diminution de la filtration glomérulaire. De ce fait, le sodium retenu dans le sang va provoquer une surcharge de Na^+ ce qui va entraîner une rétention d'eau, qui a pour conséquence l'augmentation du volume sanguin, donc l'augmentation de la pression artérielle [37]. De plus, un excès de chlore dans le sang du à l'exposition des rats au TMX peut entraîner des troubles digestifs et respiratoires avec même des atteintes des muqueuses ce qui conduit par conséquent à des sécrétions épaisses, des exsudats fibrineux et même à une déshydratation [37].

De plus, l'ionogramme sanguin montre une augmentation des taux du Ca^{2+} , du Fe et du phosphore. Généralement, une augmentation du taux de calcium est liée à un problème parathyroïdien et/ou osseux. En effet, lorsque l'os est résorbé ou détruit, le calcium sera libéré dans le sang, ce qui peut produire une hypercalcémie [38]. D'autre part, l'exposition des rats à des doses croissantes en TMX entraîne une augmentation remarquable du fer sérique, ce qui peut être expliquée soit par une hémolyse des globules rouges ou par une cirrhose hépatique [38].

5. CONCLUSION

A la lumière des résultats obtenus on peut conclure que le TMX injecté à des rats adultes de souche Wistar à des doses croissantes peut entraîner une perturbation des différents profils biochimiques. L'effet néfaste de cet insecticide peut se traduire par l'installation d'une hépatotoxicité, d'une insuffisance rénale, d'une athérosclérose, d'un infarctus de myocarde avec une augmentation de la pression artérielle. Cette toxicité est proportionnelle à la dose du TMX ce qui confirme la gravité de l'utilisation excessive des produits chimiques pour les mammifères et pour la santé.

RÉFÉRENCES

- [1] Feki A, Ben Saad H, Bkhairia I, Ktari N, Naifar M, Boudawara O, et al. Cardiotoxicity and myocardial infarction-associated DNA damage induced by thiamethoxam in vitro and in vivo: Protective role of *Trigonella foenum-graecum* seed-derived polysaccharide. *Environmental Toxicology*. mars 2019;34(3):271-282.
- [2] Kennedy K, Devlin M, Bentley C, Lee-Chue K, Paxman C, Carter S, et al. The influence of a season of extreme wet weather events on exposure of the World Heritage Area Great Barrier Reef to pesticides. *Marine Pollution Bulletin*. juill 2012;64(7):1495-1507.
- [3] Meeker JD, Barr DB, Hauser R. Thyroid hormones in relation to urinary metabolites of non-persistent insecticides in men of reproductive age. *Reproductive Toxicology*. oct 2006;22(3):437-442.
- [4] Henry M, Beguin M, Requier F, Rollin O, Odoux J-F, Aupinel P, et al. A Common Pesticide Decreases Foraging Success and Survival in Honey Bees. *Science*. 20 avr 2012;336(6079):348-350.
- [5] Al-Habori M, Al-Aghbari A, Al-Mamary M, Baker M. Toxicological evaluation of *Catha edulis* leaves: a long term feeding experiment in animals. *Journal of Ethnopharmacology*. déc 2002;83(3):209-217.
- [6] Green T, Toghiani A, Lee R, Waechter F, Weber E, Peffer R, et al. Thiamethoxam Induced Mouse Liver Tumors and Their Relevance to Humans. *Toxicological Sciences*. 1 juill 2005;86(1):48-55.
- [7] Bingham G, Gunning RV, Delogu G, Borzatta V, Field LM, Moores GD. Temporal synergism can enhance carbamate and neonicotinoid insecticidal activity against resistant crop pests. *Pest Manag Sci*. janv 2008;64(1):81-85.
- [8] Karmen A, Wróblewski F, LaDue JS. TRANSAMINASE ACTIVITY IN HUMAN BLOOD. *J Clin Invest*. 1 janv 1955;34(1):126-133.
- [9] Walters MI, Gerarde HW. An ultramicromethod for the determination of conjugated and total bilirubin in serum or plasma. *Microchemical Journal*. juin 1970;15(2):231-243.
- [10] Wenger GC. Elderly Carers: the Need for Appropriate Intervention. *Ageing and Society*. juin 1990;10(2):197-219.
- [11] Balistreri WF. Nontransplant options for the treatment of metabolic liver disease: Saving livers while saving lives. *Hepatology*. mars 1994;19(3):782-787.
- [12] Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, Fu PC. Enzymatic Determination of Total Serum Cholesterol. *Clinical Chemistry*. 1 avr 1974;20(4):470-475.
- [13] Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*. 1 juin 1972;18(6):499-502.
- [14] Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clinical Chemistry*. 1 oct 1982;28(10):2077-2080.
- [15] Helgeson RC, Czech BP, Chapoteau E, Gebauer CR, Kumar A, Cram DJ. Host-guest complexation. 50. Potassium and sodium ion-selective chromogenic ionophores. *J Am Chem Soc*. août 1989;111(16):6339-6350.
- [16] Berry MN, Mazzachi RD, Pejakovic M, Peake MJ. Enzymatic determination of potassium in serum. *Clinical Chemistry*. 1 mai 1989;35(5):817-820.

- [17] Ono T, Inoue Y. Discrete extraction of the Ca atom functional for O₂ evolution in higher plant photosystem II by a simple low pH treatment. *FEBS Letters*. 25 janv 1988;227(2):147-152.
- [18] Dick HJB, Sinton JM. Compositional Layering in Alpine Peridotites: Evidence for Pressure Solution Creep in the Mantle. *The Journal of Geology*. juill 1979;87(4):403-416.
- [19] Talke H, Keller J, Schmahl F. Effect of Nicotinamide on the Regulation of Carbohydrate Metabolism in Rat Liver. *Horm Metab Res*. 1970;2(03):147-152.
- [20] Fossati P, Prencipe L, Berti G. Use of 3,5-dichloro-2-hydroxybenzenesulfonic acid/4-aminophenazone chromogenic system in direct enzymic assay of uric acid in serum and urine. *Clinical Chemistry*. 1 févr 1980;26(2):227-231.
- [21] Maxim L, van der Sluijs JP. Uncertainty: Cause or effect of stakeholders' debates? *Science of The Total Environment*. avr 2007;376(1-3):1-17.
- [22] Meyer A, Chrisman J, Moreira JC, Koifman S. Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental Research*. nov 2003;93(3):264-271.
- [23] Achliya GS, Wadodkar SG, Dorle AK. Evaluation of hepatoprotective effect of Amalkadi Ghrita against carbon tetrachloride-induced hepatic damage in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. févr 2004;90(2-3):229-232.
- [24] Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients. *N Engl J Med*. 27 avr 2000;342(17):1266-1271.
- [25] Hunter A, Uilenberg G, Meyer C. La santé animale 2 [Internet]. éditions Quae; 2006 [cité 11 avr 2020]. Disponible sur:<https://www.quaeopen.com/produit/61/9782759151196/la-sante-animale-2>
- [26] Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology*. oct 2002;123(4):1367-1384.
- [27] Eissa F, Zidan N. Haematological, biochemical and histopathological alterations induced by abamectin and *Bacillus thuringiensis* in male albino rats. *Acta Biologica Hungarica*. mars 2010;61(1):33-44.
- [28] Bobryshev YV. Monocyte recruitment and foam cell formation in atherosclerosis. *Micron*. avr 2006;37(3):208-222.
- [29] Grub S, Persohn E, Trommer WE, Wolf A. Mechanisms of Cyclosporine A-Induced Apoptosis in Rat Hepatocyte Primary Cultures. *Toxicology and Applied Pharmacology*. mars 2000;163(3):209-220.
- [30] Christopher CL, Mathuram LN, Genitta G, Cyrus I, Jaya Sundar S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit the accumulation of PAS-positive material in the myocardium of STZ-diabetic wistar rats. *International Journal of Cardiology*. avr 2003;88(2-3):183-190.
- [31] Alvarez-Llamas G, Zubiri I, Maroto AS, de la Cuesta F, Posada-Ayala M, Martin-Lorenzo M, et al. A role for the membrane proteome in human chronic kidney disease erythrocytes. *Translational Research*. nov 2012;160(5):374-383.
- [32] Jaballi I, Ben Saad H, Bkhairia I, Kammoun I, Droguet M, Magné C, et al. Increasing maneb doses induces reactive oxygen species overproduction and nephrotoxicity in adult mice. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 13 juin 2017;27(5):382-393.
- [33] Pritchard JC, Burn CC, Barr ARS, Whay HR. Haematological and serum biochemical reference values for apparently healthy working horses in Pakistan. *Research in Veterinary Science*. déc 2009;87(3):389-395.
- [34] Ben Saad H, Gargouri M, Kallel F, Chaabene R, Boudawara T, Jamoussi K, et al. Flavonoid compounds from the red marine alga *Alsidium corallinum* protect against potassium bromate-induced nephrotoxicity in adult mice: *Alsidium corallinum* PROTECT AGAINST KBrO₃-INDUCED NEPHROTOXICITY. *Environmental Toxicology*. mai 2017;32(5):1475-1486.
- [35] Weber M, Dindo D, Demartines N, Ambühl PM, Clavien P-A. Kidney Transplantation from Donors without a Heartbeat. *N Engl J Med*. 25 juill 2002;347(4):248-255.
- [36] Yengkhom R, Singh P, Muwel N, Raje K, Handique B, Venkateswaran K. Supplementation of Brown Seaweed (*Turbinaria conoids*) Powder and its Effect on Blood Metabolites and Mineral Profile in Adult Goats. *Ind Jour of Anim Nutr*. 2019;36(1):103.
- [37] Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss M. Clinical biochemistry of domestic animals [Internet]. Amsterdam; London: Academic; 2008 [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.dawsonera.com/depp/reader/protected/external/AbstractView/S9780080568829>
- [38] Schropp DM, Kovacic J. Phosphorus and phosphate metabolism in veterinary patients. *J Veter Emer Crit*. juin 2007;17(2):127-134.

PSEUDO OBSTRUCTION INTESTINALE : MANIFESTATION LUPIQUE INHABITUELLE CHEZ UNE FILLE DE 14 ANS

PSEUDO-INTESTINAL OBSTRUCTION : UNHABITUAL MANIFESTATION OF LUPUS DISEASE IN A 14-YEAR-OLD GIRL

M. HSAIRI ^{1,4,*} ; R. KOLSI BEN ABDALLAH ² ; L. CHTOUROU ^{3,4} ;
A. ELLEUCH ^{1,4} ; N. TAHRI ^{3,4} ; L. GARGOURI ^{1,4} ET A. MAHFOUDH ^{1,4}

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

2 : Faculté des Sciences de Sfax, Tunisie.

3 : Service de gastroentérologie. CHU Hédi Chaker. Sfax

4 : Faculté de Médecine, Université de Sfax

*E-mail de l'auteur correspondant : manelhsairi6@gmail.com

Résumé

La pseudo obstruction intestinale (POI) est définie comme une occlusion de l'intestin grêle qui survient en l'absence de facteurs mécaniques ou obstructifs. Il s'agit d'une manifestation rare mais probablement sous-diagnostiquée de la maladie lupique. Faire le diagnostic positif à temps et écarter toutes les autres causes possibles de la symptomatologie qui reste non spécifique est un véritable défi. Nous rapportons une observation d'une fille âgée de 14 ans, suivie pour lupus érythémateux systémique depuis l'âge de 11 ans, hospitalisée pour une symptomatologie digestive évoquant une urgence chirurgicale. Le scanner abdominale fait en urgence a montré des signes en faveur de la POI. La corticothérapie par voie générale a permis une amélioration clinique et radiologique sans récurrence.

Mots clés : Pseudo obstruction intestinale ; Lupus érythémateux systémique ; Corticothérapie ; Enfant.

Abstract

Pseudo-intestinal obstruction (POI) is defined as an obstruction of the small intestine that occurs in the absence of mechanical obstructive factors. This is a rare but possibly underdiagnosed manifestation of lupus disease. Making the positive diagnosis is a real challenge. We report a case of a 14-year-old girl followed for systemic lupus erythematosus since the age of 11. She was hospitalized for digestive symptoms suggesting a surgical emergency. The abdominal scan demonstrated POI. Systemic corticosteroid therapy resulted in clinical and radiological improvement without recurrence.

Key words : Pseudo-intestinal obstruction ; Systemic lupus erythematosus ; Corticosteroid therapy ; Infant.

ملخص

يُعرّف الانسداد المعوي الزائف بأنه انسداد في الأمعاء الدقيقة و يحدث في غياب عوامل ميكانيكية أو انسداد. هذا هو مظهر نادر من مرض الذئبة، ولكن ربما لم يتم تشخيصه بشكل كافٍ. يعد إجراء التشخيص الإيجابي في الوقت المناسب واستبعاد جميع الأسباب المحتملة الأخرى للأعراض التي تظل غير محددة حقيقياً. قمن بالتبليغ عن حالة فتاة تبلغ من العمر 14 عاماً، تحمل أعراض الذئبة الحمامية الجهازية منذ سن 11 عاماً، تم إيوائها بالمستشفى بسبب أعراض الجهاز الهضمي التي تشير إلى حالة طوارئ جراحية. أظهر فحص البطن في حالات الطوارئ علامات لصالح هذا الانسداد المعوي الزائف. أدى العلاج بالكورتيكوستيرويد الجهازية إلى تحسن سريري وإشعاعي دون تكرار.

الكلمات المفتاحية: انسداد معوي زائف ; الذئبة الحمامية الجهازية ; العلاج بالكورتيكوستيرويد ; طفل.

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une affection auto-immune complexe dont les manifestations cliniques sont nombreuses. L'atteinte digestive n'est pas rare. Elle représente 25 à 40 % des complications de la maladie [1]. La pseudo obstruction intestinale (POI) est définie comme une occlusion de l'intestin grêle qui survient en l'absence de facteurs mécaniques ou obstructifs.

La POI peut être primaire liée à une myopathie viscérale, familiale ou sporadique, ou secondaire comme dans le LES, la dermatopolymyosite la dystrophie musculaire progressive, l'amylose, l'infiltration lymphoïde diffuse, la maladie de Parkinson, le myxoédème, le phéochromocytome et les opiacés. Il s'agit d'une manifestation rare mais probablement sous-diagnostiquée de la maladie lupique avec une prévalence d'environ 2% [2]. Sa physiopathologie incertaine fait appel à un dysfonctionnement des muscles lisses secondaire à une vascularite à complexes immuns ou à la présence d'anticorps spécifiques dirigés contre les muscles lisses [3].

Faire le diagnostic positif à temps et écarter toutes les autres causes possibles de la symptomatologie qui reste non spécifique est un véritable défi [4].

Nous rapportons l'observation d'une fille atteinte de la POI compliquant la maladie lupique

OBSERVATION

Il s'agit d'une fille suivie dès l'âge de 11 ans pour lupus érythémateux disséminé retenu devant une photosensibilité, une anémie hémolytique auto-immune, des anticorps anti nucléaires positifs avec présence d'anticorps anti DNA, anticorps anti phospholipide, anticorps anti cardiolipine et anticorps anti ribosome. La maladie a été stabilisée sous 5mg/jour de prednisone.

Elle a été admise à l'âge de 14 ans dans un tableau de vomissements avec des douleurs abdominales aiguës sans trouble du transit. L'examen a montré une distension abdominale associée à une sensibilité diffuse. Le bilan biologique était sans particularités à part un chiffre d'urée élevé à 10 mmol/l.

La radiographie de l'abdomen sans préparation a été correcte. Le scanner abdominal (figure 1 et 2) a objectivé la présence d'un épaissement pariétal en cible avec œdème sous muqueux étendu, continu et circonférentiel intéressant l'estomac, les anses iléales et jéjunales avec un aspect normal de

la paroi colique et absence de thrombose vasculaire.

L'endoscopie digestive a montré une muqueuse gastrique et duodénale congestive et œdématisée sans perte de substance et l'examen anatomopathologique des biopsies gastriques et duodénales était en faveur de la présence d'un infiltrat inflammatoire non spécifique. Le diagnostic de pseudo-obstruction intestinale lupique a été retenu.

La patiente a reçu des bolus de méthylprednisolone à la dose de 1g/1.73m² pendant 3 jours puis le prednisone par voie orale à la dose de 1.5 mg/kg/jour pendant 1 mois suivi d'une dégression progressive. L'évolution clinique était favorable avec amélioration de l'état général, disparition des douleurs abdominales et des vomissements et régression de la distension abdominale au bout de 24 heures. La TDM abdominale de contrôle était normale.

Au cours du suivi ultérieur la patiente n'a pas refait d'épisodes similaires. Cependant, elle a été hospitalisée à l'âge de 16 ans pour une poussée faite de fièvre, myalgie avec un mauvais état général. Une polymyosite a été confirmée par l'électromyogramme et l'IRM musculaire. L'évolution a été favorable sous bolus de corticothérapie avec relais par voie orale.



Figure 1 : TDM abdominale coupe axiale montrant un œdème sous muqueux circonférentiel intéressant l'estomac

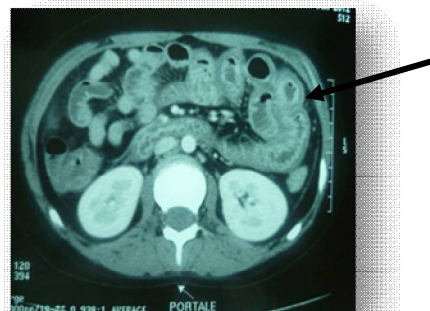


Figure 2 : TDM abdominale coupe axiale montrant un œdème sous muqueux circonférentiel intéressant les anses iléales et jéjunales

DISCUSSION

A travers cette observation, nous présentons une poussée de la maladie lupique chez une fille de 11 ans faite uniquement de manifestations digestives en rapport avec une POI. Ce cas met en évidence des particularités importantes concernant le diagnostic et la gestion de ce syndrome.

La POI est une manifestation digestive du lupus pouvant être la seule manifestation d'une poussée comme dans le cas présenté. Elle peut même inaugurer la symptomatologie et évoluer de façon aigue ou chronique [5, 6].

La symptomatologie peut mimer une urgence chirurgicale d'où la nécessité d'y penser particulièrement chez le malade lupique afin d'éviter un geste chirurgical inutile.

En effet, elle peut se manifester par des douleurs abdominales, des vomissements, une diarrhée et/ou une constipation, une distension abdominale et une perte de poids. Le tableau peut être plus grave et associer une déshydratation, une altération de l'état général et une distension abdominale sévères [6].

Le diagnostic de lupus-POI repose généralement sur la présentation clinique et l'imagerie. La tomographie réalisée en urgence visualise des épaissements pariétaux segmentaires, une distension, une augmentation de la prise de contraste des parois intestinales et plus rarement une ascite [7].

Dans le cas présenté, il n'existe pas d'atteinte urogénitale associée malgré que l'atteinte concomitante des voies gastro-intestinales et génito-urinaires soit décrite dans 60 % des cas et soit fortement évocatrice du diagnostic [8]. L'épaississement de la paroi de la vésicule biliaire, la dilatation des canaux biliaires et pancréatiques et la dysmotilité œsophagienne peuvent être également associés [9]. Une étude récemment publiée a proposé un score d'évaluation scannographique des anomalies digestives secondaires au LES afin de faciliter l'évaluation et de mieux préciser les lésions aboutissant ainsi à une prise en charge individualisée des patients [10]. La patiente a été traitée par corticothérapie à forte dose avec une bonne évolution. En effet, le pronostic de la pseudo obstruction lupique est habituellement favorable sous corticothérapie à forte dose par voie systémique, le jeûne, une alimentation parentérale exclusive, les prokinétiques et une antibiothérapie active sur les germes digestifs [11].

Quelques cas sévères ont bénéficié avec succès d'un traitement par immunosuppresseurs ou

plasmaphères [12]. Par ailleurs, plusieurs études suggèrent que l'utilisation combinée de stéroïdes intraveineux avec une cure d'azathioprine, de méthotrexate, de cyclophosphamide ou même de veinoglobulines pendant 5 jours peut entraîner une rémission clinique et une résolution de la POI réduisant ainsi le besoin d'une intervention chirurgicale [12,13,14].

La chirurgie n'est envisagée que s'il existe des complications à type d'ischémie étendue ou de perforation.

La mortalité est évaluée à 18%, principalement liée au retard de la prise en charge. Des récurrences fréquentes sont décrites rendant parfois nécessaire la poursuite d'un traitement au long cours [15].

CONCLUSION

La POI est une forme méconnue d'expression digestive du lupus. Elle est rare, mais potentiellement grave. Un diagnostic précis et une stratégie de traitement correspondante pourraient éviter des procédures invasives répétées souvent décevantes et inutiles.

REFERENCES

- [1] H. Harouna, F. Aboudib, W. Bouissar, K. Echchilali, M. Moudatir, F.-Z. Alaoui et al; Lupus érythémateux systémique : profil digestif ; La Revue de médecine interne 37 ; 2016 A141–A267
- [2] F. Zhang, J. Zhang, L. Zhou, A. Wang, X. Li. Intestinal pseudo-obstruction as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus ; American Journal of Emergency Medicine 37 ; 2019 ; 176.e1–176.e2
- [3] J.L. Wang, G. Liu, T. Liu, J. Wei . Intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2014;93:e248.
- [4] C. Yang, S. Chen, J.P. Gaut, L.P. Dehner. Smooth-muscle myopathy in systemic lupus erythematosus presenting with intestinal pseudo-obstruction. Am J Gastroenterol 2016;111:1501–1502.
- [5] A. Antonucci, L. Fronzoni, L. Cogliandro, R. F. Cogliandro, C. Caputo, R. De Giorgio et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction. World J Gastroenterol 2008;14:2953–2961.
- [6] D.J. Oh, J.N. Yang, Y.J. Lim, J.H. Kang, J.H. Park, M.Y. Kim. Intestinal pseudo-obstruction as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus. IntestRes 2015;13:282–286
- [7] A. Alexopoulou, A. Andrianakos, S.P. Dourakis. Intestinal pseudo-obstruction and ureterohydronephrosis as the presenting manifestations of relapse in a lupus patient. Lupus 2004;13:954–956.
- [8] N. Xu, J. Zhao, J. Liu, D. Wu, L. Zhao, Q. Wang et al. Clinical analysis of 61 systemic lupus erythematosus patients with intestinal pseudo-obstruction and/or ureterohydronephrosis. Medicine 2015;94:e419.
- [9] D. Xu, J. Lin. Urinary tract involvement in systemic lupus erythematosus: coexistence

with lupus mesenteric vasculitis or intestinal pseudo-obstruction? *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:e9.

[10] Z Chen, J Zhou, J Li, Y Zhou, X Wang, T Li ; Systemic lupus erythematosus gastrointestinal involvement: a computed tomography-based assessment ; *Scientific Reports* 2020 ; 10:6400

[11] J Pardos-Gea , J Ordi-Ros, A Selva, J Perez-Lopez, E Balada, M Vilardell. Chronic intestinal pseudo-obstruction associated with biliary tract dilatation in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005;14:328–330.

[12] P Jin , X Ji , H Zhi , X Song , H Du , K Zhang et al . A review of 42 cases of intestinal pseudo-obstruction in patients with systemic lupus erythematosus based on case reports. *Hum Immunol* 2015;76:695–700

[13] P Janssens , L Arnaud, L Galicier, A Mathian, M Hie, D Sene et al. Lupus enteritis: from clinical findings to therapeutic management. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:67.

[14] L C Álvarez-Perdomo, P A Pedraza-Atahualpa, Á E Mondragón-Cardona, F Escobar-Montealegre, C E Jiménez-Canizales ; An unusual case of intestinal pseudo-obstruction presenting in an adolescent with juvenile-onset systemic lupus erythematosus: A diagnostic challenge ; *The Egyptian Rheumatologist* article in press.

[15] S Yuan, Y Ye, D Chen, Q Qiu, Z Zhan, F Lian, et al. Lupus mesenteric vasculitis: clinical features and associated factors for the recurrence and prognosis of disease. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43:759–766.

SURDOSAGE AU VACCIN BCG

BCG VACCIN SURDOSAGE

A. CHAKROUN^{1,2,*}; M. KOUBAA^{1,2}; F. HAMMAMI^{1,2}; K. REKIK^{1,2}; C. MARRAKCHI^{1,2};
F. SMAOUI^{1,2} ET M. BEN JEMAA^{1,2}

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

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

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

Résumé

Introduction: Le bacille de Calmette et Guérin (BCG) est une souche vivante et atténuée utilisée dans la vaccination antituberculeuse. Des effets secondaires locaux ou systémiques, bien que rares, sont attribués au vaccin BCG en cas de surdosage. Le but de notre travail est de déterminer les caractéristiques du surdosage en BCG et de préciser ses modalités thérapeutiques et évolutives.

Observation: Un nourrisson de 40 jours a reçu une injection accidentelle en sous-cutané de 1ml de vaccin BCG soit 10 fois la dose recommandée. A l'examen clinique, il avait une induration de 20 mm au site de l'injection. Il n'avait pas une immunodépression sous-jacente. Une bithérapie antituberculeuse pendant 2 mois était prescrite. Le traitement était bien toléré sur le plan clinique et l'évolution était favorable.

Conclusion: Le surdosage au vaccin BCG est un incident rare pouvant provoquer différentes manifestations cliniques. L'évolution sous bithérapie antituberculeuse est souvent favorable.

Mots clés: Tuberculose; Vaccin; Surdosage; Antituberculeux ; Nourrisson

Abstract

Introduction: Bacillus Calmette and Guérin (BCG) is an attenuated strain used in anti-tuberculosis vaccination. Local or systemic side effects, although rare, are attributed to BCG vaccine in case of overdose. The aim of our work is to determine the characteristics of BCG overdose and to specify its therapeutic and evolutionary modalities

Case report: A 40-day-old infant received an accidental subcutaneous injection of 1ml of BCG vaccine, being 10 times the recommended dose. On clinical examination, he had an induration of 20 mm at the injection site. He did not have an underlying immunosuppression. Dual anti-tuberculosis therapy for 2 months was prescribed. The treatment was clinically well tolerated and the outcome was favorable. The aim of our work was to study the consequences of overdose in BCG and to detail the treatment of this incidence.

Conclusion: BCG overdose is a rare incident that can cause various clinical manifestations. The progress under antitubercular therapy is often favorable.

Key-words: Tuberculosis; Vaccin; Overdosage; Antitubercular ; Infant

ملخص

مقدمة: يرتكز لقاح السل على سلالة حية موهنة. الآثار الجانبية الموضعية أو الجهازية لهذا اللقاح، على الرغم من ندرتها، ترجع عادة إلى جرعة الزائدة الهدف من عملنا هو تحديد خصائص جرعة زائدة من لقاح السل وتحديد طرائقها العلاجية والتطويرية

الحالة: طفل يبلغ من العمر 40 يومًا تلقى حقنة عرضية تحت الجلد من 1 مل من لقاح السل في الفحص السريري، كان لديه تصلب 20 ملم في موقع الحقن. لم يكن يعاني من نقص المناعة. تم وصف العلاج المزدوج المضاد للسل لمدة شهرين وكانت النتيجة سريريًا جيدة **الخلاصة:** الجرعة الزائدة من لقاح السل هي حادثة نادرة يمكن أن تسبب مظاهر سريرية مختلفة. غالبًا ما يكون مسار العلاج المزدوج لمكافحة السل مناسبًا.

الكلمات المفتاح: السل ; جرعة زائدة; لقاح; مضاد السل.

INTRODUCTION

La lutte contre la tuberculose repose sur le dépistage, la prise en charge des patients contagieux, et la vaccination par le BCG. Cette vaccination se fait par une injection intradermique avec une technique délicate. Les suites sont généralement simples mais des complications locales, locorégionales ou même générales restent possibles [1]. Les contre-indications se limitent aux déficits immunitaires quelle qu'en soit la cause. Dans les pays où l'incidence de la tuberculose est élevée, l'OMS recommande la vaccination, le plus tôt possible après la naissance, sans contrôle tuberculinique post-vaccinal ni revaccinations [1]. Nous rapportons le cas d'une intoxication accidentelle au vaccin BCG par surdosage lors d'une primo vaccination chez un nourrisson de 40 jours. Le but de notre travail est de déterminer les caractéristiques du surdosage en BCG et de préciser ses modalités thérapeutiques et évolutives.

OBSERVATION

Une maman a amené son bébé âgé de 40 jours au service des maladies infectieuses 24 heures après une injection accidentelle en sous-cutané de 1ml de vaccin BCG soit 10 fois la dose recommandée. Au moment de la consultation, le nourrisson était asymptomatique pesant 4200g. L'examen a objectivé une induration de 20 mm au site de l'injection. Le nourrisson était apyrétique. En prenant en considération le type du vaccin (vivant atténué), l'âge du nourrisson et les éléments cliniques, une bithérapie antituberculeuse (rifampicine 40 mg associée à 25 mg d'isoniazide) a été prescrite pour une durée de 2 mois.

Un bilan demandé à la recherche d'une immunodépression sous-jacente (sérologie du virus de l'immunodéficience humaine, dosage du complément et électrophorèse des protides sériques) s'est révélé sans anomalies. A 2 mois de traitement, l'induration locale a totalement disparu. Il n'y avait pas par ailleurs d'adénopathies. Le traitement était bien toléré sur le plan clinique. Au cours du suivi, les enzymes hépatiques et la radiographie thoracique étaient normales. L'évolution était favorable. Le recul actuel est de 7 ans.

DISCUSSION

Le BCG est une souche vivante et atténuée utilisée dans la vaccination antituberculeuse [2]. Chaque année, plus de 120 millions doses de BCG sont

administrées dans le monde entier, ce qui en fait l'un des vaccins les plus couramment utilisés [3]. Dans de nombreux pays industrialisés la vaccination systématique par le BCG a été interrompue car l'incidence de la tuberculose a diminué. Avec moins de vaccins BCG administrés, les indications et la technique d'injection sont moins maîtrisées, ce qui augmente le risque de complications de ce vaccin [3]. Le vaccin BCG est fourni sous forme de poudre dans un flacon contenant 8 à 32 $\times 10^8$ unités formant colonies (UFC) qui est reconstitué avec le 1,5 ml fourni de diluant. La dose correcte est de 0,05 ml pour les enfants de moins de 12 mois d'âge et 0,1 ml pour les personnes de 12 mois ou plus. Le vaccin est injecté par voie intradermique dans le bras supérieur gauche (région deltoïde) en utilisant une aiguille de calibre 26. Si la pointe de l'aiguille est au bon endroit, une résistance considérable se fait sentir pendant l'injection et une caractéristique il en résulte une bulle, appelée peau d'orange [3].

Dans la littérature les complications de la vaccination par le BCG étaient rapportées dans 0.1 à 3.8 % [4]. Le surdosage au vaccin BCG est une complication rare. Sur une période de 4 ans, 17 cas de surdosage en BCG ont été signalés au département de Pharmacovigilance en France [3]. Dans une étude européenne rapportant plus de 10 000 événements indésirables de la vaccination par le BCG, le surdosage était noté dans 398 cas [5]. Les principales manifestations apparues suite à ce surdosage étaient des ulcérations, des abcès au site d'injection ou des lymphadénites régionales [6]. La souche utilisée pour la vaccination a également une influence sur la gravité de cette complication [7,8]. La gravité est aussi en corrélation avec la dose administrée [3,9]. En plus de l'erreur du dosage, un placement incorrect du vaccin expose à un risque accru de complications locales. En effet, l'injection sous-cutanée ou intramusculaire de BCG est associée à des complications plus graves, y compris des problèmes de cicatrisation et une fonte musculaire [10]. Le traitement du surdosage en BCG n'est pas consensuel [2]. Un traitement de 6 semaines par l'association rifampicine et isoniazide a été rapporté dans la littérature. Pour notre nourrisson, un traitement de 2 mois a été prescrit avec une bonne évolution clinique. Un traitement de 4 à 9 semaines d'isoniazide seul est aussi décrit dans la littérature avec une évolution favorable [11]. Le recours à l'excision chirurgicale est aussi possible mais il n'est pas consensuel. L'évolution sous traitement est le plus souvent favorable en

l'absence d'immunodépression sous-jacente, tel est le cas de notre patient.

CONCLUSION

Les effets indésirables suite à un surdosage au vaccin BCG se sont révélés bénins avec une expression dermatologique uniquement. En effet dans notre cas, l'absence de signes généraux peut être en rapport avec la mise en œuvre d'une bithérapie anti-tuberculinique. La présentation en flacon multi-doses du vaccin BCG est un facteur non négligeable de surdosage.

REFERENCES

- [1] Guérin N. Le BCG en France en 2006. *Antibiotiques*. 2006;8(4):255–261.
- [2] Complications de la revaccination par le BCG : 12 observations. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2007(134);(2):129-132.
- [3] Ritz N, Tebruegge M, Streeton J, Curtis N. Too much of a good thing: Management of BCG vaccine overdose. *Vaccine*. 2009;27(41):5562–5564.
- [4] Alrabiaah AA, Alsubaie SS, Bukhari EI, Gad A, Alzamel FA. Outbreak of Bacille Calmette-Guérin-related lymphadenitis in Saudi children at a university hospital after a change in the strain of vaccine. *Ann Saudi Med*. 2012;32(1):4–8.
- [5] Lotte A, Wasz-Höckert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M, Couvet E. BCG complications. Estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tuberc Res Fortschritte der Tuberkuloseforschung Prog l'exploration la Tuberc*. 1984;21:107–193.
- [6] Watkins SM. Unusual Complication of B.C.G. Vaccination. *Br Med J*. 197(1).
- [7] Kröger L, Brander E, Korppi M, Wasz-Höckert O, Backman A, Kröger H, et al. Osteitis after newborn vaccination with three different Bacillus calmette-guérin vaccines: Twenty-nine years of experience. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(2):113–116.
- [8] Ritz N, Hanekom WA, Robins-Browne R, Britton WJ, Curtis N. Influence of BCG vaccine strain on the immune response and protection against tuberculosis. *FEMS Microbiology Reviews*. 2008(32):821–841.
- [9] Benamar F, Loupi E. Mésusage et/ou surdosage de vaccin BCG: suivi et bilan de 4 ans de notification spontanée. *Thérapie*. 2001;56(6):739-742.
- [10] Pasteur MC, Hall DR. The effects of inadvertent intramuscular injection of BCG vaccine. *Scand J Infect Dis*. 2001;33(6):473–474.
- [11] Griffith AH. Ten cases of BCG overdose treated with isoniazid. *Tubercle* 1963;44(2):247–250.

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

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

ENVOI DES TEXTES

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

PRESENTATION DU MANUSCRIT

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

Le manuscrit comporte dans l'ordre:

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

1-1- Titre

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

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

-Traduction anglaise du titre

1-2- Auteurs

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

- Adresses et références des institutions de chacun des auteurs.

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

1-3- Résumé

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

Conclusion. Il ne doit pas dépasser 1000 caractères espaces compris.

1-4- Mots clés

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

2/ Le texte proprement dit :

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

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

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

3/ Les références :

Les références doivent correspondre à des textes publiés.

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

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

- Référence d'un article d'une revue :

Nom(s) et initiales (s) du (des) prénom (s) de l'(des) auteur (s), titre complet de l'article en langue originale, abréviation du titre de la revue conforme à celle de l'Index Medicus ; année de parution, volume, première 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_a^{1,3,*}, P. NOM_b^{2,3}, P. NOM_c^{1,3},

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)

Key words: 2 for 4

ملخص لا يتجاوز 1000 حرفا (بما في ذلك المسافات)

الكلمات المفاتيح: 2 إلى 4

RECOMMENDATIONS FOR AUTHORS

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

THE TEXT

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

jimsfaxfms@gmail.com

PRESENTATION OF THE MANUSCRIPT

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

The manuscript includes in the order :

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

1 - 1 title

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

1 - 2 authors

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

1 - 3 - summary

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

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

1 - 4 - keywords

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

2 / The text itself :

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

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

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

3 / References:

References should correspond to published texts.

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

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

-An article from a journal reference:

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

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

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

-Reference to a book chapter :

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

1 : service x. Hôpital HH, Ville-Pays

2 : service y. Hôpital hh, Ville-Pays

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

*E-mail de l'auteur correspondant :

Résumé : ne pas dépasser 1000 caractères (espaces compris)

Mots clés : 2 à 4

Title in English: maximum 14 words

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

1 : Department x. Hospital HH, City-Country

2 : Department y. Hospital hh, City-Country

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

*Email of corresponding author:

Abstract: do not exceed 1000 characters (including spaces)

Key words: 2 for 4

ملخص لا يتجاوز 1000 حرفا (بما في ذلك المسافات)

الكلمات المفتاحية: 2 إلى 4