

Journal de l'Information Médicale de Sfax

Sommaire

Mises au point	1 – 04
Articles originaux.....	05 – 55
Cas cliniques.....	56 – 70
Recommandations aux auteurs.....	71– 74

N° 38
Juin 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

- Questions éthiques posées par la prise en charge de la maladie d'Alzheimer en Tunisie** 1
W. BEN AMAR; J. KAMMOUN; M. ZRIBI; H. SIALA; Z. HAMMAMI
ET S. MAATOUG

ARTICLES ORIGINAUX

- Les valeurs de référence des facteurs de la coagulation chez le nouveau-né a terme : étude à propos de 100 cas** 5
I. BEN AMOR; S. CHORTANI; H. MENIF; K. CHAABÈNE;
A. GARGOURI ET J. GARGOURI
- L'addiction au réseau social facebook chez les étudiants en médecine** 14
N. MESSEDI; M. CHAKROUN; N. SMAOUI ; N. HALOUANI ;
S. ELLOUZE; M. TURKI; L. ARIBI ET J. ALOULOU
- Effets indésirables des antihypertenseurs : à propos de 38 cas** 22
R. ATHEYMEN; K. KSOUDA; R. SAHNOUN; I BOUAZIZ;
S. HAMMAMI; K. ZEGHAL ET H. AFFES
- Thromboses portales chez les cirrhotiques : Aspects cliniques, thérapeutiques et évolutifs** 33
L. CHTOUROU; H. SMAOUI; F. KALLEL ; M. HSAIRI; I. ABIDI;
M. BOUDABOUS; H. GDOURA; A. AMOURI; M. MEDHAFFAR;
A. MAHFOUDH; M. ELLOUMI ; L. MNIF ET N. TAHRI
- Profil des élèves et des étudiants consultant en Psychopédagogie** 42
N. MESSEDI ; N. ABDELKAFI ; N. HALOUANI ; S. ELLOUZE ;
W. BOUATTOUR ; F. CHAFEDDINE ; A. GHORBEL ; L. ARIBI
ET J. ALOULOU
- Facteurs de risque d'hypocalcémie après thyroïdectomie totale** 48
M. SELLAMI ; MA. CHAABOUNI; W. THABET; I. KHARRAT;
T. TSIAVIA; S. KALLAL ET I. CHARFEDDINE

CAS CLINIQUES

- L'arhinie congénitale : apport de l'imagerie, à propos d'un cas et revue de la littérature** 56
H. FENDRI; W. FEKI; I. MAALOUL; M. GHRIBI ; Y. MZID; N. HMIDA;
E. DAOUD ; Y. HENTATI ET Z. MNIF
- Méningite tuberculeuse compliquée chez un enfant tunisien** 62
M. WELI; M. LAADHAR; R. KOLSI; W. FEKI; R. ZAGHDOUD;
B. KAMMOUN; Z. MNIF ; Z. BOUDAWARA; L. GARGOURI
ET AB. MAHFOUDH
- Hépatite sub-fulminante induite par le losartan : cas clinique et revue de la littérature** 67
H. AFFES; L. CHTOUROU; S. HAMMAMI; Z. SAHNOUN;
N. TAHRI; K. M. ZEGHAL ET K. KSOUDA

SUMMARY

REVIEW ARTICLES

- Ethical issues raised by Alzheimer's disease in the Tunisian context** 1
W. BEN AMAR; J. KAMMOUN; M. ZRIBI; H. SIALA; Z. HAMMAMI
ET S. MAATOUG

ORIGINAL ARTICLES

- Reference values of coagulation factors in term newborns : a study about 100 cases** 5
I. BEN AMOR; S. CHORTANI; H. MENIF; K. CHAABÈNE;
A. GARGOURI ET J. GARGOURI
- The facebook social network addiction among medical students** 14
N. MESSEDI; M. CHAKROUN; N. SMAOUI ; N. HALOUANI ;
S. ELLOUZE; M. TURKI; L. ARIBI ET J. ALOULOU
- Side effects of antihypertensive drugs: About 38 cases** 22
R. ATHEYMEN; K. KSOUDA; R. SAHNOUN; I BOUAZIZ;
S. HAMMAMI; K. ZEGHAL ET H. AFFES
- Portal vein thrombosis in cirrhosis: Clinical features and outcomes** 33
L. CHTOUROU; H. SMAOUI; F. KALLEL ; M. HSAIRI; I. ABIDI;
M. BOUDABOUS; H. GDOURA; A. AMOURI; M. MEDHAFFAR;
A. MAHFOUDH; M. ELLOUMI ; L. MNIF ET N. TAHRI
- Profile of students consulting in psychopedagogy unit** 42
N. MESSEDI ; N. ABDELKAFI ; N. HALOUANI ; S. ELLOUZE ;
W. BOUATTOUR ; F. CHAFEDDINE ; A. GHORBEL ; L. ARIBI
ET J. ALOULOU
- Risk factors of hypocalcemia following total thyroidectomy** 48
M. SELLAMI ; MA. CHAABOUNI; W. THABET; I. KHARRAT;
T. TSIAVIA; S. KALLAL ET I. CHARFEDDINE

CASE REPORTS

- Congenital arhinia: imaging contribution, about a case and literature review** 56
H. FENDRI; W. FEKI; I. MAALOUL; M. GHRIBI ; Y. MZID; N. HMIDA;
E. DAOUD ; Y. HENTATI ET Z. MNIF
- Complicated tuberculosis meningitis: a case report** 62
M. WELI; M. LAADHAR; R. KOLSI; W. FEKI; R. ZAGHDOUD;
B. KAMMOUN; Z. MNIF ; Z. BOUDAWARA; L. GARGOURI
ET AB. MAHFOUDH
- Losartan-induced sub-fulminant hepatitis: a case report and literature review** 67
H. AFFES; L. CHTOUROU; S. HAMMAMI; Z. SAHNOUN;
N. TAHRI; K. M. ZEGHAL ET K. KSOUDA

QUESTIONS ETHIQUES POSEES PAR LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER EN TUNISIE

ETHICAL ISSUES RAISED BY ALZHEIMER'S DISEASE IN THE TUNISIAN CONTEXT

W. BEN AMAR^{1,2} ; J. KAMMOUN^{1,2,*} ; M. ZRIBI^{1,2} ; H. SIALA^{1,2} ; Z. HAMMAMI^{1,2} ET S. MAATOUG^{1,2}

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

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

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

Résumé

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neuro-dégénérative qui touche plus fréquemment les personnes âgées. Les symptômes de cette maladie sont représentés essentiellement par le déclin graduel des capacités cognitives, aboutissant à une perte progressive de l'autonomie. La personne atteinte de la MA est de ce fait une personne vulnérable, dépendante à haut risque d'abus et d'exploitation.

Le législateur a prévu des mesures particulières de protection de ces personnes, considérées, au stade de démence, comme des incapables majeurs, tant sur le plan civil, pénal que social mais ces mesures restent insuffisantes. Les principes éthiques basés sur le respect de sa dignité du patient, de ses choix, de sa volonté, de ses droits notamment à l'information et à l'accès à des soins de qualité, ne sont pas toujours faciles à appliquer dans notre contexte.

Dans ce travail, nous nous proposons de discuter les problèmes éthiques posés par la prise en charge médicale et sociale de cette pathologie.

Mots - clés : Maladie d'Alzheimer ; Démence ; Loi ; Principes éthiques.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease that affects most frequently older adults. The symptoms of this disease are mainly represented by the gradual decline of cognitive abilities, resulting in a progressive loss of autonomy. Alzheimer's patient is therefore a vulnerable person, dependent, and on a high risk of abuse and exploitation.

The legislator provided special measures for the protection of these persons, who are considered, at the stage of dementia, as major incapacitated persons, including civil, penal and social field. But these measures remain insufficient.

Ethical principles based on respect for the patient's dignity, choices, will, and rights, including information and access to quality care, are not always easy to respect in our context.

In this paper, we propose to discuss the ethical problems raised by the medical and social care of this pathology.

Key-words: Alzheimer disease; Dementia; Law; Ethic

ملخص

مرض الزهايمر هو مرض تنكسي عصبي مزمن و من أهم أعراضه الخرف مما يجعل المصاب غير قادر على أن يكون مستقلاً بذاته من جهة، وعرضة للتعدي على حقوقه من طرف الآخرين من جهة أخرى.

نص التشريع التونسي على تدابير خاصة لحماية هؤلاء المرضى، والذين يعتبرون في مرحلة الخرف كهؤلاء فاقد الرشد سواء في القضايا المدنية أو الجنائية أو الاجتماعية لكن هذه التشريعات غير كافية وتشكو من عديد النقائص.

إضافة إلى ذلك، فإن المبادئ الأخلاقية المبنية على أساس احترام كرامة المريض و خياراته و إرادته و حقوقه على وجه الخصوص إلى الحصول على المعلومات والحصول على الرعاية الجيدة ليست دائماً مكفولة.

يهدف هذا العمل إلى مناقشة المشاكل الأخلاقية للرعاية الطبية و الاجتماعية لهذا المرض.

الكلمات المفاتيح : مرض الزهايمر ; خرف ; قانون ; أخلاق.

1. INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer (MA) est l'une des maladies neuro-dégénératives les plus médiatisées et les plus craintes aujourd'hui vu la gravité de ses symptômes et son retentissement sur la vie personnelle et familiale de la personne atteinte. La personne atteinte de cette pathologie est une personne vulnérable, dépendante qui a besoin d'être protégée contre les abus et l'exploitation. Ses droits et ses devoirs dans la société sont affectés par sa maladie. Le respect de sa dignité, de ses choix, de sa volonté, de ses droits notamment à l'information sont des enjeux éthiques de première importance.

Ces enjeux importants nous ont motivé à réaliser ce travail qui a pour objectif de discuter les problèmes éthiques posés par la prise en charge médicale et sociale de cette pathologie.

2. Questions éthiques relatives à la prise en charge des patients atteints de la maladie d'Alzheimer

Annoncer à une personne fragile qu'elle est atteinte de maladie d'Alzheimer et la prendre en charge n'est pas chose simple pour un médecin. Du fait de la durée de la maladie, de son tableau clinique, du déclin progressif du patient au cours du temps et de ses effets sur le patient et son aidant, le diagnostic de cette maladie ouvre à une réflexion sur l'accompagnement dans le temps des personnes malades et de leurs familles. Le respect des principes fondamentaux de l'éthique médicale (autonomie, bienfaisance, non malfaisance et justice), bien qu'il s'impose, n'est pas toujours facile à réaliser.

2.1. L'annonce diagnostique :

Annoncer à une personne fragile qu'elle est atteinte de maladie d'Alzheimer n'est pas une tâche anodine. Se pose toujours la question « Faut-il annoncer le diagnostic de maladie d'Alzheimer au malade ? »

L'opinion varie comme en témoigne une étude faite dans une population de 100 familles de patients atteints de maladie d'Alzheimer [1]. Quatre-vingt-trois pourcent ne voulaient pas que leur parent sache qu'il est dément, soit de peur de le choquer ou de le rendre dépressif, soit par crainte d'un suicide.

De même, la réaction de la famille face à l'annonce diagnostique est variable [2].

- Est-ce qu'annoncer le diagnostic de MA est en conformité avec le principe de bienfaisance ?

L'annonce du diagnostic de la MA s'inscrit dans le respect de ce principe éthique fondamental.

En effet, il convient de profiter de l'existence d'un stade pré-déméntiel pour amener les patients à envisager l'avenir et leur donner l'occasion d'exprimer des préférences et de prendre des décisions. La connaissance du diagnostic permet au patient de comprendre que ses difficultés ne sont pas un simple effet de l'âge, d'adhérer activement à son traitement, d'adapter ses comportements afin d'éviter les accidents et de faire le meilleur usage des capacités restantes [3]. Ainsi, selon une étude irlandaise menée auprès de 100 familles de MA [1], 71 % des sujets interrogés voulaient connaître pour eux-mêmes le diagnostic. Les trois quart feraient usage d'un test prédictif ; ils invoquent pour cela la nécessité de planifier l'avenir et éviter de peser psychologiquement ou financièrement sur leur famille.

L'entretien d'annonce doit également permettre aux malades et familles de comprendre qu'il s'agit d'une maladie irréversible et progressive mais que certains symptômes peuvent être traités et que l'espoir est possible avec les possibilités thérapeutiques [4].

- Est-ce qu'annoncer le diagnostic de MA est en conformité avec le principe de non malfaisance ?

La MA est perçue comme une maladie particulièrement dégradante. Son pronostic est très sombre, il signifie une abolition progressive de l'autonomie et une dépendance croissante vis-à-vis de l'entourage.

Il faut donc craindre, surtout lorsque le patient a une bonne conscience des troubles, que l'annonce du diagnostic provoque des réactions psychologiques graves (confusion, angoisse, agressivité, dépression), une rupture de la relation thérapeutique voire un suicide. En plus, le déclin cognitif rend les patients vulnérables et réduit leur capacité à faire face au stress.

Le premier devoir du médecin étant de ne pas nuire, la nécessité de l'annonce du diagnostic doit se discuter au cas par cas et doit respecter l'intérêt supérieur du malade. Certes le médecin a une obligation d'information envers son malade, cependant la déontologie l'autorise à dissimuler à son patient un diagnostic grave ou fâcheux quand ceci est dans son intérêt (article 36 du Code de déontologie médicale tunisien) [6].

La nécessité de l'annonce diagnostique doit se discuter au cas par cas et doit respecter l'intérêt supérieur du malade.

Certes le médecin a une obligation d'information envers son malade, cependant la loi et la déontologie autorisent à dissimuler à son patient un diagnostic grave ou fâcheux quand ceci est dans son intérêt.

À un stade avancé, l'information paraît inutile voire incongrue : ou bien le diagnostic n'est plus compris en raison des troubles cognitifs, ou bien il est rapidement oublié.

- Annonce diagnostique et droit de ne pas savoir: Il s'agit d'un droit fondamental du patient. Il faut dans ce cas être sensible à l'absence de questions car éviter de prononcer le nom de la maladie, minimiser les troubles, décrire la situation en termes vagues peut réduire l'anxiété du malade [3].

- Directives en matière d'annonce diagnostique : La MA entraîne assez rapidement une érosion du jugement et de la volonté de s'impliquer dans les décisions. Il convient de profiter de l'existence d'un stade pré-déméntiel pour amener les patients à envisager l'avenir et leur donner l'occasion d'exprimer des préférences et de prendre des décisions, si les malades ne sont pas informés assez tôt, ils ne pourront pas choisir leur vie future. La connaissance du diagnostic permet au patient de comprendre que ses difficultés ne sont pas un simple effet de l'âge, d'adapter ses comportements, d'accéder à une prise en charge adaptée, autrement dit de maximiser sa qualité de vie [7].

Une consultation des publications présentant des recommandations pour l'annonce d'un diagnostic grave fournit les indications suivantes [8]:

- L'importance du temps (moment de l'annonce, durée de l'entretien, suivi ultérieur) ;
- La nécessité d'une information compréhensible, adaptée et juste ;
- La prise en compte des caractéristiques individuelles, sociales et culturelles ;
- L'adoption d'une attitude empathique et disponible ;
- La définition d'une position d'équipe cohérente
- La considération des ressources d'aide pour le malade et la famille.

D'une manière générale, il n'existe pas de manière idéale de procéder, mais l'idée est que les soignants doivent chercher à minimiser le traumatisme émotionnel du patient et de la famille lié à l'annonce. Il s'agit donc de procéder à une interprétation individuelle de la méthode et à une appropriation respectueuse des principes éthiques.

2.2. Maladie d'Alzheimer et principe de justice :

Le principe de justice repose sur la question: « qu'est-ce qui est le plus équitable et le moins discriminant pour ces patients? ».

Il est bien documenté que les représentations sociales diffèrent entre les pays, que ce soient celles de la MA, de la démence, mais aussi de la santé, de la responsabilité filiale, de la spiritualité ou bien encore du recours à l'aide.

Que ce soit en tant que malades d'Alzheimer ou en tant qu'aidants, les personnes impliquées ne partagent pas nécessairement les mêmes représentations de la maladie, le même rapport au corps ou les mêmes façons d'appréhender les relations familiales. Cette diversité culturelle peut représenter une source d'enrichissement mutuel sur la façon dont la MA est comprise et prise en charge [9].

Cette diversité des cultures et des représentations peut aussi, parfois, a contrario, provoquer des malentendus, des tensions, voire une "maltraitance raciale". Cette expression recouvre à la fois des comportements ou des propos discriminants, mais aussi le fait que certaines pratiques, individuelles ou institutionnelles, ne tiennent pas suffisamment compte des différences et des spécificités linguistiques, culturelles ou religieuses des malades ou de leurs aidants familiaux ou professionnels.

On constate actuellement, à travers le monde, un foisonnement d'initiatives et d'expériences originales visant à améliorer la qualité des relations interculturelles. Des solutions sont, par exemple, imaginées par les associations Alzheimer de plusieurs pays pour sensibiliser les différentes communautés à la maladie et pour en proposer une image moins stigmatisante [10].

Il est ainsi nécessaire de traiter les personnes âgées démentes comme des adultes de plein droit, de lutter contre « l'âgisme protecteur » et de reconnaître aux malades d'Alzheimer les mêmes prérogatives qu'aux autres catégories de malades [3].

2.3. Maladie d'Alzheimer et principe d'autonomie :

L'application stricte du principe d'autonomie impose d'obtenir un consentement libre et éclairé du sujet avant tout soin ou toute recherche clinique. Cependant, ce principe d'autonomie soulève des difficultés spécifiques en ce qui concerne la maladie d'Alzheimer.

D'une part, il faut veiller à ce que la moindre parcelle d'autonomie puisse trouver à s'exprimer malgré la maladie. La famille, la personne de

confiance doivent être présentes non pour se substituer au malade mais pour l'aider dans la manifestation de sa volonté.

D'autre part, puisque la MA altère les capacités de discernement et de jugement, il paraît souvent vain de chercher à obtenir un consentement libre et éclairé. Il semble même qu'en voulant à tout prix responsabiliser les patients on risque seulement d'accroître leur anxiété et leur sentiment d'inadaptation.

En outre, la MA affecte l'ensemble du noyau familial. Les décisions qui seront prises auront nécessairement des conséquences sur les autres membres de la famille. Ainsi, on peut se demander si au lieu de chercher à respecter une autonomie solitaire qui n'est plus, on ne devrait pas plutôt s'efforcer de veiller au respect de la dignité et évoluer vers une autonomie partagée.

2.4. Problèmes éthiques posés par l'accompagnement familial :

En Tunisie, la famille est la principale source de soutien pour le patient atteint de la MA. Elle joue un rôle primordial dans sa prise en charge. Une étude faite par Ghanmi et al. a montré que le profil de l'aidant naturel du patient atteint de MA correspond généralement à une femme, d'âge moyen de 46 ans cohabitant le plus souvent avec le malade. Les attentes et les besoins de cet aidant s'articulent essentiellement autour de deux besoins : le besoin d'information sur la maladie en premier lieu, et secondairement le besoin d'acquérir des habiletés pour optimiser l'aide apportée au malade au quotidien [11].

La prise en charge de la MA est très spécifique : elle implique une aide augmentant avec le temps, le plus souvent dispensée par l'entourage direct, avant que la personne ne soit institutionnalisée.

Longtemps occultée, la souffrance de l'entourage et plus particulièrement de celui qui assume le rôle d'aidant principal est depuis quelques années largement reconnue. L'impact psychologique de cette maladie sur les aidants familiaux est en indéniable, comme les affects dépressifs et la douleur de voir son proche changer [5].

Selon une étude menée au CHU Habib Bourguiba Sfax en 2013, l'aidant principal est dans tous les cas colligés était de la famille. Ainsi, la majorité des hommes ont pour aidant principal l'épouse. Au contraire, les femmes vivent souvent seules, étant veuves dans la majorité des cas, et l'aidant principal est dans tous les cas un enfant.

La non prise en compte des souffrances de l'aidant peut induire un risque de maltraitance, aggravé par l'isolement, le manque de soutien et l'épuisement. Il est donc utile de mettre en œuvre une politique coordonnée d'aide aux aidants, afin d'améliorer la qualité de l'accompagnement.

3. CONCLUSION

La maladie d'Alzheimer est, depuis sa description en 1907, en constante construction tant du point de vue de sa définition et de sa différenciation avec d'autres pathologies apparentées que du point de vue de sa prise en charge médicale et sociale. Plus encore que pour d'autres maladies, les pratiques médicales et la prise en charge au quotidien apparaissent en permanent questionnement. Il y a en premier lieu, un certain nombre de réflexions sur les dispositions morales dans lesquelles se trouvent les proches et les familles. En second lieu, au-delà des mesures de protection légale, il est important que la législation s'inscrive dans une démarche qui respecte plus l'autonomie de la personne malade et le protège mieux contre les risques d'abus.

REFERENCES

- [1] Hazif-Thomasa.C, Thomas.P. Dire la maladie d'Alzheimer : une annonce paradigmatique. NPG 2012; 12:261-266.
- [2] Bocquet H, Andrieu.S. Le « burden », un indicateur spécifique pour les aidants familiaux. Gerontol Soc 1999; 89:155-166.
- [3] Gzil.F. Le souci des autres : enjeux éthiques de l'accompagnement informel des malades d'Alzheimer. NPG 2008; 8: 8-21.
- [4] Rolland.C. Le processus de diagnostic de maladie d'Alzheimer : l'annonce et la relation médecin-malade. Eur Rev Appl Psychol 2007; 57:137-144.
- [5] Charazac PM. Régression et confusion dans le couple atteint par la maladie d'Alzheimer. Clin Mediterr 2009;79:139-147.
- [6] République Tunisienne. Décret n°93-1155 du 17 mai 1993 portant code de déontologie médicale. Journal Officiel n° 40 des 28 mai et 1er juin 1993. <http://www.atds.org.tn/Decretdeontologiemedicale93.pdf>.
- [7] Samitca S. Les « secondes victimes » : vivre au quotidien auprès de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Sci Soc Sante 2004;22:2.
- [8] Gzil.F. Problèmes philosophiques soulevés par la maladie d'Alzheimer. Histoire, épistémologie, éthique. Alter, 2008 ; 2 :182-190.
- [9] Dachraoui.S, Cupa.D et Ben Rejeb.RM. Situation migratoire tunisienne à l'épreuve de la maladie d'Alzheimer: une approche transculturelle. NPG, 2017 ;17 : 28-36.
- [10] Ngatcha-Ribert.L. Migrants âgés et maladie d'Alzheimer: cultures, diversités, identités. Hommes & migrations. Revue française de référence sur les dynamiques migratoires, 2015 ;1309 :79-85.
- [11] Amieva.H, Rullier.L, Bouisson.J, et al. Attentes et besoins des aidants de personnes souffrant de maladie d'Alzheimer. Revue d'épidémiologie et de sante publique, 2012 ;60:231-238.

LES VALEURS DE REFERENCE DES FACTEURS DE LA COAGULATION CHEZ LE NOUVEAU-NE A TERME : ETUDE A PROPOS DE 100 CAS

REFERENCE VALUES OF COAGULATION FACTORS IN TERM NEWBORNS : A STUDY ABOUT 100 CASES

I. BEN AMOR^{1,4,*}; S. CHORTANI^{1,4}; H. MENIF^{1,4}; K. CHAABÈNE^{2,4};
A. GARGOURI^{3,4} ET J. GARGOURI^{1,4}

1 : Centre Régional de Transfusion Sanguine de Sfax -Tunisie.

2 : Service de Gynécologie obstétrique - CHU Hedi Chaker de Sfax -Tunisie.

3: Service de Néonatalogie- CHU Hedi Chaker de Sfax -Tunisie.

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

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

Résumé

L'hémostase est un processus physiologique, dynamique et évolutif. Elle commence in utero et évolue tout au long de la vie intra-utérine jusqu'à la naissance. Ce développement se poursuit encore pendant la période néonatale et l'enfance avant d'atteindre le système achevé de l'adulte. Le but de notre étude a été de déterminer les intervalles de référence des taux des facteurs de coagulation chez une population de nouveau-nés à terme. Notre étude prospective, menée au CRTS de Sfax, a concerné 100 nouveau-nés sains, à terme, nés dans le centre de maternité du CHU Hédi Chaker de Sfax. Le dosage des facteurs de la coagulation a été fait par la méthode chromométrique. Les tests globaux de la coagulation ont été allongés par rapports aux valeurs adultes. Le taux moyen du fibrinogène a été de $2\pm 0,5$ g/l (1-3,8) proche des valeurs adultes. Les facteurs vitamine-k-dépendants ont été diminués avec des valeurs moyennes se situant entre 40 et 70 UI/dl. En raison du taux physiologiquement bas de certains facteurs de la coagulation, le diagnostic des déficits constitutionnels est parfois difficile chez le nouveau-né. Des études de l'évolution des taux des facteurs avec l'âge permettraient de mieux comprendre la physiopathologie de ces déficits.

Mots-clés : Hémostase ; Nouveau-né ; Facteurs de coagulation.

Abstract

Hemostasis is a dynamic process that starts in utero. The coagulation system evolves with age, as evidenced by marked physiological differences in the concentration of the majority of hemostatic proteins in early life compared with adulthood. The aim of our study was to determine the reference intervals of coagulation factors in a population of healthy term newborns. Our prospective study, carried out at the regional blood centre of Sfax, concerned 100 healthy newborns, at term, born in the maternity center of the Hedi Chaker hospital of Sfax.

The standard coagulation tests were prolonged. Levels of fibrinogen are similar to adult ranges ($2\pm 0,5$ g/L). The activity of vitamin K-dependent clotting factors is between 40% and 70% of the adult values. The neonatal coagulation system shows different levels of clotting factors compared with adults. The diagnosis of constitutional abnormalities is sometimes difficult in newborns. Studies of the evolution of factor levels with age would provide a better understanding of the pathophysiology of these deficits.

Key-words: Hemostasis; Neonates; Clot factors.

ملخص

الإرقاء هو عملية فسيولوجية وديناميكية وتطورية. يبدأ في الرحم ويتطور طوال الحياة داخل الرحم حتى الولادة. يستمر هذا التطور في فترة حديثي الولادة والطفولة قبل الوصول إلى نظام البالغين المكتمل. كان الهدف من دراستنا هو تحديد الفترات المرجعية لمستويات عوامل التخثر في مجموعة من الأطفال حديثي الولادة. تناولت دراستنا المرتقبة، التي أُجريت في المركز الجهوي لنقل الدم بصفاقس CRTS، 100 مولود سليم، مولودين عند الأوان، ولدوا في مركز الأمومة للمستشفى الجامعي الهادي شاکر في صفاقس. تم تقييم عوامل التخثر بطريقة الكرونومتر. تم تمديد اختبارات التخثر الكلية مقارنة بقيم البالغين. كان متوسط مستوى الفبرينوجين $2\pm 0,5$ غ / لتر (1-3,8) بالقرب من قيم البالغين. تم تقليل العوامل المعتمدة على فيتامين ك بقيم متوسط تتراوح بين 40 و 70 وحدة دولية / ديسيلتر. بسبب المستوى الفسيولوجي المنخفض لبعض عوامل التخثر، يصعب أحياناً تشخيص العيوب البنيوية عند الأطفال حديثي الولادة. يمكن لدراسات تطور مستويات عوامل التخثر مع تقدم العمر أن توفر فهماً أفضل للفيزيولوجيا المرضية لهذه النواقص.

الكلمات المفتاح : الإرقاء ; حديثي الولادة ; عوامل التخثر.

INTRODUCTION

L'hémostase est un processus physiologique, dynamique et évolutif. Elle commence in utero et évolue tout au long de la vie intra-utérine jusqu'à la naissance. Ce développement se poursuit encore pendant la période néonatale et l'enfance avant d'atteindre le système achevé de l'adulte. Le Dr. Andrew a été le premier à introduire le terme « *developmentalhemostasis* », à la fin des années 80, pour décrire l'évolution physiologique du système hémostatique chez le nouveau-né. Il a démontré que la concentration de la majorité des protéines de la coagulation varient significativement avec l'âge chez les nouveau-nés à terme [1]. Une série de travaux menés après cette étude ont permis de mieux appréhender les particularités de l'hémostase néonatale et ont établi des valeurs de référence maintenant utilisées dans la plupart des laboratoires [2]. En fait, l'interprétation correcte d'un bilan de l'hémostase d'un nouveau-né impose de connaître les valeurs de référence spécifiques à cette période de la vie. Chaque laboratoire doit être en mesure de déterminer ses propres valeurs de référence en fonction du système de mesure utilisé (analyseur, réactif) [3-7].

Nous nous sommes proposé de déterminer les valeurs de référence des facteurs de la coagulation chez une population de nouveau-nés à terme et en bonne santé de la région de Sfax, afin de ressortir les particularités de l'hémostase à cet âge de la vie.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Notre étude prospective, menée au Centre régional de transfusion sanguine de Sfax, a concerné 100 nouveau-nés sains, à terme, nés dans le centre de maternité du CHU Hédi Chaker de Sfax.

Les critères d'inclusion : Nouveau-nés quel que soit le sexe, issus d'une grossesse unique, accouchement par voie basse sans forceps, liquide amniotique clair, âge gestationnel entre 37 et 42SA, score d'Apgar >8, hématicrite <55%

Critères d'exclusion : Tout nouveau-né ayant présenté une souffrance fœtale aiguë et/ou chronique, une fièvre, un ictère, une détresse respiratoire aiguë ou toute autre complication pré, per ou post-natale. Tout nouveau-né dont la mère a présenté: une maladie hémorragique ou thrombotique dans ses antécédents, une métrorragie, une rupture prématurée des membranes, une fièvre, une hémorragie de la délivrance ou toute autre complication.

Afin de comparer les valeurs néonatales et celles de l'adulte, nous avons étudié en parallèle un groupe de témoins adultes sains comportant 20 donneurs de sang (10 de sexe masculin et 10 de sexe féminin) ayant un âge moyen de 34,4 ans et des extrêmes de 19 à 52 ans.

Pour chaque nouveau-né, on a relevé : l'âge gestationnel, le sexe, le score d'Apgar, le poids, la gestité et la parité de la mère. Le prélèvement sanguin a été réalisé à la naissance à partir du sang du cordon (coté placentaire) sur un tube EDTA et 2 tubes contenant le citrate trisodique à 3,2% (tamponné) en respectant le rapport de 1 volume d'anticoagulant pour 9 volumes de sang.

Chez les témoins, nous avons effectué un prélèvement de sang veineux périphérique sur deux tubes citratés (3,2%) tamponnés (rapport anticoagulant/sang = 1/9)

L'exploration de l'hémostase a été réalisée par des tests chronométriques au moyen du semi-automate ST-Art4 (DIAGNOSTICA STAGO). Les tests réalisés étaient : temps de Quick (TQ), taux de prothrombine (TP) (NEOPLASTINE CI PLUS®, Diagnosticastago), temps de céphaline avec activateur (TCA) (C.K.PREST®, Diagnosticastago), dosage du fibrinogène (FIBRI.PREST AUTOMATE®, Diagnosticastago), dosage des activités des facteurs de coagulation : IIc, Vc, VIIc, VIIIc, IXc, Xc, XIc et XIIc, (DEFICIENT II, DEFICIENT V, DEFICIENT VII, DEFICIENT VIII, DEFICIENT IX, DEFICIENT X, DEFICIENT XI, DEFICIENT XII, STA®-Owren-Koller (diagnosticastago).

L'activité cofacteur de la ristocétine du facteur von Willebrand (VW: RCo) a été déterminée par la technique semi-quantitative d'agglutination des plaquettes au moyen du réactif Von Willebrand (Dade Behring). De plus, nous avons déterminé le groupe sanguin ABO par la technique d'hémagglutination sur plaque d'opaline et l'hématocrite (automate Coulter ACT10 (Beckman Coulter).

Chaque échantillon a été testé en triple selon les recommandations du fabricant. Les résultats présentés correspondent à la moyenne des temps mesurés (ET, moyenne ou médiane).

Analyse statistique : Pour chaque paramètre mesuré, nous avons calculé la moyenne, l'écart-type et les extrêmes. La comparaison des moyennes a été réalisée par le test *t* de Student pour échantillon indépendant. L'étude des corrélations entre 2 variables quantitatives a été effectuée par le

coefficient de corrélation « r » de Pearson. Le seuil de signification a été fixé à 5%.

RÉSULTATS

Au total, 100 nouveau-nés ont été inclus dans notre étude, dont 52 % ont été de sexe masculin. Les caractéristiques des nouveau-nés sont résumées dans le tableau N°I. Les résultats des TQ, TP et TCA sont représentés dans les tableaux N°II et III. Les résultats des nouveau-nés ont été étudiés selon le sexe, le GS ABO ainsi que la gestité et la parité de la mère.

Nous n'avons pas observé de corrélation significative entre l'âge gestationnel et, respectivement, le TQ ($r=-0,024$ $p=0,08$), le TP ($r=0,066$ $p=0,51$) et le TCA ($r=-0,082$ $p=0,41$). De même, aucune corrélation significative n'a été notée entre le poids natal et, respectivement, le TQ ($r=-0,026$ $p=0,79$), le TP ($r=0,028$ $p=0,78$) et le TCA ($r=-0,072$ $p=0,47$).

Les résultats du dosage des facteurs de coagulation chez les témoins adultes et les nouveau-nés sont représentés dans les tableaux N°IV et V.

Les résultats des nouveau-nés ont été étudiés selon le sexe, le GS ABO et la gestité et la parité de la mère. Nous n'avons pas observé de différence significative des taux des facteurs de coagulation entre les deux sexes, à l'exception du FVII c qui a été significativement plus élevé dans le sexe féminin ($p=0,037$).

De même, aucune différence significative des taux des facteurs de coagulation selon le GS ABO des nouveau-nés n'a été retrouvée. Par ailleurs, l'étude en fonction de la gestité et la parité de la mère a révélé des taux de FVIIIc significativement plus élevés chez les nouveau-nés de mères primigestes et primipares par rapport à ceux de mères de gestité et de parité ≥ 2 . Pour les autres facteurs, aucune différence significative n'a été notée en fonction de la gestité et la parité de la mère.

La recherche de corrélation entre l'âge gestationnel et les taux des différents facteurs étudiés a montré une corrélation significative et positive pour le facteur IIc ($r=0,21$ $p=0,031$). Cette corrélation n'a pas été observée pour les autres facteurs. L'étude de corrélation entre le poids natal et les facteurs de coagulation n'a pas montré de résultats significatifs.

Les résultats de la mesure du taux de VW: RCo sont résumés dans les tableaux N°VI et VII. Nous n'avons pas observé de différence significative entre le taux de VW: RCo en fonction du sexe, GS ABO des nouveau-nés, la gestité et la parité de la mère. Nous n'avons pas observé de corrélation entre le taux de VW: RCo et, respectivement, l'âge gestationnel et le poids natal.

Tableau N°I : Caractéristiques des nouveau-nés.

		Sexe masculin N=52	Sexe féminin N=48	TOTAL N=100
Age gestationnel (SA)	M (ET)	39,7+/-1,1	39,8+/-1,1	39,7+/-1,1
	Ext	37,1-42	37,1-41,5	37,1-42
Poids (gr)	M+/- Et Ext	3461,9+/-408,6 2700-4800	3247,7+/-422,8 2300-4200	3359,1+/-427,1 2300-4800
	GS ABO			
	O	28	26	54
	A	15	12	27
	B	8	9	17
	AB	1	1	2

M : moyenne ; Et : écart type ; Ext : extrêmes ; SA : semaine d'aménorrhée

LES VALEURS DE REFERENCE DES FACTEURS DE LA COAGULATION CHEZ LE NOUVEAU-NE A TERME

Tableau N°II: Résultats des tests globaux de la coagulation chez les témoins et les nouveau-nés selon le sexe et le GS ABO.

Témoins*			Nouveau-nés						
			Total	Sexe		GS ABO			
			N=100	Masculin	Féminin	O	A	B	AB
TQ (sec)	M+/-ET	12,25	14,1+/-1,1	14,3+/-1,1	13,9+/-1,1	14,1+/-1,1	14,2+/-1,1	13,9+/-0,9	14,4+/-0,9
	EXT	11,5-15	11,9-17,3	11,9-16,8	12,3-17,3	11,9-17,3	12,6-16,8	12,8-16,4	13,8-15,1
	p	-	-	NS		NS			
TP (%)	M+/-ET	100	82,2+/-12,2	80,6+/-11,9	83,9+/-12,5	82,2+/-12,7	81,1+/-13,1	83,9+/-10,5	81,5+/-6,3
	EXT	74-100	53,2-100	55,6-100	53,2-100	53,2-100	55,6-100	64,2-100	77-86
	p	-	-	NS		NS			
TCA (sec)	M+/-ET	31	36,5+/-5	37,5+/-4,8	35,5+/-5,1	36,9+/-4,7	36,3+/-5,3	35,6+/-5,9	39,2+/-1,2
	EXT	28-32	23,2-47,2	30,1-47,2	23,2-45,5	24,1-45,9	27,5-47,2	23,2-47,1	38,3-40,1
	p	-	-	NS		NS			

M : moyenne ; ET : écart-type ; EXT : extrêmes ; NS : non significatif ; * témoin adulte

Tableau N°III : Résultats des tests globaux de la coagulation chez les nouveau-nés selon la gestité et la parité de leurs mères.

		Gestité de la mère			Parité de la mère		
		1	2	>=3	1	2	>=3
TQ (sec)	M+/-ET	14,3+/-1,2	14,1+/-0,9	13,9+/-0,9	14,3+/-1,2	13,9+/-0,9	14+/-1
	EXT	12,3-17,3	11,9-16,3	12,1-16,8	12,3-17,3	11,9-16,3	12,1-16,8
	p	NS			NS		
TP (%)	M+/-ET	80,8+/-13,8	82,6+/-10,5	83,6+/-11,5	80,8+/-13,4	84,1+/-10,9	82,8+/-11,3
	EXT	53,2-100	64,1-100	60,8-100	53,2-100	64,7-100	60,8-100
	p	NS			NS		
INR	M+/-ET	1,15+/-0,17	1,11+/-0,09	1,10+/-0,10	1,14+/-0,16	1,10+/-0,09	1,11+/-0,10
	EXT	0,88-1,61	0,04-1,31	0,93-1,3	0,88-1,61	0,94-1,29	0,93-1,30
	p	NS			NS		
TCA (sec)	M+/-ET	36,4+/-5,4	36,6+/-4,8	36,7+/-4,8	36,4+/-5,2	36,9+/-5,1	36,4+/-4,7
	EXT	23,2-47,2	27-47,1	29,6-45,9	23,2-47,2	27-47,1	29,6-45,9
	p	NS			NS		

M : moyenne ; ET : écart-type ; EXT : extrêmes ; NS : non significatif

Tableau N°IV : Résultats du dosage des facteurs de coagulation chez les témoins et les nouveau-nés selon le sexe et le GS ABO

Témoin*			Nouveau-né							
			Total	Sexe		GS ABO du nouveau-né				
			N=100	Masculin	Féminin	O	A	B	AB	
Fibrinogène (g/l)	M+/-ET	3,4	2+/-0,5	2+/-0,5	2,1+/-0,5	2+/-0,5	2+/-0,5	2,2+/-0,5	2,2+/-0,2	
	EXT	2,1-6,2	1-3,8	1-3,8	1,1-3,6	1,1-3,1	1-3,8	1-3,6	2-2,4	
	p	-	-	NS		NS				
IIc (UI/dl)	M+/-ET	104,1	54,1+/-10,6	53,1+/-10,2	55,1+/-11	54+/-11,3	53,9+/-9,2	53,6+/-9,3	62,2+/-26,3	
	EXT	94-160	33,5-86,1	33,5-80,8	35,3-86,1	33,5-86,1	37,8-77,2	39,3-71,8	43,6-80,8	
	p	-	-	NS		NS				
Vc (UI/dl)	M+/-ET	105,1	122,8+/-31,2	120,2+/-26,7	125,5+/-35,6	119,6+/-32,6	127,7+/-30,3	120,1+/-27,1	162,8+/-19,2	
	EXT	84,1-140	72-246,2	72-187,1	72,6-246,2	71-246,2	73,1-187,7	82,8-177,9	149,2-176,4	
	p	-	-	NS		NS				
VIIc (UI/dl)	M+/-ET	108,5	72,2+/-20,1	66,9+/-16,4	77,9+/-22,3	72,7+/-19,8	76,1+/-22,1	67,9+/-15,4	40,9+/-11	
	EXT	68-130	33,1-138,4	42,8-114,6	33,1-138,4	42,8-119,5	43,5-138,4	43,1-106,6	33,1-48,7	
	p	-	-	0,037		NS				
VIIIc (UI/dl)	M+/-ET	362	221,9+/-68,1	213,5+/-58,5	231+/-76,7	221,5+/-65	215,4+/-62,9	226,3+/-86,5	282+/-66,7	
	EXT	105-430	81,4-467,2	82,7-369,9	81,4-467,2	81,4-369,9	124,4-334,8	82,7-467,2	234,8-329,2	
	p	-	-	0,054		NS				
IXc (UI/dl)	M+/-ET	98,8	48,1+/-10,6	45,6+/-9,2	50,8+/-11,3	47,7+/-12,2	48,9+/-9,2	48,9+/-7,5	42,6+/-4,2	
	EXT	70-142	23,1-85,7	23,1-71,3	35,7-85,7	23,1-85,7	25,3-71,3	36,7-67	39,6-45,6	
	p	-	-	NS		NS				

M : moyenne ; ET : écart-type ; EXT : extrêmes ; NS : non significatif ; * témoin adulte

Tableau N°V : Résultats du dosage des facteurs de coagulation chez les nouveau-nés selon la gestité et la parité de la mère

		Gestité de la mère			Parité de la mère		
		1	2	≥3	1	2	≥3
Fibrinogène (g/l)	M+/-ET	2+/-0,5	2,1+/-0,6	2,1+/-0,4	1,9+/-0,4	2,2+/-0,5	2,1+/-0,4
	EXT	1-3,6	1-3,8	1,2-2,9	1-3,6	1-3,8	1,2-2,9
	p	NS			NS		
IIc (UI/dl)	M+/-ET	50,7+/-11,3	55,1+/-11,4	53,3+/-9	53,8+/-10,8	54,2+/-12	54,5+/-9,1
	EXT	35,3-86,1	33,5-81,3	38-79,9	35,3-86,1	33,5-81,3	38-79,9
	p	NS			NS		
Vc (UI/dl)	M+/-ET	123,9+/-30	126,1+/-31,6	118,1+/-33,2	121,9+/-29,5	126,8+/-34,3	120,3+/-32,2
	EXT	72-187,7	82,8-206,8	73,1-246,2	72-187,7	73,1-206,8	84,9-246,2
	p	NS			NS		
VIIc (UI/dl)	M+/-ET	69,6+/-20	70+/-19,1	77,8+/-20,7	69,8+/-19,4	70,2+/-19,1	78,6+/-21,8
	EXT	33,1-116,4	43,1-110,7	42,8-138,4	33,1-116,4	43,1-110,7	42,8-138,4
	p	NS			NS		
VIIIc (UI/dl)	M+/-ET	245,6+/-61,3	211,2+/-73,9	197,5+/-62,8	243,1+/-63,1	206,6+/-69,6	197,9+/-65,8
	EXT	92,7-369,9	81,4-467,2	82,7-354,2	92,7-369,9	81,4-467,2	82,7-354,2
	p	0,007			0,009		
IXc (UI/dl)	M+/-ET	50,8+/-11,6	64,1+/-7,9	46,1+/-10,6	50,3+/-11,3	45,2+/-8,6	47+/-10,5
	EXT	25,3-85,7	35,1-62,6	23,1-72,2	25,3-85,7	29,5-62,6	23,1-72,2
	p	NS			NS		
Xc	M+/-ET	49,7+/-11,7	48,9+/-9,6	54,1+/-14,7	49+/-11,5	48,7+/-9,7	55+/-15,3
	EXT	21,8-72,4	30,8-67,4	31,2-101,1	21,8-72,4	30,8-67,4	31,2-101,1

M : moyenne ; ET : écart-type ; EXT : extrêmes ; NS : non significatif

Tableau N°VI : Résultats de l'activité cofacteur de la ristocétine du facteur von Willebrand chez les témoins et chez les nouveau-nés selon le sexe et le GS ABO

				Nouveau-né						
				Total N=100	Sexe		GS ABO du nouveau-né			
					Masculin	Féminin	O	A	B	AB
VW : RCo (%)	M+/-ET	96	84,8+/-21,1	83,6+/-20,1	86,1+/-22,2	84+/-20,6	87,2+/-24,5	86,3+/-17,1	62+/-2	
	EXT	64-128	60-128	60-128	60-120	60-120	60-128	60-120	60-64	
	p	-	-	NS		NS				

M : moyenne ; ET : écart-type ; EXT : extrêmes ; NS : non significatif ; * témoin adulte

Tableau N°VII : Résultats de l'activité cofacteur de la ristocétine du facteur von Willebrand chez les nouveau-nés selon la gestité et la parité de la mère

		Gestité de la mère			Parité de la mère		
		1	2	≥3	1	2	≥3
VW : RCo (%)	M+/-ET	87,7-20,1	82,9+/-21,8	82,4+/-22	88,4+/-21,1	82+/-21,6	81+/-20,4
	EXT	60-120	60-128	60-120	60-128	60-120	60-120
	p	NS			NS		

M : moyenne ; ET : écart-type ; EXT : extrêmes ; NS : non significatif

DISCUSSION

Selon nos résultats, les taux des facteurs de coagulation chez le nouveau-né sain à terme sont variables selon les facteurs. Dans la majorité des cas, les taux ont été faibles par rapport à ceux de l'adulte. Ces concentrations sanguines néonatales témoignent d'une synthèse fœtale puisque les facteurs de coagulation maternels, de poids moléculaires élevés, ne passent pas la barrière placentaire [5, 8-10]. En effet, une étude menée en 1992 ayant concerné 53 mères et leurs bébés a montré une différence significative entre les facteurs de coagulation maternels et ceux du sang du cordon [11]. La synthèse fœtale des facteurs de coagulation débute précocement durant la vie fœtale. Les ARNm codant pour des protéines endothéliales incluant le FVW, la thrombomoduline et le facteur tissulaire peuvent être détectés à partir de la 4^e semaine post-conception. De même, la synthèse hépatique des facteurs de coagulation commence à partir de la 5^e semaine post-conception et les activités de la coagulation et de la fibrinolyse ont été détectées dans le plasma fœtal à partir de la 10^e semaine de gestation [12]. Au cours de la maturation fœtale, le système de coagulation évolue et mûrit très progressivement et la naissance ne provoque pas de changement brutal des taux plasmatiques des facteurs de coagulation qui persistent faibles jusqu'au début du travail à terme [13]. Certaines protéines, comme le FVW, le FVIII et le fibrinogène, se rapprochent ou atteignent les intervalles de référence adultes au milieu de la grossesse. D'autres, comme le FVII, FV et FXIII, ont un développement progressif durant la grossesse.

Dans la littérature, la concentration de la majorité des facteurs de coagulation chez le nouveau-né sain à terme, a été estimée entre 30 à 50% par rapport à celle de l'adulte avec un large intervalle de référence, sauf en ce qui concerne les FV, FVIII, FVW et le fibrinogène dont les concentrations sont identiques, voire supérieures, à celles de l'adulte. La résultante de ces particularités consiste en un allongement des tests globaux de la coagulation essentiellement chez le prématuré, puisqu'il y a une forte corrélation entre les taux des facteurs de coagulation et l'âge gestationnel [14, 15].

Le TCA est physiologiquement allongé à la naissance puis il diminue progressivement pour atteindre les valeurs de l'adulte au 3^{ème} mois de vie pour les nouveau-nés à terme. Il persiste allongé chez le prématuré durant la période postnatale

[1, 16-22]. Dans une étude portant sur 141 prématurés candidats à une intervention chirurgicale, le TCA mesuré en préopératoire a été allongé pour plus de 60 % d'entre eux. Pourtant, aucun saignement anormal ou complication de l'abord péri médullaire n'a été constaté [23]. Dans notre étude, le TCA moyen des nouveau-nés a été plus élevé que celui des témoins adultes (36,5 sec vs 31 sec, ratio : 1,17) avec des valeurs allant de 23 sec à 47,2 sec.

Par ailleurs, la revue de la littérature fait état de résultats variables du TCA en fonction du réactif utilisé. Dans les études anciennes, les valeurs du TCA rapportées ont été tellement allongées que l'utilisation de ce test chez le nouveau-né était très discutée. La modification de la composition des réactifs, avec notamment l'utilisation de nouveaux activateurs de la coagulation, a changé le profil permettant d'avoir une idée sur les intervalles des valeurs normales à cette tranche d'âge et d'utiliser ce test comme un test de dépistage [1].

L'influence du type du réactif sur les valeurs du TCA a été bien illustrée par Monagle et al. qui ont mesuré le TCA chez 21 nouveau-nés (11 de sexe masculin et 10 de sexe féminin) au moyen de 4 réactifs commercialisés. Les auteurs ont rapporté des valeurs variables en fonction des réactifs [6]. Ces résultats mettent l'accent sur la nécessité pour chaque laboratoire d'établir ses propres valeurs de référence afin de comparer les résultats du TCA avec des valeurs de référence établies avec le même réactif et d'éviter les fausses interprétations diagnostiques.

En ce qui concerne le TQ, il se raccourcit durant les premiers jours de vie pour atteindre des valeurs proches de celles de l'adulte au 4^{ème} jour de vie [1, 16, 17]. En comparaison par rapport au TQ de l'adulte, certains auteurs ont rapporté des TQ significativement plus allongés chez le nouveau-né à terme que chez l'adulte [16, 17, 19, 24, 25]. D'autres auteurs ont noté un léger allongement du TQ [18] alors que d'autres ont rapporté des valeurs moyennes proches de celles de l'adulte [1, 21, 26], ce qui rejoint les résultats de notre étude. Les variations du TQ observées chez les nouveau-nés, ayant des taux physiologiquement bas des facteurs vitamine-k-dépendants, rejoint les variations importantes des résultats du TQ ou du TP observées d'un laboratoire à un autre et d'un réactif à l'autre pour les patients traités par anti-vitamines K [27-28]. Ceci reflète l'hétérogénéité des réactifs utilisés (thromboplastine tissulaire) en terme de leur sensibilité aux concentrations plasmatiques basses des facteurs vitamine-k-dépendants.

[7,8,10]. Certains auteurs recommandent de ne pas prescrire le TQ au cours du 1^{er} mois de vie, mais plutôt de doser les facteurs de la voie extrinsèque de la coagulation (FVII, FX, FV, FII et le fibrinogène). En effet, il n'existe pas de corrélation entre le TQ et ces facteurs puisqu'il n'est pas rare d'avoir un TQ normal avec des taux de facteurs inférieurs à 50 % [26, 29].

Une étude prospective ayant concerné 18 nouveau-nés issus d'accouchements par voie basse et 23 nouveau-nés par césarienne, a montré des taux de fibrinogène plus élevés dans les accouchements par voie basse et a conclu que le stress associé à l'accouchement peut contribuer à la maturation du système de coagulation du bébé [30]. Dans notre étude, les accouchements par césarienne ont été exclus et la méthode de dosage du fibrinogène a été celle de von Clauss. Le taux moyen du fibrinogène des nouveau-nés (2 g/L, extrêmes : 1-3,8) a été plus bas que celui des témoins adultes (3,4 g/L, extrêmes : 2,1-6,2 g/L).

En ce qui concerne les facteurs vitamine-k-dépendants à la naissance, les taux rapportés dans la littérature ont été diminués à un niveau comparable à un INR de 2 à 3, et n'ont représenté qu'environ 50% de ceux de l'adulte [1, 8,9,16,17, 19, 20,24,25,31]. Deux causes peuvent expliquer ces faibles taux : le déficit en vitamine K et l'immaturité hépatique [32-33]. A la naissance, le taux sérique de vitamine K1 est très bas par rapport à l'adulte, souvent inférieur à 0,02 ng/mL, avec de faibles réserves. Dans notre étude, les valeurs des facteurs vitamine-k-dépendants ont été très proches de celles publiées dans les études utilisant la méthode chronométriques. En ce qui concerne l'évolution post-natale des taux des facteurs vitamine- k-dépendants, leurs cinétiques de maturation sont très hétérogènes. En fait, le FVII augmente rapidement près des valeurs de l'adulte à J5 de vie contribuant ainsi au raccourcissement du TQ. Les FII et FX ont une cinétique plus lente et rejoignent les valeurs adultes vers le sixième mois de vie [1, 21]. En revanche, l'immaturité hépatique est souvent responsable d'un défaut de synthèse du FIX, liée à une expression plus lente du gène. Les valeurs adultes sont atteintes entre 6 et 12 mois de vie [35].

Chez le fœtus, les concentrations plasmatiques du FVW sont similaires, dès la 20^e semaine de gestation, à celle de l'adulte, mais à la naissance, elles sont souvent plus élevées. [36] De plus, chez le nouveau-né, l'aptitude du FVW à lier le collagène est plus importante, grâce aux multimères de haut poids moléculaires plus

abondants, pouvant contribuer à une hémostasie primaire plus efficace, voire même plus accélérée, et expliquer le temps d'occlusion plus court à ce stade de la vie [32]. Par ailleurs, il a été démontré que le stress associé à la délivrance pourrait augmenter d'avantage le taux plasmatique du FVW, comme cela a été suggéré par Johnson et al. qui ont rapporté des niveaux significativement plus hauts du FVW chez des nouveau-nés après accouchement par voie vaginale qu'après accouchement par césarienne.

Compte tenu de l'augmentation du taux du FVW à la naissance, et de la présence en quantité majorée des multimères de haut poids moléculaire chez le nouveau-né, les formes modérées de la maladie de von Willebrand de type 1 (déficit quantitatif) et de type 2 (déficit qualitatif) sont rarement symptomatiques en période périnatale et le diagnostic n'est en pratique possible qu'après l'âge de 3 à 6 mois. Par contre, les formes sévères de type 1 ou de type 3, peuvent être diagnostiquées à cet âge de la vie.

Le FXIII n'a pas été dosé dans notre étude et ce en raison du coût élevé du réactif sachant qu'un coffret ne permet de doser qu'un seul échantillon. Le taux de FXIII, stable entre la 19^{ème} et la 28^{ème} SA (environ 30 %), augmente au cours des dix dernières SA avec, à la naissance, des valeurs très proches de celles de l'adulte [9,10, 32].

L'hémostasie chez le nouveau-né à terme, bien que différente de celle de l'adulte, reste équilibrée sans saignement ni thrombose [37-40]. Néanmoins, cet équilibre est instable et le nouveau-né est exposé à des pathologies acquises et constitutionnelles de l'hémostasie parfois sévères, dont le diagnostic précoce est essentiel pour garantir un traitement efficace. En pratique courante, si le diagnostic des déficits homozygotes et sévères est réalisable en période néonatale, celui des déficits hétérozygotes modérés pose plus de problème d'interprétation du fait d'un chevauchement des limites inférieures des valeurs normales avec les taux des déficits modérés (FVII, FI, FIX, FX, FXI) [29]. Il faudra donc renouveler les dosages au-delà de 6 mois et/ou s'aider d'une enquête familiale.

Cependant, en dehors des exceptionnels cas d'afibrinogénémie constitutionnelle ou de déficit sévère en FXIII qui se manifestent par un saignement à la chute du cordon ombilical, les anomalies même sévères entraînent rarement des hémorragies spontanées en période néonatale, même si cette notion reste discutée pour les nouveau-nés porteurs d'hémophilies A ou B sévères.

A notre connaissance, notre étude est la première à avoir rapporté les valeurs de référence des facteurs de la coagulation chez le nouveau-né tenant compte des réactifs et de l'automate utilisés dans notre laboratoire. Toutefois, il ne nous a pas été possible, pour des problèmes de prélèvement et d'adhésion des mères, d'effectuer d'autres prélèvements (J3 de vie, 1 mois, 3 mois etc...) pour mieux étudier la cinétique des taux de ces facteurs au cours de la période post-natale. Par ailleurs, il est plus que nécessaire de compléter cette étude par la détermination des intervalles de référence des inhibiteurs physiologiques de la coagulation et par l'étude des variations des taux des protéines de la coagulation en fonction de facteurs pouvant les influencer tels que les groupes sanguins, le mode d'accouchement...

CONCLUSION

En raison du taux physiologiquement bas de certains facteurs de la coagulation, le diagnostic des déficits constitutionnels est parfois difficile chez le nouveau-né. Des études de l'évolution des taux des facteurs avec l'âge permettraient de mieux comprendre la physiopathologie de ces déficits. Cependant, le grand volume de sang nécessaire et le consentement des parents constituent une barrière pour mener de larges études prospectives. De plus, l'utilisation combinée de méthodes fonctionnelles et antigéniques pour le dosage des facteurs de coagulation pourrait trancher entre un défaut de synthèse hépatique et une hypovitaminose K.

REFERENCES

- [1] M. Andrew, B. Paes, R. Milner, M. Johnston, DM. Tollesfsen, P. Powers. Development of the human coagulation system in the full- term infant. *Blood* 1987; 70:165-172.
- [2] M. Andrew, B. Paes, R. Milner, M. Johnston, L.Mitchell, DM. Tollesfsen et al. development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988; 72:1651-1657.
- [3] G. Lippi, GL. Salvagno, S. Rugolotto, GP. Chiaffoni, EM. Padovani, M. Franchini et al. Routine coagulation tests in newborn and young infants. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2007; 4 :153-155.
- [4] JK. Kolindewala, B. Dube, V. Bhargava, RK. Dube, VL. Kota et BK. Das. Hemostatic parameters in newborn-II. Sequential study during the first four weeks of life. *Thrombosis and haemostasis*.1986 ; 55:51-53
- [5] D. Lasne, C. Le Roux, C. Lejus. L'hémostase chez le nouveau-né : quel bilan pratique ? *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2010 ; 29 :560-562.
- [6] GiliKeneta,b,*, Omri Cohena,b, TidoBajoratc , Ulrike Nowak-Göttlc. Insights into neonatal thrombosis. *Thrombosis Research*. 2019;181S1: S33-S36
- [7] M. Pinto, L. Mitchell, P. McCusker, M. Andrew. Standardization of prothrombin times in newborn infants. *The Journal of Pediatrics* 1993; 123:310-312.
- [8] M.J. Manco-Johnson, L.J. Jacobson, M.R. Hacke. Development of coagulation regulatory proteins in the fetal and neonatal lamb. *PediatricResearch* 2002;52:580-588.
- [9] H.J. Hassan, A. Leonardi, C. Chelucci. Blood coagulation factors in human embryonic development: preferential expression of the FVII/tissue factor pathway. *Blood* 1990; 76:1158-1164.
- [10] M. Karpatkin, F. Blei, A. Hurlet, A. Greco, Z. Prothrombin expression in the adult and fetal rabbit liver. *Pediatric Research* 1991; 30:266-269.
- [11] P.R. Moliac, B. Delahousse, G. Bardos, J. Leroy, Y. Gruel. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. *Blood* 1996; 88 (3):900-906.
- [12] G.Mitsiakos,G.Papaioannou,E.Papadakis,E.Chatziioannidis,
- [13] E. Giougi, P. Karagianni et al. Haemostatic profile of full-term, healthy, small for gestational age neonates. *ThrombosisResearch*2009; 124 (3): 288-291.
- [14] W.A. Bleyer, N. Hakami, T.H. Shepard. The development of hemostasis in the human fetus and newborn infant. *The Journal of Pediatrics*1971; 79 (5):838-853.
- [15] G. Mitsiakos, E. Giougi, I. Chatziioannidis, P. Karagianni, E. Papadakis, C. Tsakalidis et al. Haemostatic profile of healthy premature small for gestational age neonates. *ThrombosisResearch*2010; 126:103-106.
- [16] N.P. Moskowitz, M. Karpatkin. Coagulation problems in the newborn. *CurrentPaediatrics*2005; 15:50-56.
- [17] G. Lippi, M. Franchini, M. Montagnana, G.C. Guidi. Coagulation testing in pediatric patients: The young are not just miniature adults. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*2007; 33: 816- 820.
- [18] D.W. Beverley, M.J. Inwood, G.W. Chance, M. Schaus, B. O'Keefe. Normal haemostasis parameters: a study in a well- defined inborn population of preterm infants. *EarlyHumanDevelopment*1984; 9:249-257.
- [19] D.S. Blanquat, L. Simon, C. La place, J.F. Egu, J. Hamza. Preoperative coagulation tests in former preterm infants undergoing spinal anesthesia. *PaediatricAnaesthesia*2002; 12: 304-307.
- [20] P. Monagle, C. Barnes, V. Ignjatovic, J. Furmedge, F. Newall, A. Chan. Developmentalhaemostasis. *Thrombosis and Haemostasis*2006; 95:362-372.
- [21] A. Tripodi, L.A. Ramenghi, V. Chantarangkul, A. De Carli, M. Clerici, M. Groppo et al. Normal thrombin generation in neonates in spite of prolonged conventional coagulation tests. *Haematologica*2008; 93:1256-1259.
- [22] Fraser, R. Hughes, A. McCarthy, K. Tilling, D. Davies, A. Rumley et al. Early life growth and hemostatic factors. *American Journal of Epidemiology* 2008; 168 (2):179-187.
- [23] .B. Brenner. Haemostatic changes in pregnancy. *ThrombosisResearch*2004; 114: 409-414.
- [24] L. Poller. Laboratory control of oral anticoagulants [Letter]. *BMJ* 1987;294:1184.
- [25] J. Hirsh. Oral anticoagulant drugs: review. *N Engl J Med* 1991; 324 :1865-1875.
- [26] M. Franzoi, P. Simioni, S. Luni, P. Zerbinati, A. Girolami, V. Zanardo. Effect of delivery modalities on the physiologic inhibition system of coagulation of the neonates. *ThrombosisResearch*2002; 105: 15-18.
- [27] E.A. Chalmers. Neonatal coagulation problems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89:F475-F478.

- [27] Y. Gruel. Particularités de l'hémostase chez le nouveau-né et implications en pathologie. *Archives de Pédiatrie* 2010 ; 17 : s93- s100.
- [28] T. Matsuzaka, H. Tanaka, M. Fukuda, M. Aoki, Y. Tsuji, H. Kondoh. Relationship between vitamin K dependent coagulation factors and anticoagulants (protein C and protein S) in neonatal vitamin K deficiency. *Archives of Disease in Childhood* 1993; 68: 297-302.
- [29] K. Motohara, F. Endo, I. Matsuda. Effect of vitamin K administration on a carboxyprothrombin (PIVKA-II) levels in newborns. *The Lancet* 1985; 326 (8449): 242-244.
- [30] N.A. Goldenberg, M.J. Manco-Johnson. Pediatric hemostasis and use of plasma components. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2006; 19 (1): 143–155.
- [31] T. Strauss, N. Elisha, B. Ravid, et al., Activity of Von Willebrand factor and levels of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) in preterm and full-term neonates, *Blood Cell Mol. Dis.* 67 (2017) 14–17
- [32] Shoshana Revel-Vilk. Neonatal haemostasis. Impact on bleeding and thrombosis. *Hamostaseologie.* 2016 Nov 7;36(4):261-264.
- [33] V. Ignjatovic, L. Pelkmans, H. Kelchtermans, et al., Differences in the mechanism of blood clot formation and nanostructure in infants and children compared with adults, *Thrombosis Res.* 136 (2015) 1303–1309.
- [34] U. Nowak-Gottl, V. Limperger, G. Kenet, et al., Developmental hemostasis: a lifespan from neonates and pregnancy to the young and elderly adult in a European white population, *Blood Cell Mol. Dis.* 67 (2017) 2–13.
- [35] P. Monagle, V. Ignjatovic, H Savoia. Hemostasis in neonates and children: Pitfalls and dilemmas. *Blood Reviews* 2010; 24:63-68.

L'ADDICTION AU RESEAU SOCIAL FACEBOOK CHEZ LES ETUDIANTS EN MEDECINE

THE FACEBOOK SOCIAL NETWORK ADDICTION AMONG MEDICAL STUDENTS

N. MESSEDI^{1,2,*}; M. CHAKROUN³; N. SMAOUI^{2,4}; N. HALOUANI^{1,2}; S. ELLOUZE^{1,2};
M. TURKI^{1,2}; L. ARIBI^{1,2} ET J. ALOULOU^{1,2}

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

2 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

3 : Faculté de médecine, Université de Tunis-Tunisie

4 : Service de psychiatrie « C », CHU Hédi Chaker, Sfax-Tunisie

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

Résumé

Cet article se propose d'étudier la prévalence de l'addiction au réseau social facebook (Fb) chez les étudiants en médecine et les facteurs qui lui sont associés. Il s'agit d'une étude de type transversal descriptive et analytique menée auprès de 82 étudiants de la faculté de médecine de Sfax (Tunisie) durant le mois de Janvier 2018. Nous avons une fiche de recueil des données sociodémographiques et cliniques concernant l'utilisation de fb, et le test d'addiction à Fb (FAT). L'âge moyen des étudiants a été de 22,79 ans et 46,34% ont eu un âge < 21ans, avec une sex-ratioH/F=0,60. Des antécédents personnels somatiques ont été trouvés dans 12,2 %. La durée moyenne de navigation sur Fb a été de 235,06 min/jet la fréquence de connexion a été de 21,09/jour. la prévalence de l'addiction au réseau social fb a été de 28%. Les facteurs statistiquement associés à une addiction à FB:l'âge< à 21 ans (p<0,00), la présence d'antécédents somatiques (p=0,02), la durée de connexion à Fb (p<000) et la fréquence de connexions (p=0,02).Il ressort de notre étude quela prévalence de l'addiction au réseau social facebook (Fb) est élevée. Des séances de sensibilisation auprès des étudiants pourraient être organisées pour travailler sur l'usage problématique des réseaux sociaux.

Mots - clés : Addiction ; Réseau social facebook ; Etudiants.

Abstract

This article aims to studyfacebook (Fb) addiction prevalenceamongmedicalstudentsand determine the associatedfactors. It wasa cross-sectional analyticalstudy of 82students of sfax'smedicinefaculty, in Tunisia, during the month of January 2018.Weuseda socio-demographic and clinical data sheet and the Facebook addiction test (FAT). The averageagewas 22, 79 yearsold and 46, 34% of studentshad un age< 21years, with a sex ratio M/W= 0,6. A somatichistory was foundin 12,2 % case. The average duration of navigation on Fb was235,06 minute/day and the connectionfrequencywas21,09/day. The prévalence of Fb addiction was 28%. The factorsassociated on Fb addiction: age ≤21 yearsold (p < 0.00), the presence of somatichistory (p=0, 02), the duration of connexion on Fb (p<0,00) and the number of connexion (p=0,02). Our study reports thatyoungstudentswererelativelyaddicted to fb. Therefore anawareness sessions could be organized to work on the limits of problematic use of social networks.

Key - words: Addiction; Facebook social network; Students.

ملخص

تهدف هذه المقالة إلى دراسة مدى انتشار الإدمان على شبكة التواصل الاجتماعي «الفيسبوك» بين طلبة كلية الطب والعوامل المرتبطة بها. هذه دراسة مقطعية وصفية وتحليلية أجريت على طلبة كلية الطب بصفاقس خلال شهر جانفي 2018. بالإضافة إلى استبيان لجمع البيانات الاجتماعية والديموغرافية والسريية المتعلقة باستخدام الفيسبوك، استخدمنا اختبار الإدمان على الفيسبوك (FAT). تكونت العينة من 82 طالب. كان معدل عمر الطلبة 22.79 سنة و 46.34% أقل من 21 سنة، مع نسبة الجنس للذكور / الإناث = 0.60. إن وجود أمراض بدنية لدى الطلبة كان بنسبة 12,2%، ومدة التواصل كانت 3,91 ساعات في اليوم وعدد الاتصالات في اليوم تساوي 21,09. كانت نسبة الإدمان على الفيسبوك 28%. العوامل المرتبطة إحصائياً بالإدمان على شبكة التواصل الفيسبوك هي: العمر أقل من 21 عاماً (p < 0.00)، ووجود أمراض بدنية (p = 0.02)، ومدة التواصل (p < 000) وعدد الاتصالات / اليوم (p = 0.02). تظهر دراستنا أنه يمكن تنظيم جلسات توعوية لدى الطلبة للعمل على حدود الاستخدام الإشكالي للشبكات الاجتماعية أو الإدمان.

الكلمات المفتاحية : الإدمان ; شبكة التواصل الاجتماعي ; الفيسبوك ; الطلبة.

INTRODUCTION

De nos jours, internet est impliqué de plus en plus dans de nombreuses activités de la vie courante de la population, ainsi, joue un rôle crucial dans les changements du développement social (1). La naissance du réseau social Facebook (Fb) en 2004, a marqué l'univers du Net en offrant un nouveau concept qui ne cesse de se propager dans le monde en général et par voie de conséquence en Tunisie. Fb a gagné le plus de popularité et a accumulé le plus grand nombre d'utilisateurs au monde. En fait, selon les statistiques les plus récentes, il y a 1,8 milliard d'utilisateurs actifs de Facebook par jour et 2,8 milliards d'utilisateurs actifs de Facebook par mois en juin 2020. Cependant, plus de la moitié des utilisateurs étaient des jeunes soit 55,4% avaient un âge compris entre 18 et 34 ans (2).

La démocratisation de l'internet et la forte pénétration des réseaux sociaux dans la vie de tous les jours des internautes a montré un comportement d'addiction au réseau social particulièrement chez les jeunes.

Certaines études se sont intéressées aux études des cyberaddictions entre autres au réseau social Fb chez les jeunes. Mais peu d'auteurs ont ciblé les étudiants en médecine qui constituent une population ayant une grande vulnérabilité vu leur charge d'études académiques.

L'objectif de notre étude a été d'étudier la prévalence de l'addiction au réseau social Fb chez les étudiants en médecine et les facteurs qui leur sont associés.

POPULATION ET METHODES

1. TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude transversale, descriptive et analytique, menée auprès des étudiants de la Faculté de médecine de Sfax (Tunisie) durant le mois de janvier 2018.

2. POPULATION D'ETUDE

L'étude a concerné les étudiants de la faculté de médecine de Sfax inscrits au premier et au deuxième cycle des études médicales.

Après consentement oral, chaque participant a été interrogé directement et de façon individuelle, après avoir été informé du but scientifique de l'enquête.

3. RECUEIL DE DONNEES

Nous avons utilisé :

3.1. Une fiche de renseignements :

Cette fiche comporte les données sociodémographiques, cliniques et concernant l'utilisation du réseau social facebook.

3.2. Le Test d'addiction à Fb (FAT) :

L'usage problématique ou l'addiction au réseau social Fb a été évalué par une version adaptée au Fb de l'échelle « Internet Addiction Test » (IAT). L'échelle FAT est une version modifiée pour le dépistage de l'addiction au Fb, et validée en français (3,4). Elle se compose de 20 items cotés de 1 « rarement » à 5 « toujours ». Le score total varie ainsi entre 20 et 100 ; et un score supérieur ou égal à 50 indiquait que le sujet est à usage problématique du Fb ou « addict ».

4. ÉTUDE STATISTIQUE

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées en utilisant le logiciel SPSS dans sa 20^{ème} version. Pour tous les tests réalisés, le seuil de signification a été fixé à 5%.

RESULTATS

1. ETUDE DESCRIPTIVE

1.1. Données sociodémographiques :

Quatre-vingt-deux étudiants ont répondu au questionnaire.

L'âge moyen des étudiants a été de 22,79 ans \pm 2,84 avec des extrêmes allant de 19 à 30 ans, et une proportion de 46,34% dont l'âge a été < 21 ans. Une prédominance féminine (soit 62,2%) a été notée avec une sex-ratio Homme/Femme=0,60. La plupart des étudiants ont été des célibataires (n= 66 soit 85,4%). La notion de redoublement a été présente chez seulement 9 étudiants soit 11% des cas.

1.2. Données cliniques et relatives à l'utilisation du réseau social Fb :

Des antécédents de maladies somatiques ont été retrouvés chez 10 étudiants soit 12,2%.

Une consommation de tabac a été notée dans 20,7% des cas (soit n=17), d'alcool dans 3,7% des cas (soit n=3) et de cannabis dans 2,5% des cas (soit n=2).

Concernant l'utilisation du réseau social Fb, l'âge de la première connexion à fb a été de 14,80 ans \pm 2,65 avec des extrêmes de 10 à 23 ans. La majorité des étudiants (soit 86,6%) ont utilisé l'ordinateur comme moyen de connexion au réseau social Fb. Les étudiants en médecine ont rapporté qu'ils se

connectaient à Fb pendant tous les jours de la semaine dans 86,6% des cas.

La durée moyenne de connexion au réseau social Fb chez les étudiants a été de 235,06 minutes /jour $\pm 224,72$ (soit 3,91 heures /jour $\pm 3,74$) avec des extrêmes de 10 à 900 minutes/jour. Nous avons trouvé que 29,3% parmi eux ont une durée de connexion ≥ 300 minutes/jour (soit 5 heures /j). Pour la fréquence de navigation, on a trouvé une moyenne de 15,99 fois/ jour $\pm 12,34$ avec des extrêmes de 1 à 60 fois/jour. Le nombre moyen d'amis sur fb retrouvé chez les étudiants a été de $749,82 \pm 462,99$ avec des extrêmes allant de 8 à 2000 amis. Parmi ces étudiants, 56 (soit 68,3%) avaient plus que 500 amis.

Les raisons avancées de l'utilisation du réseau social fb ont été par ordre de fréquence

décroissante, le passe-temps (39%), le maintien des liens (26,8%) et la rencontre de nouvelles personnes ou le divertissement (7,3%).

1.3. Résultats de l'échelle FAT :

Le score moyen du FAT a été de $39,48 \pm 13,13$ avec des extrêmes de 20 à 71.

L'addiction au réseau social Fb a été trouvée chez 23 étudiants (soit une prévalence de 28%).

2. ETUDE ANALYTIQUE

Selon notre étude, les facteurs qui ont été associés à l'addiction au réseau social Fb ont été (tableau I) :

- L'âge < 21 ans ($p < 0,00$)
- La présence d'antécédents de maladies somatiques ($p = 0,02$)
- Le nombre de connexion par jour ($p = 0,01$)
- La durée de connexion par jour ($p < 0,00$)

Tableau I : Les facteurs associés à l'addiction au réseau social Fb

		ADDICTION		P
		Oui (N=23)	Non (N=59)	
Age < 21 ans	oui	17	21	0,00
	non	6	38	
Sexe	masculin	9	22	0,87
	Féminin	14	37	
Célibat	oui	21	45	0,21
	Non	2	14	
Redoublement	oui	4	5	0,24
	Non	19	54	
Maladies somatiques	oui	6	4	0,02
	non	17	55	
Consommation tabac	oui	4	13	0,76
	non	19	46	
Consommation alcool	oui	0	3	0,55
	Non	23	56	
Age de 1ère connexion (ans)		14,03	15,07	0,15
Nombre de connexions /jour		21,09	14	0,01
Nombre de minutes /jour =(Heures/jour)		412,61 6,87	165,85 2,76	0,00
Nombre d'amis sur fb		723,78	759,97	0,75

DISCUSSION

1. Etude de la prévalence de l'addiction au réseau social Facebook :

Les jeunes constituent en général une population vulnérable aux comportements à risque, entre autres les conduites addictives. Actuellement, le monde de l'internet et du virtuel attire de plus en plus les adolescents et les jeunes adultes ; et parmi toutes les applications des médias sociaux, Facebook a gagné le plus de popularité et a accumulé le plus grand nombre d'utilisateurs au monde (5).

Cependant, compte tenu de l'ampleur de l'utilisation des médias sociaux, les études manquent pour expliquer le phénomène Fb. Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux attend des preuves empiriques adéquates pour catégoriser et inclure la dépendance à Facebook dans la nomenclature.

Dans ce cadre l'objectif de notre travail était d'étudier la prévalence de l'addiction au réseau social fb chez les étudiants en médecine et de déterminer les facteurs qui lui sont associés. Il s'agit d'une population exposée à un stress et un risque d'épuisement au cours de leur formation, ce qui les expose à un risque de développer toutes sortes de dépendance (6).

La prévalence de l'addiction au réseau social fb trouvée dans notre série a été de 28% (soit chez 23 étudiants). Cette prévalence est non négligeable et se rapproche des autres chiffres des pays du monde connus avoir les taux les plus élevés de ce genre d'addiction aux réseaux sociaux.

Nos résultats rejoignent ceux d'une étude réalisée en Inde en 2017 auprès de 100 étudiants et qui a montré que 26% des participants ont été addicts au réseau social Fb (7).

De même, une autre étude réalisée en Jordanie en 2018 portant sur 397 personnes a trouvé que ce type d'addiction a été présent chez 38,5% d'entre eux (8); une autre à Bengladech en 2019 a trouvé une prévalence de 39,7% (9).

En revanche, les taux les plus élevés étaient toujours retrouvés en Asie, tout particulièrement en Chine. En effet, une étude récente réalisée en chine en 2020 auprès des étudiants du département de médecine légale du collège médical de Lumbini à Népal a trouvé que 39,8 % à 60 % parmi eux ont présenté une addiction au réseau social fb (10).

Il ressort que la prévalence de l'addiction au réseau social fb retrouvée dans notre étude est assez élevée mais reste inférieure à la plupart de celles

des pays asiatiques. Ceci pourrait être expliqué par l'utilisation excessive de la technologie dans presque tous les domaines dans ces pays-là. Nous pouvons penser aussi que les répondants volontaires aux questionnaires font partie des sujets les plus « investis » sur la « toile » et donc les enquêtes ont sélectionné une proportion plus importante d'addicts qu'il n'en existe réellement.

Par contre nos chiffres dépassent de loin les prévalences de l'occident et des USA même si la prévalence de ce fléau ne cesse d'augmenter partout. En effet, une étude a été réalisée en Allemagne auprès de 300 étudiants, et publiée en 2017 vient de confirmer ces données, l'addiction au Fb a été de 8,4% (11). De même lors d'une étude récente de 2018 en Italie, auprès de 755 participants, pré et post gradués, seulement 3,3% ont été définis comme addicts au réseau social Fb (5). Les différences de prévalence retrouvée s'expliquent en partie par l'utilisation de tests diagnostiques différents avec des valeurs seuils différentes mais aussi et surtout par l'hétérogénéité des populations étudiées et leur mode de vie (12).

Nous ne prétendons pas pouvoir étendre ce chiffre trouvé à l'ensemble de la population générale ; cependant, il nous semble refléter la prévalence de l'addiction à Facebook au sein de la population ciblée ici, c'est-à-dire la population jeune estudiantine inscrite sur Facebook.

Selon certains auteurs (13), les adolescents et les étudiants sont les plus impliqués dans l'utilisation de l'internet de façon générale et particulièrement des réseaux sociaux par rapport à la population générale. En effet, les jeunes ont plus de temps libre, n'ont généralement pas de préoccupations professionnelles, et cherchent plus à nouer de nouvelles relations permises par le réseautage social dont Facebook.

D'ailleurs, les statistiques fournies par le site (www.Socialbakers.com) confirment cette tendance en Tunisie, puisqu'il affiche que la tranche d'âge des 18-24 ans polarisent 39% des utilisateurs de Facebook (14).

2. Facteurs associés à l'addiction au réseau social Fb :

2.1. Paramètres socio-démographiques :

2.1.1 Age :

L'âge moyen des étudiants selon notre série a été de 22,79 ans \pm 2,84. Ce chiffre est très proche de celui des autres études qui se sont focalisées sur cette population de jeunes usagers de Fb

(12,15,16). En effet, les statistiques montrent que les personnes âgées de 18 à 29 ans constituent le groupe le plus important parmi les utilisateurs des médias sociaux. De plus, les étudiants universitaires sont plus vulnérables à la dépendance à Internet en raison de leurs horaires flexibles et de la pression académique, selon Kuss et al. (12).

Il ressort également de notre étude que l'âge jeune inférieur à 21 ans est fortement associé à une addiction à Fb avec un $p < 0,00$. On est là face à un phénomène qui touche de plus en plus les jeunes ; l'âge est alors inversement lié à la cyberdépendance en général et à Facebook en particulier. Dans le même sens, Andréassen et ses collaborateurs ont rapporté que les populations à risque pour l'utilisation addictive des médias sociaux sont représentées principalement par les jeunes, les étudiants et les célibataires (17). Certains auteurs ont expliqué l'émergence de ce type d'addiction comportementale, par la sensibilité accrue à l'adoption de conduites à risque qui peut être mise en lien avec les enjeux développementaux majeurs de l'adolescence (18). En effet au cours de cette période de la vie, les jeunes présentent une réactivité émotionnelle importante d'une part et un manque d'ouverture aux expériences de vie d'autre part.

Ceci rejoint le principe de certains auteurs concernant la cyberaddiction en général. Ils considèrent qu'on peut parler d'addiction quand on est absorbé par Internet au détriment de toute autre activité sociale, physique, affective et intellectuelle (19-21).

2.1.2. Le sexe :

Dans notre étude, nous avons noté la prédominance féminine (soit 62,2%) avec une sex-ratio égale à 0,6. Cette prédominance féminine a été prévisible. Parmi les hypothèses explicatives est que la proportion des étudiantes dans la faculté de médecine de Sfax est supérieure à celle des étudiants, ou encore la féminisation des études médicales de façon générale. La deuxième hypothèse est que lors de l'utilisation d'un mode de recrutement basé sur le volontariat, les femmes sont beaucoup plus nombreuses à répondre aux questionnaires proposés (22). Ceci rejoint les résultats de Biocalti et al en 2018, où les femmes sont fréquemment retrouvées majoritaires dans les études épidémiologiques particulièrement celles portant sur les réseaux sociaux où les pourcentages de sexe féminin peut atteindre les 80% (5,23).

Certains auteurs ont conclu que les femmes représentent une proportion légèrement plus importante des utilisateurs de Facebook,

l'explication avancée est que les femmes, plus que les hommes, utilisent internet avant tout à des fins de communication interpersonnelle et d'interactions sociales (24,25).

Malgré cette prédominance féminine, on n'a pas trouvé dans notre série de corrélation significative entre l'addiction à Fb et le sexe ($p=0,87$), ce qui rejoint les résultats de certaines études (8,20).

Il y aura certainement d'autres facteurs incriminés, indépendamment du sexe, dans cette addiction comportementale à savoir les composantes neurobiologiques et les traits de personnalité sous-jacente.

2.2. Les antécédents personnels somatiques :

Dans notre étude, des antécédents personnels somatiques ont été retrouvés dans 12,2 % des cas. L'addiction a été significativement associée à la présence de maladies organiques chez les étudiants ($p=0,02$). Nos résultats corroborent les données de la recherche qui montrent une association significative entre les problèmes de santé et un usage excessif d'Internet (26). Selon l'enquête menée par Blaya et al. (27), plus d'un jeune sur dix déclare chercher du réconfort en se connectant à internet en général ou à un réseau social et que les jeunes excessivement connectés sont à risque de rencontrer des problèmes de santé (ou de les renforcer), de scolarité et d'insertion sociale. Toutefois, il est aussi démontré que les contextes virtuels peuvent être un moyen d'échapper à des difficultés personnelles ou décompenser un manque de compétences sociales qui rendrait la communication hors ligne difficile (28). Ceci pourrait être la conséquence d'une éventuelle stigmatisation et un manque d'estime de soi à cause de la présence de maladies somatiques.

2.3. La consommation de substances :

Les addictions avec ou sans substances sont généralement l'apanage des sujets jeunes. Il ressort de notre étude que la consommation de tabac chez les étudiants en médecine n'a pas dépassée les 20%, pour l'alcool elle a été de 3,7% et pour le cannabis de 2,5%.

Aucune association significative n'a été retrouvée entre la consommation de substances psychoactives et la cyberaddiction Fb.

Or, généralement les addictions sont fréquemment associées entre elles. Les études antérieures ont été plutôt concentrées sur la recherche du lien entre toxicomanie et cyberaddiction en général ou autres

addictions comportementales mais manquaient pour le réseau social Fb. Elles confirment l'origine biopsychosociale de tout type de dépendance (29,30). Nous pouvons penser que la taille réduite de l'échantillon, a empêché probablement ces tendances d'être statistiquement significatives et qu'elles le seraient avec une population plus importante ; et d'autre part, la non utilisation d'échelle spécifique pour l'addiction aux substances. De plus, il y a toujours une réticence de la part des étudiants en dévoilant leurs habitudes de consommation de substances qui reste un sujet relativement tabou dans notre contexte socio culturel.

2.4. Les données concernant l'utilisation du réseau social Fb :

Dans la littérature, certains facteurs ou paramètres liés à l'utilisation du réseau social Fb ont été fortement associés à la dépendance.

La durée de connexion aux réseaux sociaux est une variable très intéressante à étudier surtout que les jeunes actuellement passent de plus en plus de temps en ligne et ceci est un facteur prédictif de dépendance (11,14,25).

Selon notre étude, la durée moyenne du temps passé en connexion des étudiants a été aux alentours de 3,9 heures /jour ; avec 29,3% parmi eux ont une durée 5heures /j. La durée de connexion a été fortement associée à l'addiction à Fb : les étudiants addicts avaient une moyenne de 6,87 heures/ jour contre 2,76 heures/ jours pour les non addicts, avec $p < 0,00$.

Selon les données de la littérature, la durée de connexion à Fb tout comme la prévalence de l'addiction varie d'un pays à un autre et d'une étude à une autre.

Nos résultats rejoignent ceux d'une étude faite par Kuss et al. qui a montré que 67% des Fb addicts restent en ligne pendant 3,5 heures, et 3% parmi eux entre 3,5 et 7h par jour (31).

Par contre, une récente étude réalisée en 2018 par Biocalti et ses collaborateurs en Italie, a trouvé que seulement 16,2% des participants avaient une durée de connexion entre 2 et 3 heures et 5,7% entre 3 et 4 heures (5).

Les études françaises ont aussi souligné l'ampleur de ce phénomène avec une augmentation du nombre d'heures de connexion aux réseaux en ligne chez les jeunes. Cette population consacrerait entre 3 et 4 heures de connexion / jour (27,32).

Plusieurs études prouvent que les dépendants passent plus de temps en connexion que les non

dépendants (33,34). Ces résultats sont prévisibles puisqu'ils renvoient indirectement aux critères de l'addiction en évoquant la perte du temps et le recours excessif à la connexion aux réseaux sociaux ainsi que le phénomène de tolérance qui prétend une augmentation du temps de connexion et une tendance à l'hyper-communicabilité sur Facebook. Une personne a graduellement besoin d'une stimulation plus intense qu'au début, et le même temps d'utilisation de Facebook pourrait ne pas être suffisant à un stade ultérieur de la dépendance.

Lorsqu'on parle de dépendance, on doit évoquer la durée de connexion et bien évidemment la fréquence. En effet, dans notre étude, le nombre de connexions / jour a été nettement supérieur chez les étudiants addicts par rapport aux autres (21,09 fois/jour versus 14) et ceci avec une relation statistiquement significative ($p=0,01$).

La propension à développer une dépendance à Facebook dépend de la fréquence d'utilisation active, de la durée d'utilisation, de l'exhaustivité de l'utilisation et de l'accès à des appareils hétérogènes (35). Ces résultats concordent avec ceux des études précédentes, qui indiquent une corrélation positive entre le niveau de dépendance à Internet, la fréquence d'utilisation de Facebook, et le temps passé à utiliser son smartphone (16,26,36,37) . Donc, l'avènement des smartphones entre autres, vient nourrir ce type d'addiction comportementale, en facilitant l'utilisation des applications telles que Fb à tout moment et quelque soit l'endroit (36).

Plusieurs travaux sur l'addiction aux réseaux sociaux se sont intéressés au nombre d'amis sur Fb. Dans notre population, les étudiants avaient en moyenne 749,82 amis et un nombre supérieur à 500 amis a été trouvé chez plus des deux tiers (68%). Toutefois, on n'a pas trouvé de lien significatif entre ce critère et l'addiction Fb.

Les études démontrent une relation entre le nombre d'amis sur Facebook et la cyberdépendance à ce réseau social. D'où, plus le nombre d'amis sur Facebook augmente, plus l'utilisateur est cyberdépendant à ce dernier (14). Il s'agit d'une hypothèse à mettre en relation immédiate avec l'une des motivations des sujets « addicts » à l'utilisation de Facebook, celle de « rencontrer de nouvelles personnes ».

➤ Limites de l'étude :

*La taille réduite de la population d'étude par rapport au nombre total des étudiants de la faculté de médecine de Sfax, ceci pourrait empêcher la

généralisation des résultats aux étudiants des différentes facultés de médecine de la Tunisie.

*Le recrutement s'est fait sur la base du volontariat ; on peut penser que les participants volontaires font partie des sujets les plus « investis » sur Fb.

* Le caractère transversal de l'étude ne permet pas de déterminer la relation de cause-effet entre l'addiction au réseau social Fb et les différents paramètres.

CONCLUSION

Il ressort de notre étude que l'addiction au réseau social Fb a été fréquente chez la population des étudiants en médecine surtout les plus jeunes. Les étudiants « addicts » à Fb trouvent leur compte lorsqu'ils sont sur le site, ce qui se traduit par des sessions de navigation de plus en plus longues ; ils profitent des fonctionnalités de ce site qui permettent d'entretenir cette motivation. Pour cela, un travail de prévention auprès des étudiants devrait être mis en place. Il sera basé sur des séances de sensibilisation organisées pour travailler sur l'usage problématique des réseaux sociaux et sa relation avec la santé tout en insistant sur l'importance des activités, principalement sociales et non virtuelles. De même, un dépistage d'autres types d'addictions avec ou sans substances chez les sujets addicts à Fb devrait être fait vu la fréquence de cette association. Une orientation pour une prise en charge spécialisée en cas d'addiction devrait être envisagée.

REFERENCES

- [1]Frost RL, Rickwood DJ. A systematic review of the mental health outcomes associated with Facebook use. *Comput Hum Behav.* 2017 Nov;76:576- 600.
- [2]Facebook Revenue and Usage Statistics (2021) [Internet]. *Business of Apps.* 2017 [consulté 27 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.businessofapps.com/data/facebook-statistics/>
- [3]Widyanto L, McMurrin M. The Psychometric Properties of the Internet Addiction Test. *CyberPsychol Behav.* 2004 Aug;7(4):443-450.
- [4]Khazaal Y, Billieux J, Thorens G, Khan R, Louati Y, Scarlatti E, et al. French Validation of the Internet Addiction Test. *CyberPsychol Behav.* 2008 Dec;11(6):703-706.
- [5]Biolcati R, Mancini G, Pupi V, Mugheddu V. Facebook Addiction: Onset Predictors. *JCM.* 2018 May 23;7(6):118.
- [6]IsHak W, Nikravesh R, Lederer S, Perry R, Ogunyemi D, Bernstein C. Burnout in medical students: a systematic review. *Clin Teach.* 2013 Aug;10(4):242-245.
- [7]Shettar M, Karkal R, Kakunje A, Mendonsa RD, Chandran VM. Facebook addiction and loneliness in the post-graduate students of a university in southern India. *Int J Soc Psychiatry.* 2017 Jun;63(4):325-329.
- [8]Alzougool B. The impact of motives for Facebook use on Facebook addiction among ordinary users in Jordan. *Int J Soc Psychiatry.* 2018 Sep;64(6):528-535.
- [9]Mamun MAA, Griffiths MD. The association between Facebook addiction and depression: A pilot survey study among Bangladeshi students. *Psychiatry Res.* 2019 Jan ;271: 628-633.
- [10]Atreya A, Nepal S, Thapa P. Cross-sectional study of Facebook addiction in a sample of Nepalese population. *F1000Res.* 2020 Dec 4;9:1237.
- [11]Brailovskaia J, Margraf J. Facebook Addiction Disorder (FAD) among German students—A longitudinal approach. Reed P. *Plos One.* 2017 Dec 14 ;12(12):e0189719.
- [12]Kuss D, Griffiths M, Karila L, Billieux J. Internet Addiction: A Systematic Review of Epidemiological Research for the Last Decade. *CPD.* 2014 Jun 31;20(25):4026-4052.
- [13]Kuss DJ, Griffiths MD. Online Social Networking and Addiction—A Review of the Psychological Literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2011 Aug 29;8(9):3528-3552.
- [14]Nasr HE, Rached KSB. La Cyberdépendance: Cas de l'addiction au réseau social Facebook. *La Revue Gestion et Organisation.* sept 2015;7(2):125-134.
- [15]Xie W, Karan K. Predicting Facebook addiction and state anxiety without Facebook by gender, trait anxiety, Facebook intensity, and different Facebook activities. *J Behav Addict.* 2019 mars 18 ;8(1):79-87.
- [16]Vasalou A, Joinson AN, Courvoisier D. Cultural differences, experience with social networks and the nature of “true commitment” in Facebook. *Int J Hum-Comput Stud.* 2010 Oct;68(10):719-728.
- [17]Andreassen CS, Pallesen S, Griffiths MD. The relationship between addictive use of social media, narcissism, and self-esteem: Findings from a large national survey. *J Addict Behav.* 2017 Jan;64:287-293.
- [18]Pfeifer JH, Blakemore S-J. Adolescent social cognitive and affective neuroscience: past, present, and future. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2012 Jan 1;7(1):1-10.
- [19]Ono M, Baak S. Revisiting the J-Curve for Japan. *J Mod Econ.* 2014;05(01):32- 47.
- [20]Zyoud SH, Sweileh WM, Awang R, Al-Jabi SW. Global trends in research related to social media in psychology: mapping and bibliometric analysis. *Int J Ment Health Syst.* 2018 Dec;12(1):4.
- [21]Park N, Kee KF, Valenzuela S. Being Immersed in Social Networking Environment: Facebook Groups, Uses and Gratifications, and Social Outcomes. *CyberPsychol Behav.* 2009 Dec;12(6):729-733.
- [22]Porter SR, Whitcomb ME. Non-response in student surveys: The Role of Demographics, Engagement and Personality. *Res High Educ.* 2005 Mar ;46(2):127-152.
- [23]Thelwall M. Social networks, gender, and friending: An analysis of MySpace member profiles. *J Am Soc Inf Sci.* 2008 Jun;59(8):1321-1330.
- [24]Muscanell NL, Guadagno RE. Make new friends or keep the old: Gender and personality differences in social networking use. *Comput Human Behav.* 2012 Jan;28(1):107-112.
- [25]Delfour M, Moreau A, Laconi S, Goutaudier N, Chabrol H. Utilisation problématique de Facebook à l'adolescence et au jeune âge adulte. *Neuropsychiatr enfance adolesc.* juin 2015;63(4):244-249.
- [26]Derbyshire KL, Lust KA, Schreiber LRN, Odlaug BL, Christenson GA, Golden DJ, et al. Problematic Internet use and associated risks in a college sample. *Compr psychiatry.* 2013 Jul;54(5):415- 422.
- [27]Blaya C. Les jeunes et les prises de risque sur Internet. *Neuropsychiatr enfance adolesc.* déc 2015;63(8):518-523.
- [28]Bolton RN, Parasuraman A, Hoefnagels A, Migchels N, Kabadayi S, Gruber T, et al. Understanding Generation Y and

their use of social media: a review and research agenda. Aksoy L, éditeur. *J Ser Man*. 2013 Jun 14;24(3):245-267.

[29]Griffiths M. A 'components' model of addiction within a biopsychosocial framework. *J Subst Use*. 2005 Jan ;10(4):191-197.

[30]Shaffer HJ, LaPlante DA, LaBrie RA, Kidman RC, Donato AN, Stanton MV. Toward a Syndrome Model of Addiction: Multiple Expressions, Common Etiology *Har Rev Psychiatry*. 2004 Nov;12(6):367-374.

[31]Kuss D, Griffiths M. Social Networking Sites and Addiction: Ten Lessons Learned. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Mar 17;14(3):311.

[32]Smith PK, Steffgen G, éditeurs. *Cyberbullying through the new media: findings from an international network*. London ; New York: Psychology Press; 2013. 301 p.

[33]Kopecký K. Czech Children and Facebook – A quantitative survey. *Telemat Informa*. 2016 Nov;33(4):950-958.

[34]Nalwa K, Anand AP. Internet Addiction in Students: A Cause of Concern. *CyberPsychol Behav* 2003 Dec ;6(6):653-656.

[35]Turel O. An Empirical Examination of the “Vicious Cycle” of Facebook Addiction. *J Comput Inf Syst*. 2015 Mar;55(3):83- 91.

[36]Kittinger R, Correia CJ, Irons JG. Relationship Between Facebook Use and Problematic Internet Use Among College Students. *Cyberpsychol Behavior Soc Netw*. 2012 Jun;15(6):324-327.

[37]Cudo A, Kopiś N, Strózak P, Zapała D. Problematic Video Gaming and Problematic Internet Use Among Polish Young Adults. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. 2018 Aug;21(8):523-529.

EFFETS INDESIRABLES DES ANTIHYPERTENSEURS : À PROPOS DE 38 CAS

SIDE EFFECTS OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS : ABOUT 38 CASES

R. ATHEYMEN^{1,2,*}; K. KSOUDA^{1,2}; R. SAHNOUN^{1,2}; I BOUAZIZ^{1,2};
S. HAMMAMI^{1,2}; K. ZEGHAL^{1,2} ET H. AFFES^{1,2}

1 : Service Régional de Pharmacovigilance de Sfax- Tunisie

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

*E-mail de l'auteur correspondant : rimatheymen16@gmail.com

Résumé

Introduction : Les antihypertenseurs sont largement prescrits. Cependant, leur utilisation peut entraîner divers effets indésirables. L'objectif de notre travail est d'évaluer tous les effets indésirables suspects d'être liés aux antihypertenseurs, notifiés au service de pharmacovigilance de Sfax durant une période allant du mois de Janvier 2011 au mois de Décembre 2014.

Méthodes : L'enquête d'imputabilité a été réalisée selon la Méthode Française de Bégaud.

Résultats : Trente huit effets indésirables suspects d'être liés aux antihypertenseurs ont été notés chez 37 patients. Six classes d'antihypertenseurs ont été incriminées : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les diurétiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les antihypertenseurs centraux et l'association (hydrochlorothiazide-losartan). Les mécanismes de survenue de ces effets étaient variés.

Conclusion : Une collaboration avec le Centre de Pharmacovigilance paraît nécessaire pour compléter la prise en charge

Mots - clés : Antihypertenseur ; Effets indésirables ; Mécanismes de survenue ; Imputabilité.

Abstract

Introduction : Antihypertensive drugs are widely prescribed. However, their use can cause various unwanted effects. The purpose of our work is to evaluate all the side effects suspected of being related to antihypertensive drugs, notified to the Regional Pharmacovigilance center of Sfax during a period of four years from January 2011 to December 2014.

Methods : The imputability study was carried out according to the French Method of Bégaud.

Results : In our study, 38 side effects suspected to be related to antihypertensive drugs were notified in 37 patients. Six classes of antihypertensive drugs were incriminated : angiotensin conversion enzyme inhibitors, diuretics, beta-blockers, calcium channel blockers, the angiotensin II receptor antagonists, central antihypertensive drugs and the combination (hydrochlorothiazide-losartan). The mechanisms of occurrence of these adverse effects were varied.

Conclusion : Collaboration with the Pharmacovigilance Center is necessary to complete the care of patients who have experienced side effects suspected of being related to antihypertensive drugs.

Key - words: Antihypertensive drugs; Side effects ; Mechanisms of occurrence; Imputability.

ملخص

مقدمة: توصف الأدوية الخافضة للضغط الدموي على نطاق واسع. ومع ذلك، يمكن أن يتسبب استخدامها في العديد من الآثار السلبية. الهدف من عملنا هو تقييم جميع الآثار الضارة المشتبه في علاقتها بالأدوية الخافضة للضغط، والتي تم التبليغ عنها بقسم التيقظ الدوائي في صفاقس خلال الفترة المتراوحة من جانفي 2011 إلى ديسمبر 2014.

الأساليب: تم إجراء مسح المساءلة وفق منهج بيجود الفرنسي.

النتائج: لاحظنا ظهور 38 من الآثار الجانبية المشتبه في علاقتها بالأدوية الخافضة للضغط لدى 37 مريضاً. تم تحديد ست فئات من الأدوية الخافضة للضغط: مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، ومدرات البول، وحاصرات بيتا، وحاصرات قنوات الكالسيوم، ومناهضات مستقبلات الأنجيوتنسين 2، والأدوية المركزية الخافضة للضغط، والمزيج (هيدروكلوروثيازيد - لوسارتان). اختلفت آليات حدوث هذه التأثيرات.

الخلاصة: يبدو أن التعاون مع مركز التيقظ الدوائي ضروري لاستكمال معالجة هؤلاء المرضى.

الكلمات المفتاحية : مخفضات الضغط الدموي ; أعراض جانبية ; آليات الحدوث ; العلاقة السببية.

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) constitue un facteur de risque majeur de morbidité et de mortalité cardiovasculaire et pose un véritable problème de santé publique dans le monde [1] et en Tunisie [2]. La prise en charge de l'HTA comprend des mesures hygiéno-diététiques et un traitement médicamenteux par des antihypertenseurs [3]. Il existe 7 grandes classes d'agents antihypertenseurs comprenant les diurétiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI), les inhibiteurs calciques (IC), les vasodilatateurs et les antihypertenseurs centraux [3]. L'efficacité des 5 premières classes dans la prévention du risque cardiovasculaire a été prouvée par plusieurs études [3, 4]. Ils sont de ce fait proposées en 1^{ère} intention dans la prise en charge des patients ayant une HTA essentielle non compliquée. Les antihypertenseurs sont également indiqués dans d'autres pathologies non cardiovasculaires et cardiovasculaires tels que l'insuffisance cardiaque, les coronaropathies et les troubles de rythme. Néanmoins, ces médicaments peuvent entraîner divers EI dont les mécanismes sont différents [5-7]. L'objectif de notre travail a été de colliger tous les cas d'EI suspects d'être liés aux antihypertenseurs notifiés au service régional de pharmacovigilance de Sfax durant une période de quatre ans et d'expliquer les différents mécanismes physiopathologiques incriminés dans leur genèse en se référant à la littérature.

PATIENTS ET METHODES

Notre étude est de type rétrospectif. Une enquête de pharmacovigilance a été réalisée au service régional de pharmacovigilance de Sfax pour tous les cas d'EI suspects d'être liés aux antihypertenseurs, notifiés durant la période allant du mois de Janvier 2011 au mois de Décembre 2014 (4 ans). L'étude d'imputabilité a été faite par la méthode française d'imputabilité actualisée par Bégaud et al. en 1985 [8, 9]. 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.

RESULTATS

Trente-sept patients ont été inclus dans notre étude. Parmi eux, 36 ont développé un seul effet indésirable médicamenteux (EIM) susceptible

d'être lié aux antihypertenseurs et 1 seul patient a présenté 2 EIM (angi œdème et œdème des membres inférieurs associé à un flush du visage apparus à 3 mois d'intervalle suite à la prise de deux antihypertenseurs différents).

L'âge moyen de nos patients a été de 60.75 ± 13.32 ans avec un sexe ratio égal à 1.46. L'atopie personnelle a été signalée chez 24,32% des patients avec une atopie familiale chez 16,21% des cas. Les antihypertenseurs ont été prescrits chez nos patients pour le traitement d'une hypertension artérielle (70,27%), de cardiopathies (coronaropathies, insuffisance cardiaque) (27,02%) et de varices œsophagiennes (2,70%).

Dans notre étude, 30 cas d'EI notifiés étaient cutanéomuqueux avec un pourcentage de 78,94%. Sept cas de psoriasis (18,42%), 4 cas de photosensibilité (10,52%), 4 cas d'œdème (10,52%), 3 cas d'urticaire (7,89%), 3 cas d'éruption cutanée lichénoïde (7,89%), 3 cas d'éruption maculopapuleuse (EMP) (7,89%), 2 cas de prurit (5,26%), 2 cas d'érythrodermie (5,26%), 1 cas d'eczéma chronique (2,63%) et un cas d'aphtose buccale (2,63%).

Par ailleurs, nous avons rapporté des EI hépatiques dans 3 cas avec un pourcentage de 7,89%. Il s'agissait d'une atteinte hépatique mixte dans 2 cas et cytolytique dans 1 cas. Une vascularite leucocytoclasique (VLC) a été signalée dans 2 cas (5,26%). L'atteinte hématologique a été notée dans 2 cas (5,26%) avec un cas de pancytopenie et un cas de leuconéutropénie. La survenue d'une toux sèche a été rapportée dans un cas (2,63%).

Les médicaments incriminés dans la genèse de ces EI sont représentés dans le tableau I. Les délais d'apparition et de disparition de ces effets indésirables sont résumés dans le tableau II. Le traitement antihypertenseur a été arrêté dans 27 cas. L'évolution a été cotée suggestive dans 25 cas et non concluante dans 13 cas avec des médicaments incriminés non arrêtés dans 10 cas (5 cas de psoriasis, 1 cas de photosensibilité, 1 cas d'urticaire, 1 cas d'aphtose buccale, 1 cas de VLC et 1 cas de leuconéutropénie) et des patients perdus de vue dans 3 cas (1 cas de photosensibilité, 1 cas d'érythrodermie et 1 cas de pancytopenie). La ré-administration du même médicament responsable de l'événement a été faite chez un seul patient. Elle s'est révélée positive R (+): réapparition de l'angioœdème chez ce patient après la réintroduction de la nicardipine.

Le score d'imputabilité a été coté alors « Vraisemblable » (I3B3) dans 4 cas (1 cas d'angioœdème, 2 cas de prurit et 1 cas de toux

sèche), « Plausible » dans 21 cas (C1S2 : I2 et B2 dans 1 cas, C2S2 : I2 et B2 dans 3 cas et C2S2 : I2 et B3 dans 17 cas) et « Douteux » dans 13 cas (C1S1 : I1 et B3 dans un cas, C1S2 : I1 et B2 dans 1 cas et C1S2 : I1 et B3 dans 12 cas).

DISCUSSION

Les médicaments antihypertenseurs entraînent divers EI pouvant diminuer l'observance du traitement par le patient et même conduire à son arrêt. Le nombre d'EI suspects d'être liés aux antihypertenseurs notés dans notre étude paraît sous-estimé et ne reflète pas la fréquence exacte d'EI des antihypertenseurs qui sont largement utilisés en Tunisie. Cela peut être expliqué par le fait que ce nombre n'a pas été déterminé par un recueil systématique des EI mais à partir d'une notification spontanée par certains cliniciens. Dans la littérature, les EI liés aux antihypertenseurs sont fréquents. Leur fréquence varie de 20% à 62% selon les études [10-13].

1- Psoriasis

Dans notre série, le psoriasis a été l'EI cutanéomuqueux le plus fréquent. Il a été noté dans 7 cas (18,42%). Les médicaments incriminés ont appartenu à 3 classes médicamenteuses : les bêtabloquants, les IEC et les ARA II.

Les bêtabloquants ont été incriminés dans la genèse ou l'aggravation du psoriasis dans 5 cas. Dans la littérature, les bêtabloquants sont considérés parmi les médicaments les plus pourvoyeurs de ces réactions conformément aux données de notre études [14, 15].

Dans notre série, l'évolution à l'arrêt des bêtabloquants a été suggestive dans 2 cas avec une disparition de l'éruption. Pour les autres cas, l'évolution a été non concluante (le médicament n'a pas été arrêté). Dans la littérature, les lésions psoriasiformes et les lésions de novo ont disparu dans un délai de 4 à 14 semaines après l'arrêt des bêtabloquants et les lésions de psoriasis aggravé n'ont régressé que partiellement [14, 15].

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le psoriasis induit par les bêtabloquants ne sont pas totalement connus. Plusieurs hypothèses ont été proposées. L'hypothèse la plus probable est l'altération de la voie de l'adénosine monophosphate cyclique (AMP cyclique). En effet, l'AMP cyclique est un messager intracellulaire responsable de l'inhibition de la prolifération kératinocytaire.

Le blocage des récepteurs β_2 épidermiques entraîne une diminution de l'AMP cyclique et donc une prolifération excessive des kératinocytes [16-18].

Dans notre étude, un cas d'aggravation d'un psoriasis en plaques préexistant suite à la prise de Ramipril a été noté. Dans la littérature, les IEC sont considérées comme des agents susceptibles de déclencher ou d'aggraver un psoriasis cependant quelques cas uniquement ont été rapportés [19-23]. Deux mécanismes physiopathologiques peuvent expliquer le déclenchement ou l'aggravation du psoriasis sous IEC : un mécanisme immunoallergique et un mécanisme pharmacodynamique dose-dépendant par inhibition de l'inactivation de la bradykinine, ce qui modifie le système kinine-kallicréine /acide arachidonique et aboutit à une augmentation des métabolites inflammatoires[18].

Nous avons rapporté aussi un cas d'aggravation de psoriasis en plaques suite à la prise de Valsartan. Dans la littérature, les cas de psoriasis imputables aux ARA II ont été peu rapportés [24-26]. Le mécanisme de survenue est encore discuté. Il a été avancé que l'angiotensine II augmente la prolifération des kératinocytes. Les ARA II en augmentant le taux de l'angiotensine II sérique peuvent ainsi induire le psoriasis par prolifération accrue et désordonnée de kératinocytes [26, 27].

2- Photosensibilité

Dans notre étude, nous avons noté une réaction de photosensibilité chez 4 patients. Les diurétiques ont été incriminés dans la genèse d'une réaction de photosensibilité dans 2 cas. Ces réactions sont apparues suite à la prise d'Hydrochlorothiazide dans le 1^{er} cas et d'Altizide dans le 2^{ème} cas. Il s'agit dans le 1^{er} cas d'un érythème limité aux zones photo-exposées, qui a rapidement disparu à l'arrêt du médicament responsable, évoquant une réaction photo-toxique. Dans l'autre cas, il s'agissait d'un eczéma des régions photo-exposées étendu aux zones non photo-exposées évoquant une photo-allergie.

Dans la littérature, les diurétiques thiazidiques sont parmi les médicaments les plus fréquemment impliqués dans les réactions de photosensibilité [28, 29]. L'Hydrochlorothiazide est le médicament le plus photosensibilisant parmi cette classe médicamenteuse. La réaction photo-toxique liée à ce médicament est probablement due à un groupement chloré qui se dissocie sous l'effet des UV et engendre des radicaux libres réagissant avec

les constituants lipidiques, protéiques et l'ADN induisant une réaction inflammatoire [30].

Les données bibliographiques avec l'Altizide sont pauvres et uniquement un seul cas de photo-allergie confirmée par un photopatch positif a été publié [31].

Dans notre étude, nous avons noté chez un patient une photosensibilité à type d'eczéma évoquant une photo-allergie suite à la prise d'Enalapril. Dans la littérature, des cas de photo-allergie ont été rapportés avec l'Enalapril ainsi qu'avec d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion [32].

Le 4^{ème} cas de photosensibilité, dans notre série, a été de type eczéma. Il a été rapporté, chez un patient, 1 an après le début d'un traitement par le Carvédilol. Cette réaction a disparu 5 jours après son arrêt. La responsabilité médicamenteuse a été retenue dans ce cas avec un score d'imputabilité plausible. A notre connaissance, aucun cas de photosensibilité lié au Carvédilol n'a été publié à ce jour. L'équipe de Myauchi.H [33] a décrit chez un seul patient une réaction de photosensibilité induite par le Tilisolol avec confirmation par la réadministration du médicament et un photo-patch test positif.

3- Œdèmes

Dans notre étude, 4 cas d'œdèmes ont été notifiés : 1 cas d'angioœdème suite à la prise de Captopril, 1 cas d'angioœdème lié à la Nicardipine, 1 cas d'OMI suite à la prise d'Amlodipine et 1 cas d'OMI associé à un flush du visage suite à la prise de la Nifédipine.

L'Angioœdème associé aux IEC est un effet secondaire bien décrit dans la littérature. Il survient chez 0.1% à 0.7% des patients traités par ces médicaments. La survenue de l'angioœdème sous IEC est surtout expliquée par l'augmentation de la concentration de la bradykinine dont la dégradation est inhibée par les IEC [34, 35]. L'alternative thérapeutique est de mettre le patient sous ARA II. Mais ces médicaments doivent être introduits avec précaution car, bien qu'ils n'interfèrent pas avec la dégradation de la bradykinine, ils peuvent être aussi à l'origine d'angioœdème mais avec une moindre fréquence [36, 37].

Le 2^{ème} cas d'angioœdème est apparu un jour après l'introduction de la Nicardipine. Dans ce cas, le score d'imputabilité a été coté vraisemblable devant le délai d'apparition suggestif, l'évolution favorable à l'arrêt de la Nicardipine et la réapparition de l'angioœdème à la réintroduction de ce médicament. Un mécanisme d'hypersensibilité

immédiate a été suspecté avec contre-indication de la prise ultérieure de la Nicardipine. Dans la littérature, cet EI est rare et seulement quelques cas d'angioœdème induit par les dihydropyridines (DHP) ont été rapportés [38-40].

Concernant l'OMI, il est considéré comme l'un des EI les plus fréquents qui accompagnent l'utilisation des IC. Il survient chez 5% à 70 % des patients traités par ces médicaments. L'incidence de l'OMI diffère selon les classes d'IC : cet effet est plus fréquent avec les DHP en comparaison avec les non dihydropyridines (non DHP). Il est moins fréquent avec les DHP de troisième génération (Lecarnidipine, Lacidipine, Manidipine) comparés au reste des DHP [41-44].

L'OMI associé aux IC survient indépendamment de toute rétention hydro-sodée. Il est causé principalement par la dilatation prédominante au niveau pré-capillaire (artériolaire) sans dilatation proportionnelle au niveau post capillaire (veinulaire) [45]. Plusieurs options ont été proposées pour pallier à cet EI comme la diminution de la dose de l'IC, le changement du médicament incriminé par une autre DHP de nouvelle génération ou préférentiellement par un IC non DHP et/ou l'association d'un veinodilatateur tel qu'un IEC ou un ARA II pour diminuer la pression veineuse qui caractérise cet EI [41, 44].

Dans notre étude, l'OMI suite à la prise de Nifédipine a été accompagné par un flush du visage. Dans la littérature, le flush est l'un des EI les plus rapportés avec les IC notamment avec les DHP. Comme l'OMI, le flush est causé par la vasodilatation périphérique. La fréquence de cet effet avec la nifédipine a varié de 10,5% à 25% selon les études [46].

4- Urticaire

Dans notre étude, l'urticaire a été notée chez 3 patients. Cet effet est apparu suite à la prise de Furosémide chez deux patients et du Captopril chez l'autre.

Dans la littérature, des cas d'urticaires associées à un angioœdème et à une hypotension dans le cadre d'une réaction anaphylactique ont été décrits avec le furosémide [47]. Des cas d'urticaire aiguë induite par les IEC ont été aussi rapportés [48, 49]. Il a été rapporté que le Captopril, à cause de son groupe sulfhydryle, semble provoquer l'urticaire plus fréquemment que les autres médicaments de cette classe [50].

5- Eruption lichénoïde

Les éruptions lichénoïde médicamenteuses imitent le lichen plan par leurs éruptions papuleuses violacées [51]. Dans notre étude, elles ont été notées suite à la prise de furosémide chez 2 patients et suite à la prise de l'association hydrochlorothiazide-losartan chez un patient. L'évolution à l'arrêt de ces médicaments a été suggestive avec une disparition de l'éruption et la responsabilité de ces médicaments a été retenue.

Dans la littérature, quelques études ont rapporté l'apparition d'éruptions lichénoïde suite à l'utilisation de diurétiques ou d'ARA II [51-56].

6- Eruption maculopapuleuse

Dans notre étude, nous avons noté une EMP chez 3 patients. Le Captopril a été responsable de cet effet chez deux patients et le Diltiazem chez l'autre.

Dans la littérature, cet EI a bien décrit été avec le Captopril. Il a été rapporté que le risque de réactivité croisée entre le Captopril et les autres IEC était négligeable. Ceci a été expliqué par certains auteurs, par le fait que l'immunogénicité du Captopril est liée à son groupe sulfhydrile qui n'est pas présent dans la structure chimique des autres IEC [57, 58].

L'EMP est aussi un EI bien décrit avec le Diltiazem. Il a été rapporté que les patchs tests sont utiles dans le diagnostic des EI cutanés induits par le Diltiazem. Les réactions croisées entre le Diltiazem avec la Nifédipine, le Vérapamil, l'Amlodipine ont été rapportées et confirmées dans certains cas par des patchs tests [59-60].

7- Prurit

Dans notre étude, 2 cas de prurit ont été notés. Le Bisoprolol a été incriminé dans un cas avec un score d'imputabilité vraisemblable et le Furosémide dans un autre cas avec un score d'imputabilité plausible.

Dans la littérature, le prurit a été rapporté avec le Bisoprolol ainsi qu'avec d'autres bêtabloquants [5]. Le prurit a été, aussi, bien rapporté avec le Furosémide et l'Hydrochlorothiazide [6].

8- Erythrodermie

Dans notre étude, l'érythrodermie a été notée chez deux patients suite à la prise de Captopril et d'Enalapril. Dans la littérature, elle a été rarement rapportée avec les IEC. En effet, quelques cas seulement ont été décrits avec le Captopril [61, 62] et le Lisinopril [63].

9- Eczéma chronique

Dans notre étude, nous avons noté une poussée d'eczéma chronique secondaire à la prise d'amlodipine.

Bibliographiquement, il a été rapporté que les IC peuvent déclencher des poussées d'eczéma chronique. En effet, Joly P [64] a montré que 26% des patients recevant un IC ont développé un eczéma chronique et Summers EM [65] a souligné cette association avec une fréquence de 34%. Le mécanisme de l'éruption eczémateuse induite par les IC n'est pas très connu. Il a été démontré que la Nifédipine stimule l'absorption et la rétention du fer dans les kératinocytes humains. Ceci peut induire une apoptose et une spongiose des kératinocytes qui caractérisent les lésions histologiques d'un eczéma chronique [65-67].

10- Aphotose buccale

Dans notre étude, nous avons noté un cas d'aphtose buccale apparue 4 mois après le début du traitement par le Captopril.

Dans la littérature, quelques cas d'aphtoses buccales ont été rapportés avec le Captopril [68 - 69]. Le mécanisme précis de cette lésion n'est pas très connu jusqu'à présent. Certains auteurs ont rapporté qu'elle serait liée à la présence d'un groupement sulfhydrile dans la structure du Captopril [69]. Néanmoins, cet effet a été décrit avec l'Enalapril [68]. D'autres auteurs ont suggéré que cet effet serait lié à l'inhibition de la dégradation de la bradykinine [69]. Mais l'aphtose buccale a été décrite aussi avec les ARA II tels que le losartan et l'Irbésartan qui n'interagissent pas avec le système kinine-kallicréine [70, 71]. Le rôle de l'augmentation de la rénine plasmatique observée aussi bien avec le Captopril et le Losartan a été aussi proposé [69, 70].

11- Effets indésirables hépatiques

Dans notre étude, nous avons noté 2 cas d'atteinte hépatique mixte suite à la prise de Losartan et de la Méthylodopa et un cas de cytolyse hépatique suite à la prise de l'Amlodipine. Dans la littérature, l'atteinte hépatique a été rarement décrite avec le Losartan. Elle peut être cytolytique, cholestatique ou mixte [72, 73]. L'atteinte hépatique a été aussi rapportée avec d'autres ARA II [75, 76]. Le mécanisme à l'origine de l'hépatotoxicité n'est pas encore clair. Il est probablement lié à une réaction idiosyncrasique [72]. L'hépatotoxicité a été bien décrite avec la Méthylodopa.

Le mécanisme de sa survenue n'est pas totalement clair. Il est probablement lié à la production de métabolites réactifs engendrant un état de stress oxydatif. Toutefois un mécanisme immunoallergique est aussi possible [77-79]. Quelques cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés avec les DHP [80-82]. L'Amlodipine peut engendrer une cytolysé hépatique isolée ou associée à une cholestase et pouvant récidiver en cas d'utilisation d'autres IC [80, 83, 84].

12- Vascularites leucocytoliques

Dans notre étude, nous avons noté 2 cas de VLC : suite à la prise de Furosémide dans un cas et de l'Indapamide dans un autre cas.

Bibliographiquement, cet effet a été rapporté avec le Furosémide et les thiazidiques et leurs apparentés [85, 88]. Il semble être lié à une réaction d'hypersensibilité type III médiée par les complexes immuns [85, 87].

13- Effets indésirables hématologiques

Dans notre série, un cas de pancytopénie probablement lié au Furosémide et un cas de leuconéutropénie probablement lié au Captopril ont été étudiés. Dans la littérature, le Furosémide induit rarement une toxicité hématologique [89-91]. La neutropénie et l'agranulocytose sont rarement associées au Captopril [92, 93]. Ils surviennent généralement 3 à 12 semaines après le début du traitement. Les facteurs de risque particuliers sont l'insuffisance rénale, les collagénoses et l'utilisation de très fortes doses de Captopril [92]. Il est supposé que le groupe sulfhydryle du Captopril comme de la Pénicillamine contribue au développement de cet EI. Il s'agit donc d'un effet spécifique du Captopril et non partagé avec les autres IEC [94].

a. Toux sèche

Dans notre étude, nous avons noté une toux sèche suite à la prise de Captopril chez un patient. Dans la littérature, la toux sèche a été bien décrite avec le Captopril ainsi qu'avec les autres IEC. Elle survient chez 5 à 35 % des patients traités par cette classe médicamenteuse [95].

Les ARA II représentent une bonne alternative thérapeutique avec laquelle l'incidence de la toux est moindre [96]. Le mécanisme précis à l'origine de cette toux reste incertain. Les mécanismes proposés comprennent une sensibilisation accrue du réflexe de la toux due à une accumulation de la bradykinine dans les poumons [95, 96].

CONCLUSION

Dans notre étude, le traitement par des antihypertenseurs a été couplé à l'apparition de nombreux EI. Les manifestations cutanées étaient les plus représentées. Les mécanismes de leur survenue étaient variés : pharmacodynamiques, immunoallergiques et toxiques. L'apparition d'un événement indésirable, chez un patient sous antihypertenseurs, doit donc faire rechercher initialement la responsabilité de ces médicaments dans sa genèse. D'autre part, le choix de l'alternative thérapeutique repose, dans certains cas, sur la connaissance du mécanisme de survenue afin d'éviter les réactions croisées. Une collaboration avec le Centre de Pharmacovigilance paraît alors nécessaire pour compléter la prise en charge de ces patients.

Tableau I : Liste des effets indésirables notifiés dans notre étude en fonction du type du médicament antihypertenseur incriminé.

Type de l'atteinte	Effets indésirables	DCI des médicaments (nombre de cas)	Classe d'antihypertenseurs
Cutanée	Psoriasis de novo	Aténolol (1)	Bétabloquants
		Nadolol (1)	
	Aggravation d'un psoriasis préexistant	Aténolol (1)	Bétabloquants
		Ramipril (1)	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
		Valsartan (1)	Bétabloquants
Eruption psoriasiforme	Céliprolol (1)		
	Propranolol (1)	Bétabloquants	
Cutanée	Photosensibilité (eczéma)	Altizide (1)	Diurétiques
		Enalapril (1)	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
		Carvédilol (1)	Bétabloquants
	Photosensibilité (érythème)	Hydrochlorothiazide (1)	Diurétiques
Cutanée	Angioedème	Nicardipine (1)	Inhibiteur calcique
		Captopril (1)	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
	OMI	Amlodipine (1)	Inhibiteur calcique
	OMI avec flush du visage	Nifédipine (1)	
Cutanée	Urticaire	Furosémide (2)	Diurétiques
		Captopril (1)	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
Cutanée	Eruption cutanée lichénoïde	Furosémide (2)	Diurétiques
		Hydrochlorothiazide-Losartan (1)	Diurétiques + antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
Cutanée	EMP	Captopril (2)	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
		Diltiazem (1)	Inhibiteur calcique
Cutanée	Prurit	Bisoprolol (1)	Bétabloquants
		Furosémide (1)	Diurétiques
Cutanée	Erythrodermie	Captopril (1)	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
		Enalapril (1)	
Cutanée	Eczéma chronique	Amlodipine (1)	Inhibiteur calcique
Muqueuse	Aptose buccale	Captopril (1)	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
Hépatique	Atteinte hépatique mixte	Méthildopa (1)	Antihypertenseur central
		Losartan (1)	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
	Cytolyse hépatique	Amlodipine (1)	Inhibiteur calcique
Vasculaire	VLC	Indapamide (1)	Diurétiques
		Furosémide (1)	
Hématologique	Pancytopenie	Furosémide (1)	
	Leuconeutropénie	Captopril (1)	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
Respiratoire	Toux sèche	Captopril (1)	

Tableau II. Délais d'apparition des EI après le début du traitement par les antihypertenseurs et leurs délais de disparition complète après leur arrêt (moyenne [écart-type]).

Type de l'effet indésirable	Délai d'apparition (jours)	Délai de disparition à l'arrêt (jours)
Psoriasis(n=7)	232,85 [116]	16 [1,4]
Photosensibilité (n=4)	159,75 [150]	4,5 [0,7]
Œdème(n=4)	45,25 [29,5]	9,5 [13]
Urticaire(n=3)	5,33 [2]	4 [0]
Eruption lichénoïde (n=3)	511,66 [821]	27,33 [28]
Eruption maculopapuleuse(n=3)	125 [178]	4,33 [2]
Prurit(n=2)	120 [0]	11 [14]
Erythrodermie(n=2)	366,5 [514]	7
Eczéma chronique (n=1)	2	45
Aptose buccale(n=1)	120	Evolution non concluante
Atteinte hépatique (n=3)	190 [17]	33,33 [5]
Vascularite leucocytoclasique(n=2)	11.5 [12]	20
Atteinte hématologique (n=2)	317,5 [67]	Evolution non concluante
Toux sèche(n=1)	9	6

REFERENCES

- [1] Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, Robitaille C, Loustalot F, Poulter N, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3(8):e003423.
- [2] Elasmî M, Feki M, Sanhaji H, Jemaa R, Haj Taeib S, Omar S, et al. Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels dans la population du Grand Tunis. *Rev Epidémiol Santé Publique*. avr 2009;57(2):87-92.
- [3] Batide-Alanore AL, Julien J. Traitement médical de l'hypertension artérielle. 2015;21.
- [4] Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull*. 1994;50(2):272-298.
- [5] Frishman WH, Brosnan BD, Grossman M, Dasgupta D, Sun ADK. Adverse dermatologic effects of cardiovascular drug therapy: part I. *Cardiol Rev*. 7 août 2002;10(4):230-246.
- [6] Frishman WH, Brosnan BD, Grossman M, Dasgupta D, Sun DK. Adverse Dermatologic Effects of Cardiovascular Drug Therapy: Part II: *Cardiol Rev* Sept 2002;10(5):285-300.
- [7] Frishman WH, Brosnan BD, Grossman M, Dasgupta D, Sun DK. Adverse Dermatologic Effects of Cardiovascular Drug Therapy: Part III: *Cardiol Rev*. nov 2002;10(6):337-348.
- [8] Bégau B, Evreux J-C, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments: actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie*. 1985;40(2):111-118.
- [9] Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie*. 1978;33(373):175.
- [10] Harald Olsen, Trine Klemetsrud, Han. Adverse Drug Reactions in Current Antihypertensive Therapy: a General Practice Survey of 2586 Patients in Norway. *Blood Press*. janv 1999;8(2):94-101.
- [11] Cheung BM, Wong YL, Lau CP. Queen Mary Utilization of Antihypertensive Drugs Study: side-effects of antihypertensive drugs. *J Clin Pharm Ther*. août 2005;30(4):391-399.
- [12] Gawali P U, Gawand S K. A study of adverse effects profile of various antihypertensive drugs among hypertensive patients in a tertiary care centre. *J Evol Med Dent Sci*. 29 déc 2016;5(104):7633-7637.
- [13] Millogo GRC, Zongo RFE, Benao A, et al. Prévalence et

caractéristiques des effets indésirables des antihypertenseurs chez les patients suivis en ambulatoire au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo Pan Afr Med J. 2018;29:84.

[14] Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis : Role of drugs - psoriasis. *Int J Dermatol.* déc 2010;49(12):1351-1361.

[15] Heng MCY, Henc MK. Beta-Adrenoceptor Antagonist-Induced Psoriasiform Eruption: Clinical and Pathogenetic Aspects. *Int J Dermatol.* nov 1988;27(9):619-627.

[16] Voorhees JJ, Duell EA. Psoriasis as a possible defect of the adenylyl cyclase-cyclic AMP cascade: A defective chalone mechanism? *Arch Dermatol.* 1971 ;104(4):352-358.

[17] Kim GK, Del Rosso JQ. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2010;3(1):32.

[18] Mutevelić-Arslanagić N. [Pathologic mechanisms in the development of psoriatic lesions]. *Lijec Vjesn.* 1992;114(9-12):296-300.

[19] Hauschild TT, Bauer R, Kreysel HW. [Initial manifestation of eruptive exanthematous psoriasis vulgaris caused by captopril medication]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb.* mai 1986;37(5):274-277.

[20] Wolf R, Dorfman B, Krakowski A. Psoriasiform eruption induced by captopril and chlorthalidone. *Cutis.* 1987;40(2):162-164.

[21] Gilleaudeau P, Vallat VP, Carter DM, Gottlieb AB. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as possible exacerbating drugs in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(3):490.

[22] Wolf R, Tamir A, Brenner S. Psoriasis related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Dermatology.* 1990;181(1):51-53.

[23] Eriksen JG, Christiansen JJ, Asmussen I. Postulosis palmoplantaris caused by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ugeskr Laeger.* 1995;157(23):3335-3336.

[24] Marquart-Elbaz C, Grosshans E, Alt M, Lipsker D. Sartans, angiotensin II receptor antagonists, can induce psoriasis. *Br J Dermatol.* sept 2002;147(3):617-8.

[25] Kawamura AI, OCHIAI T. Candesartan cilexetil induced pustular psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2003;13(4):406-407.

[26] Lamba G, Palaniswamy C, Singh T, Shah D, Lal S, Vinnakota R, et al. Psoriasis Induced by Losartan Therapy: A Case Report and Review of the Literature: *Am J Ther.* mai 2011;18(3):e78-80.

[27] Steckelings UM, Artuc M, Paul M, Stoll M, Henz BM. Angiotensin II Stimulates Proliferation of Primary Human Keratinocytes via a Non-AT1, Non-AT2 Angiotensin Receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 4 déc 1996;229(1):329-33.

[28] Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol.* oct 2016;34(5):571-581.

[29] Selvaag E, Thune P. Phototoxicity to sulphonamide-derived oral antidiabetics and diuretics: investigations in hairless mice. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1997;13(1-2):4-8.

[30] Gómez-Bernal S, Alvarez-Pérez A, Rodríguez-Pazos L, Gutiérrez-González E, Rodríguez-Granados MT, Toribio J. Photosensitivity due to thiazides. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed.* 2014 ;105(4):359-366.

[31] Schwarze HP, Albes B, Marguery MC, Loche F, Bazex J. Evaluation of drug-induced photosensitivity by UVB photopatch testing. *Contact Dermatitis.* 1998 ;39(4) : 200-200.

[32] Sánchez-Borges M, González-Aveledo L. Photoallergic reactions to angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(5):621-622.

[33] Miyauchi H, Horiki S, Horio T. Clinical and experimental photosensitivity reaction to tilisolol hydrochloride. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* déc 1994;10(6):255-258.

[34] Sánchez-Borges M, González-Aveledo LA. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angioedema. *Allergy Asthma Immunol Res.* juill 2010;2(3):195-198.

[35] Cupido C, Rayner B. Life-threatening angio-oedema and death associated with the ACE inhibitor enalapril. *S Afr Med J.* 2007;97(4):244.

[36] Grossman E, Messerli FH, Neutel JM. Angiotensin II receptor blockers: equal or preferred substitutes for ACE inhibitors? *Arch Intern Med.* 10 juill 2000;160(13):1905-1911.

[37] Schuster C, Reinhart WH, Hartmann K, Kuhn M. [Angioedema induced by ACE inhibitors and angiotensin II-receptor antagonists: analysis of 98 cases]. *Schweiz Med Wochenschr.* mars 1999;129(9):362-369.

[38] Tordjman K, Rosenthal T, Bursztyn M. Nifedipine-induced periorbital edema. *Am J Cardiol.* 1985;55(11):1445.

[39] Southward J, Irvine E, Rabinovich M. Probable amlodipine-induced angioedema. *Ann Pharmacother.* 2009;43(4):772-776.

[40] Kuruvilla ME, Sanan N. Amlodipine-induced angioedema: An unusual complication of a common medication. *Allergy Rhinol.* 2018;9:2152656718764139.

[41] Sica DA. Calcium Channel Blocker-Related Peripheral Edema: Can It Be Resolved? *J Clin Hypertens.* juill 2003;5(4):291-295.

[42] Makani H, Bangalore S, Romero J, Htyle N, Berrios R, Makwana H, et al. Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate – a meta-

[43] Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens.* 2002;15(11):932-940.

[44] Handler J. Managing Calcium Channel Blocker-Related Peripheral Edema. *J Clin Hypertens.* 2004;6(7):400-402.

[45] Pedrinelli R, Dell’Omo G, Mariani M. Calcium channel blockers, postural vasoconstriction and dependent oedema in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2001;15(7):455.

[46] Ioulios P, Charalampos M, Efrrossini T. The spectrum of cutaneous reactions associated with calcium antagonists: A review of the literature and the possible etiopathogenic mechanisms. *Dermatol Online J* 2003;9(5).

[47] Domínguez-Ortega J, Martínez-Alonso JC, Domínguez-Ortega C, Fuentes MJ, Frades A, Fernández-Colino T. Anaphylaxis to oral furosemide. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1 janv 2003;31(6):345-347.

[48] Wood SM, Mann RD, Rawlins MD. Angio-oedema and urticaria associated with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br Med J Clin Res Ed.* 1987;294(6564):91.

[49] Pillans PI, Coulter DM, Black P. Angioedema and urticaria with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 oct 1996;51(2):123-126.

[50] Steckelings UM, Artuc M, Wollschläger T, Wiehstutz S, Henz BM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as inducers of adverse cutaneous reactions. *Acta Derm Venereol.* nov 2001;81(5):321-325.

[51] Akbas A, Kilinc F. Analysis of The Patients with Lichenoid Drug Reactions: A Retrospective Study. *Med Sci Discov.* 31 mars 2018;153-160.

- [52] Arias-Santiago S, Aneiros-Fernandez J, Aceituno-Madera P, Burkhardt-Perez P, Naranjo-Sintes R. Hypertrophic lichenoid eruption due to furosemide. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(1):78-79.
- [53] Pfab F, Athanasiadis GI, Kollmar A, Ring J, Ollert M. Lichenoid drug eruption due to an antihypertonic drug containing irbesartan and hydrochlorothiazide. *Allergy.* juin 2006;61(6):786-787.
- [54] Sin B, Miller M, Chew E. Hydrochlorothiazide Induced Lichen Planus in the Emergency Department: A Case Report. *J Pharm Pract.* 2017;30(2):266-269.
- [55] Aouam K, Ali HBH, Youssef M, Chaabane A, Hamdi MH, Boughattas NA, et al. Lichenoid eruption associated with hydrochlorothiazide and possible cross reactivity to furosemide. *Thérapie.* 2009;64(5):344-347.
- [56] Gencoglan G, Ceylan C, Kazandi AC. Linear lichenoid drug eruption induced by valsartan. *Clin Exp Dermatol.* oct 2009;34(7):e334-335.
- [57] Cnudde F, Leynadier F, Dry J. Cutaneous reaction to captopril: value of patch tests. *Contact Dermatitis.* 1 nov 1990;23(5):375-376.
- [58] Martínez JC, Fuentes MJ, Armentia A, Vega JM, Fernández A. Dermatitis to captopril. *Allergol Immunopathol (Madr).* janv 2001;29(6):279-280.
- [59] Cholez C, Trechot P, Schmutz J-L, Faure G, Bene M-C, Barbaud A. Maculopapular rash induced by diltiazem: allergological investigations in four patients and cross reactions between calcium channel blockers. *Allergy.* 2003;58(11):1207-1209.
- [60] Gonzalo Garijo MA, Pérez Calderón R, de Argila Fernández-Durán D, Rangel Mayoral JF. Cutaneous reactions due to diltiazem and cross reactivity with other calcium channel blockers. *Allergol Immunopathol (Madr).* janv 2005;33(4):238-240.
- [61] O'Neill PG, Rajan N, Charlat ML, Bolli R. Captopril-related exfoliative dermatitis. *Tex Med.* avr 1989;85(4):40-41.
- [62] Goodfield MJ, Millard LG. Severe cutaneous reactions to captopril. *Br Med J Clin Res Ed.* 1985;290(6475):1111.
- [63] Schmutz J-L, Barbaud A, Tréhot P. [Lisinopril-induced erythroderma]. *Ann Dermatol Venereol.* mai 2009;136(5):486.
- [64] Joly P, Benoit-Corven C, Baricault S, Lambert A, Hellot MF, Josset V, et al. Chronic Eczematous Eruptions of the Elderly Are Associated with Chronic Exposure to Calcium Channel Blockers: Results from a Case-Control Study. *J Invest Dermatol.* déc 2007;127(12):2766-2771.
- [65] Summers EM, Bingham CS, Dahle KW, Sweeney C, Ying J, Sontheimer RD. Chronic Eczematous Eruptions in the Aging: Further Support for an Association With Exposure to Calcium Channel Blockers. *JAMA Dermatol.* 1 juill 2013;149(7):814.
- [66] Gruen AB, Zhou J, Morton KA, Milstone LM. Photodegraded nifedipine stimulates uptake and retention of iron in human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2001;116(5):774-777.
- [67] Trautmann A, Altnauer F, Akdis M, Simon H-U, Blaser K, Akdis CA, et al. The differential fate of cadherins during T-cell-induced keratinocyte apoptosis leads to spongiosis in eczematous dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2001;117(4):927-934.
- [68] Abdollahi M, Radfar M. A review of drug-induced oral reactions. *J Contemp Dent Pr.* 2003;4(1):10-31.
- [69] Affes H, Ghozzi H, Hammami S, Sahnoun Z, Ayedi L, Ghouiaa R, et al. Captopril et aphtoses buccales : à propos d'un cas. *J. i. m. sfax*, n°11/12 ; juin 06 / dec 06 :51 - 52.
- [70] Goffin E, Pochet JM, Lejuste P, De Plaen JF. Aphthous ulcers of the mouth associated with losartan. *Clin Nephrol.* Sept 1998;50(3):197.
- [71] Manunza F, Atzori L, Pilloni L, Ferrel C. Letter to Editor *Global Dermatology* Irbesartan-induced aphthous stomatitis. *Glob Dermatol.* 1 janv 2015;2:62-63.
- [72] Andrade RJ, Lucena MI, Santalla F. Hepatic injury associated with losartan. *Ann Pharmacother.* déc 1998;32(12):1371.
- [73] Tabak F, Mert A, Ozaras R, Biyikli M, Ozturk R, Ozbay G, et al. Losartan-Induced Hepatic Injury. *J Clin Gastroenterol.* 1 mai 2002;34(5):585-586.
- [74] Al-Halawani MZ, Thawabi M, Asslo F, Shaaban H, Shamon F, Baddoura WJ. Losartan-induced ischemic hepatocellular hepatotoxicity: a case report and literature review. *J Fam Med Prim Care.* 2014;3(3):272.
- [75] Andrade R, Lucena M, Fernandez M, Vega J, Garcia-Cortes M, Casado M, et al. Cholestatic hepatitis related to use of irbesartan: a case report and a literature review of angiotensin II antagonist-associated hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* août 2002;14(8):887-890.
- [76] Dae Hwa Park, Gee Young Yun, Hyuk Soo Eun, Jong Seok Joo, Ju Seok Kim, Sun Hyung Kang, et al. Fimasartan-induced liver injury in a patient with no adverse reactions on other types of angiotensin II receptor blockers: A case report. *Medicine (Baltimore).* 27 nov 2017;96(47):1.
- [77] Sotaniemi EA, Hokkanen OT, Ahokas JT, Pelkonen RO, Ahlqvist J. Hepatic injury and drug metabolism in patients with alpha-methyl-dopa-induced liver damage. *Eur J Clin Pharmacol.* 1977;12(6):429-435.
- [78] Toghiani PJ, Smith PG, Benton P, Brown RC, Matthews HL. Methyl-dopa Liver Damage. *Br Med J.* 31 août 1974;3(5930):545-548.
- [79] Seggie J, Saunders SJ, Kirsch RE, Campbell JA, Gitlin N, Clain D, et al. Patterns of hepatic injury induced by methyl-dopa. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 1979;55(3):75-83.
- [80] Lafuente NG, Egea AM. Calcium Channel Blockers and Hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol.* août 2000;95(8):2145.
- [81] Basile C, Mascia E. Dihydropyridine calcium channel blockers: a rare and reversible cause of hepatotoxicity with cholestasis in a CAPD patient. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(11):2776-2777.
- [82] Chaudhry M, Maqsood A, Diab-Agha S, Rosenberg J. Nifedipine-Induced Acute Hepatitis in an Intensive Care Unit Patient. *Am J Ther.* févr 2009;16(1):71.
- [83] Demirci H, Polat Z, Kantarcioglu M, Kekilli M, Uygun A, Bagci S. Short-term amlodipine induced liver injury: an extremely rare acute complication. *Acta Gastro-Enterol Belg.* déc 2013;76(4):441-441.
- [84] Hammerstrom AE. Possible Amlodipine-Induced Hepatotoxicity After Stem Cell Transplant. *Ann Pharmacother.* 1 janv 2015;49(1):135-139.
- [85] Ünübol M, Ceyhan C, Şentürk T, Tataroğlu C. Furosemide-induced cutaneous leucocytoclastic vasculitis: Case report. *Türkiye Klinikleri* 2011; 23: 79-82.
- [86] Hendricks WM, Ader RS. Furosemide-Induced Cutaneous Necrotizing Vasculitis. *Arch Dermatol.* 1 mars 1977;113(3):375-375.
- [87] Affes H, Hammami B, Ghozzi H, Hammami S, Ayedi L, Sahnoun Z, et al. Furosemide Induced Hypersensitivity Vasculitis: a Case Report: *Drug Saf.* 2006;29(10):911-1010.
- [88] Grunwald MH, Halevy S, Livni E. Allergic vasculitis induced by hydrochlorothiazide: confirmation by mast cell degranulation test. *Isr J Med Sci.* oct 1989;25(10):572-574.

- [89] Ochoa PS, Fisher T. A 7-Year Case of Furosemide-Induced Immune Thrombocytopenia. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2013;33(7):e162–e165.
- [90] Pages C, Schambach S, Noblet D, Andrée Thompson M, Sirvain S, Fraisse T. Agranulocytose fébrile induite par le furosémide chez un patient insuffisant cardiaque, quelle alternative ? *Presse Médicale.* 1 oct 2017;46.
- [91] Kelly JP, Kaufman DW, Shapiro S. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to the use of cardiovascular drugs: The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;49(3):330–341.
- [92] Pillans PI, Koopowitz A. Captopril-associated agranulocytosis. A report of 3 cases. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 6 avr 1991;79(7):399-400.
- [93] Fernández Seara J, Domínguez Álvarez LM, Rodríguez Pérez R, Pereira Jorge JA, Rodríguez Canal A. [Agranulocytosis induced by captopril after 4 months of treatment]. *An Med Interna Madr Spain* 1984. août 1991;8(8):398-400.
- [94] Irvin JD, Viau JM. Safety profiles of the angiotensin converting enzyme inhibitors captopril and enalapril. *Am J Med.* 31 oct 1986;81(4C):46-50.
- [95] Dicipinigaitis PV. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Cough: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 1 janv 2006;129(1, Supplement):169S-173S.
- [96] Pylypchuk GB. ACE Inhibitor—Versus Angiotensin II Blocker—Induced Cough and Angioedema. *Ann Pharmacother.* 1 oct 1998;32(10):1060-1066.

THROMBOSES PORTALES CHEZ LES CIRRHOTIQUES : ASPECTS CLINIQUES, THERAPEUTIQUES ET EVOLUTIFS

PORTAL VEIN THROMBOSIS IN CIRRHOSIS : CLINICAL FEATURES AND OUTCOMES

L. CHTOUROU^{1,2,*} ; H. SMAOUI^{1,2} ; F. KALLEL^{2,3} ; M. HSAIRI^{2,4} ; I. ABIDI^{1,2} ; M. BOUDABOUS^{1,2} ; H. GDOURA^{1,2} ; A. AMOURI^{1,2} ; M. MEDHAFFAR^{2,3} ; A. MAHFOUDH^{2,4} ; M. ELLOUMI^{2,3} ; L. MNIF^{1,2} ET N. TAHRI^{1,2}

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

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

3 : Service d'Hématologie - CHU Hédi Chaker Sfax -Tunisie.

4 : Service de pédiatrie, urgence et réanimation pédiatriques - CHU Hédi Chaker Sfax -Tunisie

*E-mail de l'auteur correspondant : chtourou_lassaad@medecinesfax.org

Résumé

Introduction : La thrombose porte (TVP) chez les cirrhotiques pose un problème diagnostique et thérapeutique vu son hétérogénéité clinique et son terrain de survenue. Le but était d'étudier les aspects cliniques et évolutifs des TVP en cas de cirrhose. **Méthodes :** Etude rétrospective, menée sur 20 ans, ayant inclus les patients cirrhotiques avec des TVP. La TVP était classée en 2 groupes (aigüe ou chronique). **Résultats :** Nous avons inclus 51 patients d'âge moyen 57,6 ans. La TVP était aigüe dans 49%. La cirrhose était souvent virale B (49 %) et classée Child A dans 19,6%. Les douleurs abdominales étaient plus fréquentes en cas de TVP aigüe (p=0,03). L'anémie était plus associée à une TVP chronique (p=0,02). Un CHC était l'étiologie de la TVP dans 27,5%. L'efficacité des anticoagulants était démontrée surtout en cas de TVP aigüe (66%) mais au prix d'un sur-risque de complication. **Conclusion :** Notre étude souligne la nécessité de rechercher un CHC devant toute TVP sur cirrhose et montre l'efficacité des anticoagulants surtout lorsque la TVP est aigüe.

Mots-clés : Thrombose de la veine porte ; Cirrhose ; Anticoagulant.

Abstract

Introduction: Portal thrombosis (PVT) in cirrhotics poses a diagnostic and therapeutic problem given its clinical heterogeneity and its site of occurrence. The aim was to study the clinical and courses aspects of PVT in cirrhosis. **Methods:** Retrospective study, carried out over 20 years, including cirrhotic patients with PVT. PVT was classified into 2 groups (acute or chronic). **Results:** We included 51 patients with a mean age of 57.6 years. PVT was acute in 49%. Cirrhosis was most often viral B (49%) and classified as Child A in 19.6%. Abdominal pain was more frequent in acute PVT (p = 0.03). Anemia was more associated with chronic PVT (p = 0.02). HCC was the etiology of PVT in 27.5%. The effectiveness of anticoagulants was demonstrated especially in acute PVT (66%) but at the cost of an increased risk of complications. **Conclusion:** Our study underlines the need to look for a HCC in any PVT on cirrhosis and shows the effectiveness of anticoagulants especially in acute PVT.

Key - Words : Portal thrombosis; Cirrhosis ; Anticoagulant.

ملخص

مقدمة: يشكل تجلط الوريد البابي لدى مرضى التليف الكبدي مشكلة تشخيصية وعلاجية نظراً لعدم تجانسه السريري وموقع حدوثه. كان الهدف هو دراسة الجوانب السريرية والتقدمية لجلطات الأوردة العميقة في حالة تليف الكبد. **الطريقة:** دراسة بأثر رجعي، أجريت على مدى 20 عاماً، بما في ذلك مرضى التليف الكبدي المصابين بجلطات الأوردة العميقة. تم تصنيف تجلط الوريد البابي إلى مجموعتين (حاد أو مزمن). **النتائج:** شملنا 51 مريضاً بمتوسط عمر 57.6 سنة. كانت الإصابة بجلطات الأوردة العميقة حادة في 49%. غالباً ما كان تليف الكبد فيروسياً في (49%) وكان يصنف على أنه طفل أ في 19.6%. كان ألم البطن أكثر شيوعاً في حالات الإصابة بجلطات الأوردة العميقة الحادة (ع = 0.03). كان فقر الدم أكثر ارتباطاً بجلطات الأوردة العميقة المزمنة (ع = 0.02). كان سرطان الكبد هو سبب الإصابة بجلطات الأوردة العميقة في 27.5%. تم إثبات فعالية مضادات التخثر خاصة في حالات الإصابة بجلطات الأوردة العميقة الحادة في (66%) ولكن على حساب زيادة خطر حدوث مضاعفات.

الخلاصة: تؤكد دراستنا على الحاجة إلى البحث عن سرطان الكبد عند حصول تجلط الوريد البابي على تليف الكبد وتظهر فعالية مضادات التخثر خاصة عندما تكون الإصابة بجلطات الأوردة العميقة حادة.

الكلمات المفتاحية : جلطة الوريد البابي ; التليف الكبدي ; مضاد التخثر.

1. INTRODUCTION

La thrombose veineuse porte (TVP) est une localisation rare de thrombose veineuse profonde avec une prévalence mondiale de l'ordre de 1% [1, 2]. Particulièrement chez les cirrhotiques, cette thrombose pose un problème diagnostique et thérapeutique vu l'hétérogénéité de sa présentation clinique, son terrain de survenue et ses étiologies diverses [3]. Ses symptômes peu spécifiques peuvent amener à un retard du diagnostic et de la prise en charge [1, 4]. L'échographie couplée au Doppler reste l'examen de première intention avec une bonne sensibilité et spécificité [1, 5, 6]. Elle permet de classer cette TVP aiguë (récente) ou chronique, de préciser l'extension et de rechercher des lésions associées [1, 3]. Cet examen peut parfois être complété par un angioscanner ou une angio-IRM. Le traitement anticoagulant a pour but la perméabilisation de la thrombose récemment constituée et la prévention d'autres épisodes thrombotiques. Cependant, ce traitement n'est pas toujours indiqué et il est discuté au cas par cas selon le terrain, le stade de la thrombose, son extension, le stade de la cirrhose et le risque de complication hémorragique [7, 8]. Au vue de ces difficultés diagnostiques et de prise en charge, nous avons mené ce travail dont les objectifs étaient d'étudier les caractéristiques cliniques, étiologiques, thérapeutiques et évolutives de la TVP chez les patients atteints de cirrhoses.

2. PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique, colligeant les patients cirrhotiques atteints de TVP diagnostiquée et prise en charge sur la période étendue entre janvier 2000 et Janvier 2020 dans un service d'Hépatogastroentérologie.

2.1. Patients :

Tous les patients cirrhotiques, ayant une TVP ou de ses branches, de constitution récente ou ancienne ont été inclus. Le diagnostic de cirrhose était retenu sur une preuve histologique ou sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques et morphologiques. Le diagnostic de TVP était confirmé par l'imagerie (Echographie abdominale + Doppler et/ou angioscanner et/ou angio-IRM). La TVP était classée aiguë ou chronique selon l'ancienneté des symptômes (plus ou moins de 6 semaines) et la présence ou non d'un cavernome porte à l'échographie. Ainsi, elle était classée aiguë si la symptomatologie évolue depuis moins de 6

semaines et qu'il n'y a pas de cavernome porte à l'imagerie.

Les patients ayant des thromboses des autres veines splanchniques comme la veine mésentérique inférieure, la veine splénique, les veines sus-hépatiques étaient exclues si elles n'étaient pas associées à une thrombose porte.

2.2. Méthodes :

Les informations ont été recueillies des dossiers patients. Concernant la période de suivi, elle a été étudiée à partir de la date initiale du diagnostic de la TVP, définie par la date de l'examen d'imagerie apportant la certitude du diagnostic de TVP (écho doppler, Tomodensitométrie, IRM). La date de la fin du suivi était définie par la date de la dernière consultation médicale ou du décès éventuel ou de la perte de vue du patient.

Pour chaque patient, nous avons colligées les données épidémiologiques notamment l'antécédents d'accidents thromboemboliques, les données cliniques (circonstance et date de découverte de la thrombose, délai entre la date d'apparition des symptômes et celle du diagnostic de la TVP, signes de l'examen physique), les données biologiques (numération formule sanguine, bilan hépatique, électrophorèse des protéines, bilan étiologique de la cirrhose et de la TVP), les données de l'imagerie (la thrombose, son extension, signes en faveur d'un cavernome ou d'hypertension portale (HTP), signes associés d'ischémie ou d'infarctus mésentérique ou d'autres complications associées comme une hépatomégalie, une SMG, une ascite, des complications biliaires...), les données endoscopiques (signes d'HTP), les données thérapeutiques (traitement de la cirrhose, traitement anticoagulant, sa nature et sa durée) et finalement les données évolutives avec ou sans traitement (reperméabilisation veineuse ou non, survenue de complication et sa nature).

2.3. Analyse statistique :

Les données ont été saisies et analysées au moyen d'un logiciel SPSS version 20.0. Pour les variables qualitatives, nous avons calculé des fréquences et des pourcentages. Les comparaisons de pourcentages sur séries indépendantes ont été effectuées par le test du chi-deux de Pearson et de Fisher. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et les écarts-types ou les médianes et les valeurs extrêmes. Les comparaisons de 2 moyennes sur séries

indépendantes ont été effectuées au moyen du test *t* de Student. Le seuil de signification était fixé à 0,05.

3. RESULTATS

3.1. Caractéristiques cliniques et biologiques :

Au total, nous avons colligé 51 patients cirrhotiques ayant des TVP. L'âge moyen de la survenue de la TVP était de $57,6 \pm 15,4$ ans. La fréquence de la maladie était nettement plus élevée après la quarantaine (88% des patients). Le sex-ratio (H/F) était égal à 1,55. Il n'avait pas de différence selon l'âge ($p=0,26$) ni le sexe ($p=0,49$) entre les patients ayant des TVP aiguës ou chroniques. Aucun patient n'avait un antécédent personnel de thrombose veineuse. Un seul patient avait un antécédent familial d'une thrombose veineuse (son frère). Elle siégeait au niveau de la veine porte, son étiologie était une tumeur pancréatique.

Les circonstances de découverte étaient dominées par la douleur abdominale (surtout lorsque la TVP est aiguë : 64% versus 27%) et les décompensations de la cirrhose (œdémato-ascitique et/ou hémorragique et/ou une encéphalopathie hépatique). Ces signes étaient soit isolés soit associés. La découverte était fortuite chez 9 patients dont 6 avaient des TVP chroniques. Le diagnostic de la cirrhose a précédé la découverte de la TVP sauf chez 10 malades dont les diagnostics de la TVP et la cirrhose étaient synchrones. La moyenne de l'ancienneté des symptômes était de 3 mois et deux semaines. La TVP était classée aiguë chez 25 patients (49%) et chronique chez 26 patients (51%).

Le taux moyen de l'albuminémie était de l'ordre de $29,1 \pm 5,3$ g/l sans différence significative entre les deux groupes. La moyenne des gammaglobulines était égale à $17,6 \pm 5,3$ g/l. Une insuffisance rénale était notée chez 4 patients. L'anémie était plus fréquente chez les patients ayant une thrombose chronique ($p=0,027$). La thrombopénie aussi, mais la différence n'était pas statistiquement différente ($p=0,24$). Le tableau n°I résume les principaux signes cliniques qui étaient présents à l'examen lors du diagnostic de la TVP.

3.2. Etiologie et stade de la cirrhose :

La cirrhose était post virale B chez 25 patients (49%), post virale C 4 patients (7,8%), une

cirrhose biliaire primitive chez 3 patients (5,9%), une stéatohépatite non alcoolique chez 2 patients (3,9%), une cirrhose auto-immune chez un patient (2%), post-éthylique chez un patient (2%) et indéterminée chez 15 patients (29,4%). Le score de Child était calculé chez tous les patients au moment du diagnostic de la TVP. Le score moyen était de $8,24 \pm 1,93$ (5 – 12). La cirrhose était classée Child A pour 10 patients (19,6%), B pour 31 patients (60,8%) et C pour 10 patients (19,6%). Une fibroscopie oeso-gastroduodénale (FOGD) était pratiquée pour tous les patients. Elle n'avait pas montré de signes d'HTP chez 4 patients qui avaient des TVP aiguës. Les varices œsophagiennes (VO) étaient grade I chez 4 patients, grades II chez 21 patients et grades III chez 22 patients. Une gastropathie hypertensive associée était présente chez 13 patients et des varices gastriques chez 5 patients.

3.3. Diagnostic, caractéristiques et étiologies de la thrombose porte :

Tous les patients avaient eu au moins un examen d'imagerie pour le diagnostic positif et la caractérisation de la TVP. L'échographie hépatique couplée au doppler était faite seule chez 9 patients. Par contre, elle était complétée par un angioscanner chez 38 patients et par une imagerie par résonance magnétique (IRM) chez 4 patients (qui avaient des lésions hépatiques suspectes). La TVP était complète chez 37 patients (72,5%) et partielle chez 14 patients (27,5%). Elle siégeait constamment au niveau du tronc porte et était étendue à la veine splénique dans 9 cas, la veine mésentérique dans 4 cas, la branche droite et/ou gauche dans 14 cas et à la veine sus-hépatique dans un cas. Il n'y avait pas de différence statistique entre les TVP aiguës ou chroniques concernant la présence de SMG ($p=0,7$), de CVC ($p=0,84$) ou de lésion focale à l'imagerie ($p=0,32$).

Un dosage des antithrombines III (AT III) était réalisé chez 13 patients et il était diminué chez 2 patients. Les protéines C et S étaient dosées chez 12 patients et étaient diminuées chez trois patients dont un avait un déficit de ces deux protéines et deux autres un déficit de ces deux protéines associé à un déficit en AT III. La résistance à la protéine C activée était demandée chez 6 patients et était normale dans tous les cas. Une biopsie ostéo-médullaire (BOM) était faite pour 12 patients et était normale. La mutation JAK 2 était faite pour trois patients et était normale. Un carcinome hépatocellulaire (CHC) était retenu sur des critères

d'imagerie (« wash in » et « wash out ») chez 14 patients (27,5%) dont 13 avaient un taux d'alfafoetoprotéine (AFP) élevé. Le tableau n° II résume les différentes étiologies des TVP.

3.4. Prise en charge thérapeutique et évolution :

La prise en charge était entamée toujours dans un milieu hospitalier et 10 patients avaient bénéficié d'un traitement anticoagulant (AC). Un traitement par l'héparine non fractionnée (HNF) était prescrit chez 2 patients, ayant une TVP aigue, à la dose de 3mg/kg/jour. Un traitement par l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) était prescrit à double dose chez 4 autres patients ayant une TVP aigue. Dans tous ces cas le relais par les anti-vitamines K (AVK) était fait dans les jours qui suivent. Chez 4 patients (7,8%), qui avaient une TVP chronique, un traitement par des AVK était prescrit d'emblée. Les indications du traitement AC en cas de TVP étaient une extension du thrombus à la veine mésentérique et/ou splénique chez 5 patients, un SAPL chez deux patients et un déficit en inhibiteurs de coagulation chez 3 patients. La durée du traitement variait d'un patient à un autre selon, l'étiologie, la survenue ou non d'une complication hémorragique et l'évolution de la TVP. La durée était de 6 mois (N=2), 9 mois (N = 1), 4 ans (N= 1) et à vie (N=6). Les patients ayant eu un traitement AC au long cours étaient suivis par échographie pour évaluer l'évolution de la thrombose. Aucune extension de la thrombose n'était notée sous traitement AC. Toutes fois, chez 40 % des patients, il n'a pas été noté d'amélioration même sous traitement. Une reperméabilisation totale de la veine était notée chez 3 patients qui avaient des TVP aiguës (50%). Une reperméabilisation partielle de la veine porte était notée chez 3 patients dont un avait une TVP aigue et deux patients une TVP chronique. Au total, une reperméabilisation 66,6 % des TVP aiguës. Le délai médian de reperméabilisation (complète ou partielle) était de 12 mois 6 jours (3 - 24 mois).

L'anticoagulation était arrêtée définitivement à cause d'une hémorragie digestive haute récidivante chez 3 patients.

Pour 41 patients, un traitement AC n'était pas indiqué. Les contre-indications à ce traitement étaient discutées au cas par cas. Malgré l'absence d'un traitement AC, aucune extension thrombotique n'était notée et la reperméabilisation spontanée était notée chez 9 patients (22%) dont 2 TVP aiguës et 7 TVP chroniques. Quatre patients avaient eu une transformation cavernomateuse de leurs TVP. Le taux de reperméabilisation était plus important lorsque le patient était sous AC et lorsque la thrombose était aigue (66% versus 20 %).

3.5. Complications associées à la thrombose :

Au cours de suivi, l'hémorragie digestive par rupture des VO était survenue chez 17 patients (9 TVP aiguës et 8 TVP chroniques) sans différence statistique entre les deux groupes ($p > 0,05$). Cette hémorragie était la complication du traitement anticoagulant chez 5 patients (2 TVP aiguës (33%) / 3 TVP chroniques (75%)). A noter que ces patients n'avaient pas encore achevé l'éradication de leurs VO. Treize patients avaient nécessité une transfusion au cours de ces épisodes hémorragiques. Ces hémorragies étaient jugulées par la Sandostatine et/ou la mise en place d'une sonde de Blackmore. Une encéphalopathie hépatique était survenue chez 9 patients et une décompensation oedémato-ascitique chez 20 patients. Une biliopathie portale était diagnostiquée au cours de suivi chez 2 patients dont un avait nécessité la mise en place d'une prothèse biliaire. Pour les patients qui avaient un CHC, un traitement palliatif était indiqué pour 13 patients qui avaient un CHC avancé (93%). La radiofréquence était indiquée pour un petit CHC. Sept patients étaient décédés dans l'année de la découverte de CHC.

Tableau n° I : Comparaison des données cliniques et biologiques en fonction de l'ancienneté de la thrombose.

Paramètres		Thrombose de la veine porte		P	
		Aigue (N = 25)	Chronique (N=26)		
Cliniques	Fièvre	Oui	2	3	0,67
		Non	23	23	
	Ictère	Oui	16	15	0,41
		Non	9	11	
	CVC	Oui	12	14	0,67
		Non	13	12	
	Splénomégalie	Oui	16	19	0,69
		Non	9	7	
Ascite	Oui	16	18	0,69	
	Non	9	8		
Biologiques	Anémie	Oui	3	11	0,027
		Non	22	15	
	Plaquettes (éléments/mm ³)	< 150 000	2	6	0,24
		≥ 150 000	23	20	
	Transaminases > LSN	Oui	13	16	0,49
		Non	12	10	
	Cholestase *	Oui	15	13	0,47
		Non	10	13	
	Bilirubine	< 20 µmol/l	5	9	0,24
		≥ 20 µmol/l	20	17	
Taux de prothrombine	≥ 70%	8	6	0,47	
	< 70%	17	20		
Albumine	≥ 35g/l	1	3	0,31	
	< 35 g/l	24	23		

* : Phosphatases alcalines ≥ 1,5 LSN et/ou Gammaglytamyl transpeptidases ≥ 3 LSN ; N : Nombre ; CVC : Circulation veineuse collatérale ; LSN : Limites supérieures de la normale.

Tableau n° II : Etiologies des thromboses portes.

Etiologie	Effectif (Pourcentage)	
Cirrhose	Child B	19 (37,3)
	Child C	8 (15,6)
CHC	14 (27,5)	
Déficit en protéine C et/ou S et/ou ATIII	3 (5,8)	
Syndrome des anti-Phospholipides	2 (3,9)	
Indéterminée	5 (9,8)	

ATIII : Antithrombine III ; CHC : carcinome hépatocellulaire.

4. DISCUSSION

Notre étude confirme l'hétérogénéité clinique de la TVP chez le cirrhotique, souligne la nécessité de rechercher systématiquement un CHC devant toute TVP sur cirrhose et montre l'efficacité du traitement anticoagulant surtout lorsque la thrombose est aiguë (récente) au prix d'un sur-risque de complications surtout hémorragiques.

En effet, cette TVP est caractérisée en pratique clinique par une hétérogénéité de sa présentation clinique avec une symptomatologie non spécifique et parfois trompeuse [4]. D'autre part, elle pose un problème de prise en charge où l'indication du traitement AC est discutée en fonction du terrain, de l'étiologie, du caractère de la thrombose, et selon l'importance du risque hémorragique encouru [3, 9].

La prévalence de la TVP reste difficile à estimer puisqu'elle n'a pas pu être étudiée que par des études de petite échelle et souvent rétrospectives. Néanmoins, une étude réalisée en 2017 aux Etats Unis par Shahn SL et al [10], utilisant les bases des données de 7 296 968 admissions, avait montré que la prévalence de TVP était de l'ordre de 0,07 %. Parmi ces patients 113 766 avaient une cirrhose avec une prévalence de TVP plus élevée (1,8 %). Ainsi, la TVP était significativement plus fréquente chez les cirrhotiques avec une par rapport au reste de la population ($p < 0,001$) [10]. D'autres études avaient montré que sa prévalence globale chez le patient cirrhotique peut atteindre 4 à 15 % [1, 11]. Les particularités des TVP associées à une cirrhose c'est le terrain de survenue avec des mécanismes multifactoriels de thrombogenèse. Ainsi on distingue, les TVP associées à la cirrhose, les TVP associées à une « thrombophilie » et les envahissements tumoraux de la veine porte, souvent appelés « TVP tumorales » [12]. Chez le cirrhotique, le siège le plus fréquent des thromboses veineuses est la veine porte [9]. Ainsi, la principale étiologie de TVP reste la cirrhose, même si les facteurs de coagulation sont abaissés au cours de cette maladie [3]. En cas de cirrhose, l'HTP provoque un ralentissement du flux porte et une stase pouvant favoriser la thrombose. D'autre part, la diminution de la synthèse de la plupart des facteurs de coagulation et des agents fibrinolytiques liée à l'hépatopathie, agit au niveau systémique comme une affection prothombotique acquise [1]. Il a été bien démontré que la prévalence de la TVP augmente avec le degré de sévérité de la cirrhose, autours de 1 % en cas de cirrhose compensée et atteint 25% en cas de

cirrhose décompensée en attente de greffe hépatique [1]. Notre étude renforce ces données, en montrant que la cirrhose est la principale cause de TVP (53%). A côté des lésions hépatiques, l'obésité, le syndrome métabolique ainsi que la stéatohépatite non alcoolique sont des facteurs de risques indépendants de TVP [13, 14]. Le bilan de thrombophilie reste discuté en cas de cirrhose puisqu'il ne modifie pas souvent la conduite thérapeutique [3, 15]. Ceci surtout lorsque la cirrhose est avancée.

Le CHC demeure la principale cause tumorale de TVP [9]. Lorsqu'un cirrhotique développe un CHC, l'incidence de TVP augmente vers 10 à 40 %. Bien qu'elle peut être purement cruorique, le mécanisme principal de cette thrombogenèse est l'invasion directe du tronc porte [16]. En effet, le système porte est l'une des voies de prédilection de dissémination du CHC et représente d'ailleurs un facteur pronostic de cette tumeur [1]. Ceci a été bien souligné dans notre série qui avait montré que 27% des patients qui avaient une TVP sur cirrhose avaient un CHC et aussi, 93 % de ces CHC étaient disséminées et découverts au stade palliatifs.

Les conséquences de la TVP sont en rapport avec l'extension du thrombus. Cependant, des phénomènes de compensation pourraient expliquer pourquoi l'interruption du flux a peu de conséquence clinique [17]. Un premier mécanisme compensateur est la vasodilatation immédiate de l'artère hépatique en réponse à une diminution du flux veineux portal. Le deuxième mécanisme est le développement rapide de veines collatérales porto-portes. Des petites collatérales sont visibles quelques jours après la thrombose formant le cavernome porte [4] qui peut se former au bout de 4 à 6 semaines signant ainsi une TVP devenue chronique [1]. Ces veines collatérales assurent la perfusion hépatique au prix d'une HTP qui expose à des risques particuliers notamment l'hémorragie digestive. Ainsi, la traduction clinique des TVP dépend de la localisation et l'extension de la thrombose, de l'obstruction partielle ou complète de la veine et de sa rapidité d'installation qui détermine les mécanismes compensateurs [18]. Les manifestations cliniques sont variables selon qu'il s'agisse d'une thrombose aiguë (récente) ou chronique. Le pronostic de ces deux entités est différent car en cas de thrombose récente le principal risque est l'infarctus mésentérique, alors que le risque d'hémorragie digestive liée à l'HTP est pratiquement nul dans l'année qui suit le diagnostic. Par contre, en cas de thrombose chronique, le risque le plus important est

l'hémorragie digestive haute [19]. Cependant, la limite entre une TVP aigue ou chronique est difficile à préciser du fait d'une double définition clinique et radiologique. En effet, il a été démontré qu'un cavernome peut se développer en 6 semaines [1]. Cependant, les nouvelles recommandations américaines préfèrent la terminologie d'une « TVP récente » plutôt qu'« aigue » [3]. D'ailleurs, chez les patients asymptomatiques et qui n'ont pas une imagerie récente antérieure, il est souvent difficile de classer la TVP. Cette classification en pratique, est habituellement faite de façon rétrospective. Selon ces recommandations, une TVP chronique est une obstruction veineuse qui évolue depuis plus que 6 mois [3]. Lors d'une obstruction est aigue, les manifestations cliniques sont habituellement des douleurs abdominales, parfois intenses, accompagnées de diarrhées [1]. D'ailleurs, dans notre étude, la douleur abdominale constituait le principal motif de consultation au stade aigue de la thrombose (64%). Cependant, les symptômes peuvent être absents ou non spécifiques. En effet, les patients chez qui le diagnostic est porté au stade de cavernome, peuvent ne pas mentionner aucun antécédent évocateur de constitution de la thrombose [4]. La TVP chronique peut être de découverte fortuite ou s'exprimer par les complications liées à l'HTP ou des décompensations de la cirrhose sous-jacente comme décrit chez nos patients. L'hémorragie digestive par rupture de VO était auparavant le mode de présentation classique d'une TVP chronique. Aujourd'hui, elle n'est présente que dans 30% des cas mais elle reste la complication la plus fréquente au cours de l'évolution de la maladie [20]. Ceci concorde avec nos résultats où l'hémorragie digestive survenait chez 17 patients. L'une ascite ou l'encéphalopathie hépatique surviennent souvent dans les suites d'une hémorragie digestive, d'une infection, chez des patients plus âgés, ou chez des patients présentant d'importants shunts [21].

Au total, l'expression clinique peut être la conséquence d'un développement récent de la TVP ou d'un épisode de décompensation en raison de la progression de la cirrhose. L'étude de Sogaard et al [22], incluant 67 patients avec TVP dont 19 avaient une cirrhose ou un CHC avait rapporté la présence de signes abdominaux (douleur abdominale, perte de l'appétit, nausée, vomissement et diarrhée) dans 63% de cas. De même 63% avaient une SMG, 53% avaient présenté une hémorragie digestive, 37% une fièvre et 32% une ascite. Dans une étude prospective, 1243 patients cirrhotiques suivies sur

une moyenne de 47 mois, la TVP paraît plus survenir dans les suites de la décompensation de la cirrhose qu'être l'agent étiologique de cette décompensation [23]. Un traitement préventif par enoxaparine chez des patients cirrhotiques à haut risque de TVP, avait montré un bénéfice en terme de prévention de la TVP mais aussi en terme de survie et de survenue de décompensations [24]. Chez les patients candidats à une transplantation hépatique, la présence d'une TVP au moment de la greffe augmente la mortalité post-opératoire [3]. Les complications biliaires du cavernome sont de plus en plus retrouvées. Elles surviennent tardivement dans l'évolution de la thrombose, en moyenne après 15 ans d'évolution [4]. Cette complication est survenue chez 2 de nos patients dont un avait nécessité la mise en place d'une prothèse biliaire. Le bilan biologique, tout comme la clinique n'est pas spécifique [23].

L'objectif principal de l'imagerie est de confirmer le diagnostic en cas de suspicion clinique d'une TVP. Par la suite elle peut apporter des arguments en faveur de son étiologie (pyléphlébite, CHC...), juger son extension et rechercher des complications. L'imagerie est aussi utile dans le suivi des patients, à la recherche d'une reperméabilisation de la thrombose, d'une extension ou d'un développement de collatérales. L'échographie doppler demeure l'examen de 1ère intention avec une sensibilité et une spécificité, pour le diagnostic de la TVP, variant 89 à 93 %, et 92 à 99%, respectivement [1, 5, 6]. Cet examen était suffisant pour 9 patients dans notre série. Il apporte aussi une évaluation semi-quantitative du flux dans le réseau porte [5]. Le signe direct de TVP est la présence endoluminale du thrombus, qui est d'abord hypoéchogène dans les thromboses récentes et tend à devenir hyperéchogène avec le temps [25]. Le principal signe indirect était la découverte d'un cavernome porte (un lacis veineux de collatérales tortueuses peu échogènes remplaçant la veine porte normale) qui témoigne de l'évolution chronique de la thrombose [25]. L'échographie doppler représente aussi la méthode de référence de suivi des patients [3]. D'ailleurs, le suivi était échographique chez tous nos patients. La tomographie hélicoïdale peut apporter d'autres arguments diagnostics et d'évaluer le retentissement et parfois l'étiologie de la TVP. Cet examen fait preuve d'une très bonne sensibilité, supérieure à 90 %, et spécificité proche de 99% dans le diagnostic des TVP [6]. Cet examen était largement pratiqué pour nos patients (38 patients) en complément de l'échographie.

Le scanner a l'avantage d'être une méthode sensible dans le diagnostic d'extension de la thrombose au sein du système porte et mésentérique, d'évaluer la souffrance intestinale, de rechercher un CHC et aussi de vérifier la nature tumorale ou cruorique de la TVP [8, 25]. En effet, 83 % des thrombus tumoraux se rehaussent au temps artériel contre seulement 18% des thrombus cruoriques [25]. L'IRM remplace souvent la TDM en cas de contre-indication (insuffisance rénale, allergie) ou en cas d'une masse hépatique mal caractérisée à la TDM [26]. Pour le diagnostic de la TVP, la sensibilité de l'angio-IRM était de 100% et la spécificité de 98% [27]. Cet examen était demandé chez nos patients essentiellement pour caractériser des lésions hépatiques suspectes.

La TVP sur cirrhose pose dans notre pratique quotidienne un problème thérapeutique. L'indication thérapeutique se discute au cas par cas selon le type de la thrombose (aigue ou chronique), l'extension thrombotique, l'étiologie sous-jacente, le stade de la cirrhose et en fonction du risque hémorragique [3]. Dans ces TVP, l'objectif du traitement n'est pas d'éviter l'HTP, qui est déjà installée par la cirrhose, mais d'éviter la progression de la thrombose qui peut influencer la transplantation hépatique ultérieurement [3]. Les dernières recommandations américaines soulignent l'intérêt du traitement AC chez les cirrhotiques ayant une TVP récente occlusive (> 50% de la lumière) ou étendues aux veines mésentériques. Lorsque la thrombose n'est pas occlusive (< 50 % de la lumière) ou l'atteinte est limitée à une branche de la veine porte, une simple surveillance tous les 3 mois peut être indiquée [3]. Le traitement AC n'est pas aussi indiqué dans les TVP chroniques lorsque les collatérales sont déjà développées. Même si un traitement AC est indiqué, il est recommandé de ne pas l'interrompre en attendant l'éradication des VO ou l'efficacité des bêtabloquants [3]. En effet, certaines études suggèrent que l'héparinothérapie associée à une ligature prophylactique des VO n'augmente pas le risque d'hémorragie ni de mortalité [28]. Une méta-analyse évaluant 8 études avec ou sans traitement AC, avait montré une reperméabilisation veineuse chez 42 % des patients traités versus 13 % des patients non traités [7]. D'ailleurs dans notre série, 50% des TVP aiguës étaient reperméabilisées sous traitement AC. Alors qu'en l'absence de traitement AC, 22% des patients uniquement avaient une reperméabilisation de la TVP. Certaines études avaient montré une efficacité meilleure du traitement AC lorsqu'il est initié précocement (< 6 mois) [29].

Aussi, ce traitement ne paraît pas modifier le risque hémorragique chez les cirrhotiques [3], bien que dans notre série une augmentation du risque hémorragique était constatée probablement vu que l'éradication des VO n'était pas achevée chez ces patients.

Au total, le choix du traitement AC doit être discuté au cas par cas, et au mieux avec un hématologue, afin de décider de la molécule (Héparine, AVK ou les nouveaux anticoagulants directs) et de la durée du traitement [3]. Ce traitement, lorsqu'il est bien justifié, permet d'améliorer le pronostic des TVP surtout lorsqu'elles sont prises en charge précocement avec un contrôle du risque hémorragique par éradication des VO.

5. CONCLUSION

La TVP pose en pratique clinique un problème diagnostique et de prise en charge. Bien qu'elle soit monocentrique et rétrospective, notre série souligne l'importance de l'étude des TVP, en cas de cirrhose, dans tous leurs aspects épidémiocliniques, étiologiques et évolutifs.

Cette affection rare mérite une attention particulière à cause de son polymorphisme clinique parfois trompeur notamment chez les patients cirrhotiques. Le CHC doit être particulièrement évoqué chez tous les patients cirrhotiques présentant une thrombose porte. Finalement, notre étude confirme l'efficacité du traitement AC surtout lorsque la thrombose est aigue.

REFERENCES

- [1] Kumar A, Sharma P, Arora A. Review article: portal vein obstruction--epidemiology, pathogenesis, natural history, prognosis and treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* févr 2015;41(3):276-292.
- [2] Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol.* 2006 ;12(13):2115-2119.
- [3] Northrup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, Intagliata NM, Superina RA, Roberts LN et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021 ; 73 :366-413.
- [4] Condat B. Thrombose de la veine porte. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2006;30(10):1170-1176.
- [5] Tessler FN, Gehring BJ, Gomes AS, Perrella RR, Ragavendra N, Busuttill RW, et al. Diagnosis of portal vein thrombosis: value of color Doppler imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157(2):293-296.
- [6] Bach AM, Hann LE, Brown KT, Getrajdman GI, Herman SK, Fong Y, et al. Portal vein evaluation with US:

- comparison to angiography combined with CT arterial portography. *Radiology*. 1996;201(1):149-154.
- [7] Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):480-487.e1.
- [8] DeLeve LD, Valla D-C, Garcia-Tsao G, American Association for the Study Liver Diseases. Vascular disorders of the liver. *Hepatology*. 2009;49(5):1729-1764.
- [9] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines : vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016;64 :179-202.
- [10] Shah SL, Anderson JC, Shatzel JJ, Toor A, Dickson RC. The Epidemiology and Clinical Associations of Portal Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With Cirrhosis: A Nationwide Analysis From the National Inpatient Sample. *J Hosp Med*. 2018;13(5):324-325.
- [11] Cagin YF, Atayan Y, Erdogan MA, Dagtekin F, Colak C. Incidence and clinical presentation of portal vein thrombosis in cirrhotic patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2016;15:499-503.
- [12] Sarin SK, Philips CA, Kamath PS, Choudhury A, Maruyama H, Nery FG, et al. Toward a Comprehensive New Classification of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2016 ; 151 (4) : 574-7 e3.
- [13] Stine JG, Argo CK, Pelletier SJ, Maluf DG, Caldwell SH, Northup PG. Advanced non-alcoholic steatohepatitis cirrhosis: a high-risk population for pre-liver transplant portal vein thrombosis. *World J Hepatol* 2017;9:139-146.
- [14] Hernández-Conde M, Llop E, Fernández-Carrillo C, Perelló C, López-Gómez M, Abad J, et al. Visceral fat is associated with cirrhotic portal vein thrombosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13:1017-1022.
- [15] Ma SD, Wang J, Bezinover D, Kadry Z, Northup PG, Stine JG. Inherited thrombophilia and portal vein thrombosis in cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3:658-667.
- [16] Ponziani FR, Zocco MA, Garcovich M, D'Aversa F, Roccarina D, Gasbarrini A. What we should know about portal vein thrombosis in cirrhotic patients: a changing perspective. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5014-5020.
- [17] Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol*. mai 2004;40(5):736-741.
- [18] Harmanci O, Bayraktar Y. Portal hypertension due to portal venous thrombosis: etiology, clinical outcomes. *World J Gastroenterol* 2007;13:2535-2540.
- [19] Condat B, Valla D, Conduite à tenir devant une thrombose de la veine porte. *Gastroenterol Clin Biol*. 1999;23:1210-1214.
- [20] Webster GJM, Burroughs AK, Riordan SM. Review article : portal vein thrombosis - new insights into aetiology and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 janv 2005;21(1):1- 9.
- [21] Primignani M. Portal vein thrombosis, revisited. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2010;42(3):163-170.
- [22] Sogaard KK, Astrup LB, Vilstrup H, Gronbaek H. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterol*. 2007;7:34.
- [23] Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou P-E, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015;61:660-667.
- [24] Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143:1253-60.e4.
- [25] Azoulay R, Soyer R, Boudiaf M, Hamzi L, Imaging of portal vein thrombosis, *EMC-Radiologie* 1(2004)270-490.
- [26] Zirinsky K, Markisz JA, Rubenstein WA, Cahill PT, Knowles RJ, Auh YH, et al. MR imaging of portal venous thrombosis: correlation with CT and sonography. *AJR Am J Roentgenol*. févr 1988;150(2):283-288.
- [27] Kreft B, Strunk H, Flacke S, Wolff M, Conrad R, Gieseke J, et al. Detection of thrombosis in the portal venous system: comparison of contrast-enhanced MR angiography with intraarterial digital subtraction angiography. *Radiology*. juill 2000;216(1):86-92.
- [28] Bianchini M, Cavani G, Bonaccorso A, Turco L, Vizzutti F, Sartini A, et al. Low molecular weight heparin does not increase bleeding and mortality post-endoscopic variceal band ligation in cirrhotic patients. *Liver Int* 2018;38:1253-1262. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achecar L, Catalina MV, GarciaCriado A, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:776-783.

PROFIL DES ELEVES ET DES ETUDIANTS CONSULTANT EN PSYCHOPEDAGOGIE

PROFILE OF STUDENTS CONSULTING IN PSYCHOPEDAGOGY UNIT

N.MESSEDI^{1,2,*}; N.ABDELKAFI^{3,4}; N.HALOUANI^{1,2}; S.ELLOUZE^{1,2}; W.BOUATTOUR^{1,2}; F.CHAFEDDINE^{1,2}; A.GHORBEL^{3,4}; L.ARIBI^{1,2} ET J.ALOULOU^{1,2}

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

2 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

3 : laboratoire d'hygiène, unité de toxicologie, CHU Hédi Chaker, Sfax-Tunisie

4 : Faculté de pharmacie, Université de Monastir-Tunisie

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

Résumé

L'objectif de cet article a été de déterminer le profil sociodémographique, clinique et thérapeutique des élèves et des étudiants ayant consulté à l'unité de psychopédagogie.

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive portant sur les dossiers de lycéens et étudiants ayant consulté à l'unité de Psychopédagogie du service de Psychiatrie«B» du CHU Hédi Chaker de Sfax, pendant une période de 5 ans. Nous avons une fiche de renseignement après avoir consulté 359 dossiers médicaux. L'âge moyen a été de 20.38 et la sex-ratio = 0.95 (175 H/ 184 F). La consommation de tabac et d'alcool ont été présentes respectivement dans 19% et 7%. Des antécédents personnels somatiques ont été présents chez 25%. Ils avaient une enfance difficile dans 77,5% des cas et des résultats scolaires bas (<10/20) dans 54%. Les troubles de l'adaptation ont été le motif le plus fréquent (47%). Les psychotropes les plus prescrits ont été les antidépresseurs (31,8%) suivis des anxiolytiques (23,7%) et un syndrome de sevrage a été présent chez 18% des patients. La promotion et la protection de la santé des adolescents particulièrement les élèves et les étudiants sont bénéfiques non seulement pour eux mais aussi pour l'économie de la santé.

Mots - clés : Etudiants ; Santé mentale ; Psychotropes.

Abstract

This article aims to describe the socio-demographic and clinical profile of tunisian students who have consulted in the psycho-pedagogy unit. A retrospective descriptive study, data were collected from the files of 359 pupils and students having consulted in the psycho-pedagogy unit of the psychiatry (B) department of the Hedi Chaker university hospital of Sfax in Tunisia, from 2014 to 2018. The average age of students was 20.38 ± 2.38 years old. The Sex ratio = 0.95 (175 M / 184 W). They are smokers in 19% and consume alcohol in 7% of case. A personal history was present in 25%. A difficult childhood was found in 77.5% of patients and their academic results were low (< 10/20) in 54%. Adjustment disorders were the most frequent (47%). The most prescribed psychotropic drugs were antidepressants (31.8%) followed by anxiolytics (23.7%) and the withdrawal syndrome was found in 18% of patients. The promotion and protection of adolescent's health particularly pupils and students benefits not only for their own health, but also for the economic and the society.

Key - words : Students ; Mental disease ; Psychotropic drugs

ملخص

تهدف هذه المقالة إلى دراسة وتحديد الجانب الاجتماعي والديموغرافي والسريري والعلاجي للتلاميذ والطلبة الذين يقدمون على وحدة علم النفس التربوي. هذه دراسة وصفية بأثر رجعي حول ملفات تلاميذ المدارس الثانوية والطلبة الذين تمت متابعتهم في وحدة طب النفس في قسم الطب النفسي "ب" بالمستشفى الجامعي الهادي شاكر بصفاقس، لمدة 5 سنوات. تم اعتماد استبيان لجمع البيانات الاجتماعية والديموغرافية والسريرية المتعلقة بـ 359 ملف. معدل عمر الطلبة 20,38 سنة مع نسبة الجنس للذكور / الإناث = 0,95, وقد بلغت نسبة استعمال التدخين لديهم بنسبة 19% والكحول 7%. إن وجود أمراض بدنية لديهم كان بنسبة 25%. كان لديهم طفولة صعبة في 77.5% من الحالات ونتائج مدرسية منخفضة (أقل من 10/20) في 54%. كانت اضطرابات التأقلم السبب الأكثر شيوعاً (47%). كانت أكثر الأدوية الموصوفة هي مضادات الاكتئاب (31.8%) تليها مضادات القلق (23.7%) وكانت علامات الانسحاب موجودة لدى 18% من المرضى. إن تعزيز وحماية صحة المراهقين وخاصة التلاميذ والطلبة مفيد ليس فقط لهم ولكن أيضاً لاقتصاديات الصحة.

الكلمات المفتاحية : الطلبة ; الصحة النفسية ; العقار النفسي.

INTRODUCTION

La santé mentale composante essentielle de notre état de santé générale, représente une source essentielle pour la stabilité.

La plupart des maladies mentales apparaissent pendant l'adolescence ou au début de la vie adulte. Cette transition présente aussi bien une occasion de succès que de difficultés qui peuvent influencer le fonctionnement psychosocial des jeunes, menacer leur santé mentale et contribuer à l'apparition de psychopathologies [1]. En effet, les jeunes en transition à l'âge adulte présentent le plus faible niveau de santé mentale et les prévalences les plus élevées de troubles dépressifs et anxieux, comparativement à tous les autres groupes d'âge.

Au Canada, selon une enquête récente réalisée par l'Institut Canadien d'information sur la santé en 2019, la prévalence des troubles mentaux chez les enfants et les jeunes est en constante augmentation : ceci s'est traduit par une augmentation de 75% des consultations et de 65% des hospitalisations chez les enfants et les jeunes [2].

Selon l'OMS, de multiples facteurs déterminent les problèmes de santé mentale chez l'adolescent. Parmi ces facteurs, il y a la violence, la qualité de vie familiale, les relations avec leurs pairs et les problèmes socio-économiques [3] La maladie mentale retentit sur la scolarité ainsi que sur les relations personnelles pouvant aboutir à des répercussions tout au long de la vie [4].

Dans ce cadre, l'objectif de notre travail était d'étudier le profil socio-démographique, clinique et thérapeutique des élèves et étudiants ayant consulté à l'unité de psychopédagogie du service de psychiatrie «B» du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Hédi Chaker Sfax (Tunisie).

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive portant sur 359 dossiers de lycéens et étudiants ayant consulté à l'unité de Psychopédagogie du service de Psychiatrie «B» du CHU Hédi Chaker de Sfax, pendant une période de 5 ans allant du mois de Janvier 2014 au mois de Décembre 2018.

Le seul critère d'exclusion a été les dossiers incomplets des patients.

Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche de renseignement et pour chaque patient nous avons recueilli : Les données sociodémographiques (âge, sexe, motif de la 1ère consultation, origine géographique, lieu de résidence, état civil, état des parents, fratrie, niveau socioéconomique et

habitudes de vie, les données concernant la scolarité (niveau d'étude, résultats scolaires, difficultés scolaires, antécédents de redoublement), les antécédents familiaux et personnels (psychiatriques , somatiques et d'enfance difficile). Ainsi que les données cliniques (le motif de consultation, le diagnostic retenu, le traitement médicamenteux, l'évolution de la maladie et le suivi de la scolarité).

La saisie des données et l'analyse statistique ont été réalisées à l'aide des logiciels «Statistic al Package for the Social Sciences» SPSS 20.

RESULTATS

1. Caractéristiques sociodémographiques

L'âge moyen des patients était de $20,38 \pm 2,76$ ans avec des extrêmes allant de 15 à 31 ans. La tranche d'âge de 19 à 25 ans était prédominante.

Le sex-ratio H/F=0,94 avec une prédominance féminine (51,5%).

Près de 80% de la population étaient d'origine urbaine. Ils habitaient avec leurs parents dans 54,4% des cas et au foyer universitaire dans 25% des cas.

Pour la situation familiale, les étudiants avaient des parents divorcés dans 14,4% des cas et avaient perdu l'un ou les deux parents dans 17,7 % des cas. Le Niveau socioéconomique était moyen dans 52% des cas.

Les conduites toxicomaniaques étaient relevées chez 29,1% des consultants ; elles étaient réparties de la façon suivante : 19% fumaient du tabac, 7% consommaient de l'alcool, 3,1% consommaient des drogues. Le cannabis a été consommé dans 2.3% des cas, le diluant, les solvants des colles et la 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine (MDMA), communément appelée 'Ecstasy', ont été consommés chacun dans 0,27% des cas.

2. Antécédents

Dans notre étude, 34% de la population avaient des antécédents familiaux psychiatriques : 9,3% de psychoses, 7,7% de troubles de l'humeur et 16,2% des antécédents non précisés.

Près de 25% de la population d'étude avaient des antécédents personnels psychiatriques : les troubles dépressifs (35,8%) suivis par les troubles anxieux (26,8%). Des antécédents d'hospitalisation en milieu psychiatrique ont été notés pour 1,9 % des patients, alors que 6,4% des patients ont reçu un traitement en ambulatoire.

L'âge moyen de début des troubles était de 17,12 ans avec des extrêmes de 5 à 27ans.

Les antécédents personnels somatiques étaient présents chez 28,8% des cas.

3. Dynamique intrafamiliale

Des antécédents d'enfance difficile étaient trouvés dans 77,5 % des cas. Les raisons évoquées étaient dans 28% des cas les conflits familiaux, 4,1% la maltraitance, 17,4% le décès de l'un des proches, et 3,2% la précarité.

4. Données relatives à la scolarité

Dans notre étude, plus de la moitié des étudiants (soit 55,4%) étaient des étudiants de 1er cycle.

Leurs résultats étaient faibles (moyenne inférieure à 10/20) dans 54,4% des cas, moyens (moyenne entre 11 et 14/20) dans 41,7% des cas et bons (moyenne supérieure à 15/20) dans 3,9% des cas.

Des antécédents de redoublement et un fléchissement scolaire étaient notés chez respectivement 60% et 42,1 % des étudiants.

Moins de la moitié ont continué leurs études durant l'année du début de la prise en charge (45,7% des cas) : 4,5% avaient réussi, 1,1% avaient redoublé, 29,2% avaient bénéficié d'un certificat médical pour une année blanche et 6,1% avaient fait une réorientation.

5. Données cliniques

Les motifs de la consultation initiale les plus fréquents étaient par ordre décroissant : les états anxieux (31%), suivis des difficultés scolaires (18,5%) puis les états dépressifs (17,3%) et les plaintes somatiques (6,3%).

Les diagnostics retenus les plus fréquents étaient les troubles de l'adaptation (avec humeur anxieuse ou dépressive)(47%), les troubles anxieux (26,9%) et les troubles dépressifs (14,3%).

L'évolution des troubles chez les patients suivis à la consultation de psychopédagogie était connue dans 39,4% des cas répartie de la manière suivante : rémission partielle dans 22,8% des cas, rémission complète dans 9,7% des cas, récurrence dans 5,8% et aggravation dans 1,1% des cas.

6. Données thérapeutiques

Les antidépresseurs étaient les molécules les plus prescrites (31,8% des patients). Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) étaient prescrits dans 91,3% des cas versus 3,5% des cas pour les antidépresseurs tricycliques (ADT) et 5,2% des cas pour les inhibiteurs de la recapture

de la sérotonine-noradrénaline (IRSNA).

Parmi les ISRS, l'escitalopram était le traitement le plus prescrit (31,6%).

Les anxiolytiques étaient prescrits dans 23,7% des cas, avec une prédominance du prazépam dans 36,4% des cas. Les hypnotiques ont été prescrits pour 2,2% des patients avec 87,5% pour l'hydroxyzine et 12,5% pour le zolpidem.

Les neuroleptiques étaient prescrits pour 14,5% des patients (le sulpiride :34,5%, l'olanzapine :26,9% et la chlorpromazine :15,4%).

Les thymorégulateurs étaient prescrits pour 6,1% des patients avec prédominance du valproate de sodium(54,5%).

Dans notre échantillon, 25% des cas ont bénéficié d'une psychothérapie, 11% des cas d'un traitement par phytothérapie et 10% des cas d'un traitement homéopathique.

Les effets indésirables étaient observés surtout chez les patients traités par les neuroleptiques (3 %) et le syndrome de sevrage a été constaté dans 18% des cas.

Le suivi des étudiants à la consultation de psychopédagogie a été régulier dans 12,2% des cas, irrégulier dans 35,9% et absent dans 51,9%.

DISCUSSION

Notre étude a permis de déterminer le profil sociodémographique clinique et thérapeutique d'une population de lycéens et d'étudiants consultant en psychiatrie.

1. Les caractéristiques sociodémographiques

Dans ce travail, l'âge des consultants variait de 15 à 31 ans avec une moyenne d'âge de $20,38 \pm 2,76$ ans. Près de deux tiers de la population correspondaient à la tranche d'âge [19-25 ans], qui coïncide, en général, avec la fin de l'adolescence et le passage aux études supérieures. Ceci rejoint les données de la littérature. En effet, des études réalisées en France ont montré que la tranche d'âge prédominante était entre 20 et 22 ans(52%), proche de celle trouvée dans notre étude [4, 5]. De plus, dans notre échantillon, il y avait une prédominance féminine (51,5%) avec une sex-ratio Homme/Femme=0.94. Cette prédominance féminine a été aussi rapportée par une étude réalisée au Canada en 2014 (soit 65,3%) [6].

Plusieurs études épidémiologiques en psychiatrie ont noté la plus forte prévalence de troubles psychologiques chez les femmes jeunes [7,8]. Parmi les hypothèses explicatives est que les femmes sont plus vulnérables au stress des études

et elles internalisent plus leur détresse psychologique d'où l'apparition de symptômes de maladie plus que les hommes et par suite plus de consultations[9].

Notre étude a montré le nombre d'étudiants vivant avec les parents était majoritaire (54,5%). Ceci rejoint les données des autres études, qui ont montré que le taux de résidence avec les parents était élevé pour les étudiants de 1er cycle et tendait à diminuer progressivement avec l'âge et avec l'avancement dans les études[10].Ceci pourrait être expliqué par le fait qu'à cet âge, les jeunes étudiants sont encore dépendants de leurs parents, aussi bien i sur le plan financier que psychologique. La moitié de notre population d'étudiants avait un niveau socioéconomique moyen. Ceci rejoint les résultats de plusieurs auteurs qui ont souligné l'effet négatif des conditions économiques sur la santé mentale des adolescents. Ils ont insisté sur le fait que les pressions économiques diminueraient le sentiment de contrôle et de maîtrise des individus sur leur vie, et cette insécurité seraient liée à la détresse psychologique [11]. En outre, d'après certaines études le statut socioéconomique de la famille prédirait fortement le décrochage scolaire, près de 60% des élèves issus d'un milieu socioéconomique défavorisé avaient décroché alors que seulement 15% des élèves issus d'un milieu plus favorisé avaient décroché [12].

2. La dynamique intrafamiliale

Le divorce ou la perte des parents ont été retrouvés dans notre série respectivement dans 14,4% et 17,7% des cas. Cette dissociation familiale, physique et surtout affective risque de perturber la personnalité ainsi que la scolarité de l'adolescent [13,14].En effet, une étude réalisée en 2016 sur l'impact de la séparation, du divorce et du décès des parents sur les enfants a montré que les sujets ayant des antécédents de décès des parents étaient plus anxieux, déprimés et retirés que leurs témoins appariés, tandis que les sujets ayant des antécédents de séparation ou de divorce des parents ont eu beaucoup plus de problèmes d'agressivité et de passage à l'acte que leurs témoins [15]. En effet, Aseltine a montré que le divorce des parents était lié à la dépression chez les adolescents de deux façons: d'une part, il était une source de plusieurs problèmes secondaires de stress et d'autre part, il modifiait la réactivité des jeunes à ce stress [16].

Les conflits familiaux ont été présents chez 28% des étudiants de notre étude avec des problèmes de maltraitance chez 4% d'entre eux. Bouchard et al. ont montré que la violence psychologique était la

plus fréquente chez les étudiants dans sa série, suivie de la violence physique et puis sexuelle. Ce vécu de violence avait des répercussions psychologiques importantes à long terme [17].

Dans le même sens, en 2018, Marcelli et al. ont noté que les difficultés psychologiques pendant l'adolescence étaient associées à divers indices de pathologies familiales tels que le divorce, la mésentente parentale chronique, la maladie mentale parentale, l'instabilité des parents... [18].

3. La scolarité

Plus que la moitié de notre population ont été des étudiants de 1er cycle (55,4%).Ceci pourrait s'expliquer par les difficultés rencontrées par les étudiants au début des études supérieures. En effet, une étude réalisée en France en 2018 a confirmé également que les étudiants de première année universitaire étaient soumis à un stress important. Par ailleurs, l'entrée à l'université met en jeu des changements qui touchent les différents domaines de la vie des étudiants et impose des défis d'apprentissages et de construction de nouveaux repères et liens sociaux [19, 20].

En outre, moins de la moitié des consultants ont continué leurs études durant l'année du début de la prise en charge (45,7% des cas) : 4,5% avaient réussi, 1,1% avaient redoublé, 29,2% avaient bénéficié d'un certificat médical pour une année blanche, et 6,1% avaient fait une réorientation.

En 2016, une étude effectuée en Australie sur la santé mentale des jeunes a montré que 40% des jeunes souffrant de dépression ou de troubles anxieux ne terminaient pas leurs études secondaires [21].

4. Les données cliniques

Concernant les habitudes, on a trouvé que 29% des étudiants consommaient des substances dont le tabac (19%), l'alcool (7%) et le cannabis (2,3%). Nos résultats rejoignent ceux des études tunisiennes et maghrébines [22-4], ainsi que d'autres études canadiennes et européennes qui ont trouvé des chiffres plus élevés d'alcoolisme chez les étudiants vu le contexte socio culturel et religieux différent [25,26].

A cet âge, les principales raisons de l'initiation de la consommation de substances seraient la recherche de nouvelles expériences, l'identification aux pairs et la curiosité ; néanmoins, les raisons du maintien de la consommation étaient la recherche du plaisir, la réduction du niveau du stress et de l'ennui [22].

Dans notre étude, l'état anxieux a représenté le motif de consultation le plus fréquent (31%) suivi des difficultés scolaires (18,5%) et de l'état dépressif (17,3% des cas). Les troubles anxieux sont les problèmes de santé mentale les plus fréquents et peuvent toucher des personnes de tous âges. En 2018, Selon Norris S.[27], environ 10% des jeunes et 7,65% des adolescents canadiens ont eu recours à des services de santé pour des troubles anxieux. Une étude effectuée en 2019 par Snène[28] auprès d'externes en médecine a montré que 58% avaient des problèmes anxieux et 41% avaient des troubles dépressifs. Cette fréquence élevée des troubles anxio-dépressifs chez les jeunes consultants a été aussi rapportée par plusieurs autres études [29-31]. Une des hypothèses est que la perturbation de la dynamique intra familiale et la pression liée à la performance scolaire sont des facteurs déterminants des problèmes psychoaffectifs des étudiants.

5. Les données thérapeutiques

Dans notre échantillon, les antidépresseurs ont été les molécules les plus prescrites soit pour 31,8%, avec notamment les ISRS (91,3%) et principalement l'escitalopram(31,6%). Comme traitement adjuvant, les psychothérapies ont été indiquées dans 25% des cas.

Le (NICE) en 2015, ainsi que d'autres études publiées en 2018 ont montré que pour la prise en charge de la dépression de l'adolescent, la sértraline et l'escitalopram étaient prescrites en deuxième ligne [32,33]; et que le traitement de première intention était basé sur la psychothérapie pour les dépressions modérées et pour les troubles anxieux aussi entre autres la méditation d'après Becker E. en 2019 [34]. Cette dernière stimule le développement des capacités d'attention et de concentration chez l'enfant et l'adolescent [35].

En fait, la psychothérapie reste l'approche de première intention réalisée en pratique en Basse Normandie et recommandée par les autorités de santé pour le traitement de la dépression chez l'adolescent. De plus, d'autres approches complémentaires pourraient être utilisées en pratique telles que la phytothérapie, l'homéopathie, la nutrition, l'activité physique adaptée. Ils représentaient un soutien supplémentaire à la prise en charge des adolescents dépressifs [32].

La comparaison des prescriptions des anxiolytiques dans notre étude et dans l'étude de Winterfeld et al.[36] a montré que la prescription du prazéпам était nettement plus élevée dans notre échantillon avec un écart de 32,28%. De même pour l'alprazolam, la prescription a été deux fois plus

importante dans notre étude. En effet, les habitudes de prescription dépendent de la disponibilité des produits dans chaque pays et des habitudes des prescripteurs.

6. Limites de l'étude

*Pour dresser le profil psychosocial des étudiants et des lycéens, nous nous sommes appuyés sur des résultats descriptifs ce qui nous limite dans l'établissement d'éventuels liens de causalité entre les différents paramètres étudiés. La conduite d'autres études de type prospectif par exemple, pourrait pallier à cette insuffisance.

* l'évaluation objective des psychopathologies par des outils psychométriques n'a pas été faite vu le type rétrospectif de l'étude.

CONCLUSION

Il ressort de notre étude que la population estudiantine était composée majoritairement d'une tranche d'âge de 19 à 25 ans, dont presque la moitié avait des résultats faibles et signalait un fléchissement scolaire. Le facteur de stress le plus fréquemment retrouvé dans notre échantillon pendant l'enfance était les conflits familiaux. Ceci pourrait expliquer en partie la consommation de substances présente chez environ le tiers des consultants. Les troubles de l'adaptation constituaient les diagnostics les plus fréquents à la consultation de psychopédagogie suivis des troubles anxieux et des troubles dépressifs.

Pour lutter contre l'inadaptation et les difficultés scolaires des étudiants souffrant des troubles psychiatriques, nous proposons certaines recommandations telles que l'information et la sensibilisation des parents et des éducateurs pour une meilleure prise en charge des troubles susceptibles d'affecter l'équilibre psychologique des élèves et étudiants, la création de postes de psychologues au sein des établissements, la création de classes de rattrapage et de perfectionnement pour les élèves qui présentent une maladie mentale et des difficultés à suivre leurs études qui leur permettra de progresser à leur rythme.

REFERENCES

- [1] Gilmour, H., Santé mentale positive et maladie mentale. Rapports sur la santé, 2014.25(9)
- [2] Institut Canadien d'Information sur la Santé. La santé mentale des enfants et des jeunes au Canada - Infographie. Montréal: ICIS; 2019.
- [3] Organisation Mondiale de la Santé. Santé mentale des adolescents. Genève: OMS; 2019.

- [4] Bouchard L, Batista R, Colman I. Santé mentale et maladies mentales des jeunes francophones de 15 à 24 ans : données de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes. *Minor Ling Soc.* 2018;9:227-245.
- [5] Observatoire Expertise et Prévention pour la Santé des Étudiants. Etude sur la santé mentale des étudiants. Dijon: EPSE; 2007.
- [6] Détresse et anxiété chez les étudiants du collégial et recours aux services d'aide socioaffectifs. *J Soc ServRes.* 2017;63:92-104.
- [7] Cyranowski J. M., Frank E., Young E., Shear K. "Adolescent Onset of the Gender Difference in Life Time Rates of Major Depression. *ArchGenPsychiatry* 2000 Jan;57(1):21-27.
- [8] Nolen-Hoeksema S., Gender Differences in Depression. *Curr Dir in PsycholSci* 2001 Oct 1;10(5): 173-176.
- [9] Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry* 2017 Feb;4(2):146-158.
- [10] Lassarre D, Giron C, Paty B. Stress des étudiants et réussite universitaire : les conditions économiques, pédagogiques et psychologiques du succès. *Orient Scol Prof.* 2003;32:669-691.
- [11] Picard L, Claes M, Melançon C, Miranda D. Qualité des liens affectifs parentaux perçus et détresse psychologique à l'adolescence. *Enfance.* 2007;59:371-392.
- [12] Fortin L., Marcotte D., Diallo T., Potvin P. et Royer E. A multidimensional model of school dropout from an 8-year longitudinal study in a general high school population. *Eur JPsycholEduc.* 2013 ;28, 563-583
- [13] Mead M. Le fossé des générations. *Population.* 1972;27:550-551.
- [14] Kreidl M, Štípková M, Hubatková B. Parental separation and children's education in a comparative perspective: does the burden disappear when separation is more common? *DemogrRes.* 2017;36:73-110.
- [15] Felner RD, Stolberg A, Cowen EL. Crisis events and school mental health referral patterns of young children. *J Consult Clin Psychol.* 1975;43:305-310.
- [16] Aseltine RH Jr. Pathways linking parental divorce with adolescent depression. *J Health SocBehav.* 1996;37:133-148
- [17] Bouchard EM, Tourigny M, Joly J, Hébert M, Cyr M. Les conséquences à long terme de la violence sexuelle, physique et psychologique vécue pendant l'enfance. *RevEpidemiol Sante Publ.* 2008;56:333-344.
- [18] Marcelli D, Braconnier A, Tandonnet L. Adolescence et Psychopathologie. 9ème édition. Paris: Elsevier Masson; 2018.
- [19] Glowacz F, Schmits E, Martineau M, Beauchamp G, Malaise C. Santé mentale des étudiants en transition à l'Université : comment contrôler le risque et soutenir la résilience ? 4th World Congress on Resilience; Marseille, 28-30 juin 2018.
- [20] Boujut E, Koleck M, Bruchon-Schweitzer M, Bourgeois ML. La santé mentale chez les étudiants: suivi d'une cohorte en première année d'université. *Ann MedicopsycholRevPsychiatr.* 2009;167:662-668
- [21] Bowman S, McKinstry C, McGorry P. Youth mental ill health and secondary school completion in Australia: time to act. *EarlyIntervPsychiatry.* 2017;11:277-289.
- [22] Charfi N, Smaoui N, Turki M, Maâlej Bouali M, Omri S, Ben Thabet J, et al. Enquête sur la consommation d'alcool et sa relation avec la recherche de sensations et l'impulsivité chez l'adolescent de la région de Sfax, Tunisie. *RevEpidemiol Sante Publ.* 2019 ;67(1):13-20
- [23] Nakhli J, Bouhlel S, El Kissi Y, Hassini R, Ben Nasr S, Ben Hadj Ali B. Les conduites alcooliques chez les étudiants infirmiers de Sousse. *Ann MedicopsycholRevPsychiatr.* 2016;174:380-384.
- [24] Mabrouk H, Mechria H, Mechri A, Douki W, Gaha L, Najjar MF. Étude épidémiologique de l'usage de cannabis dans une région du centre tunisien. *Bull InfToxicol.* 2011;27:102-105.
- [25] Ladner J, Porrovecchio A, Masson P, Zunquin G, Hurdiel R, Pezé T, et al. Activité physique chez les étudiants: prévalence et profils de comportements à risque associés. *RevSante Publ.* 2016;S1:65-73.
- [26] Goullé JP, Morel F. Consommation de drogues licites et illicites chez l'adolescent: une situation alarmante qui impose une prévention précoce. *Bull AcadNatl Med.* 2020;204:4-15.
- [27] Norris S. La santé mentale des enfants et des adolescents au Canada. Ottawa: Bibliothèque du Parlement; 2018.
- [28] Snène H, Zayen K, Blibech H, Abdellatif S, Saidane A, Daghfous J, et al. Dépistage des troubles du sommeil et des troubles anxiodépressifs chez les externes en médecine. *Rev Mal RespirActual.* 2020;12:262-263.
- [29] St-Onge M, Lemyre A. L'expérience des étudiantes et étudiants du secteur collégial par rapport à leurs difficultés psychologiques. *Rev Can Educ.* 2018;41:329-355
- [30] Barrimi M, El Ghazouani F, Oneib B, Hlal H, Mansour A, Fajoui Y, et al. La psychiatrie de liaison au Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI d'Oujda, Maroc: étude transversale sur dix mois. *Ann MedicopsycholRevPsychiatr.* 2019;177:342-346
- [31] Ouédraogo A. Prévalence des troubles mentaux en population générale au Burkina Faso. *Encephale.* 2019;45:367-370.
- [32] Hussain H, Dubicka B, Wilkinson P. Recent developments in the treatment of major depressive disorder in children and adolescents. *EvidBased MentalHealth.* 2018;21:101-106.
- [33] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Depression in children and young people: identification and management. Clinical guidance. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2015.
- [34] de Becker E. La pleine conscience comme premier temps thérapeutique des troubles anxieux chez l'enfant. *Ann MedicopsycholRevPsychiatr.* Juin 2020 ; 178 (6):585-591
- [35] Gosselin MJ, Turgeon L. Prévention de l'anxiété en milieu scolaire: les interventions de pleine conscience. *EducFrancoph.* 2015;43:50-65.
- [36] Winterfeld U., Le Heuzey M-F., Acquaviva E., et al. Utilisation hors autorisation demise sur le marché (AMM) des psychotropes en pédiatrie : une étude prospective. *Archives de pédiatrie* 2009;16(9):1252-1260

FACTEURS DE RISQUE D'HYPOCALCEMIE APRES THYROÏDECTOMIE TOTALE

RISK FACTORS OF HYPOCALCEMIA FOLLOWING TOTAL THYROÏDECTOMY

M. SELLAMI^{1,2}; MA. CHAABOUNI^{1,2,*}; W. THABET^{1,2}; I. KHARRAT^{1,2};
T. TSIAVIA^{1,2}; S. KALLAL^{1,2} ET I. CHARFEDDINE^{1,2}

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

2 : Faculté de Médecine - Université de Sfax- Tunisie

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

Résumé

Objectifs: décrire l'incidence et évaluer les facteurs de risque de l'hypocalcémie après thyroïdectomie totale.

Methodes: étude rétrospective descriptive et analytique portant sur les patients ayant eu une thyroïdectomie totale sur une période de 6 ans. les facteurs étudiés ont été: l'âge, le sexe, les indications, la durée de la chirurgie, le type histologique, la parathyroïdectomie et la réalisation d'un évidement médiastino-récurrentiel.

Resultats: l'hypocalcémie a été transitoire chez 31,2% et définitive chez 5,9% des patients. A l'analyse univariée, la présence de parathyroïde dans la pièce opératoire était un facteur prédictif d'hypocalcémie transitoire. la durée de la chirurgie, l'évidement médiastino-récurrentiel et la malignité étaient associés à l'hypocalcémie transitoire et définitive. a l'analyse multivariée, la présence de parathyroïde dans la pièce opératoire était le facteur de risque d'hypocalcémie transitoire et aucun facteur n'a influencé la survenue d'hypocalcémie définitive.

Conclusion: la parathyroïdectomie involontaire est un facteur de risque indépendant d'hypocalcémie transitoire.

Mots - clés : Hypocalcémie; Complications; Risque ; Thyroïdectomie totale.

Abstract

Objectives: to describe the incidence and assess the risk factors for hypocalcemia after total thyroidectomy.

Method: we conducted retrospective descriptive and analytic study of patients who have had a total thyroidectomy over a period of 6 years. the factors studied were: age, sex, indication and duration of surgery, histological type, parathyroidectomy and the performance of a central lymph node dissection.

Results: hypocalcemia was transient in 31.2% and definitive in 5.9% of patients. in univariate analysis, the presence of parathyroid in the surgical specimen is a predictive factor for transient hypocalcemia. duration of surgery, central lymph node dissection, and malignancy were associated with transient and definitive hypocalcemia. in multivariate analysis, the presence of parathyroid in the surgical specimen was the risk factor for transient hypocalcemia and no factor influenced the occurrence of definitive hypocalcemia.

Conclusion: involuntary parathyroidectomy is an independent risk factor for transient hypocalcemia.

Key - words: Hypocalcemia; Complication; Risk; Total thyroidectomy.

ملخص

الأهداف: توصيف نسبة حدوث وتقييم عوامل الخطر لنقص كالسيوم الدم بعد استئصال كامل للغدة الدرقية.
الطريقة: قمنا بدراسة وصفية وتحليلية ذات أثر رجعي للمرضى الذين خضعوا لاستئصال كامل للغدة الدرقية على مدى 6 سنوات. كانت العوامل المدروسة هي: العمر والجنس، وسبب ومدة الجراحة، والنوع النسيجي، واستئصال الغدة جاردرقية، وإجراء استئصال لمفاوي مركزي.

النتائج: كان نقص كالسيوم الدم عابراً لدى 31.2% ونهائياً لدى 5.9% من المرضى. في التحليل الإحصائي الأحادي، كان المؤشر على نقص كالسيوم الدم العابر هو وجود جارات الدرقية في العينة الجراحية. ارتبطت مدة الجراحة والهيئة والأورام الخبيثة بنقص كالسيوم الدم العابر والنهائي. في التحليل الإحصائي متعدد المتغيرات، كان وجود جارات الدرقية في العينة الجراحية هو عامل الخطر لنقص كالسيوم الدم العابر ولم يؤثر أي عامل على حدوث نقص كالسيوم الدم النهائي.

الخلاصة: استئصال جارات الدرقية اللاإرادي هو عامل خطر مستقل لنقص كالسيوم الدم العابر.

الكلمات المفتاحية: نقص كالسيوم الدم; المضاعفات; المخاطر; استئصال كامل للغدة الدرقية.

INTRODUCTION

L'hypocalcémie conséquence de l'hypoparathyroïdie représente la complication spécifique la plus fréquente de la thyroïdectomie totale (TT). Elle peut être transitoire ou permanente. Les taux varient respectivement entre 19% et 38% et 0% et 3% selon une méta-analyse publiée en 2014 [1]. Bien que la mortalité postopératoire soit exceptionnelle, cette complication est redoutée du fait de son impact sur la qualité de vie des patients [2,3].

La survenue de cette complication peut être attribuée à plusieurs facteurs, dont les caractéristiques du patient, le geste chirurgical et le profil du chirurgien. Ainsi la connaissance des facteurs prédictifs peut contribuer à l'identification des patients susceptibles de la développer afin de minimiser ses conséquences médicales, socioprofessionnelles et économiques.

Nous avons mené une étude rétrospective qui avait pour objectifs d'évaluer l'incidence de l'hypocalcémie après thyroïdectomie totale associée ou non à un évidement médiastino-récurrentiel et d'évaluer ses facteurs de risque.

PATIENTS ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive et analytique portant sur des patients ayant eu une thyroïdectomie totale dans le service d'oto-rhino-laryngologie du CHU Habib Bourguiba de Sfax (Tunisie) sur une période de 6 ans (2012-2017). Ont été exclus de notre étude les patients ayant une hypocalcémie ou une hypercalcémie préopératoire et les patients ayant déjà eu une chirurgie de la loge thyroïdienne.

Le diagnostic de l'hypocalcémie était retenu pour une valeur de la calcémie strictement inférieure à 2 mmol/l (80 mg/l) [4]. En postopératoire, la calcémie a été dosée à J1 ou J2 ou J3 ou à la sortie. Etant donné que le dosage de l'albuminémie ou la protidémie n'était pas fait pour tous les patients, nous avons utilisé dans notre étude la valeur de la calcémie non corrigée.

L'hyperparathyroïdie définitive a été définie par la nécessité d'un traitement vitamino-calcique pendant plus de 6 mois après l'intervention [5].

Toutes les données recueillies ont été saisies dans un fichier du logiciel SPSS 20 pour Windows®.

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et les variables quantitatives sous forme de moyenne \pm écart type après avoir vérifié la normalité de la distribution, dans le cas contraire,

les valeurs ont été rapportées en médiane avec l'intervalle interquartile (IIQ) (25 et 75%).

Les facteurs de risque étudiés pour toutes les complications étaient : l'âge, le sexe, l'indication chirurgicale, la durée de la chirurgie (durée totale de l'acte moins le temps de l'examen extemporané), le type histologique, la réalisation d'un évidement médiastino-récurrentiel (EMR), la parathyroïdectomie accidentelle et la présence de glandes parathyroïdes à l'examen anatomopathologique définitif.

L'étude statistique a été réalisée afin d'évaluer l'impact des différents facteurs sur la survenue des complications postopératoires. Ainsi nous avons utilisé les tests statistiques de Chi-deux ou de Fisher (si l'effectif attendu d'une case était inférieur à 5) pour étudier les variables qualitatives et le T-test de Student ou le test U de Mann-Whitney (en cas d'absence de distribution normale de la variable) pour les variables quantitatives. Nous avons admis que les résultats étaient significatifs pour un p valeur $< 0,05$.

Une analyse multivariée binaire avec régression logistique a été réalisée en présence de facteurs associés significativement aux complications. Les variables introduites dans le modèle étaient l'âge et le sexe ainsi que les facteurs qui lors de l'analyse univariée avaient une valeur $p \leq 0,1$.

RESULTATS

Nous avons inclus 372 patients. Les caractéristiques épidémiologiques sont détaillées dans le tableau I.

La durée médiane de la chirurgie était de 130 min (IIQ : [110 à 165]) et la médiane de la durée totale de l'acte était de 165 min (IIQ : [140-200]).

Lors de la thyroïdectomie associée à un EMR, la durée médiane de la chirurgie était de 190 min (IIQ : [156-240]) et de 120 min (IIQ : [100-140]) pour la thyroïdectomie seule.

Le repérage des glandes parathyroïdes a été mentionné dans 354 comptes rendus opératoires. Chez 343 patients (95,2 %), quatre glandes parathyroïdes ont été identifiées, 11 patients avaient deux ou trois glandes parathyroïdes identifiées.

Vingt patients (5,4%) ont eu une ablation accidentelle d'une glande parathyroïde qui a été réimplantée au niveau du muscle sterno-cléido-mastoïdien.

Quatre-vingt-quatre glandes parathyroïdes ont été retrouvées à l'examen anatomopathologique des pièces opératoires chez 63 patients (16,9 %) dont

42 avaient une glande parathyroïde et 21 avaient deux glandes parathyroïdes.

Nous avons trouvé une pathologie bénigne de la glande thyroïde dans 227 cas (61 %) et 145 cas de pathologie maligne (39 %).

L'hypocalcémie postopératoire a concerné 138 patients (37,1 %) chez qui la valeur médiane de la calcémie minimale en postopératoire a été de 1,86 mmol/l (IIQ : [1,79-1,93] mmol/l).

L'hypocalcémie a été transitoire dans 116 cas (31,2 % des patients) et définitive dans 22 cas (5,9 % des patients).

Parmi les patients qui ont présenté une hypocalcémie, 11 (8 %) ont eu une ablation accidentelle de la glande parathyroïde qui a été réimplantée au niveau du muscle sterno-cléido-mastoïdien. Vingt-cinq patients (18 %) avaient une glande parathyroïde dans la pièce opératoire et 12 autres (8,7 %) en avaient deux.

L'examen anatomopathologique définitif chez les patients qui ont présenté une hypocalcémie a conclu à un goitre multinodulaire (GMN) bénin chez 64 patients (46%), un carcinome papillaire pour 60 patients (43 %) et un carcinome vésiculaire dans 10 % des cas soit chez 14 patients.

L'étude des facteurs de risque d'hypocalcémie transitoire en analyse univariée a montré que : l'EMR ($p < 0,001$), la durée prolongée de la chirurgie ($p = 0,049$), la présence de parathyroïde à

l'examen anatomopathologique ($p = 0,001$) et le fait d'avoir une tumeur maligne ($p = 0,001$) ont été identifiés comme des facteurs de risque d'hypocalcémie transitoire (Tableau II).

Pour les patients qui ont bénéficié d'une auto-transplantation de la glande parathyroïde, 11 patients (55%) ont présenté une hypocalcémie transitoire. Aucun patient n'a gardé d'hypocalcémie définitive. Trente et un patients (49,2%) dont une glande parathyroïde a été identifiée dans la pièce opératoire ont présenté une hypocalcémie transitoire et 6 patients (19,3%) ont gardé une hypocalcémie définitive.

Après l'analyse multi variée, seule la présence de glandes parathyroïdes à l'examen anatomopathologique définitif augmentait significativement le risque d'hypocalcémie transitoire (odds-ratio=2,09, intervalle de confiance à 95%= 1,10-3,95, $p = 0,024$).

En analyse univariée les paramètres statistiquement significatifs liés à la survenue d'hypocalcémie définitive étaient : la thyroïdectomie totale associée à un EMR ($P = 0,001$) et la malignité ($p = 0,014$). La durée de la chirurgie était significativement plus longue ($p = 0,016$) chez les patients ayant présenté une hypocalcémie définitive. L'analyse multi variée n'a pas révélé de facteur influençant significativement la survenue d'hypocalcémie définitive.

Tableau I : Caractéristiques épidémiologiques

Caractéristiques	Nombre (%)
Sexe	
• Femme	325 (87,4)
• Homme	47 (12,6)
Âge moyen \pm DS (années)	47,58 \pm 15,41
Antécédents	
• Hypertension artérielle	85 (22,8)
• Diabète	51 (13,7)
• Tabagisme	18 (4,8)
• Nodule thyroïdien dans la famille	63 (16,9)
Acte	
• Thyroïdectomie totale	255 (69)
• Thyroïdectomie totale+ EMR bilatéral	117(31)
Durée d'hospitalisation (jours)	6 [5-7,75]*

DS : L'écart type. EMR : évidement médiastino-récurrentiel * : valeur médiane. [] : Intervalle interquartile.

Tableau II : Analyse univariée des facteurs de risque d'hypocalcémie transitoire

Paramètre	Absence d'hypocalcémie transitoire (n=256)	Hypocalcémie transitoire (n=116)	P
Sexe			
Homme	36 (76,4)	11(23,4)	0,22
Femme	220 (67,7)	105 (32,3)	
Age (moyenne+/-DS)	48,64+/-14,6	45,23+/-16,9	0,062*
Taille du plus gros nodule (mm)	28 [18,2-42]	29 [20-40]	0,9 †
Goitre plongeant			
Présent	21 (77,8)	6 (22,2)	0,29
Absent	235 (68,1)	110 (31,9)	
Acte chirurgical			
TT+EMR	66 (56,4)	51 (43,6)	< 0,001
TT seul	190 (74,5)	65 (25,5)	
Durée de la chirurgie (min)	130 [105-155]	140 [110-179]	0,049†
Résultat anatomopathologique			
Bénigne	171 (75,3)	56 (24,7)	0,001
Maligne	85 (58,6)	60 (41,4)	
PTG dans la pièce opératoire			
Aucun	224 (72,5)	85 (27,5)	0,001
≥ 1	32 (50,8)	31 (49,2)	
Thyroïdite lymphocytaire			
Oui	7 (70)	3 (30)	1
Non	249 (68,8)	113 (31,2)	
Maladie de Basedow			
Oui	4 (100)	0	0,314
Non	252 (68,5)	116 (31,5)	

* : Test T de Student.

† : Test U de Mann-Whitney.

[] : Intervalle interquartile.

() : Pourcentage, PTG : glande parathyroïde.

DISCUSSION

Dans notre étude l'hypocalcémie était transitoire dans 116 cas (31,2 %) et définitive dans 22 cas (5,9 %). Le facteur prédictif d'hypocalcémie transitoire était la présence de parathyroïde dans la pièce opératoire ($p = 0,001$) tandis que la durée prolongée de la chirurgie, l'EMR et la tumeur maligne étaient les facteurs significativement associés à l'hypocalcémie transitoire et définitive. Nous discutons dans cet article les différents facteurs de risque étudiés dans notre série et trouvés dans la littérature :

L'influence du sexe sur l'hypocalcémie transitoire est controversé entre des études qui n'ont pas trouvé de liaison [6,7] et d'autres études qui avaient montré une liaison au sexe féminin. Cette liaison est dû vraisemblablement à leur susceptibilité

d'avoir des troubles du métabolisme calcique ou de la Vit D par la ménopause et l'ostéoporose [8]. Quant à l'hypocalcémie définitive, notre étude ainsi que d'autres séries n'ont pas trouvé une association entre le sexe et sa survenue [8,9].

Pour l'âge, une association significative entre l'hypocalcémie transitoire et le jeune âge a été rapportée [10,11]. Les patients d'âge jeune pourraient être plus sensibles aux symptômes d'hypocalcémie.

Pour l'hypocalcémie définitive, la littérature reste divisée quant à l'influence de l'âge sur sa survenue [12,13]. Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé une relation significative entre l'âge et l'hypocalcémie définitive ($p = 0,06$).

Lors d'un déficit en vitamine D, le mécanisme d'absorption du calcium intestinal est altéré. Ces patients ne parviennent pas à maintenir leur taux

sérique de calcium en cas de dysfonctionnement parathyroïdien et développent ainsi une hypocalcémie biologique ou clinique [14]. L'association vitamino-calcique comme traitement prophylactique s'est avérée efficace pour réduire l'incidence de l'hypocalcémie [15]. Dans notre série, nous n'avons pas étudié ce paramètre.

La réalisation d'un EMR expose à un risque plus élevé de résection des parathyroïdes inférieures vu leur emplacement très variable [16]. Ce risque de résection accidentelle peut être secondaire à l'aspect macroscopique des glandes parathyroïdes pouvant être similaire à celui des ganglions lymphatiques [17]. De plus, l'évidement médiastino-récurrentiel expose aux traumatismes, à la dévascularisation et à l'ischémie des glandes parathyroïdes.

Notre étude a montré que la thyroïdectomie totale associée à un EMR bilatéral a augmenté significativement le taux d'hypocalcémie transitoire ($p < 0,001$). Selon une note technique publiée en 2013, le risque d'hypocalcémie postopératoire lors de l'EMR est multiplié par trois ou plus par rapport à une simple thyroïdectomie totale [18].

Ces données sont encore valides pour d'hypocalcémie définitive (dans notre étude 12 % vs 3,1 % pour TT et TT+EMR ; $p = 0,001$).

Les risques d'hypocalcémie transitoire et définitive sont augmentés lors des reprises chirurgicales [10,19]. Cela est expliqué par la déformation de l'anatomie de la région centrale du cou, de la friabilité tissulaire et la fibrose induite par les précédentes interventions chirurgicales [20].

Afin de mieux préserver les glandes parathyroïdes, plusieurs auteurs ont privilégié la technique de dissection capsulaire aux dépens de la dissection tronculaire de l'artère thyroïdienne inférieure (ATI) [21,22]. Une méta-analyse incluant 20 études a montré que la ligature tronculaire de l'ATI a augmenté le risque d'hypocalcémie transitoire et symptomatique. Cela a été habituellement dû à l'importance et à la prépondérance de l'ATI sur la vascularisation de la glande parathyroïde entraînant un risque accru d'ischémie [23]. Cependant, d'autres auteurs ont affirmé que la ligature de ATI ne constitue pas un facteur de survenue de l'hypocalcémie postopératoire [24,25]. En effet, une étude utilisant la technique de fluxmètrie laser doppler a montré la contribution d'autres vaisseaux que l'ATI pour la vascularisation des parathyroïdes et ont observé une diminution d'un tiers seulement du débit sanguin lors de l'occlusion de l'ATI ou de l'artère thyroïdienne supérieure [26].

En cas de doute sur la vascularisation d'une glande ou sur une ablation accidentelle en peropératoire, plusieurs auteurs recommandent l'autotransplantation des glandes parathyroïdes afin de prévenir l'hypocalcémie définitive [27,28]. Dans notre étude, les patients qui ont eu une autotransplantation de la glande parathyroïde ont présenté une hypocalcémie transitoire dans 55 % de cas (vs 29,8 %, $p=0,0018$). Dans une méta-analyse publiée en 2013 portant sur 115 articles, Edefa et al ont trouvé un taux d'hypocalcémie transitoire chez 46,3 % des patients ayant eu une autotransplantation et ont estimé qu'en raison du temps requis pour que la glande parathyroïde greffée puisse reprendre sa fonction normale, la forte incidence d'hypocalcémie transitoire après l'autotransplantation de la glande parathyroïde est considérée comme un compromis acceptable pour prévenir l'hypocalcémie définitive [1].

Dans notre étude, l'hypocalcémie transitoire a été associée à une durée de la chirurgie significativement plus longue (140min vs 130 min, $p = 0.049$). De même, une étude portant sur 1030 patients a montré une association significative entre la longue durée de la chirurgie ou l'autotransplantation parathyroïdienne ou le curage ganglionnaire et l'hypocalcémie transitoire [8]. Cet écart s'explique par l'altération de la fonction parathyroïdienne normale en raison de l'hypothermie [17].

Il est essentiel de tenir compte de l'impact des facteurs humains tels que la compétence du chirurgien sur la réussite de la chirurgie [29]. Cependant, une étude prospective randomisée incluant 113 patientes a montré que l'expérience du chirurgien a été un facteur non déterminant dans la survenue d'hypocalcémie transitoire et ont rapporté un taux de 56,5 % pour le groupe de chirurgiens possédant plus de 10 ans d'expérience et de 80 % pour le groupe de résidents [30].

De même, une étude multicentrique portant sur 5846 patients a démontré que l'expérience du chirurgien n'a eu aucun impact sur la survenue d'une hypocalcémie définitive [31]. La thyroïdectomie peut être réalisée en toute sécurité par des chirurgiens moins expérimentés comme le résident dans la mesure où un chirurgien expérimenté le supervise [19]. L'influence de l'expérience de l'opérateur n'a pas été analysée dans notre étude.

Une méta-analyse avec une revue de la littérature comparant la chirurgie robotique de la thyroïde à la cervicotomie conventionnelle n'a pas montré une

différence significative quant à l'hypocalcémie entre les deux méthodes [32].

La nature de la pathologie thyroïdienne peut influencer le taux d'hypocalcémie transitoire et définitive. La susceptibilité des patients porteurs de pathologie maligne à l'hypocalcémie a souvent été rapporté dans la littérature en raison des adhérences possibles entre la capsule thyroïdienne et les glandes parathyroïdes [33]. À part les anomalies anatomiques, les patients porteurs de cancer ont eu une dissection plus étendue et plus agressive ce qui les rend plus pourvoyeurs d'une parathyroïdectomie accidentelle [33,34,35].

Dans notre série, nous avons trouvé que la pathologie maligne était significativement associée à l'hypocalcémie transitoire (41,4 % vs 24,7 % (p = 0,001)) et l'hypocalcémie définitive (9,7 % vs 3,5 % (p = 0,014)).

La maladie de Basedow a été encore incriminée comme facteur de développement d'hypocalcémie. Dans une étude incluant 336 cas de TT, l'hypocalcémie transitoire a été plus fréquente pour la maladie de Basedow que pour d'autres pathologies (23 % vs 13 %) [36]. Le risque de développer une hypocalcémie définitive est 2,4 fois plus élevé lors de la thyroïdectomie pour maladie de Basedow [31].

Cela peut être attribué à des saignements plus abondants et à des adhérences plus sévères entre la capsule thyroïdienne et les glandes parathyroïdes [12]. Cependant, la TT pour la maladie de Basedow peut être réalisée avec moins de morbidité sous condition d'une attention stricte sur la préparation préopératoire comme la prise du traitement antithyroïdien afin de normaliser le taux de T4 et T3 libre [37].

Une avidité accrue de l'os pour le calcium en réponse à la réparation de l'ostéodystrophie due à l'hyperthyroïdie lors de la thyroïdectomie pourrait causer également une hypocalcémie transitoire [38]. Ce risque peut être majoré chez les patients de moins de 30 ans à cause de leur métabolisme osseux plus actif [39].

Pour la chirurgie des goitres plongeants, le risque d'hypocalcémie (transitoire et définitive) est majoré en raison de la difficulté de la dissection des parathyroïdes, en particulier inférieures, qui restent souvent accolées à la face profonde du prolongement endothoracique du goitre [40,41]. Toutefois, dans notre série, un seul de ces patients avait une glande parathyroïde à l'examen anatomopathologique et aucun n'a développé une hypocalcémie définitive.

De même, une étude de cohorte rétrospective avec 70 cas de thyroïdectomie pour un goitre plongeant par voie cervicale a montré que même si l'identification des glandes parathyroïdes s'est avérée difficile, leur préservation était possible et l'effort du chirurgien pour les préserver a été nécessaire afin de réduire le risque d'hypocalcémie définitive [42].

Prévention de l'hypocalcémie :

La prévention de l'hypocalcémie repose sur la préservation des glandes parathyroïdes et de leurs pédicules vasculaires [43]. Un repérage et une dissection minutieuse des glandes en épargnant la graisse péri-glandulaire devraient être systématiquement réalisés en peropératoire. Pour mieux faciliter son identification, la connaissance de l'anatomie parathyroïdienne est indispensable [44]. L'utilisation de lunettes chirurgicales grossissantes améliore considérablement le repérage de parathyroïdes [45]. D'autres techniques comme l'usage de bleu de méthylène ont été utilisés et sont abandonnés par la plupart de chirurgien en raison de ses effets secondaires (encéphalopathie) [46].

La vérification de la viabilité des parathyroïdes restantes et l'inspection de la pièce opératoire pour y chercher une glande sont fortement conseillées et au moins deux glandes devraient être identifiées et préservées [31].

La ligature individuelle des branches périphériques de l'artère thyroïdienne inférieure proche de la capsule thyroïdienne est préférable plutôt que la ligature du tronc principal pour préserver l'approvisionnement en sang des glandes parathyroïdes [21].

Plusieurs études prospectives randomisées ont montré qu'après une TT, la supplémentation postopératoire systématique avec du calcium et de la vitamine D réduit le taux d'hypocalcémie symptomatique et asymptomatique sans inhiber la sécrétion d'hormone parathyroïdienne [47,48]. Cela a été confirmé dans une méta-analyse faite en 2013 portant sur 2285 patients qui a recommandé la prescription postopératoire d'un traitement prophylactique [49].

Limites de notre étude :

Comme pour toute étude rétrospective, notre étude comporte plusieurs limites, le principal étant que l'étude se limite aux données déjà présentes dans le dossier médical. Ainsi, il peut y avoir des facteurs

de risque qui n'ont pas été mesurés ou pris en compte dans l'analyse, comme la calcémie et la Vitamine D préopératoires. Dans notre étude nous sommes basés sur la calcémie alors que plusieurs études ont utilisé le dosage de la PTH postopératoire pour prédire et prévenir à temps l'hypocalcémie.

Toutefois, nous avons pu identifier un certain nombre de facteurs afin de mieux prévenir les complications.

En outre, nous avons exclu les patients sans calcémie postopératoire dans notre étude ; or la quasi-totalité de ces patients n'avait pas de signe d'hypocalcémie, ce qui aurait pu réduire l'incidence d'hypocalcémie. Malgré cela, le taux d'hypocalcémie a été concordant aux données de la littérature.

L'autre limite de cette étude réside dans le fait qu'elle a été menée dans un seul CHU, mais nous avons pu colliger 372 cas de thyroïdectomie totale associés ou non à l'EMR sur une période de 6 ans. Une étude multicentrique et prospective augmenterait la puissance des résultats et renforcerait sa validité.

Conclusion

La Thyroïdectomie totale demeure une chirurgie délicate avec un taux non négligeable de complications.

Dans notre étude après l'analyse univariée, les facteurs de risque d'hypocalcémie transitoire étaient les suivants : l'autotransplantation d'une glande parathyroïde, la présence de parathyroïde dans la pièce opératoire à l'examen anatomopathologique, la longue durée de la chirurgie, l'EMR et la tumeur maligne. Pour l'hypocalcémie définitive, la longue durée de la chirurgie, l'EMR et la malignité ont été les facteurs de risque.

À l'analyse multivariée, la présence de parathyroïde dans la pièce opératoire à l'examen anatomopathologique a entraîné un risque 2 fois plus élevé d'hypocalcémie transitoire.

La combinaison de ces facteurs de risque accroît le risque de complications postopératoires. Le fait de les connaître permet au chirurgien de mieux aborder la prise en charge avec une attention supplémentaire et d'informer les patients sur les risques éventuels de survenue de ces complications postopératoires.

REFERENCES

- [1] Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg.* 2014;101(4):307-320.
- [2] Gómez-Ramírez J, Sitges-Serra A, Moreno-Llorente P, Zambudio AR, Ortega-Serrano J, Rodríguez MTG, et al. Mortality after thyroid surgery, insignificant or still an issue? *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(4):517-522.
- [3] Bergenfelz A, Jansson S, Kristofferson A, Mårtensson H, Reihner E, Wallin G, et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393(5):667-673
- [4] Christou N, Mathonnet M. Quelles sont les complications après thyroïdectomie totale ? *J Chir Viscérale.* 2013;150(4):276-284.
- [5] Nair CG, Babu MJC, Menon R, Jacob P. Hypocalcaemia following total thyroidectomy: An analysis of 806 patients. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(2):298-303.
- [6] Seo ST, Chang JW, Jin J, Lim YC, Rha K-S, Koo BS. Transient and permanent hypocalcemia after total thyroidectomy: Early predictive factors and long-term follow-up results. *Surgery.* 2015;158(6):1492-1499.
- [7] Sellami M, Achour I, Ben Said A, Kessentini A, Charfeddine I, Ghorbel A. La thyroïdectomie totale : étude de la morbidité spécifique. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale.* 2014;131(4, Supplement):A14.
- [8] Cho JN, Park WS, Min SY. Predictors and risk factors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Int J Surg Lond Engl.* 2016;34:47-52.
- [9] Burge MR, Zeise T-M, Johnsen MW, Conway MJ, Qualls CR. Risks of Complication Following Thyroidectomy. *J Gen Intern Med.* 1998;13(1):24-31.
- [10] Hallgrímsson P, Nordenström E, Almquist M, Bergenfelz AOJ. Risk factors for medically treated hypocalcemia after surgery for Graves' disease: a Swedish multicenter study of 1,157 patients. *World J Surg.* 2012;36(8):1933-1942.
- [11] Arman S, Vijendren A, Mochloulis G. The incidence of post-thyroidectomy hypocalcaemia: a retrospective single-centre audit. *Ann R Coll Surg Engl* 2019;101(4):273-278
- [12] Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I, et al. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg.* 2000;24(11):1335-1341.
- [13] Kalyoncu D, Gönüllü D, Gedik ML, Er M, Kuroğlu E, İğdem AA, et al. Analysis of the factors that have an effect on hypocalcemia following thyroidectomy. *Turk J SurgeryUlusal Cerrahi Derg.* 2013;29(4):171-176.
- [14] Tripathi M, Karwasra RK, Parshad S. Effect of preoperative vitamin D deficiency on postoperative hypocalcemia after thyroid surgery. *Thyroid Res* 2014; 7:8.
- [15] Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, Boscherini M, Alesina PF, De Crea C, et al. Is routine supplementation therapy (calcium and vitamin D) useful after total thyroidectomy? *Surgery.* 2002;132(6):1109-1112;
- [16] Lin DT, Patel SG, Shaha AR, Singh B, Shah JP. Incidence of inadvertent parathyroid removal during thyroidectomy. *The Laryngoscope.* 2002;112(4):608-611.
- [17] Shen WT, Ogawa L, Ruan D, Suh I, Kebebew E, Duh Q-Y, et al. Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer: comparison of complication and recurrence

FACTEURS DE RISQUE D'HYPOCALCEMIE APRES THYROIDECTOMIE TOTALE

- rates in 295 initial dissections and reoperations. *Arch Surg Chic Ill* 1960. 2010;145(3):272-275.
- [18] Peix J-L, Lifante J-C. Curages cervicaux et cancers thyroïdiens. *Ann Chir.* 2003;128(7):468-474.
- [19] Gonçalves Filho J, Kowalski LP. Surgical complications after thyroid surgery performed in a cancer hospital. *Otolaryngol-Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2005;132(3):490-494.
- [20] Giles Y, Boztepe H, Terzioglu T, Tezelman S. The advantage of total thyroidectomy to avoid reoperation for incidental thyroid cancer in multinodular goiter. *Arch Surg Chic Ill* 1960. févr 2004;139(2):179-182.
- [21] Schmauss AK, Zech U. Concentration of calcium and phosphorus in patients after thyroidectomy without ligation of the inferior thyroid arteries. *Zentralbl Chir.* 1981;106(16):1063-1073.
- [22] Kalliomaki JL, Turunen M, Viikari SJ. Ligation of inferior thyroid arteries in thyroidectomy and the postoperative parathyroid function. *Acta Chir Scand.* 1961;122:57-59.
- [23] Sanabria A, Kowalski LP, Tartaglia F. Inferior thyroid artery ligation increases hypocalcemia after thyroidectomy: A meta-analysis: Ligation of Thyroid Artery and Hypocalcemia. *The Laryngoscope* 2018;128(2):534-541.
- [24] Araujo Filho VJ null, Silva Filho GB null, Brandão LG, Santos LR, Ferraz AR. The importance of the ligation of the inferior thyroid artery in parathyroid function after subtotal thyroidectomy. *Rev Hosp Clin.* 2000;55(4):113-120.
- [25] Chaudhary IA, Afridi Z ud D, Samiullah null, Masood R, Mallhi AA. To ligate or not the inferior thyroid artery to avoid hypocalcaemia after thyroid surgery. *J Ayub Med Coll Abbottabad JAMC.* 2007;19(2):19-22.
- [26] Johansson K, Ander S, Lennquist S, Smeds S. Human parathyroid blood supply determined by laser-Doppler flowmetry. *World J Surg.* 1994;18(3):417-421.
- [27] Olson JA, DeBenedetti MK, Baumann DS, Wells SA. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. *Ann Surg.* 1996;223(5):472-480.
- [28] Lo CY, Lam KY. Routine parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. *Surgery.* 2001;129(3):318-323.
- [29] Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg.* 1998;228(3):320-330.
- [30] Papaj P, Kozieł S, Mrowiec S. Analysis of factors affecting the development of hypocalcaemia after multinodular goitre surgery. *Pol Przegl Chir.* 2017;89(2):26-30.
- [31] Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery.* 2003;133(2):180-185.
- [32] Gordon H. Sun, MS, MD, Lilia Peress, Melissa A. Pynnonen, MSc, MD. Systematic Review and Meta-analysis of Robotic vs Conventional Thyroidectomy Approaches for Thyroid Disease: Otolaryngology-Head and Neck surgery. 2014;150(4):520-532.
- [33] Docimo G, Ruggiero R, Casalino G, Del Genio G, Docimo L, Tolone S. Risk factors for postoperative hypocalcemia. *Updat Surg.* 2017; 69(2):255-260
- [34] Sippel RS, Ozgül O, Hartig GK, Mack EA, Chen H. Risks and consequences of incidental parathyroidectomy during thyroid resection. *ANZ J Surg.* 2007;77(1-2):33-36.
- [35] Qasaimeh GR, Al Nemri S, Al Omari AK. Incidental extirpation of the parathyroid glands at thyroid surgery: risk factors and post-operative hypocalcemia. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(7):1047-1051.
- [36] Serpell JW, Phan D. Safety of total thyroidectomy. *ANZ J Surg.* févr 2007;77(1-2):15-19.
- [37] Welch KC, McHenry CR. Total thyroidectomy: is morbidity higher for Graves' disease than nontoxic goiter? *J Surg Res.* 2011;170(1):96-99.
- [38] Liu Q, Djuricin G, Prinz RA. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Surgery.* 1998;123(1):2-7.
- [39] Michie W, Duncan T, Hamer-Hodges DW, Bewsher PD, Stowers JM, Pegg CA, et al. Mechanism of hypocalcaemia after thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Lancet Lond Engl.* 1971;1(7698):508-514.
- [40] Makeieff M, Marlier F, Khudjadze M, Garrel R, Crampette L, Guerrier B. Les goitres plongeants. À propos de 212 cas. *Ann chir* 2000; 125:18-25
- [41] White ML, Doherty GM, Gauger PG. Evidence-based surgical management of substernal goiter. *World J Surg.* 2008;32(7):1285-1300.
- [42] Heineman TE, Kadkade P, Kutler DI, Cohen MA, Kuhel WI. Parathyroid Localization and Preservation during Transcervical Resection of Substernal Thyroid Glands. *Otolaryngol-Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2015;152(6):1024-1028.
- [43] Clark OH. Total thyroidectomy: the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg.* 1982;196(3):361-370.
- [44] Fewins J, Simpson CB, Miller FR. Complications of thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003;36(1):189-206.
- [45] Pata G, Casella C, Mittempergher F, Cirillo L, Salerni B. Loupe magnification reduces postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am Surg.* 2010;76(12):1345-1350.
- [46] Han N, Bumpous JM, Goldstein RE, Fleming MM, Flynn MB. Intra-operative parathyroid identification using methylene blue in parathyroid surgery. *Am Surg.* 2007;73(8):820-823.
- [47] Roh J-L, Park CI. Routine oral calcium and vitamin D supplements for prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg.* 2006;192(5):675-678.
- [48] Ravikumar K, Sadacharan D, Muthukumar S, Sundarram T, Periyasamy S, Suresh RV. A Prospective Study on Role of Supplemental Oral Calcium and Vitamin D in Prevention of Postthyroidectomy Hypocalcemia. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(4):498-503.
- [49] Alhefdhi A, Maze H, Chen H. Role of Postoperative Vitamin D and/or Calcium Routine Supplementation in Preventing Hypocalcemia After Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Oncologist.* 2013;18(5):533-542.

L'ARHINIE CONGÉNITALE : APPORT DE L'IMAGERIE, A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

CONGENITAL ARHINIA: IMAGING CONTRIBUTION, ABOUT A CASE AND LITERATURE REVIEW

H. FENDRI^{1,3,*}; W.FEKI^{1,3}; I. MAALOUL^{1,3}; M. GHRIBI^{1,3}; Y. MZID^{1,3}; N. HMIDA^{2,3};
E. DAOUD^{1,3}; Y. HENTATI^{1,3} ET Z.MNIF^{1,3}

1: Service d'imagerie médicale. CHU Hédi Chaker - Sfax- Tunisie

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

3: Faculté de médecine, Université de Sfax- Tunisie

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

Résumé

L'arhinie congénitale est définie par l'absence du nez. C'est une malformation crânio-faciale extrêmement rare, touchant environ une cinquantaine de patients dans la littérature.

Nous rapportons le cas d'un nouveau-né de sexe féminin souffrant d'une arhinie congénitale totale de découverte post natale. Le scanner du massif facial réalisé en urgence a confirmé l'absence de cavités nasales et une IRM cérébrale a mis en évidence une agénésie des bulbes olfactifs et une sténose congénitale du foramen Magnum.

Bien que l'arhinie congénitale soit évidente cliniquement, l'imagerie est une pierre angulaire dans la stratégie thérapeutique.

Mots - clés : Arhinie congénitale ; Malformation ; Rare ; Scanner ; Imagerie par résonance magnétique.

Abstract

Congenital arhinia is defined by the absence of the nose. It is an extremely rare craniofacial malformation, affecting about fifty patients in the literature.

We report the case of a newborn female baby with a postnatal finding of an absence of a nose, related to total congenital arhinia. A CT scan performed in emergency confirmed the absence of nasal cavities and a cerebral MRI performed under general anesthesia revealed agenesis of the olfactory bulbs and congenital stenosis of the Magnum foramen.

The imaging is mandatory for the therapeutic strategy.

Key - words: Congenital arhinia; Malformation; Rare; Scan; Magnetic resonance imaging.

ملخص

تعرف الأرينيا الخلقية بغياب الأنف الخلقي. إنه تشوه قحفي وجهي نادر للغاية، يصيب حوالي خمسين مريضاً في حسب مختلف الدراسات.

لقد أبلغنا عن حالة أنثى حديثي الولادة مصابة بهذا المرض الخلقي تم اكتشافه بعد الولادة. أكد مسح الوجه طارئاً بالصور المقطعية عدم وجود تجاويف أنفية وكشف التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ عن عدم تكوّن خلقي للبصيلات الشمية والتضييق الخلقي لثقب ماغنوم.

على الرغم من أن الأرينيا الخلقية واضحة سريريًا، إلا أن التصوير يعتبر حجر الزاوية في استراتيجية العلاج.

الكلمات المفتاحية: الأرينيا الخلقية ; تشوه ; نادر ; مسح مقطعي ; التصوير بالرنين المغناطيسي.

INTRODUCTION

L'arhinie congénitale est définie par l'absence du nez. C'est une malformation crânio-faciale extrêmement rare, touchant environ une cinquantaine de patients dans la littérature. Sa pathogénie n'est pas encore bien élucidée. Elle peut être isolée ou associée à d'autres anomalies congénitales oculaires, à des défauts de la ligne médiane et/ou à des anomalies du système nerveux central [1].

L'arhinie congénitale peut engager le pronostic vital du patient du fait de l'insuffisance respiratoire létale plus marquée pendant le sommeil et l'alimentation. Les nouveau-nés souffrent également d'inflammations respiratoires, comme les pneumonies et les bronchites avec un risque élevé de sepsis, parfois grave, nécessitant une trachéostomie ou un séjour prolongé en réanimation [2].

Nous n'avons pas trouvé jusqu'à présent des cas d'arhinie congénitale décrits en Tunisie. Cette observation clinique serait une première illustration tunisienne de cette malformation rare.

L'arhinie congénitale est définie par l'absence du nez. C'est une malformation crânio-faciale extrêmement rare, touchant environ une cinquantaine de patients dans la littérature. Sa pathogénie n'est pas encore bien élucidée. Elle peut être isolée ou associée à d'autres anomalies congénitales oculaires, à des défauts de la ligne médiane et/ou à des anomalies du système nerveux central [1].

L'arhinie congénitale peut engager le pronostic vital du patient du fait de l'insuffisance respiratoire létale plus marquée pendant le sommeil et l'alimentation. Les nouveau-nés souffrent également d'inflammations respiratoires, comme les pneumonies et les bronchites avec un risque élevé de sepsis, parfois grave, nécessitant une trachéostomie ou un séjour prolongé en réanimation [2].

Nous n'avons pas trouvé jusqu'à présent des cas d'arhinie congénitale décrits en Tunisie. Cette observation clinique serait une première illustration tunisienne de cette malformation rare.

OBSERVATION

Nous rapportons le cas clinique d'un nouveau-né, de sexe féminin, né à terme. La mère rapporte la notion de deux avortements antérieurs et la notion de consanguinité de premier degré. La grossesse a été moyennement suivie. L'échographie du 3ème

trimestre a révélé une malformation nasale et un hydramnios.

Le bébé est né par une césarienne à froid pour un utérus tricatriciel. L'examen physique du nouveau-né a permis la découverte d'une absence de nez externe, faite de l'absence des deux narines et de la pyramide nasale, associée à une dysmorphie faciale. Cette dysmorphie faciale était faite de deux bosses frontales, de fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, d'oreilles bas-implantées avec une implantation basse des cheveux, un micrognathisme, une microstomie et un hypertélorisme. Le cou du nouveau-né était également court (Figure 1).

Un scanner du massif facial, indiqué en urgence, a été réalisé à faible dose, sans injection de produit de contraste. Des reconstructions en fenêtre tissus mous et en fenêtre osseuse ont été obtenues.

Le scanner a montré une agénésie totale du nez externe, une absence de cavités nasales, une hypoplasie de l'os nasal et des orifices piriformes, une atrésie des choanes et une agénésie totale du septum nasal, du vomer et de la lame perpendiculaire de l'éthmoïde. L'absence du labyrinthe éthmoïdal, l'hypoplasie des sinus maxillaires et l'hypertrophie avec médialisation des processus nasaux des os maxillaires ont été également notées (Figure 2, figure 3).

La patiente a été hospitalisée au service de néonatalogie. L'examen clinique systémique n'a pas trouvé d'autres particularités. Une échographie abdominale et une échocardiographie n'ont pas montré d'autres malformations. Une IRM cérébrale réalisée à J20 de vie sous anesthésie générale a confirmé l'arhinie totale et a mis en évidence une agénésie bilatérale des bulbes olfactifs. Elle a montré, par ailleurs, une sténose congénitale isolée du foramen Magnum diagnostiquée sur une réduction des diamètres sagittal et transversal du foramen Magnum sans anomalies osseuses ou nerveuses de la charnière cervico-occipitale. L'IRM a montré, également, un double hypersignal T1 spontané de l'axe hypothalamo-hypophysaire évoquant fortement un syndrome d'interruption de la tige pituitaire (Figure 4). Une confrontation aux dosages hormonaux et une IRM hypophysaire de contrôle ont été proposées.



Figure 1 : Photographie de face du nouveau-né montrant l'absence de narines externes et de la pyramide nasale, avec hypertélorisme (canule buccale en place).

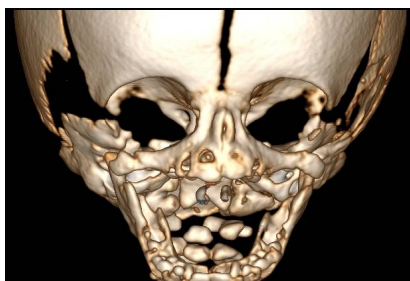


Figure 2 : Reconstruction VR 3D du massif facial Hypoplasie de l'os nasal et de la pyramide nasale avec agénésie totale des narines.

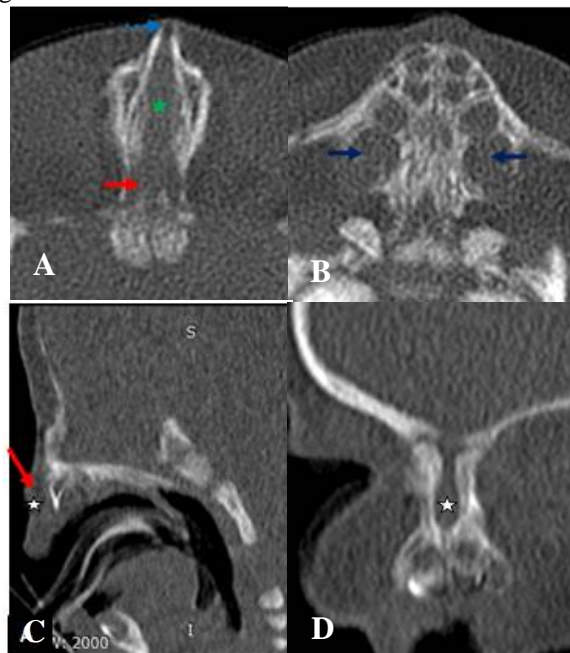


Figure 3 : Scanner du massif axial réalisé à J1 de vie : étude en fenêtre osseuse

(A) : Absence de pneumatisation des cavités nasales (★), agénésie totale du septum nasal, du vomer et de la lame perpendiculaire, atrésie bilatérale des orifices piriformes en antérieur (●▶) et des choanes en postérieur (▶).

(B) : Hypoplasie des sinus maxillaires (▶) avec hypertrophie et médialisation des processus nasaux des os maxillaires.
 (C) : Coupe sagittale médiane montrant l'absence de pyramide nasale (★) et l'atrésie des orifices piriformes (☆).
 (D) : Coupe coronale montrant l'atrésie des orifices piriformes (☆).

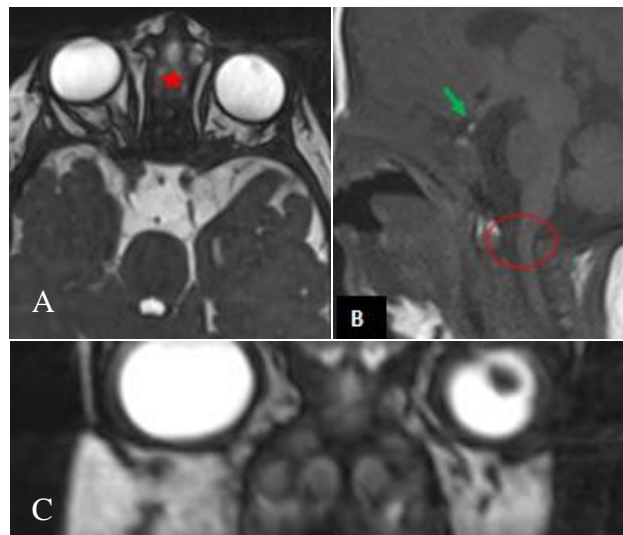


Figure 4 : IRM du nouveau-né réalisée à J20 de vie
 (A) : Coupe axiale CISS 3D : Atrésie des orifices piriformes et comblement liquidien du labyrinthe éthmoïdal (★)

(B) : Coupe sagittale en pondération T1 montrant une sténose congénitale isolée du foramen Magnum (○) avec forte suspicion d'un syndrome d'interruption de la tige pituitaire avec ectopie de la post-hypophyse (▶).

(C) : Coupe coronale CISS 3D zoomée montrant l'agénésie des bulbes olfactifs (▶)

DISCUSSION

L'arhinie congénitale est définie par l'absence du nez à la naissance, soit l'absence de structures nasales externes et de fosses nasales [3,4].

C'est une entité extrêmement rare. Une cinquantaine de cas ont été décrits dans la littérature, depuis 1931 [5,6].

L'arhinie congénitale peut être isolée ou associée à d'autres anomalies notamment crânio-faciales.

Les arhinies consistent en trois groupes de malformations, à savoir les arhinies totales, les héli-arhinies et les *proboscis lateralis*. L'arhinie totale et l'héli-arhinie sont des agénésies, tandis que le *proboscis lateralis* est une dysgénésie [7,8].

Les différents degrés de malformations nasales présentent des tableaux cliniques différents. Dans les formes légères, ces anomalies présentent un problème plutôt esthétique, puisque le nez est situé dans la région centrale du visage et il présente une influence significative sur l'apparence générale [9].

Alors que dans les cas les plus sévères d'arhinie, le problème est plus fonctionnel qu'esthétique suite à l'obstruction sévère des voies respiratoires et l'incapacité d'alimentation résultantes, nécessitant une prise en charge adéquate et urgente en période néonatale [10].

La pathogénie de l'arhinie n'est ni encore bien élucidée ni clairement comprise.

Peu de postulations sur la façon dont l'arhinie peut se produire. L'arhinie peut ainsi résulter :

- d'un défaut de croissance des faces médiale et latérale des processus nasaux.
- d'un surdéveloppement et d'une fusion prématurée des processus nasaux médians.
- d'une absence de résorption des bouchons épithéliaux nasaux [11,12].

La plupart des cas d'arhinie sont sporadiques. Toutefois, des hypothèses génétiques et des cas familiaux sont parfois décrits [13].

Bien que la cause sous-jacente de l'arhinie soit inconnue, des études récentes viennent identifier, via l'analyse génomique, plusieurs mutations de faux-sens du gène modificateur épigénétique SMCHD1 responsables de l'arhinie isolée ou associée à la microphthalmie dans le cadre du BAMS (bosma arhinia microphthalmia syndrome)[13,14,15].

Une relation possible entre l'arhinie congénitale et le diabète gestationnel a été discutée[16].

Cliniquement, le diagnostic de l'arhinie congénitale est facile en postnatal. L'examen physique du nouveau-né met en évidence l'absence du nez externe, c'est-à-dire l'absence de narines, de la racine du nez et des ailes du nez en cas d'arhinie totale, avec une légère sensation de bouffissure à l'endroit typique du dos du nez. Il s'y associe généralement un palais hyperarqué du fait de l'absence des cavités nasales. Le nouveau-né respire par la bouche, avec risque accru de détresse respiratoire notamment au cours du sommeil et/ou au cours de l'alimentation.

Une analyse minutieuse du reste de la face à la recherche d'autres signes associés de dysmorphie faciale est indispensable. Ce tableau clinique n'est pas très détaillé dans la littérature du fait de la rareté de cette entité. A travers une revue de la majorité des articles, les signes physiques à rechercher dans ce contexte sont : une micro ou anophthalmie, un colobome uni ou bilatéral, une cataracte, un hyper ou hypotélorisme, des plis épicanthiques, une hypoplasie de l'arc de cupidon, une fente labiale ou labio-palatine, un faciès mongoloïde, des oreilles bas-implantées.

Le recours aux explorations radiologiques dans le cadre de l'arhinie congénitale est indispensable. Il permet d'une part de confirmer l'absence de cavités nasales et d'autre part de fournir un bilan lésionnel exhaustif pour la planification chirurgicale. L'imagerie permet également de rechercher d'autres malformations associées à l'arhinie, intéressant essentiellement les yeux, les anomalies de la ligne médiane et le système nerveux central. Les anomalies les plus rencontrées sont l'absence de bulbes et de nerfs olfactifs, l'absence de sinus paranasaux, les anomalies oculaires, l'oblitération du canal lacrymo-nasal, les anomalies du système nerveux central dominées par l'encéphalocèle frontal paramédian ou fronto-orbitaire et par l'agénésie du corps calleux et des fornix. La relation entre l'absence de bulbe olfactif et la perte de l'odorat en cas d'arhinie n'a pas été abordée dans la littérature.

Le scanner du massif facial est l'examen demandé de première intention en cas de découverte d'une absence du nez. Grâce à sa disponibilité, à la non nécessité d'une anesthésie générale et à la rapidité d'acquisition, il constitue l'examen de choix dans cette entité.

Il s'agit d'un scanner centré sur le massif facial, réalisé à faible dose de rayons X, sans injection du produit de contraste. Des coupes fines, des reconstructions multiplanaires et une lecture en fenêtres adaptées sont les éléments clés pour la réussite du scanner.

Le scanner présente plusieurs intérêts. Il permet :

- de mettre en évidence l'absence de cavités nasales, et donc de confirmer le diagnostic d'arhinie.
- d'analyser finement les structures adjacentes à la recherche d'autres malformations faciales associées, notamment osseuses.
- de déterminer l'épaisseur de la plaque atréique et la petite taille des fosses nasales, ce qui renforce la décision de retarder la reconstruction jusqu'à ce que ces structures se développent [12].
- d'aider les chirurgiens esthétiques dans leur prise en charge. Celle-ci sera basée sur une reconstruction nasale et sur une création de voies aériennes via des implants nasaux réalisés sur mesure en se référant aux données du scanner et à des modèles imprimés tridimensionnels personnalisés [2,6].

Le diagnostic de l'arhinie congénitale est confirmé en scanner par la mise en évidence d'une absence de passage nasal depuis les orifices piriformes jusqu'au nasopharynx : l'absence des narines, l'agénésie de l'os nasal, l'absence de cavités

nasales, l'absence de ligne médiane associant l'agénésie du septum nasal, du vomer et de la lame perpendiculaire de l'éthmoïde. Les cavités nasales, au lieu de contenir de l'air, sont remplies par un matériel de densité tissulaire. Il s'y associe une sténose antérieure des orifices piriformes et une atrésie postérieure des choanes [11].

Le scanner, à travers les reformatages multiplanaires et les reconstructions 3D en mode rendu de volume (VR) permet de rechercher les signes les plus fréquemment associés à l'arhinie congénitale. Nous citons l'absence du canal lacrymo-nasal avec ou sans ectasie du sac lacrymal, l'absence des sinus paranasaux, l'hypopneumatisation des sinus maxillaires, l'absence d'éruption des dents, l'aspect plat du processus fronto-nasal, l'étranglement de la fosse antérieure de la base du crâne, la microphthalmie, le palais hyperarqué et la fente labio-palatine [7].

L'IRM est l'examen réalisé en deuxième intention, en différé et elle est généralement réalisée sous anesthésie générale.

Elle doit être réalisée à la recherche de malformations cérébrales associées, essentiellement pour exclure un encéphaloméningocèle frontal et pour rechercher l'absence du tractus olfactif, quasi-constante dans l'arhinie. Le deuxième intérêt majeur de l'IRM est l'estimation du volume de l'espace entre la base de la fosse crânienne antérieure et le palais osseux, étant le siège d'une canalisation nasale chirurgicale ultérieure [16]. Elle permet également de confirmer les constatations scanographiques concernant l'absence de cavités nasales.

Le protocole d'acquisition associe les séquences habituelles d'une IRM cérébrale (sagittale T1 et T2, axiale T2, T2*, T1 et diffusion, 3D T1 ou Inversion-récupération, 3D T1 post Gadolinium) à l'addition de séquences adaptées pour l'étude du tractus olfactif et la partie antérieure du cerveau, en particulier les séquences coronales T2 et 3D T2 haute résolution (CISS 3D dans les machines SIEMENS).

L'association de l'arhinie congénitale avec le syndrome d'interruption de la tige pituitaire et/ou avec la sténose du foramen Magnum n'a pas été retrouvée, dans la littérature, prouvant de plus l'originalité de notre cas.

CONCLUSION

L'arhinie congénitale est une malformation très rare, avec environ une cinquantaine de cas décrits dans la littérature. Elle pose un double problème, à

la fois esthétique et fonctionnel. Sa pathogénie n'est pas encore clairement établie.

Bien qu'elle soit évidente cliniquement par la découverte de l'absence du nez externe, l'imagerie joue un rôle critique dans la stratégie thérapeutique. Le scanner du massif facial, réalisé de première intention, permet de confirmer le diagnostic d'arhinie en montrant l'absence des cavités nasales et l'hypoplasie voire l'agénésie de l'os nasal et des structures de la ligne médiane. Il permet également de rechercher d'autres anomalies faciales associées, notamment osseuses. L'IRM pratiquée en deuxième lieu, sert essentiellement à la détection d'autres malformations associées à l'arhinie, notamment cérébrales. L'imagerie intervient aussi dans la prise en charge thérapeutique de l'arhinie congénitale grâce aux mesures précises fournies par le scanner, permettant la planification de la reconstruction nasale ultérieure.

REFERENCES

- [1]. Mondal U, Prasad R. Congenital Arhinia: A Rare Case Report and Review of Literature. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. déc 2016;68(4):537-539.
- [2]. Jung JW, Ha D-H, Kim BY, Seo BF, Han HH, Kim DH, et al. Nasal Reconstruction Using a Customized Three-Dimensional-Printed Stent for Congenital Arhinia: Three-Year Follow-up: Nasal Reconstruction Using a 3D-Printed Stent. *The Laryngoscope*. mars 2019;129(3):582-585.
- [3]. Fuller AK, McCrary HC, Graham ME, Skirko JR. The Case of the Missing Nose: Congenital Arhinia Case Presentation and Management Recommendations. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. juill 2020;129(7):645-648.
- [4]. Li X, Zhang L, Wang F. Prenatal diagnosis of total arhinia by MRI. *Jpn J Radiol*. oct 2015;33(10):672-674.
- [5]. Abukhalaf SA, Zalloum JS, Al Hammouri A, Mayaleh AA, Alzughayyar TZ. Congenital arhinia: A case report and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. août 2020;135:110083.
- [6]. Borghi A, Ruggiero F, Tenhagen M, Schievano S, Ponniah A, Dunaway D, et al. Design and manufacturing of a patient-specific nasal implant for congenital arhinia: Case report. *JPRAS Open*. sept 2019;21:28-34.
- [7]. Ginat DT, Robson CD. Diagnostic Imaging Features of Congenital Nose and Nasal Cavity Lesions. *Clin Neuroradiol*. mars 2015;25(1):3-11.
- [8]. Tessier P, Ciminello FS, Wolfe SA. The Arrhinias. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2009;43(4):177-196.
- [9]. Piserà P, Antoszewski B, Fijałkowska M, Kasielska A, Iljin A. Odległe wyniki estetyczne chirurgicznego leczenia wrodzonych zniekształceń nosa – porównanie oceny pacjenta i chirurga. *Otolaryngol Pol*. juill 2012;66(4):280-284.
- [10]. Fakhraee SH, Nariman S, Taghipour R. Congenital arhinia: case report of a rare congenital anomaly. *Arch Iran Med*. sept 2011;14(5):355-356.
- [11]. Ng RL, Rajapathy K, Ishak Z. Congenital arhinia - First published case in Malaysia. *Med J Malaysia*. 2017;72(5):308-310.

L'ARHINIE CONGENITALE : APPORT DE L'IMAGERIE, A PROPOS D'UN CAS

[12]. Albernaz VS, Castillo M, Mukherji SK, Ihmeidan IH. Congenital arhinia. AJNR Am J Neuroradiol. août 1996;17(7):1312-1314.

[13]. Yoo S-W, Jeong H-M, Lee S-H, Lee J-H. A case of congenital heminasal hypoplasia with an intranasal cyst: An extremely rare occurrence. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. avr 2013;77(4):585-587.

[14]. Shaw ND, Brand H, Kupchinsky ZA, Bengani H, Plummer L, Jones TI, et al. SMCHD1 mutations associated with a rare muscular dystrophy can also cause isolated arhinia and Bosma arhinia microphthalmia syndrome. Nat Genet. févr 2017;49(2):238-248.

[15]. Gordon CT, Xue S, Yigit G, Filali H, Chen K, Rosin N, et al. De novo mutations in SMCHD1 cause Bosma arhinia microphthalmia syndrome and abrogate nasal development. Nat Genet. févr 2017;49(2):249-255.

[16]. Olsen E, Gjelland K, Reigstad H, Rosendahl K. Congenital absence of the nose: a case report and literature review. Pediatr Radiol. 28 mars 2001;31(4):225-232.

COMPLICATED TUBERCULOSIS MENINGITIS: A CASE REPORT

MENINGITE TUBERCULEUSE COMPLIQUEE CHEZ UN ENFANT TUNISIEN

M. WELI^{1,4,*}; M. LAADHAR^{1,4}; R. KOLSI^{1,4}; W. FEKI^{2,4}; R. ZAGHDOUD^{1,4}; B. KAMMOUN^{3,4};
Z. MNIF^{2,4}; Z. BOUDAWARA^{3,4}; L. GARGOURI^{1,4} ET AB. MAHFOUDH^{1,4}

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

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

3: Neurosurgery department, Habib Bourguiba University Hospital- Sfax- Tunisia.

4: Faculty of medicine, University of Sfax - Tunisia

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

Abstract

Background: Tuberculous meningitis (TBM) may occur with tuberculosis infection, and young children are more prone to this disease .It is associated with significant complications of central nervous system. The clinical manifestations, time course, and treatment of TBM are unlike those of other types of meningitis.

Observation: This case study highlights the typical presentation, course, and management of TBM in a 5-year-old Tunisian boy and provides an overview of this devastating disease. The patient developed active quadriventricular hydrocephalus requiring external ventricular drainage and then ventriculo-peritoneal shunt.He had an uneventful recovery and was followed up for the past three year.

Conclusion: TBM presents unique challenges for nurses caring for patients. We focused on the significance of early diagnosis and prompt treatment.

Key - words: Tuberculosis meningitis; Children; Hydrocephalus.

Résumé

Introduction: la méningite tuberculeuse peut être associée à des complications importantes du système nerveux central. Les jeunes enfants sont plus à risque.

Observation : cette présentation de cas met en évidence les particularités cliniques et de prise en charge de la méningite tuberculeuse chez un garçon de 5 ans et donne un aperçu de cette maladie dévastatrice. Le patient a développé une hydrocéphalie active nécessitant une dérivation ventriculo-péritonéale. L'évolution était favorable tout au long du suivi pendant 3 ans.

Conclusion : la méningite tuberculeuse est de diagnostic souvent difficile. Il faut savoir y penser pour la rechercher et la traiter précocement. Seul le délai diagnostique et de prise en charge conditionne le pronostic.

Mots -clés : Méningite tuberculeuse ; Enfant ; Hydrocéphalie.

ملخص

مقدمة: يمكن أن يترافق التهاب السحايا السلي مع مضاعفات خطيرة في الجهاز العصبي المركزي. يعتبر الأطفال الصغار أكثر عرضة للخطر.

الملاحظة: سلطنا الضوء على السمات السريرية والعلاجية لحالة صبي يبلغ من العمر 5 سنوات و الذي يحمل التهاب السحايا السلي مما قدم لنا لمحة عامة عن هذا المرض المدمر. تطورت سلبا حالة المريض بظهور استسقاء الرأس النشط والذي استوجب اشتقاق بطينية صفاقي. كانت النتيجة مواتية طوال 3 سنوات من المتابعة.

الخلاصة: غالباً ما يصعب تشخيص التهاب السحايا السلي. علينا أن نعرف كيف نفكر في الأمر لكشفه ومعالجته مبكراً. فقط التبكير في التشخيص والعلاج هو الذي يحدد الإنذار.

الكلمات المفتاحية : التهاب السحايا السلي ; الطفل ; استسقاء الرأس.

INTRODUCTION

Despite the global program of vaccination, Tuberculosis (TB) is still a major public health problem worldwide. According to current estimates of the World Health Organization (WHO) in 2018, one million children suffered from TB around the world; and 0.14 million children died because of it [1].

TBM is the most severe form of tuberculosis associated with significant morbidity including severe and irreversible neurologic sequelae and mortality [2]. Meningitis occurs when infection spreads into the subarachnoid space, resulting in an exudative inflammatory response that can be complicated by obstruction of cerebrospinal fluid (CSF) flow and vascular compression and occlusion, with occasional involvement of the cranial nerves in the brain stem. [2,3].

We present a case of a child with TBM who was hospitalized in the pediatric emergency and resuscitation department at the Hedi Chaker University Hospital, Sfax, Tunisia.

OBSERVATION

A 5-year-old boy with no significant personal medical history presented to the pediatric department with vomiting, fever and headache. He had received the Bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccine at birth. For fifteen days, he had febrile attacks, headache, asthenia, weight loss, abdominal pain, night sweats and vomiting, treated with azithromycin and amoxicillin without amelioration. Thus he was hospitalized.

On admission, the child was tired with high grade fever but vitally stable. He was conscious and alert, his cranial nerves were intact. Signs of meningeal irritation were not present; his sensory and motor examination was completely normal. Investigations showed normal hemogram, negative C-reactive protein. His chest x-ray did not show any abnormality and urine was sterile.

The evolution was characterized by the occurrence of somnolence and hallucinations on the second day of hospitalization. The brain scan was normal. The cerebrospinal fluid was clear, containing 235 leucocytes / mm³ with 85% lymphocytic preponderance; protein: 0.69 g / L, glucose: 2.06 g / L, chlorine: 108 mmol/l and no germ on direct examination.

The clinical and biological picture suggested viral meningo encephalitis, decapitated bacterial meningitis or a TBM. At the resumption of the interview, the parents indicated that the father was

treated, 20 years ago for pulmonary tuberculosis. The child was treated with acyclovir, cefotaxime and vancomycin. Polymerase chain reaction (PCR) to detect herpes simplex virus (HSV) was negative. Cerebral magnetic resonance imaging (MRI) realized on the fourth day of hospitalization showed a diffuse and bilateral leptomeningeal enhancement, predominant at basal cisterns and the left Sylvian valley. The fundus examination showed a papillary edema. A second lumbar puncture was realized on the fifth day of hospitalization and it showed 320 leucocytes / mm³ (75% lymphocytes), protein: 0.69 g / L, glucose: 1.8 g / L, CSF to random blood sugar (RBS) ratio : 0.66. No germ on culture and the search for mycobacterium tuberculosis (Mtb) by PCR was negative. The search of acid-fast bacilli on sputum was negative. Quantiferon test was positive. Antituberculosis treatment was started, including oral isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol with intravenous dexamethasone. On the fifteenth day of hospitalization, the patient presented blindness with a generalized seizure. The control brain scan showed left lenticulo-capsulo-caudate ischemia and active quadric ventricular hydrocephalus (**Figure 1**). There for he was external ventricular drains were inserted under anesthesia.

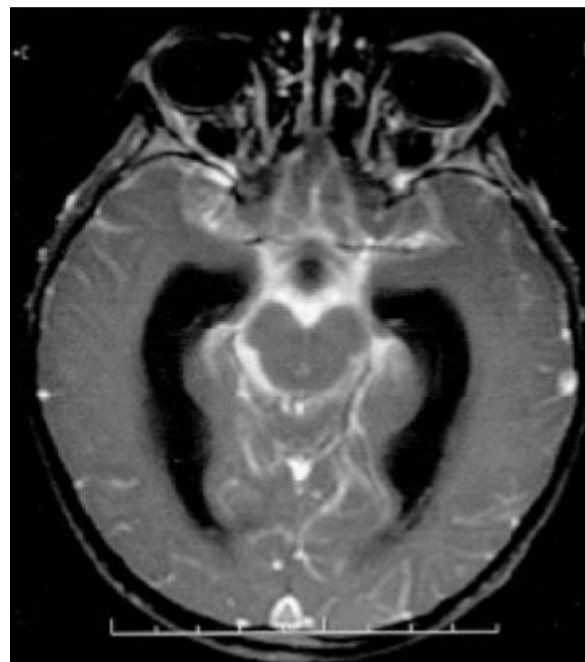


Figure 1: Axial T1-weighted MRI image with Gadolinium showing extensive meningeal enhancement and hydrocephalus secondary to tuberculous meningitis.

The evolution was marked by the occurrence of bacterial meningitis on external ventricular drains and the patient received one month of nosocomial antibiotic therapy. Then, the patient benefited from a ventriculo-peritoneal shunt. The subsequent evolution was favorable. Brain MRI performed a year after the diagnosis, showed an important regression of the lepto-meningeal enhancement with a slight dilatation of the third ventricle and the two lateral ventricles. The child received 12 months of antituberculosis treatment. Currently, after 2 years of decline, the child is doing well, without any neurological disability and with good school results.

DISCUSSION

Tuberculosis is still a public health problem despite the program of the WHO for vaccination and prevention. It remains an important and potentially preventable cause of childhood illness and death, in developing countries due to poverty, social disruption, malnutrition, different causes of immune suppression. Various clinical forms can be revealing [4]. TBM represents roughly 1% of all cases of TB and is associated with high mortality and residual neurologic sequelae, even with adequate treatment. In endemic countries the highest incidence of TBM is reported in children aged 2–4 years [5].

The rapid diagnosis is crucial for a successful disease management: early diagnosis and treatment of TBM is the single most important factor determining outcome [6]. In practice, TBM is difficult to diagnose in its early stages with a consequent delay in the initiation of therapy because of difficulties of access to health care in poor countries and the low incidence of the disease in Western countries [7]. TBM remains the most lethal form of TB. The clinical diagnosis of TBM is also difficult because of unspecific symptoms and signs. It causes various clinical manifestations which overlap with other non-tuberculosis etiologies. The microbiological diagnosis is also difficult, due to the low sensitivity of culture for Mtb and of the microscopy for acid-fast bacilli in cerebrospinal fluid (CSF) [6]. The gold standard in diagnosing TBM is positive culture of Mtb from CSF. The polymerase chain reaction (GeneXpert test) allows for a rapid and specific diagnosis of TBM.

TBM could be classified as “definite” when CSF demonstrates acid-fast bacilli on microscopy, a positive Mtb culture and/or a positive CSF Mtb

commercial nucleic acid amplification test, in an individual with symptoms or signs suggestive of the disease. We used a Pakistan Pediatric Association (PPA) scoring chart for the probable diagnosis of tuberculosis adopted internationally as well as by the WHO to diagnose tuberculosis in childhood. This scoring system is based on clinical history, CSF examination results and neuro imaging findings as well as evidence of extra neural TB. A prospective study was conducted in India; the goal was to find simple clinical and biological criteria predicting a tuberculous cause in the presence of meningitis. This investigation studied 232 children with meningitis, including 110 tuberculosis patients. Five criteria were found to be predictive: clinical prodromes of more than seven days (including fever), optic atrophy of the fundus, focal neurological deficit, existence of extrapyramidal movements and less than 50% of neutrophils in the cerebrospinal fluid. The presence of at least three of these five criteria had a sensitivity and specificity greater than 98% [8].

In Dakar, in a recent study published in 2016, of 23 children with TBM, 9 died and 11 had sequelae [9]. Another large childhood study documented neurological disability in about 75% of survivors, despite an exceptionally low mortality rate of only 13% and a treatment with antituberculosis chemotherapy [10]. In a French series of 32 children with TBM, observed at St. Vincent de Paul Hospital, another diagnosis was initially considered in 23 cases (72%), ten children died (31%) and six had sequelae (19%). In the United States, in another retrospective series of 31 children with TBM, the death rate was 18% and the rate of sequelae 29%; the occurrence of these complications was directly related to the clinical neurological status at the time of admission and time to start treatment [11].

According to the **UK Medical Research Council guidelines** [5] the clinical severity of TBM is characterized into three stages:

Stage 1 is characterized by the non-specific symptoms such as fever, headache, irritability, drowsiness and malaise.

Stage 2 is characterized by the low Glasgow Coma Scale (GCS) of 11-14, with or without focal neurological deficit or GCS 15 with neurological deficit.

Stage 3 is characterized by GCS of 10 or less than 10, with or without a focal neurological deficit. TBM of the child is most often primary tuberculosis; contrary to the adult where it is frequently the reactivation of old tuberculosis

remained latent. This implies the search for a contaminating subject in the close circle[12].The prognosis very much correlates with the clinical stages of tuberculous meningitis. The patients who survived suffer severe neurological disability, including motor deficits, cognition decline, seizures, cranial nerve palsies and hydrocephalus. The inflammatory basal exudate causes obstruction to the CSF flow resulting in a communicating type of hydrocephalus in about 80% of the cases. Hydrocephalus, either communicating or obstructive occurs in 60% to 90% at presentation. It is a sequelae or complication of TBM[13].

Treatment (four oral anti-TB drugs) must be instituted early, usually before bacteriological certainty and the drug doses are similar to pulmonary TB. While WHO recommends a standard four-drug treatment regimen comprising isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z) and ethambutol (E) for two months (the intensive phase) followed by 10 months of continuation phase treatment with H and R, at country levels, different regimens are used : the therapy can be prolonged for 18 months[14,15].This is largely because of the paucity of clinical trials regarding the treatment of pediatric TBM. In one meta-analysis assessing pediatric TBM outcomes in multiple international settings, almost 27 different regimens were used with varied dosage and duration [16]. Isoniazid and pyrazinamide have excellent cerebrospinal fluid penetration, with lesser penetration for ethambutol. Children can be given prednisolone 4 mg/kg/24 h (or equivalent dose dexamethasone 0.6 mg/kg/24 h) for 4 weeks, followed by a tapering course over 4 weeks [17,18]. The latest Cochrane reviews [19]showed a large effect of corticosteroids on mortality, but there was insufficient data to understand their effect on disability among survivors. Thiongane [9] even advocates treating meningitis with basilar location, cranial nerve palsy or hydrocephalus as tubercular and instituting treatment empirically. Imaging is often of great help: it can highlight meningeal enhancement in the basal brain and communicating hydrocephalus which are the most common radiographic findings in patients with tuberculous meningitis. Infarctions often occur despite anti-tuberculosis treatment, with the basal ganglia and internal capsule being most affected. Indications for surgery include persistent hydrocephalus, in which a ventricular peritoneal shunt is placed to alleviate the increased intracranial pressure. The complications of shunt

surgery include shunt infection and shunt blockage requiring one or multiple revisions[17,18].

Tuberculosis is a preventable disease. BCG vaccination has shown some efficacy in the prevention of tuberculous meningitis-associated mortality. It is recommended at birth in resource-poor countries and the development of more effective vaccines is underway. The occurrence of tuberculous meningitis in a child vaccinated with BCG does not call into question the validity of this vaccination: in the absence of routine vaccination, the expected annual number of tuberculous meningitis in children under five in France is eight instead of the two cases observed. Moreover, in the United States, where vaccination is not compulsory, the incidence of tuberculous meningitis in children is forty times higher than in France [12]. In India, a recent study that compared TBM in vaccinated and unvaccinated children showed that although BCG vaccination cannot prevent occurrence of TBM, vaccinated children appear to maintain better mentation and ultimately have a better result than unvaccinated children. Investigation of children in contact with tuberculosis infectious index cases and prophylactic therapy should also be used to prevent childhood tuberculosis.

CONCLUSION

More work is needed to understand the total burden of tuberculous meningitis in high-incidence settings, with particular attention to the consequences of permanent disabilities among childhood survivors of this disease. In-depth, history taking should be considered as well as prevention campaigns.

REFERENCES

- [1] Mason S, Reinecke CJ, Solomons R. Cerebrospinal Fluid Amino Acid Profiling of Pediatric Cases with Tuberculous Meningitis. *Front Neurosci* [Internet]. 26 sept 2017 [cité 19 janv 2020];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623012/>
- [2] Török ME. Tuberculous meningitis: advances in diagnosis and treatment. *Br Med Bull.* mars 2015;113(1):117-131.
- [3] Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev.* avr 2008;21(2):243-261, table of contents.
- [4] Ezzouine H, Charra B, Benslama A, Motaouakkil S, Sodqi M. Un cas de méningite tuberculeuse et grosseesse. */data/revues/0399077X/00380001/07003873/* [Internet]. 1 févr 2008 [cité 19 janv 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/69291>

- [5] van Well GTJ, Paes BF, Terwee CB, Springer P, Roord JJ, Donald PR, et al. Twenty years of pediatric tuberculous meningitis: a retrospective cohort study in the western cape of South Africa. *Pediatrics*. 2009;123(1):e1-8.
- [6] Vita S, Ajassa C, Caraffa E, Lichtner M, Mascia C, Mengoni F, et al. Immunological diagnosis as an adjunctive tool for an early diagnosis of tuberculous meningitis of an immune competent child in a low tuberculosis endemic country: a case report. *BMC Res Notes* [Internet]. 13 mars 2017 [cité 19 janv 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5347815/>
- [7] Bazin C. Tuberculose du système nerveux central. *Emc - Neurol*. 1 avr 2004;1: 169-192.
- [8] Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Török ME, Misra UK, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis*. nov 2010;10(11):803- 812.
- [9] Thiongane A, Ba ID, Faye PM, Sylla A. [Tuberculous meningitis in children in Dakar]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. avr 2016;23(4):414- 415.
- [10] Tuon FF, Higashino HR, Lopes MIBF, Litvoc MN, Atomiya AN, Antonangelo L, et al. Adenosine deaminase and tuberculous meningitis--a systematic review with meta-analysis. *Scand J Infect Dis*. mars 2010;42(3):198- 207.
- [11] Doerr CA, Starke JR, Ong LT. Clinical and public health aspects of tuberculous meningitis in children. *J Pediatr*. juill 1995;127(1):27-33.
- [12] Vic P, Queinnec C, Blondin G, Blayo M, Buzit L, Larzul JJ, et al. Un cas de méningite tuberculeuse chez un enfant vacciné. *Arch Pédiatrie*. 1 févr 2001;8(2):223-224.
- [13] Rohlwink UK, Donald K, Gavine B, Padayachy L, Wilmshurst JM, Fieggen GA, et al. Clinical characteristics and neurodevelopmental outcomes of children with tuberculous meningitis and hydrocephalus. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58(5):461-468.
- [14] Vadivelu S, Effendi S, Starke JR, Luerssen TG, Jea A. A review of the neurological and neurosurgical implications of tuberculosis in children. *Clin Pediatr (Phila)*. déc 2013;52(12):1135-1143.
- [15] Waecker NJ. Tuberculous Meningitis in Children. *Curr Treat Options Neurol*. mai 2002;4(3):249- 257.
- [16] Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, Tolman AW, Benedetti A, Starke JR, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. oct 2014;14(10):947- 957.
- [17] Palur R, Rajshekhar V, Chandy MJ, Joseph T, Abraham J. Shunt surgery for hydrocephalus in tuberculous meningitis: a long-term follow-up study. *J Neurosurg*. janv 1991;74(1):64- 69.
- [18] Lamprecht D, Schoeman J, Donald P, Hartzenberg H. Ventriculoperitoneal shunting in childhood tuberculous meningitis. *Br J Neurosurg*. avr 2001;15(2):119-125.
- [19] Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 28 avr 2016;4:CD002244.

LOSARTAN-INDUCED SUB-FULMINANT HEPATITIS: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

HEPATITE SUB-FULMINANTE INDUITE PAR LE LOSARTAN : CAS CLINIQUE ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

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

1: Laboratory of Pharmacology - Sfax- Tunisia

2: Departement of Gastroenterology, Hedi Chaker University Hospital – Sfax - Tunisia

3: Faculty of Medicine - University of Sfax - Tunisia

*E-mail de l'auteur correspondant : affeshanen13@yahoo.fr

Abstract

Losartan, an angiotensin II receptor antagonist (ARBs), is widely used for treatment of hypertension and heart failure. It was rarely responsible of severe adverse drug reaction. Losartan-induced hepatic toxicity was rare. The causality assessment of losartan- induced liver injury was evaluated according to conclusions of the international consensus meeting. We report a case of severe liver injury induced by losartan. We review the mechanism and risk factors of this adverse effect. The clinician should be aware of this toxicity, especially during the initial phase of treatment to avoid serious consequences.

Key - words: Losartan; Hepatic injury; Severe hepatitis; Adverse effect.

Résumé

Le losartan, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), est largement utilisé pour le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque. Il a rarement été responsable d'un effet indésirable grave. La toxicité hépatique induite par le losartan est rare. L'évaluation de l'imputabilité des lésions hépatiques au losartan a été évaluée conformément aux conclusions de la réunion de consensus internationale. Nous rapportons un cas d'atteinte hépatique sévère induite par le losartan. Nous passons en revue le mécanisme et les facteurs de risque de cet effet indésirable. Le clinicien doit être averti de cette toxicité, en particulier pendant la phase initiale du traitement pour éviter des conséquences graves.

Mots - clés: Losartan ; Lésion hépatique ; Hépatite grave ; Effet indésirable.

ملخص

يستخدم اللوسارتان ، وهو أحد مضادات مستقبلات الأنجيوتنسين 2 (ARBs) ، على نطاق واسع في علاج ارتفاع ضغط الدم وفشل القلب. نادرا ما كان مسؤولا عن رد فعل دوائي ضار شديد. كانت السمية الكبدية التي يسببها اللوسارتان نادرة للغاية. تم تقييم العلاقة السببية لإصابة الكبد التي يسببها اللوسارتان وفقا لاستنتاجات اجتماع الإجماع الدولي. أبلغنا عن حالة إصابة الكبد الحادة الناجمة عن اللوسارتان. نقوم بمراجعة الآلية وعامل الخطر المتسببين في هذا التأثير الضار. يجب أن يكون الطبيب على دراية بهذه السمية ، خاصة خلال المرحلة الأولى من العلاج لتجنب العواقب الوخيمة.

الكلمات المفاتيح : اللوسارتان ; إصابة الكبد ; الآثار السلبية.

INTRODUCTION

Losartan, a-benzylimidazole-5 acetic acid derivative, was the first angiotensin II antagonist to be marketed. It was prescribed for control of essential hypertension and heart failure. This class of drugs selectively blocks angiotensin II subtype 1 receptor, which responsible for pressure-related effects of angiotensin. Losartan was a very well tolerated drug. It was rarely implicated in severe life threatening adverse effect [1, 2]. We report a losartan- induced fatal liver injury.

CASE REPORT

A 76-year-old woman, with no history of liver disease, illness involving the biliary tract, blood transfusion or alcohol abuse, treated for more than 3 years with alendronate for osteoporosis. For hypertension, she started taking losartan 50 mg daily. Thirty days after, she developed tea-colored urine and jaundice. This symptomatology worsened progressively and she became obnubilated and sedated. So, she was hospitalized and losartan with alendronate were stopped. Physical examination revealed icterus and mild abdominal tenderness under the right costal arch, without fever, ascites, hepatomegaly or other signs of heart and lung abnormality on auscultation. Liver biochemical tests were listed in table I. Blood cell counts showed a normal eosinophil counts. Abdominal ultrasound examination completed with biliary magnetic resonance imaging showed a peri portal edema with thickening of the gallbladder wall suggestive of hepatitis with no bile duct dilatation. Tests for hepatitis B virus, A virus, C virus and cytomegalovirus were all negative. Anti mitochondrial, antinuclear, anti-smooth muscle and liver kidney microsomal antibodies were absent in the serum. An echocardiogram and a doppler ultrasound exam wasn't reveal signs of right heart failure. Hepatic veins and inferior vena cava were not dilated. A liver biopsy was done revealing drug-induced hepatitis with isolated cytolysis, inflammatory foci and moderate or minimal cholestasis intra hepatocyte or intra canalicular. The tumor markers (carbohydrate antigen 19-9, alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen) were negative. Ten days after his hospitalization, hepatic disorders were deteriorated with a prothrombin time evaluated as 35%. She developed encephalopathy degree IV and died few days after.

DISCUSSION

According to conclusions of the International Consensus Meeting [3], the type of liver damage in this case was hepatocellular. The causality assessment of losartan- induced liver injury (applying the CIOMS score: council for international organizations of medical sciences) was probable for the following reasons: (a) no history of disease of the liver or biliary tract; (b) no other cause of acute hepatitis based on negative diagnostic work-up; (c) losartan was the drug recently given to this patient; (d) liver injury worsened as long as this drug was administered; (e) other drugs were administered for more than 3 years, without any adverse reaction. Other etiologies excluded in our case by detailed investigations, and a liver biopsy was performed, which revealed findings of drug induced hepatitis. Drug-induced liver injury was often reversible. Stopping earlier the responsible-drug, could avoid serious and sometimes irreversible damages. In our patient, liver injury was severe (prothrombin level at 35% and encephalopathy) and probably irreversible unlike cases published in the literature. Losartan could rarely induce life-threatening adverse effect. A first severe hepatic encephalopathy induced by losartan associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEIs) in patient with liver cirrhosis, has been reported by Oertelt-Prigione *S and al* [1]. In our case, liver damage may be potentiated by association with alendronate which also could induce hepatitis in predisposed patient [2]. Raised liver enzyme values have occurred rarely in patients receiving losartan. In the literature, severe acute hepatotoxicity developed in a patient 1 month after losartan initiation. The patient recovered when losartan was withdrawn but symptoms and raised liver enzyme concentrations recurred following rechallenge [4]. Losartan had induced other reversible cases of hepatic injury [5]: one occurred in a patient who had been taking losartan 150 mg daily for 6 weeks and the second occurred in a patient five months after taking 50 mg daily of losartan [6]. Few cases of cholestatic jaundice associated with irbesartan [7, 8], candesartan [9] and with valsartan therapy had also been reported [10, 11]. The jaundice resolved slowly once irbesartan was withdrawn. Cytolysis hepatitis has also been reported with irbesartan [12]. As previously described in animal models [13], angiotensin II (ATII) is essential to the control of

ammonia production and excretion by the proximal tubule. Although the effects on serum ammonia levels of a pharmacological block by renin-angiotensin system in humans was still undefined. We speculate that this adverse reaction may be directly related to the effect of angiotensin II on the excretion of blood ammonia. Therefore, we suggest that patients with liver cirrhosis and portal hypertension were at risk of developing clinically relevant encephalopathy when angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker combination therapy was administered, thus indicating the need for a careful clinical follow-up.

Elderly patients and female sex were reported to be more likely to have hepatic toxic reactions induced by ARBs [8, 14]. Cholestasis was the most of hepatic reaction described with ARBs. The mechanism of losartan-associated liver injury is unclear. It was presumed to be idiosyncratic injury that is not accompanied by clinical hallmarks of hypersensitivity, and that may appear after widely varying periods of exposure of this drug,

was assumed to result from metabolic idiosyncrasy. The mechanism of ARBs-induced hepatotoxicity was most likely mediated metabolically. Immune mechanism is operating in some cases. Annicchiarico BE and Siciliano M reported an irbesartan-induced autoimmune hepatitis [15]. Other authors report that genetic variations in ARBs metabolism could predispose patients to drug hepatotoxicity by generating reactive metabolites through cytochrome P450 metabolism in the liver [8,16].

CONCLUSION

Although rare, drug-induced hepatic toxicity may be seen in patients taking losartan. Because it causes hepatic injury during the initial phase of treatment period, the clinician should be aware of this side effect when prescribing this drug. We suggest a careful clinical follow-up and, possibly, monitoring of prothrombin levels when ACEI and ARB combination therapy was administered in patients with liver cirrhosis or portal hypertension.

TABLE I : Evolution of Liver biochemical tests of the patient after Losartan intake

Day after Losartan intake	Day 30	Day 40
Total bilirubin (<23 µmol/L)	553 (24N)	531 (23N)
ALT (<45 U/L)	544 (12N)	451 (10N)
AST (<40 U/L)	515 (12.8N)	623 (15.5N)
GGT (<64 U/L)	183 (2.8N)	205 (3.2N)
ALP (<121 U/L)	575 (4.7N)	196 (1.6N)
Prothrombine time	60 %	35 %

(x N): upper limit of normal range.
 ALT: Alanine aminotransferase
 AST: Aspartate aminotransferase

GGT: Gama-Glutamyl-transferase
 ALP: Alcaline phosphatase

REFERENCES

- [1]. Oertelt-Prigione S, Crosignani A, Galliemi M, Vassallo E, Podda M, Zuin M. Severe hepatic encephalopathy in a patient with liver cirrhosis after administration of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker combination therapy: a case report. *J Med Case Rep.* 2010; 4:141.
- [2]. Halabe A, Lifschitz BM, Azuri J. Liver damage due to alendronate. *N Engl J Med.* 2000; 343 (5): 356-356.
- [3]. Danan G, Benichou Ch. Causality assessment of adverse reactions to drug. A novel method based on the conclusions of International Consensus Meetings: application to drug-induced liver injuries. *J. Clin. Epidemiol.* 1993; 46 (11): 1323-1330.
- [4]. Bosch X. Losartan-induced hepatotoxicity. *JAMA.* 1997; 278 (19):1572.
- [5]. Andrade RJ, Lucena MI, Santalla F. Hepatic injury associated with losartan. *Ann Pharmacother.* 1998; 32(12):1371.
- [6]. Tabak F, Mert A, Ozaras R, Biyikli M, Ozturk R, Ozbay G, and al. Losartan-induced hepatic injury. *J Clin Gastroenterol.* 2002; 34 (5):585-586.
- [7]. Hariraj R, Stoner E, Jader S, Preston DM. Drug points: prolonged cholestasis associated with irbesartan. *BMJ.* 2000; 321(7260):547.
- [8]. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Vega JL, García-Cortés M, Casado M, and al. Cholestatic hepatitis related to use of irbesartan: a case report and a literature review of angiotensin II antagonist-associated hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 14(8): 887-890.
- [9]. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Vega JL, García-Cortés M, Casado M, and al. Cholestatic hepatitis related to use of irbesartan: a case report and a literature review of angiotensin II antagonist-associated hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 14(8): 887-890.
- [10]. Basile G, Villari D, Gangemi S, Ferrara T, Accetta MG, Nicita-Mauro V. Candesartan cilexetil-induced severe hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 36(3):273-275.
- [11]. Gómez NA, Mejillón JL, Zapatier JA, Vargas PE. Biliary stenosis, hepatitis A and valsartan: multifactorial hepatotoxicity in a surgical patient. *Cir Esp.* 2006; 79(3):189-191.
- [12]. Kiykim A, Altintas E, Sezgin O, Sezer K, Tiftik N, Akbay E, and al. Valsartan-induced hepatotoxicity in a HBs-Ag-Positive patient. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98(2):507.
- [13]. Péron JM, Robic MA, Bureau C, Vinel JP. Irbesartan induced acute hepatitis: one case. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005; 29(6-7):747-748.
- [14]. Nagami GT. Ammonia production and secretion by S3 proximal tubule segments from acidotic mice: Role of ANG II. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 4:F707-12.
- [15]. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl Med.* 1995; 333(17):1118-1127.
- [16]. Annicchiarico BE, Siciliano M. Could irbesartan trigger autoimmune cholestatic hepatitis? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Feb; 17(2):247-248.
- [17]. Patti R, Sinha A, Sharma S, Yoon TS, Kupfer Y. Losartan-induced Severe Hepatic Injury: A Case Report and Literature Review. *Cureus.* 2019; 11(5): e4769.

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