

Journal de l'Information Médicale de Sfax

Sommaire

Mises au point	1 – 08
Articles originaux.....	09 – 34
Cas cliniques.....	35 – 57
Recommandations aux auteurs.....	58 – 61

N° 42
Octobre 2022

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

[Lamia Gargouri](#), [Mohamed Zribi](#)

Comité de Rédaction et de Lecture

Leila Abid, Hanen Affes, Jihene Aloulou, Nabil Aoufen (Alger), Hazem Ben Ameer, Ikram Ben Amor, Halima Benbouza (Alger), Farid Boudjenah (Bejaia), Zihad Bousmala (Alger), Hammouda Boussem, Nadir Boussof (Constantine), Kais Chaabene, Nadia Charfi, Slim Charfi, Fatma Cheikhrouhou, Jamel Chelly (France), Lassaad Chtourou, Mariem Dammak, Mohamed Dogui, Ali Gargouri, Imed Gargouri, Sameh Ghroubi, Emna Gouider, Abderezak Guidouche (Bejaia), Sondos Haddar (KSA), 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, Sourour Neji, Ahmed Rebai, Tarek Saib (Setif), Djamila Si ahmed (bejaia), Souhil Tliba (Bejaia), Nabil Toumi, Faten Triki, Moez Trigui, Zied Triki, Jérôme Viala (Paris), et Sourour Yaich.

Attachée de rédaction

[Amira Feki](#)

Vérification linguistique

Arabe : Zouhair Khemakhem, Jalel Gargouri

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

Purpura fulminans chez l'enfant : Urgence ultime 1
M. HSAIRI; S. BEN AMMAR; F. SAFI; H. BACCOUR; L.GARGOURI ET A.MAHFOUDH

ARTICLES ORIGINAUX

Cancer du poumon et pandémie Covid-19 : Impact psychologique et thérapeutique 9
R. KHEMAKHEM ; N. KALLEL; M. HAMOUDI; I. YANGUI; W. FEKI ET S. KAMMOUN

Thromboelastometrie chez les hémophiles sévères en prophylaxie faibles doses 13
W. EI BORGI; N. NOUIRI; H. EI MAHMOUDI; M. ACHOUR ; S. FEKIH SALEM; F. BEN LAKHAL ET E. GOUIDER

Lidocaine intraveineuse versus alcalinisée au ballonnet dans la prévention des douleurs laryngées postopératoires 18
S. KETATA; Y. MAKTOUF; R. DAMAK; M. KESKES; A. AYEDI; A. BOUSABBEH ; I. ZOUCHE ET Z.TRIKI

Myélome multiple : Aspects diagnostiques, biologiques et pronostiques 29
E. BERRED; H. HANNACHI; W. EL BORJI; R. BERRED; B. OLFA; E. GOUIDER ET B. MEDDEB

CAS CLINIQUES

Le TRALI, un effet indésirable post-transfusionnel méconnu et grave : étude de 4 cas et revue de la littérature 35
H.MENIF; S. CHERIF; I. BEN AMOR; T. REKIK ET J. GARGOURI

Effet de l'aflibercept sur l'oeil controlateral : A propos d'un cas 45
S. BEN AMOR; S. AFFES; M. REKIK ; A. BEN MRAD; S. GARGOURI ET A. TRIGUI

Ostéomyélite aiguë de l'acromion chez l'enfant : A propos d'un cas 47
M. BEN JEMAA; F. DAHECH; M. GHORBEL; A. ABID; M. A. REKIK; W. ZRIBI;M. ZRIBI; K. AYADI; M. TRIGUI ET H. KESKES

Une présentation inhabituelle de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke chez une femme enceinte 51
K.AYADI; F.KOLSI ; N.CHARFI ET M.Z. BOUDAWARA

Dissection de l'aorte chez une femme enceinte : A propos d'un cas 55
Y.ELLOUZE; A.JARRAYA; S.ELLEUCH; M.DERBEL ET K.KOLSI

SUMMARY

REVIEW ARTICLES

Purpura fulminans in children : Ultimate emergency 1
M. HSAIRI; S. BEN AMMAR; F. SAFI; H. BACCOUR; L.GARGOURI ET A.MAHFOUDH

ORIGINAL ARTICLES

Lung cancer and Covid-19 pandemic : Psychological and therapeutic impacts 9
R. KHEMAKHEM ; N. KALLEL; M. HAMOUDI; I. YANGUI; W. FEKI ET S. KAMMOUN

Thromboelastometry in people with severe Hemophilia under low doses Prophylaxis 13
W. EI BORGI; N. NOUIRI; H. EI MAHMOUDI; M. ACHOUR ; S. FEKIH SALEM; F. BEN LAKHAL ET E. GOUIDER

Intravenous versus intracuff alkalized Lidocaine to prevent post-operative sore throat 18
S. KETATA; Y. MAKTOUF; R. DAMAK; M. KESKES; A. AYEDI; A. BOUSABBEH ; I. ZOUCHE ET Z.TRIKI

Multiple myeloma: Diagnostic, biological and prognosis features 29
E. BERRED; H. HANNACHI; W. EL BORJI; R. BERRED; B. OLFA; E. GOUIDER ET B. MEDDEB

CASE REPORTS

TRALI, a rare and severe transfusion side effect : report of four cases and a brief review of the literature 35
H.MENIF; S. CHERIF; I. BEN AMOR; T. REKIK ET J. GARGOURI

Fellow eye effect of aflibercept : A case report 45
S. BEN AMOR; S. AFFES; M. REKIK; A. BEN MRAD; S. GARGOURI ET A. TRIGUI

Acute osteomyelitis of the acromion in the child : About a case 47
M. BEN JEMAA; F. DAHECH; M. GHORBEL; A. ABID; M. A. REKIK; W. ZRIBI;M. ZRIBI; K. AYADI; M. TRIGUI ET H. KESKES

An unusual presentation of gayet-wernicke encephalopathy in a pregnant woman 51
K.AYADI; F.KOLSI ; N.CHARFI ET M.Z. BOUDAWARA

Aortic dissection in a pregnant woman: A case report 55
Y.ELLOUZE; A.JARRAYA; S.ELLEUCH; M.DERBEL ET K.KOLSI

PURPURA FULMINANS CHEZ L'ENFANT : URGENCE ULTIME

PURPURA FULMINANS IN CHILDREN: ULTIMATE EMERGENCY

M. HSAIRI^{1,3,*}; S. BEN AMMAR^{1,3}; F. SAFI^{1,3}; H. BACCOUR²; L. GARGOURI^{1,3} ET A. MAHFOUDH^{1,3}

1 : Service de pédiatrie urgence et réanimation pédiatrique, CHU Hédi Chaker de Sfax- Tunisie

2 : Caisse nationale des assurances maladie de Sfax (CNAM)

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

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

Résumé

Le purpura fulminans est une urgence ultime diagnostique et thérapeutique dont la prise en charge doit être entamée avant même l'arrivée à une structure hospitalière. Il s'agit d'une maladie grave qui atteint principalement les petits enfants et adolescents. Elle associe un syndrome septicémique à des signes neurologiques et un purpura extensif et nécrotique. Le germe le plus fréquemment responsable est le *Neisseria meningitidis*. Les piliers du traitement sont une antibiothérapie adaptée et une réanimation adéquate. Malgré les avancées scientifiques, la prise en charge thérapeutique du purpura fulminans chez l'enfant reste lourde et émaillée de complications fatales et de séquelles graves avec une mortalité de 20 à 30%.

Mots - clés : Purpura fulminans ; Méningocoque ; Enfant ; Réanimation.

Abstract

Purpura fulminans is an ultimate diagnostic and therapeutic emergency whose management must be initiated even before arrival to hospital. It is a serious disease that mainly affects children and adolescents. It combines a sepsis with neurological signs and extensive necrotic purpura. The most frequently responsible agent is *Neisseria meningitidis*. Appropriate antibiotics and reanimation are the keys of management of this disease. Despite scientific advances, the treatment of purpura fulminans in children remains difficult. Serious sequelae occur frequently and mortality rate reach 20 to 30%.

Key - words : Purpura fulminans ; Meningococcus ; Child ; Reanimation.

ملخص

الفرغرية الخاطفة هي حالة طوارئ تشخيصية وعلاجية استعجالية قصوى يجب أن تبدأ إدارتها حتى قبل الوصول إلى المستشفى. إنه مرض خطير يصيب بشكل رئيسي الأطفال والمراهقين. وهو مرض يربط بين متلازمة التسمم الجرثومي للدم وعلامات عصبية. وفرغرية الجرثومة الأكثر شيوعاً هي النيسيرية السحائية نخرية الدعائم الأساسية للعلاج هي العلاج المناسب بالمضادات الحيوية والإنعاش الكافي. بالرغم من التقدم العلمي في هذا المجال، تبقى الإدارة العلاجية للفرغرية الخاطفة لدى الأطفال ثقيلة و محفوفة بالمضاعفات حتى القاتلة منها و العقابيل أو المخلفات الخطيرة مع معدل وفيات في حدود 20 إلى 30 بالمائة.

الكلمات المفاتيح: الفرغرية الخاطفة ; المكورات السحائية ; الطفل ; الإنعاش.

INTRODUCTION

Le purpura fulminans (PF) est une urgence ultime en médecine. Cette maladie gravissime est caractérisée par l'association d'un syndrome infectieux sévère, un syndrome neurologique grave, des troubles hémodynamiques et un purpura nécrotique extensif. Cette affection touche préférentiellement l'enfant et le nourrisson [1]. Il s'agit d'une urgence extrême diagnostique et thérapeutique. En cas de retard de prise en charge, l'évolution spontanée est souvent mortelle. De ce fait, une sensibilisation des parents et des patients de première ligne vis-à-vis des signes d'alarme et des gestes d'urgence est primordiale.

Cette mise au point a pour but de détailler les particularités épidémiologiques, cliniques et biologiques du PF et de préciser la prise en charge adaptée devant une suspicion de purpura fulminans chez l'enfant afin d'améliorer le pronostic de cette maladie.

EPIDÉMIOLOGIE

Le PF est une affection rare dans le monde, avec une incidence variable selon les régions. Elle est de 1 à 3/100.000 habitants dans les pays industrialisés et de 10 à 25/100.000 habitants dans les pays à bas niveau socio-économique [2]. En effet, les mauvaises conditions de vie augmentent le risque d'infection par *Neisseria meningitidis*. Ce germe, étant l'agent le plus fréquemment responsable du PF, sévit sous forme d'épidémies dont l'éclosion est favorisée par les collectivités, la surpopulation et les mauvaises conditions d'hygiène [3]. D'autres facteurs augmentent le risque d'infections invasives à méningocoque (IIM), dont la forme la plus sévère représente le PF. Ces facteurs sont essentiellement l'asplénie, l'insuffisance hépatique et le lupus érythémateux systémique. L'âge de survenue est essentiellement pédiatrique [4]. Quant à la répartition saisonnière, plusieurs études ont montré une prédominance hiverno-printanière du PF de l'enfant.

ETUDE CLINIQUE

Le PF est une urgence diagnostique ultime. Le but du diagnostic précoce est d'instaurer une prise en charge adéquate le plus rapidement possible. Le diagnostic est essentiellement clinique. Il doit être évoqué devant tout purpura fébrile. En effet, le fait de reconnaître précocement les situations à risque est essentiel pour diminuer le délai entre les premiers symptômes et le traitement, condition

indispensable pour améliorer le pronostic. Le retard de consultation est un facteur de gravité du PF amenant à une défaillance multiviscérale, une durée d'hospitalisation significativement plus prolongée et un nombre de décès plus important. Un délai diagnostique même de quelques heures peut avoir des conséquences sur la gravité de la maladie, la lourdeur du traitement nécessaire et le pronostic en terme de morbidité et de mortalité.

Les signes fonctionnels sont essentiellement la fièvre et les signes neurologiques. La fièvre est le signe le plus fréquent. Elle est en général élevée (>38°.5C°) précédant les autres symptômes, mal supportée, accompagnée d'irritabilité ou de léthargie. Il est à signaler que chez le nourrisson certains éléments sémiologiques sont particuliers, à savoir : des pleurs quand on prend l'enfant dans les bras ce qui traduit une hyperesthésie cutanée, geignements, car les pleurs plus vigoureux entraînent une augmentation de la pression intracrânienne et des céphalées plus vives. La raideur de la nuque peut manquer, remplacée par une hypotonie globale. Parfois on retrouve une hypertonie des membres inférieurs ou un bombement de la fontanelle en position assise.

L'examen physique est primordial. Il nécessite une grande vigilance de la part des cliniciens. L'examineur doit dénuder l'enfant et vérifier toutes les parties du corps, même celles qui sont couvertes. Une porte d'entrée doit être systématiquement recherchée lors de tout PF et particulièrement une porte d'entrée ORL.

La recherche de signes méningés doit être systématique tel que les céphalées, les vomissements, la photophobie, l'hyperesthésie cutanée, l'attitude en chien de fusil. D'autres signes méningés directs peuvent se présenter : la raideur de la nuque, signes de Kernig ou de Brudzinski [1]. Le syndrome méningé n'est pas toujours au premier plan. Son absence n'élimine guère le diagnostic. Chez le nourrisson, On peut assister à une absence de raideur de la nuque, remplacée par une hypotonie globale. Parfois on retrouve une hypertonie des membres inférieurs, le bombement de la fontanelle en position assise.

Le purpura peut initialement être très discret. Ce rash pétiérial distinctif se produit à la suite de lésions au niveau des cellules endothéliales induites par les endotoxines et de thrombose associées, des nécroses et éventuellement des hémorragies dermiques. Parfois, les lésions cutanées initiales se résument en quelques pétiéries au niveau du scrotum ou des fesses. Elles peuvent même

manquer au premier examen. Quoi qu'il en soit, le purpura peut se généraliser en quelques heures et prendre un aspect ecchymotique ou nécrotique et les taches se disséminent au hasard sous la peau.

En effet, 80% des patients atteints d'une IIM confirmée sur le plan bactériologique, développeront un purpura pétéchial ou en carte de géographie, typiquement nécrotique, ecchymotique avec un diamètre >3 mm, de distribution diffuse, parfois confluents. Dans 15% des cas il s'agit d'une éruption atypique, maculo-papuleuse, disparaissant à la vitro pression qui peut évoluer secondairement vers un purpura. Un faible pourcentage de patients (environ 7%) ne présentent pas d'éruption cutanée. Les lésions précoces ont une prédilection pour la partie distale du corps puis le haut du corps, les bras, la tête et le cou. Chez les patients de sexe masculin, les lésions peuvent impliquer le pénis ou le scrotum [1]. En plus, les zones atteintes peuvent comporter des zones tissulaires avec circulation terminale telles que le bout du nez, les oreilles et les extrémités distales, qui sont souvent atteints de manière symétrique [4].

L'altération de l'état général est souvent marquée, elle se manifeste chez l'enfant par un aspect « toxique » associant : un teint grisâtre ou pâleur, léthargie, irritabilité, modification du cri, obnubilation ou changement de comportement vis-à-vis de l'entourage. Il est primordial de rechercher ces signes généraux qui traduisent l'état septique de l'enfant et précèdent généralement l'état de choc.

Le PF est caractérisé par la survenue brutale et simultanée d'un état de choc et d'une coagulation intravasculaire disséminée. Ces deux événements partagent les mêmes facteurs déclenchants et s'aggravent mutuellement réalisant un tableau d'une extrême gravité. Les décès surviennent dans les 24 heures suivant les premiers symptômes dans plus de la moitié des cas [5].

Initialement, la traduction clinique des troubles hémodynamiques peut se limiter à un allongement du temps de recoloration cutanée, des extrémités froides, une tachycardie ou une polygnée. Le diagnostic de choc devient évident après l'installation de marbrures, d'un pouls filant et d'une pression artérielle effondrée avec une différentielle élargie, parfois une encéphalopathie septique (agitation, confusion, troubles de conscience pouvant arriver à un coma profond), une oligo-anurie annoncent un stade déjà avancé.

Ainsi, le diagnostic de choc septique méningococcique repose moins sur l'étude hémodynamique que l'aspect général de l'enfant et

la présence de signes en faveur d'une insuffisance circulatoire périphérique. Il est primordial de reconnaître précocement le PF pour la traiter efficacement, car seule une prise en charge médicale rapide et adéquate permet de lutter contre cette maladie gravissime [5].

ETUDE BIOLOGIQUE

Le bilan biologique au cours du PF doit impérativement comporter un bilan inflammatoire, un bilan d'hémostase qui évalue la gravité de l'atteinte, en outre, la recherche de stigmates biologiques de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est primordiale.

Un syndrome inflammatoire biologique n'est pas constant au moment de l'hospitalisation. Une hyperleucocytose à prédominance PNN oriente à une origine bactérienne de la méningite, mais une leucopénie voire une neutropénie est possible dans 50% des cas si le méningocoque est à l'origine de l'infection.

Le taux sanguin de la protéine C réactive augmente dans les 24 à 48 h suivant l'infection. Malgré sa performance à distinguer les méningites bactériennes des méningites virales, une CRP négative au moment de l'apparition des signes cliniques n'élimine jamais le diagnostic. Ainsi, une CRP positive, surtout si elle est associée à une procalcitonine élevée constitue un élément clé pour orienter vers l'origine bactérienne du PF.

D'autres examens biologiques doivent être réalisés ; un bilan d'hémostase avec dosage des protéines C et S est important puisque le PF est le résultat de dysfonctionnement naturel des mécanismes de coagulation, particulièrement les anomalies de fonctionnement de la protéine C et protéines associées. Un autre marqueur pouvant aider en cas de choc septique qui est le taux sanguin de lactates, un paramètre qui reflète la délivrance de l'oxygène aux tissus. La glycémie, la magnésémie, la phosphorémie et la calcémie (calcium ionisé) doivent rapidement être contrôlées car, dans le purpura fulminans, elles sont fréquemment diminuées, alors que ce sont des cofacteurs majeurs de la contractilité musculaire myocardique et de l'énergie cellulaire. L'hypocalcémie est particulièrement fréquente.

ETUDE BACTÉRIOLOGIQUE

Devant une suspicion de PF, la recherche du germe en cause n'est pas toujours évidente. Pour ce fait, des hémocultures répétées, une ponction lombaire et même des biopsies des lésions cutanées doivent

être réalisées avant toute antibiothérapie. Les hémocultures sont de préférence prélevées au moment du pic fébrile ou des frissons. Au moins 40 à 60 millilitres de sang sont recueillis car les micro-organismes sont faiblement concentrés dans le sang. Selon la littérature, les hémocultures faites à l'admission en absence de tout traitement antibiotique sont positives dans 80 à 90 % des cas [6]. La recherche du germe en cause dans le liquide céphalo-rachidien doit être précédée en cas d'absence de contre indication. Quoique, d'une manière générale, la réalisation d'une PL n'augmente pas significativement le taux de documentations microbiologiques chez les patients atteints de PF, qu'ils ont reçu ou non une antibiothérapie. La biopsie cutanée est avérée plus fiable pour identifier le Nm et son sérotype que l'hémoculture ou la culture du liquide céphalorachidien dans les cas suspects, en particulier lorsque la recherche par PCR (polymerase chaine reaction) est utilisée [7].

Le germe en cause le plus fréquent est le *Neisseria meningitidis*. Il est considéré comme une bactérie de la flore normale du nasopharynx, totalement inféodée à l'être humain. La faculté du méningocoque est de traverser la barrière hémato-encéphalique, avec pour conséquence l'apparition d'une méningite chez environ 60 % des patients infectés. La complication la plus redoutable de l'infection est le développement d'un purpura fulminans. En Tunisie, le sérotype B est le plus fréquent dans les IIM, il représente entre 42.2% et 90% des souches isolées. Le sérotype C occupe la deuxième place avec environ 20% des souches isolées.

Le deuxième germe en cause est le *Streptococcus pneumoniae*. La physiopathologie de l'infection aigue par ce germe compliquée par PF reste mal élucidée à cause de la rareté des cas. Au total, il est clair que le déclenchement de l'action thrombotique et l'anticoagulation ultérieure se fait par de nombreuses toxines libérées des méningocoques ou pneumocoques.

L'*Haemophilus influenzae* peut être très rarement en cause. Les autres agents pathogènes pouvant être identifiés sont le *Staphylococcus aureus*, le virus de la Varicelle et la Rickettsiose.

Néanmoins, la prise préalable d'antibiotique et la négativité des examens bactériologiques limitent la possibilité d'identification du germe en cause. Pour ce fait, la recherche précoce d'ADN méningococcique par PCR permet de faire la preuve de l'IIM et d'en préciser le sérotype dans 50 à 85 % des cas, le prélèvement de gorge peut

être utile chez le nourrisson et l'enfant. Devant tout purpura fulminans, la PCR méningocoque est à privilégier en première intention.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

La précocité de la prise en charge est la clé de l'efficacité thérapeutique. Les traitements conventionnels sont l'antibiothérapie, le traitement du choc, la corticothérapie et les mesures générales. Ils doivent être rapidement mis en œuvre.

Devant tout patient présentant des signes infectieux et un purpura comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique, on doit immédiatement donner une première dose d'un antibiotique bactéricide pour le méningocoque, administrée dans la mesure du possible par voie intraveineuse, sinon par voie intramusculaire, et ce quelque soit l'état hémodynamique du patient.

Il est recommandé d'utiliser Soit la Ceftriaxone par voie intraveineuse (IV) ou par voie intramusculaire (IM) à la posologie de 50 à 100 mg/kg sans dépasser 1g soit le céfotaxime par voie IV ou par voie IM à la posologie de 50 mg/kg sans dépasser 1g, ou à défaut l'amoxicilline par voie IV ou par voie IM à la posologie de 25 mg/kg ou 50 mg/kg (selon la voie d'administration), sans dépasser 1g, dose à répéter dans les 2 heures [8].

Ces recommandations doivent être impérativement respectées. Dans chaque service d'urgence, pour chaque structure de soin amenée à prendre en charge des enfants avec une IIM/PF, un protocole écrit préétabli doit être respecté. Des études de types avant/après ont montré qu'une prise en charge selon un protocole préétabli, respectant des protocoles et les recommandations, améliorerait la survie des patients.

Les principes du traitement sont le maintien d'une bonne oxygénation, une expansion vasculaire, une antibiothérapie empirique qui ne doit souffrir d'aucun retard et l'utilisation précoce de catécholamines. L'efficacité du traitement doit être régulièrement évaluée en se référant à des objectifs thérapeutiques cliniques simples pendant les premières heures. L'un des principaux éléments de pronostic de l'état de choc septique est la qualité de la prise en charge initiale avant d'arriver à l'unité de réanimation. La conduite à tenir au cours de la

première heure doit respecter les dix points clés suivants :

- Surveillance continue de la fréquence respiratoire, cardiaque, la saturation en oxygène et la pression artérielle.
- Évaluation de la conscience.
- Pose d'un cathéter veineux périphérique, voire un cathéter intra-osseux si délai >2minutes.
- Prélèvement sanguin : Hématocrite, NFS, CRP, glycémie, bilan d'hémostase, calcémie.
- Administration d'antibiothérapie céphalosporine de troisième génération
- Remplissage vasculaire par cristalloïdes (sérum salé 0,9 % ou soluté balancé) : 20 ml/kg, rapide, renouvelable.
- Évaluation des objectifs à savoir diminution de la tachycardie, normalisation de la pression artérielle, amélioration de la perfusion périphérique, diminution du taux de lactate, diurèse > 1ml/kg/h.
- Administration de Vasopresseurs en cas de non atteinte des objectifs : noradrénaline 0,1 µg/kg/min au minimum.
- Correction des troubles métaboliques : hypoglycémie, hypocalcémie.
- Organisation du transfert en unité de réanimation pédiatrique en urgence.
- Après le transfert en réanimation, une prise en charge selon un protocole préétabli doit être débutée dans l'immédiat.

Une antibiothérapie efficace est le premier pilier de la prise en charge. Elle doit être administrée même avant de débiter la réanimation. Après la dose d'antibiotique reçue en urgence, l'antibiothérapie de relai doit viser le méningocoque. En effet, on doit privilégier surtout les B-lactamines, mais aussi le chloramphénicol, les fluoroquinolones, la rifampicine et la spiramycine. Néanmoins, l'augmentation des taux de résistances du Nm était à l'origine des modifications dans les recommandations pour l'antibiothérapie probabiliste des IIM au fil des années [9]. L'association de la vancomycine avec le céfotaxime ou la ceftriaxone est rapportée être synergique, même contre les souches présentant une CMI

élevée pour les céphalosporines [10].

La corticothérapie a prouvé son efficacité dans l'amélioration de l'effet des catécholamines dans le choc septique. L'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone, à la posologie de 100 mg/m²/j répartis en quatre injections, a été recommandée par la conférence de consensus de la Société de réanimation de langue française (SRLF) d'octobre 2000 [11].

D'autres traitements sont discutés selon le cas, parmi lesquels, on cite les immunoglobulines polyvalentes. En effet, leur efficacité dans la diminution de la mortalité du choc septique a été démontrée dans l'étude ALEJANDRIA [12]. Le deuxième traitement pouvant être administré est l'anticoagulation intraveineuse. Une étude rétrospective récente a suggéré un risque de décès plus réduit chez les patients présentant un choc septique traités précocement avec de l'héparine non fractionnée, sans pour autant avoir un risque accru de saignement.

L'administration de la Protéine C et de la plasmaphérèse peuvent également avoir une place dans le traitement du PF. Dans cette étude, les patients ont reçu une dose de charge de 120 UI/kg de concentré de protéine C et des doses d'entretien de 60 UI/kg 4 fois par jour. La dose d'entretien a été ajustée initialement deux fois par jour, puis une fois tous les jours pour atteindre la plage cible. La plasmaphérèse est théoriquement la capacité d'enlever les médiateurs inflammatoires endogènes et exogènes.

Enfin, Le positionnement et la surélévation des membres permettent de limiter les zones d'hyperpression et de diminuer l'œdème. Une dénutrition doit être recherchée et corrigée afin d'optimiser la cicatrisation.

La chirurgie plastique a également une place prépondérante dans la réduction des séquelles potentielles du PF [13]. Une intervention chirurgicale doit être la plus conservatrice possible et doit être réalisée au bon moment, une chirurgie trop précoce peut aggraver le pronostic vital, mais aussi fonctionnel. Néanmoins, des gestes d'urgence peuvent être indiqués tel qu'une fasciotomie des loges musculaires atteintes dans les 6 premières heures afin d'augmenter la perfusion du membre atteint. Cette attitude ainsi que son efficacité restent

controversées dans la littérature [14]. Après résolution de la phase aiguë, les zones ischémiques, voire nécrotiques, peuvent nécessiter un parage ou même une amputation. Le parage chirurgical doit emporter l'ensemble des tissus nécrosés, principalement la peau et le tissu sous-cutané, mais parfois aussi les muscles et l'os. Quand l'amputation est indispensable, elle se limite aux tissus nécrosés afin de privilégier au maximum la longueur osseuse résiduelle en considérant le potentiel de croissance de l'enfant. Les pertes de substance de petite taille ou les lésions digitales distales peuvent être traitées de manière conservatrice par cicatrisation dirigée. Les mobilisations précoces et attelles de posture font partie intégrante du traitement. Dès l'obtention d'une cicatrisation satisfaisante, ces enfants sont transférés dans une unité de rééducation spécialisée pour la suite de la prise en charge.

La prise en charge physiothérapeutique associe des massages afin d'améliorer la souplesse de la peau et des manœuvres de postures ou de drainage, souvent limitées par les douleurs de neuropathies persistantes, nécessitant la prescription d'antalgiques adaptés. Il faut aussi veiller à ne pas provoquer d'ischémie locale car la vascularisation est fragile, le tissu est mince avec un tissu adipeux souvent diminué.

PRÉVENTION

Le PF est une maladie à déclaration obligatoire. Le but est de prévenir et prendre en charge les cas secondaires, de détecter précocement tout risque épidémique et de décrire l'évolution annuelle de la maladie ainsi que ses caractéristiques.

Le deuxième pilier de la prévention est la vaccination. Celle-ci reste le moyen le plus efficace pour prévenir la méningite bactérienne chez l'enfant. Un programme national d'immunisation est déjà mis en place en Tunisie. Ainsi la vaccination anti-pneumococcique est introduite dans le calendrier vaccinal depuis Avril 2019 mais le vaccin anti-méningococcique ne fait pas encore partie du calendrier vaccinal national. En France, et depuis l'année 2015, la vaccination avec une seule Dose de vaccin méningococcique C conjugué est

recommandée pour tous les nourrissons à l'âge de 12 mois. Le vaccin méningococcique conjugué quadrivalent MCV4 est recommandé en routine pour la vaccination des adolescents, étudiants en cohabitation aux dortoirs universitaires et autres sujets âgés entre 11 à 55 ans qui sont à haut risque de maladie méningococcique.

Actuellement, le vaccin est recommandé pour tous les enfants, à l'âge de 12 mois avec un rattrapage avant l'âge de 24 ans. Chez les sujets à risque d'IIM, la vaccination par un vaccin quadrivalent conjugué et par le vaccin méningocoque B est recommandée à partir de l'âge de 1an. Ces sujets sont les personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, un déficit en fractions terminales du complément ou en properdine, ainsi que les personnes sous traitement par éculizumab (Soliris*), les personnels des laboratoires de recherche travaillant sur le méningocoque, les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques. En Tunisie, un vaccin contre le méningocoque A et C est indiqué chez tous les voyageurs à la Mecque. Dans tous les cas, selon les dernières recommandations, il faut réaliser une vaccination de rattrapage contre le méningocoque C chez tous les sujets contacts en âge de vaccination.

Le troisième moyen de prévention est l'antibioprophylaxie. Elle a pour objectif d'éviter la survenue de cas secondaires d'IIM. En effet, toute personne ayant un contact étroit avec les patients hospitalisés pour une IIM compliquée de PF sont à haut risque de développer ultérieurement la maladie. Pour l'équipe soignante, l'antibioprophylaxie concerne les personnels qui ont aspiré, intubé ou ayant un contact étroit avec l'enfant avant sa réception de la première dose d'antibiotique. Cette chimioprophylaxie avec des antibiotiques appropriés doit être administrée dans les 24h suivant contact avec le sujet suspect ou confirmé de PF. D'après les données actuelles de résistance, la rifampicine est la molécule de première intention. Sa posologie est de 5 mg/kg/12heures pour les nouveau-nés, 10 mg/kg/12 heures pour les enfants de 1 mois à 15ans et de 600 mg matin et soir jours à partir de l'âge de

15ans. La durée est de 2 jours dans tous les cas. En cas de contre-indication ou de résistance documentée à la rifampicine on peut donner le Ceftriaxone en injection unique en IV, à la dose de 250 mg chez l'adulte, de 125 mg chez l'enfant ou la ciprofloxacine à la dose de 500 mg per os chez l'adulte.

De plus, les patients suspects d'infection à méningocoque doivent être mis en isolation jusqu'à 24h au-delà de l'initiation de l'antibiothérapie appropriée. La santé publique locale doit être contactée pour une éventuelle déclaration pour faciliter les chimiothérapies destinées aux personnes ayant un contact rapproché. Ce processus a diminué le risque d'une IIM pour les sujets contacts de plus de 89% [15].

EVOLUTION

L'évolution du PF est extrêmement grave. Cependant, le taux de létalité ne peut pas être précis car il varie considérablement entre les études, ceci a pour raison notamment la diversité des critères diagnostiques selon les études. Ce taux reste cependant compris entre 30 et 50% dans les différentes séries de la littérature, ceci malgré les progrès de la réanimation.

Le pronostic du PF est plus sévère chez l'enfant de moins de 2 ans avec 75% de mortalité. Le décès survient le plus souvent dans les 24 premières heures d'hospitalisation. Le décès peut survenir avant même l'apparition du purpura. Les principales causes de décès sont le collapsus irréversible, le syndrome hémorragique diffus, l'hypoxie réfractaire et l'engagement cérébral.

Parmi les survivants, si certains guérissent en quelques jours, plusieurs patients pourront présenter des complications évolutives. Les plus fréquentes sont l'insuffisance rénale aiguë, les hémorragies diffuses par coagulopathie de consommation, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, la rhabdomyolyse intense et l'insuffisance hépatocellulaire aiguë. Des complications plus spécifiques au PF peuvent survenir, on cite d'une part des troubles neurologiques avec un risque précoce de mort cérébrale en raison de l'œdème et de l'hypotension; et d'autre part des nécroses cutanées extensives et des gangrènes distales qui peuvent conduire à des amputations itératives des extrémités, voire des segments de membres. Ainsi, des greffes de peau

ou une amputation sont indiqués chez 10 à 20 % des patients. D'autres complications ont été décrites, en effet, 4 à 10 jours après le début de la maladie, 10 à 20 % des patients présenteront une recrudescence de la fièvre accompagnée d'une éruption maculo-papuleuse et parfois de péricardite non septique ou d'arthrite et répondant bien au traitement par aspirine. A distance, de rares atteintes osseuses à type d'infarctus liés à la CIVD avec déformations et troubles de la croissance des membres peuvent être observés, de même qu'une désaturation en oxygène induite par l'effort.

Un suivi régulier de ces enfants est nécessaire durant toute leur croissance, certaines complications apparaissant plusieurs mois, voire des années après le PF. Le risque de séquelles fonctionnelles, esthétiques et psychologiques est entre 5 et 20% des cas selon la littérature [16]. Les séquelles cutanées sont principalement l'hyperkératose et les troubles de sensibilité. Les moignons d'amputations sont souvent de qualité médiocre et nécessitent un traitement orthopédique ou prothétique. Les lésions osseuses ou cartilagineuses peuvent entrâner des troubles de croissance et des déformations des membres pouvant même nécessiter des reprises chirurgicales. Sur le plan psychologique, un syndrome de stress post-traumatique peut toucher jusqu'à 62 % des enfants et 48 % de leurs mères. Un accompagnement psychologique est nécessaire pour l'acceptation de l'aspect cicatriciel inesthétique et du regard d'autrui. Quant aux séquelles neurologiques, le risque de surdité atteint 4,7 %, des troubles visuels surviennent dans 1,6 %, un déficit moteur dans 0,6 %, des difficultés comportementales dans 0,6 % et une épilepsie séquellaire dans 0,5 % selon une étude récente d'Edmond [17].

CONCLUSION

Le purpura fulminans de l'enfant est une maladie rare, causant une importante morbidité et mortalité infantile. L'urgence du diagnostic et la précocité de la prise en charge déterminent le pronostic à court et à long terme.

REFERENCES

- [1] Chalmers E, Cooper P, Forman K, Grimley C, Khair K, Minford A, et al. Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management. Arch Dis Child. nov 2011;96(11):1066-1071.
Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21233082/>
- [2] Van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and

clinical management. *Clin Microbiol Rev.* 2000 Jan;13(1):144-166, table of contents. doi: 10.1128/CMR.13.1.144.

[3] Smith I, Vedeler C, Halstensen A. FcgammaRIIa and FcgammaRIIb polymorphisms were not associated with meningococcal disease in Western Norway. *Epidemiol Infect.* avr 2003;130(2):193-199.

Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12729187/>

[4] Fonkoua LK, Zhang S, Canty E, Fairfull A, Benich S, Knab A, et al. Purpura fulminans from reduced protein S following cytomegalovirus and varicella infection. *Am J Hematol.* 1 avr 2019;94(4):491-495.

[5] Lécuyer H, Nassif X, Coureuil M. Meningococcus purpura fulminans, a partially solved mystery. *Med Sci (Paris).* 1 déc 2018;34(12):1038-1041.

Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30623761/>

[6] McGill F, Heyderman RS, Michael BD, Defres S, Beeching NJ, Borrow R, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect.* 1 avr 2016 ;72(4):405-438. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26845731/>

[7] Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. *Lancet (London, England).* 30 juin 2007;369(9580):2196-2210.

Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17604802/>

[8] Booy R, Habibi P, Nadel S, de Munter C, Britto J, Morrison A, et al. Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child.* 2001;85(5):386-390. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11668100/>

[9] Latorre C, Gené A, Juncosa T, Munoz C, Gonzalez-Cuevas A. Neisseria meningitidis: evolution of penicillin resistance and phenotype in a children's hospital in Barcelona, Spain. *Acta Paediatr.* 2000 ;89(6):661-665.

Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10914958/>

[10] Van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 1 mai 2016;22:S37-62. Disponible sur: <http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198743X16000203/fulltext>

[11] Charbonneau P. Xxe conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence (corticothérapie au cours du choc septique et du SDRA). *Rev Mal Respir.* 2001;18(2):101-102.

[12] Alejandria MM, Lansang MAD, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane database Syst Rev.* 16 sept 2013 ;2013(9).

Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24043371/>

[13] Potokar TS, Oliver DW, Russell RR, Hall PN. Meningococcal septicaemia and plastic surgery--a strategy for management. *Br J Plast Surg.* 2000 ;53(2):142-148. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10878838/>

[14] Bichet JC, Mojallal A, Delay E, Ziad S, Foyatier JL. [Surgical management of cutaneous necrosis in the purpura fulminans: report of 2 clinical cases]. *Ann Chir Plast Esthet.* 2003;48(4):216-221.

Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12927881/>

[15] Levin M, Eley BS, Louis J, Cohen H, Young L, Heyderman RS. Postinfectious purpura fulminans caused by an autoantibody directed against protein S. *J Pediatr.* 1995 ;127(3):355-363.

Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7658262/>

[16] Leclerc F, Leteurtre S, Cremer R, Fourier C, Sadik A. Do new strategies in meningococemia produce better outcomes? *Crit Care Med.* 2000 ;28(9 Suppl). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11007200/>

[17] Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* mai 2010 ;10(5):317-328. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20417414/>

CANCER DU POU MON ET PANDEMIE COVID-19 : IMPACT PSYCHOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE

LUNG CANCER AND COVID-19 PANDEMIC: PSYCHOLOGICAL AND THERAPEUTIC IMPACTS

R. KHEMAKHEM^{1,2,*}; N. KALLEL^{1,2}; M. HAMOUDI^{1,2}; I. YANGUI^{1,2}; W. FEKI^{1,2} ET S. KAMMOUN^{1,2}

1 : Service de pneumologie et d'allergologie, Hôpital HEDI CHAKER - Sfax- Tunisie

2 : Faculté de médecine, Université de Sfax- Tunisie

E-mail de l'auteur correspondant : ryma.khemakhem89@gmail.com

Résumé

Introduction : La maladie à coronavirus a eu plusieurs impacts, en particulier pour les patients ayant un cancer du poumon. Notre objectif était d'évaluer l'impact psychologique de la pandémie de la COVID-19 sur ces patients ainsi que l'impact sur leur prise en charge. **Méthodes :** Il s'agit d'une étude transversale comparative incluant des patients atteints d'un CBP confirmé (G1 : Patients traités en 2018, G2 : patients traités en décembre 2020 et janvier 2021). **Résultat :** L'étude a inclus 137 patients répartis en 2 groupes (G1 : 77 patients ; G2 : 60 patients). Le délai moyen de consultation était de 176,7 jours pour G1 contre 47,43 jours pour G2 (p=0.00). Soixante-six pour cent des patients du G2 souffraient d'anxiété (G1 : 26 %, p<0.001) et 51,7% souffraient de dépression (G1 : 25%, p=0,008). **Conclusion :** Devant l'impact psychologique de la pandémie Covid-19, le dépistage et le traitement des troubles anxio-dépressifs chez les malades suivis pour un cancer du poumon est primordiale.

Mots - clés : Cancer du poumon ; Covid-19 ; Psychologie ; Soins palliatifs.

Abstract

Introduction: The coronavirus disease had several impacts, especially for patients being managed for lung cancer. The aim of our work is to study the psychological and health care impact of COVID-19 on lung cancer patients. **Methods:** This is a comparative study including lung cancer patients treated before the covid-19 pandemic (group 1: G1) and other patients treated in December 2020 and January 2021 (group 2: G2). **Results:** A total of 137 cases of lung cancer were included (G1: 77 cases, G2: 60 cases). The average time to consultation was 176.7 days for G1 versus 47.43 days for G2 (p =0.00). Sixty-six percent of G2 patients suffered from anxiety (versus 26% of G1 patients, p=0.00) and 51.7% suffered from depression (versus 25% of G1 patients, p=0,008). **Conclusion:** This study demonstrates the significant impact of the COVID-19 crisis on oncological care, indicating the need for more psycho-oncological support during this pandemic.

Key - words: COVID-19; Lung Cancer; Palliative care; Psychology.

ملخص

مقدمة: لقد كان لمرض فيروس كورونا العديد من الآثار، خاصة بالنسبة لمرضى سرطان الرئة. كان هدفنا هو تقييم الأثر النفسي لوباء كوفيد 19 على هؤلاء المرضى بالإضافة إلى التأثير على رعايتهم. الطريقة: هذه دراسة مقطعية مقارنة بما في ذلك المرضى بسرطان الرئة. باعتبار تأكيد م1 : و المرضى الذين عولجوا في 2018 :المرضى الذين عولجوا في ديسمبر 2020 ويناير: م2). النتيجة: شملت الدراسة 137 مريضاً مقسمة إلى مجموعتين م1 و فيها 77 مريضاً و م2 و فيها 60 مريضاً. كان وقت الاستشارة في معدل 176.7 يوماً في م1 و 47.43 يوماً في م2 مع بي تساوي 0.00 . 60 بالمائة من م2 عانوا من القلق و 26 بالمائة من م1 مع بي تساوي 0.00 . 51.7 بالمائة عانوا من الاكتئاب في م2 و 25 بالمائة فقط في م1 مع بي تساوي 0.008.

الخلاصة: في مواجهة التأثير النفسي لوباء كوفيد 19 من الضروري فحص و علاج اضطرابات القلق و الاكتئاب النفسي لدى المرضى المصابين بسرطان الرئة.

الكلمات المفتاحية: سرطان الرئة ; كوفيد -19 ; علم النفس ; الرعاية التلطيفية.

INTRODUCTION

La pandémie à Covid-19 a provoqué une crise sanitaire exceptionnelle dans la plupart des pays du monde au cours du premier semestre 2020. L'organisation mondiale de la santé (OMS) a évoqué une « crise sanitaire mondiale majeure de notre époque » le 16 mars 2020 [1]. En 2021, elle continue à présenter une grave menace pour la santé. Les impacts de cette pandémie sont multiples, en particulier pour les patients pris en charge pour un cancer [2,3]. En effet, le risque d'infection au SARS-CoV-2 est 3 fois plus important en cas de cancer [2-5]. De même, la mortalité due à l'infection par le SARS-COV-2 est plus élevée chez les patients atteints de cancer que dans la population générale [6]. En effet, l'atteinte par une forme grave est multipliée par 5 et la mortalité est multipliée par 8 comparativement à la population sans cancer [2,4].

Cependant, le traitement des patients atteints de cancer reste vital et urgent même en période de pandémie. Bien que cette pandémie de la COVID-19 représente une menace immédiate pour les patients atteints de cancer pulmonaire, la perturbation possible du diagnostic et des traitements anticancéreux pourrait potentiellement dépasser le nombre de décès dû au SARS-COV-2 au cours des prochaines années [7].

Notre étude avait pour but d'évaluer l'impact de la pandémie à COVID-19 sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique ainsi que psychologique chez les patients ayant un cancer pulmonaire.

METHODES

Il s'agit d'une étude transversale comparative menée au sein de l'Unité d'Oncologie Thoracique du service de Pneumologie du CHU Hédi Chaker de Sfax, qui s'est déroulée sur deux périodes : Mars 2018 (Groupe 1 : G1) et Janvier 2021 (Groupe 2 : G2), et incluant des patients atteints d'un CBP confirmé et qui ont été suivis régulièrement.

Les sujets qui ont été inclus dans cette étude étaient les patients, âgés de 18 ans ou plus, qui avaient une preuve histologique du cancer du poumon (un cancer du poumon à petites cellules (CPC) ou un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)). Les critères d'exclusion étaient la présence d'une suspicion radiologique ou clinique sans diagnostic anatomopathologique ou la présence d'un lymphome, d'un cancer du thymus ou d'un mésothéliome pleural malin. Pour les deux groupes, les données suivantes ont été recueillies à

partir du dossier médical des patients : l'âge, le sexe, les comorbidités, le niveau socioéconomiques, le type histologique, le stade de la maladie, les sites métastatiques et le délai moyen de consultation, le délai moyen de diagnostic et de prise en charge thérapeutique. Selon le type de la douleur, elle a été évaluée par l'échelle visuelle analogique (EVA) et par le Questionnaire DN4 pour les douleurs neuropathiques. En plus, les patients inclus ont répondu aux questionnaires se rapportant à l'anxiété-dépression (HAD). Une souffrance psychologique était retenue quand le HAD était > 10. L'étude statistique a été réalisée grâce à un logiciel SPSS 20. Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide du test de Chi 2 et les variables quantitatives par le test de Student. Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5%. Dans l'étude comparative des variables qualitatives, le test chi 2 a été utilisé, si l'échantillon était faible, le test Fischer (P) a été utilisé.

RESULTATS

L'étude a inclut 137 patients répartis en deux groupes (groupe 1 en 2018 (G1) : 77 patients ; groupe 2 en 2021 (G2) : 60 patients). Les caractéristiques épidémiologiques (âge, genre, comorbidités), et cliniques (type histologique, stade TNM), étaient comparables entre les deux groupes (Tableau I).

L'âge moyen était de 63,38 ans (G1 : 64,87, G2 : 61,64 ans, $p=0,4$). Plus de 80% des patients étaient de sexe masculin. Le niveau socioéconomique était bas dans 33,8% des cas pour G1 et 28,3% des cas pour G2 ($p=0,48$). L'histologie la plus fréquente était le cancer du poumon non à petites cellules (G1 : 85,7%, G2 : 86,7%, $p=0,95$).

La tumeur était classé stade IV dans 69,7 % des cas pour G1 contre 61,7 % des cas dans le G2 ($p=0,34$).

Le délai moyen de consultation était de 176,7 jours pour G1 contre 47,43 jours pour G2 ($p< 0,001$). Pour les patients G2, le délai moyen de confirmation du diagnostic était de 39,58 jours et le délai moyen entre le diagnostic et la prise en charge thérapeutique était de 25,64 jours.

La douleur était nociceptive chez la plupart des patients (G1 : 92,1 % des cas, G2 : 71,7 % des cas ($p= 0,00$)). Le score moyen de l'EVA avant traitement était de $5,17 \pm 3,07$ et de $2,53 \pm 2,41$ sous traitement pour le G1 (contre $6,07$ avant traitement $p=0,018$ et de $2,22$ sous traitement pour G2, $p=0,73$). Environ 28% des patients de G1 et G2

utilisaient des antalgiques du palier III type morphinique.

Soixante-six pour cent des patients du G2 souffraient d'anxiété (contre 26 % des patients G1, $p = 0,00$) et 51,7% souffraient de dépression (contre 25% des patients G1, ($p=0,008$).

Pour les deux groupes, une corrélation significative a été trouvée entre la dépression ($p=0,003$), l'intensité de la douleur avant traitement ($p=0,003$) et le contrôle de la douleur. Par contre, aucune corrélation n' a été retrouvée entre l'âge ($p=0,21$), l'anxiété, le stade de la tumeur ($p= 0,9$), le site métastatique ($p= 0,10$) et le contrôle de la douleur.

Tableau I : Tableau comparatif entre les deux groupes de patients :

Variabes	G1	G2	P
Âge moyen	64,87	61,64	0,4
Niveau socioéconomique bas	33,8%	28,3%	0,48
Histologie CNPC	85,7%	86,7%	0,95
Stade IV	69,7%,	61,7%	0,34
Délai moyen de consultation	176,7 jours	47,43 jours	0,00
Score moyen de l'EVA avant traitement	5,17	6,07	0,018
Score moyen de l'EVA sous traitement	2,53	2,22	0,73
Anxiété	26 %	66%	0,00
Dépression	25%	51,7%	0,008

DISCUSSION

La situation sanitaire exceptionnelle liée à la pandémie Covid-19 a nécessité une profonde adaptation de nos pratiques de prise en charge à l'unité d'oncologie du service de pneumologie Hedi Chaker. Plusieurs auteurs ont présenté des directives pour le diagnostic et le traitement du cancer dans le contexte de la pandémie Covid-19 [9-10].

Notre étude visait à chercher l'impact de la pandémie COVID 19 sur le diagnostic, le prise en charge thérapeutique et particulièrement psychologique chez les sujets porteurs de néoplasie pulmonaire.

Dans notre étude, nous avons trouvé une différence significative entre les délais de consultation des deux groupes avec un délai plus court pour G2. Ceci est différent des données de la littérature [11-13]. En effet, Park et al [12] ont constaté qu'il y a une augmentation du pourcentage des patients ayant un cancer stade III ou IV avec une diminution du pourcentage des patients présentant des stades précoces de cancer dans le groupe CNPC, ce qui suggère un retard de diagnostic du cancer du poumon. Une autre étude réalisée à Taiwan, incluant des patients atteints de cancer du poumon, a révélé qu'environ 64% des patients étaient réticents à se rendre dans un hôpital par peur de l'infection à SARS COV-2, et environ 4%

des patients ont décidé d'interrompre tout traitement par crainte d'une infection [13]. Une étude de Joode et al, portant sur 5 302 patients atteints de tumeurs pendant la pandémie de COVID-19 aux Pays-Bas, a montré que la pandémie de COVID-19 a eu un impact significatif sur leur prise en charge oncologique et qui ont trouvé un retard de prise en charge dans 55% et un arrêt de traitement dans 62% [11]. La différence entre notre étude et les données de la littérature pourrait être expliquée par l'accès plus rapide et au moindre signe respiratoire aux consultations et aux urgences du fait du contexte de la pandémie.

Dans notre étude, nous avons noté que la douleur chez les patients du groupe 2 était plus intense et que ces patients, suivis durant la pandémie COVID-19, étaient plus anxieux et ayant plus de dépression ce qui est comparable aux données de la littérature [14, 15]. En effet, Les patients atteints de cancer étaient plus susceptibles d'associer un inconfort physique à une infection à SARS COV-2 et étaient très sensibles à leurs gênes, en particulier inquiets de la toux, de la dyspnée, de la fatigue et d'autres symptômes. En outre, l'épidémie entraînerait également une baisse des revenus économiques, une réduction du soutien familial et social, ainsi que les inconvénients de la restriction de la circulation et du confinement.

En effet, Sha et al [15] ont montré que la dépression des patients atteints de cancer, en

particulier des femmes, a augmenté de manière significative pendant la période épidémique. Il est de la responsabilité du programme de cancérologie de chaque établissement de prévoir du soutien psychosocial pour toutes les personnes qui voient leur traitement et investigations retardés afin de diminuer autant que possible l'anxiété associée [8]. Des outils pratiques, tels que les techniques de réduction du stress basées sur la pleine conscience, pourraient être utilisés pour gérer le stress, la perception de la douleur et réduire les symptômes physiques [15].

CONCLUSION

La situation sanitaire exceptionnelle liée à la pandémie au Covid19 a nécessité une profonde et rapide adaptation de nos pratiques de prise en charge en oncologie pulmonaire. Devant l'impact psychologique de cette pandémie, le dépistage et le traitement des troubles anxieux et dépressifs chez ces malades sont primordiaux.

REFERENCES

- [1] Lamblin G, Golfier F, Peron J et al. (2020). Impact de la pandémie de COVID-19 sur les modifications thérapeutiques des patientes atteintes de cancers gynécologiques. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*;48(11):777-783.
- [2] Kinsinger LS, Anderson C, Kim J et al. (2017). Implementation of lung cancer screening in the Veterans Health Administration. *JAMA Intern Med.* 177(3):399-406.
- [3] Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* :1-34.
- [4] Liang W, Guan W, Chen R, et al. (2020) Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.*;21(3):335-337.
- [5] Kim Y-J, Lee ES, Lee Y-S. (2019). High mortality from viral pneumonia in patients with cancer. *Infect Dis.* 51(7):502-509.
- [6] Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP et al. (2020) Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *The Lancet.* 395(10241):1907-1918.
- [7] Calabrò L, Peters S, Soria J-C, et al. (2020) Challenges in lung cancer therapy during the COVID-19 pandemic. *Lancet Respir Med.* 8(6):542-544.
- [8] PJ1_Recommandations_oncologie-thoracique-200415.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/documents/coronavirus-2019-ncov/PJ1_Recommandations_oncologie-thoracique-200415.pdf
- [9] Chouaid C. (2020). Cancer du poumon à l'ère du COVID-19: Lung cancer in the COVID-19 era. *Rev Mal Respir Actual.* 12(2):2S378-382.
- [10] Mazzone PJ, Gould MK, Arenberg DA et al. (2020) Management of lung nodules and lung cancer screening during the COVID-19 pandemic: chest expert panel report. *Chest.* 158(1):406-415.
- [11] de Joode K, Dumoulin DW, Engelen V et al. (2020). Impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on cancer treatment: the patients' perspective. *Eur J Cancer.* 2020;136:132-139.
- [12] Organisation mondiale de la Santé. (2020). Port du masque dans le cadre de la COVID-19: orientations provisoires.
- [13] Chen Y-M, Perng R-P, Chu H et al. (2004). Impact of severe acute respiratory syndrome on the status of lung cancer chemotherapy patients and a correlation of the signs and symptoms. *Lung Cancer.* 45(1):39-43.
- [14] Gregucci F, Caliandro M, Surgo A et al (2020). Cancer patients in covid-19 era: swimming against the tide. *Radiother Oncol.* 149:109-110.
- [15] Sha Z, Chang K, Mi J, et al (2020). The impact of the COVID-19 pandemic on lung cancer patients. *Ann Palliat Med.* 3373-3378.

THROMBOELASTOMETRY IN PEOPLE WITH SEVERE HEMOPHILIA UNDER LOW DOSES PROPHYLAXIS

THROMBOELASTOMETRIE CHEZ LES HEMOPHILES SEVERES EN PROPHYLAXIE FAIBLES DOSES

W. EI BORGHI^{1,3,*}; N. NOUIRI¹; H. EI MAHMOUDI^{1,3}; M. ACHOUR^{2,3}; S. FEKIH SALEM^{1,3};
F. BEN LAKHAL^{1,3} ET E. GOUIDER^{1,3}

1: Biological hematology department, Aziza Othmana hospital, Tunis

2: Clinical hematology department, Aziza Othmana hospital, Tunis

3: URI4ESI University Tunis El Manar

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

Abstract

There is a heterogeneity in bleeding phenotype within patients with severe haemophilia. The study aim's were to assess the Rotational thromboelastometry ROTEM® in people with severe hemophilia under low prophylactic dose and to correlate with phenotype. Severe hemophilia patients under low dose of prophylaxis (10 hemophilia A and 2 hemophilia B) were included. The clinical features were reviewed. Chronometric FVIII or FIX activity and ROTEM® were performed at T0 and after infusion T30 minutes. Eight patients have bleeding symptoms. There was no association between clotting factor level at T0 and T30 and bleeding events. The comparison of the different ROTEM® parameters showed a significant difference between T0 and T30 only for the clotting time CT; $p=0.004$. We didn't demonstrate an association between ROTEM® parameter and the bleeding events. Although the absence of correlation between the patient's phenotype and ROTEM® parameters, further studies are needed to predict bleeding phenotype.

Key - words : Haemophilia ;Rotational thromboelastometry ; Bleeding ; Prophylaxis

Résumé

La thromboélastométrie rotative ROTEM® semble être utile pour évaluer le phénotype hémorragique des hémophiles sévères. Les objectifs de l'étude étaient de réaliser la thromboélastométrie chez les hémophiles sévères sous faibles doses de prophylaxie et de rechercher une corrélation avec le phénotype. Douze hémophiles (10 hémophiles A et 2 hémophiles B) sous faibles doses de prophylaxie ont été inclus prospectivement. Les données cliniques ont été recueillies. L'activité chronométrique du FVIII ou IX et la ROTEM® ont été réalisées à T0 et T30 après l'infusion de la dose prophylactique. Huit patients ont présenté des symptômes hémorragiques. Une différence statistiquement significative entre T0 et T30 a été notée uniquement pour le paramètre temps de coagulation (CT) ; $p=0,004$. Il n'a pas été trouvé d'association entre les paramètres de la ROTEM® et les événements hémorragiques. Des études prospectives multicentriques sont nécessaires pour prédire le phénotype hémorragique chez les hémophiles sévères.

Mots - clés : Hémophilie ; Thromboélastométrie rotative ; Saignement ; Prophylaxie

ملخص

يبدو بأن قياس الخثرة الدوراني #روتيم# مفيدا لتقييم النمط الظاهري لنزيف المصابين بالهيموفيليا الشديدة. كانت أهداف هذه الدراسة إجراء قياس الخثرة في مرض الهيموفيليا الحاد تحت جرعات منخفضة من العلاج الوقائي و البحث عن ارتباط مع النمط الظاهري. تم تضمين 12 حالة منها 10 من صنف أ و 2 من صنف ب و ذلك لتلقي جرعات علاج وقائي مستقبليا. تم جمع البيانات السريرية و تم إجراء النشاط الزمني لعاملي رقم 8 و رقم 9 في الدم و روتيم في ت0 و ت30 لضخ الجرعة الدوائية و ذلك باعتماد وقت التخثر. ظهرت على 8 مرضى أعراض النزيف. لوحظ وجود فرق معتمد به إحصائيا بين ت0 و ت30 فقط لتأشير وقت التخثر مع بي أقل من 0.004. لم نجد ارتباط بين معلمات روتيم و الأحداث النزيفية. تبقى حصول دراسات استشرافية مستقبلية هامة لربط النمط النزيفي لدى مرضى الهيموفيليا من النوع الحاد.

الكلمات المفتاحية: الهيموفيليا ; قياس الخثرة الدوارة ; النزيف ; الوقاية

INTRODUCTION

Hemophilia is a rare inherited bleeding disorder due to a deficiency in factor FVIII (hemophilia A) or factor FIX (hemophilia B). It's characterized by a clinical phenotype heterogeneity. Coagulation factor assays useful in the severity classification have been shown to be limited in managing clinical phenotype. Prophylaxis with low doses ~~in our country~~ is a therapeutic option in our socio-economic conditions [1,2]. In order to assess the impact of this treatment, we opted to study the thromboelastometry in people with severe hemophilia before and after treatment, and to correlate with FVIII or FIX activity levels and the clinical phenotype.

PATIENTS AND METHODS

The study was prospective including 12 people with severe hemophilia under low doses of prophylaxis followed at the hemophilia treatment center after giving their oral consent. A collection of clinical and biological data was carried out from medical records. Two sodium citrate blood samples were collected before the infusion of the prophylactic dose (T0) and 30 minutes (T30) after. The one stage partial thromboplastin time based assay was performed on the STA Compact® automated system to determine FVIII or FIX activity at T0 and T30. A screening for FVIII or FIX inhibitors was done by the Bethesda method on the T0 sample and completed by a titration if the result was positive. Real-time blood clot formation was recorded by rotation thromboelastometry (ROTEM®, Pentapharm GmbH, Munich, Germany) at T0 and T30. A quality control was tested for the validation of the reagents using the Rotrol N® and Rotrol P® kit. The ROTEM® was performed within 30 minutes after the venous blood sample at T0 and T30. The test was carried out by the same operator for a total duration of 60 minutes. Citrated blood samples were preheated to 37 ° C and added to the reagents supplied by the manufacturer using the electronic pipette connected to the analyzer. We studied the INTEM profile. The parameters analyzed in our study were:

- **Clotting Time (CT)** : expressed in seconds.
- **Clot Formation Time (CFT)** : expressed in seconds. this is the time between CT and obtaining a clot firmness of 20 millimeters (mm).

- **Maximum Clot Formation. (MCF)** : is the maximum amplitude of the clot firmness during the execution time expressed in mm.

- **Angle α** : is the angle between the baseline and the tangent to the curve at the point of 2 mm; expressed in degrees.

Statistical analysis was done by SPSS version 21 software using student's T test for comparison of means, Mann-Whitney test for association analysis between clinical phenotype and ROTEM®'s parameters as well than the factor rate. The threshold was set at 0.05.

RESULTS

Twelve patients with severe hemophilia on low-dose prophylaxis had participated in the study: 10 hemophilia A and 2 hemophilia B. One hemophilia B patient is carrying FIX inhibitor (28.8 Bethesda Unit) with clinical response to FIX substitution. Eight patients on prophylaxis have bleeding symptoms during the year of the study. (Table 1)

Measurement of FVIII / FIX level : Except the case of hemophilia B with inhibitor (P12), the average factor level found at T0 in our study was $\geq 1\%$. There was non statistical significant association between the level of clotting factor at T0 and T30 and bleeding event.

Inhibitor screening : It was negative for all patients except patient P12 who is known to have FIX inhibitor before inclusion.

Thromboelastometry profiles : Table 2 shows the results of the different parameters of ROTEM® before and after the infusion of the prophylactic dose. The comparison of the means of the different parameters analyzed showed a statistically significant difference between T0 and T30 only for the CT parameter ($p = 0.004$). For the hemophilia patient B with inhibitor, the parameters of ROTEM® were undetectable.

Correlation between the values of ROTEM® and the presence of the bleeding symptoms: The median CT in patients with and without bleeding events was respectively 621 sec (288-1117) and 607sec (324-1638) at T0 and 252 sec (192- 361) and 239 sec (222-253) at T30. No association was found between CT and the occurrence of bleeding events during the year at T0 ($p = 0.2$) and T30 ($p = 0.8$). No association was found between the other parameters of ROTEM® (CFT, MCF and angle α) at T0 and T30 and the appearance of a hemorrhagic syndrome during the year.

Table I : Clinical and biological features

Patient	Age	Bleeding event	dose in UI/Kg	Injection number/ week	FVIII/FIX Level T0	FVIII /FIX Level T30
P1	24	+	23.2	once	1	20
P2	10	+	20	twice	1	21
P3	11	+	15.1	thrice	2	21
P4	14	+	10.4	twice	1	15
P5	12	+	15.6	thrice	1	14
P6	21	+	25.4	once	4	36
P7	14	+	15.8	twice	1	12
P8	30	-	16.1	twice	1	21
P9	23	-	10.4	twice	1	20
P10	10	-	10	twice	2	11
P11*	11	-	8	twice	1	12
P12*	14	+	13.1	twice	<1	<1

* Patient with Hemophilia B

Table II : Parameters of ROTEM® before and after the prophylactic dose

	Before Infusion				After infusion				P
	mean	SD	Min	Max	mean	SD	Min	Max	
CT sec	692,9	393,7	288	1638	251,2	42,86	192	361	0.004
CFT sec	419,2	473,9	128	1795	175	65,5	109	283	0.2
MCF Mm	53	10,2	27	66	52,8	5,3	43	63	0.4
Angle α	52,8	15,7	29	76	63,4	8,3	46	72	0.2

SD : Standard deviation /Min : Minimum /Max : Maximum/CT :Clotting Time /CFT :Clot Formation Time /MCF :Maximum Clot Formation

DISCUSSION

In this study, the ROTEM® in people with severe hemophilia on low doses of prophylaxis was analyzed looking for a correlation with the presence of bleeding events in the year of the study. Except the case of hemophilia B with inhibitor, the mean factor level found at T0 in our series was $\geq 1\%$. The value found corresponds to the factor level in moderate hemophilia (1-5%). Thus, the prophylactic protocol applied would be adequate and it achieved one of its objectives of maintaining the factor level $\geq 1\%$ [3, 4]. The threshold of 1% in prophylaxis regimen is not the optimal aim of prophylaxis nowadays. Nevertheless, low doses prophylaxis is an alternative to introduce prophylaxis in countries with limited resources.

The correlation between the level of FVIII or FIX in patients on prophylaxis and the appearance of bleeding events is variable from one individual to another and remains controversial according to the data in the literature. In the Collins et al study including 143 severe hemophilia A patients under high dose prophylaxis, a statistically significant association was found between the time spent with an FVIII rate $<1\%$ and the frequency of the bleeding events ($p < 0.002$) [5]. However, according to Ahnstrom Jet al, there is no association between the level of FVIII or FIX and the incidence of hemorrhagic syndrome [6]. In our series, there was no association between the factor levels at T0 and T30 and the occurrence of bleeding events during the year.

The means of the parameters obtained from ROTEM® are longer than the normal reference values. A statistically significant difference between the CT values before and after prophylaxis was found. An improvement in the CFT parameters and the angle α was observed, but without reaching the significance level. The value of MCF obtained is practically the same before and after prophylaxis. This is consistent with the results found by Frank Driessler et al [7].

The hemophilia B patient with inhibitor did not develop the ROTEM® tracing. Thromboelastometry parameters were not detected. This is compatible with the results of a Japanese study carried out on hemophilia patients with inhibitors [8]. However, these parameters were detected in the study of M. Shima et al [9]. The development of antibodies is one of the most complications reducing the effectiveness of

treatment and making the management of hemorrhagic syndrome more difficult [10].

In our study, the ROTEM® traces obtained were variable in patients of the same severity. These results are consistent with other studies. Many influencing factors are reported by the literature such as the existence of polymorphism at the level of factor V Leiden and the prothrombin gene G20210A and the rate of monocytes as an endogenous source of tissue factor [11,12]. It would therefore be necessary to complete with a thrombophilia test for the patients included in our serie.

Several authors have described the advantage of ROTEM® and of thromboelastography TEG® in the evaluation of the hemophilia phenotype, in particular for better adaptation of the prophylactic dose. The interest of these techniques has also been reported in the monitoring of hemophilia with inhibitors under bypass treatment (Novoseven and Feiba) [13]. In the series of Driessler F et al; a statistically significant correlation was noted between the CT after injection of the prophylactic dose and the frequency of the occurrence of the hemorrhagic syndrome ($p = 0.003$) [7]. However, this correlation was not found at T0. Also according to the study by Chitur M. et al, by performing TEG® in 20 severe hemophilia patients of variable phenotype, a significant correlation between the maximum rate of thrombin generation (MTG) and the bleeding tendency was noted [11]. However; in our study, no statistically significant correlation was found between the ROTEM® parameters (CT, CFT, MCF and angle α) and the bleeding events in pre (T0) and post (T30) prophylactic dose injection. In the study of Zetterberg et al in 2017, including 21 severe hemophilia patients on prophylaxis, no correlation was observed between the ROTEM® parameters, the thrombin generation test (TGT) and FVIIIc on the one hand and the frequency of bleeding events on the other hand [14]. The results of studies concerning the analysis of the correlations between the ROTEM®, TEG® tests and bleeding phenotype are variable in the literature. This could be explained by the heterogeneity of the population studied (number included, type and severity of hemophilia and presence or absence of inhibitor), regimens treatment, techniques used, etc.

Several difficulties were observed during the study. The number of patients included was low due to the difficulties in recruiting patients who are in the majority of cases young children. It was also

impossible to perform the ROTEM® for more several samples at different times, since the majority of patients live far from the hospital and are at low socioeconomic level. In fact, it should be interesting to determine for each patient the time spent with a level of the deficient factor <1% which seems to be more associated with the severe clinical phenotype. The population studied was heterogeneous, combining both hemophiliacs A and B, (with and without inhibitor). In addition, the ROTEM® technique used in hemophilia patients has some particularities and it is being standardized by the TEG / ROTEM working group of the international society of hemostasis and thrombosis [15]. It is recommended to use the own reference values in each laboratory with internal quality controls.

Our results are preliminary to study the contribution of thromboelastometry in the management of hemophilia in our center. In perspective, a large multicenter study is recommended to analyze the usefulness of ROTEM® in the evaluation of phenotype of people with severe hemophilia under prophylaxis in order to better individualize the treatment.

REFERENCES

- [1] Gouider E. Show me the evidence: Effectiveness of low-dose prophylaxis. *Haemophilia* 2019; 26:9-10.
- [2] Gouider E, Jouini L, Achour M, et al. Low dose prophylaxis in Tunisian children with haemophilia. *Haemophilia* 2017; 23(1) :77-81.
- [3] Pavlova A, Oldenburg J. Defining Severity of Hemophilia: More than factor levels. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39(7):702-710.
- [4] Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood* 2015; 125 (13):2038-2044.
- [5] Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009; 7(3):413-420.
- [6] Ahnström J, Berntorp E, Lindvall K, Björkman S. A 6-year follow-up of dosing, coagulation factor levels and bleedings in relation to joint status in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10(6): 689-697.
- [7] Driessler F, Miguelino MG, Pierce GF, Peters RT, Sommer JM. Evaluation of recombinant factor VIII Fc(Eloctate) activity by thromboelastometry in a multicenter phase 3 clinical trial and correlation with bleeding phenotype. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2017; 28(7) :540-550.
- [8] Furukawa S, Nogami K, Ogiwara K, Yada K, Minami H, Shima M. Systematic monitoring of hemostatic management in hemophilia A patients with inhibitor in the perioperative period using rotational thromboelastometry. *J Thromb Haemost* 2014; 13(7) :1279-1284.
- [9] Shima M, Matsumoto T, Ogiwara k. New assays for monitoring haemophilia treatment. *Haemophilia* 2008; 14 Suppl 3:83-92.
- [10] Caviglia H, Narayan P, Forsyth A. Musculoskeletal problems in persons with inhibitors: how do we treat? *Haemophilia* 2012; 18 Suppl 4:54-60.
- [11] Chitlur M, Warriier I, Rajpurka M et al. Thromboelastography in children with coagulation factor deficiencies. *Br J Haematol* 2008; 142(2):250-256
- [12] B Sorensen, J Ingerslev. Whole blood clot formation phenotypes in hemophilia A and rare coagulation disorders. Patterns of response to recombinant factor VIIa. *J Thromb Haemost* 2004; 2(1):102-110.
- [13] Nair SC, Dargaud Y, Chitlur M, Sruvastava A. Tests of global haemostasis and their applications in bleeding disorders. *Haemophilia* 2010; 16(5):85-92.
- [14] Zetterberg E, Brolin K, Lindahl R, Knobe K, Berntorp E. Evaluation of prophylactic therapy in haemophilia with global coagulation tests. *Haemophilia* 2018; 24(1):10-13.
- [15] Chitlur M, Rivard GE, Lillicrap D et al. Recommendations for performing thromboelastography/thromboelastometry in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12(1):103-106.

LIDOCAINE INTRAVEINEUSE VERSUS ALCALINISEE AU BALLONNET DANS LA PREVENTION DES DOULEURS LARYNGEES POSTOPERATOIRES

INTRAVENOUS VERSUS INTRACUFF ALKALINIZED LIDOCAINE TO PREVENT POST-OPERATIVE SORE THROAT

S. KETATA ^{1,2,*}; Y. MAKTOUF ^{1,2}; R. DAMAK ^{1,2}; M. KESKES ^{1,2}; A. AYEDI ^{1,2};
A. BOUSABBEH ^{1,2}; I. ZOUCHE ^{1,2} ET Z. TRIKI ^{1,2}

1 : Service d'anesthésie réanimation, CHU Habib Bourguiba Sfax -Tunisie

2 : Faculté de médecine, Université de Sfax- Tunisie

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

Résumé

Objectif : Evaluer l'effet de la lidocaïne au ballonnet versus en intraveineux(IV) pour contrôler les douleurs laryngées post opératoire. **Méthodes:** C'est un essai prospectif contrôlé randomisé incluant 90 patients intubés de moins de 240 minutes et réparties en 3 groupes : Groupe L : ballonnet rempli par lidocaïne alcalinisée, Groupe S : Perfusés par 1,5 mg.kg-1 de lidocaïne et Groupe T : n'ayant reçu que le sérum physiologique en IV et au ballonnet. Les critères de jugement étaient la présence de douleurs laryngées post opératoires, l'incidence de la dysphonie, la dysphagie, la toux et les nausées vomissements en post opératoire. **Résultats :** La lidocaïne intraveineuse a diminué significativement les douleurs laryngées seulement à H24 (p=0,02). La lidocaïne alcalinisée a diminué significativement les douleurs laryngées à H06 (p=0,004) et à H24 (p<0,001) avec le score le plus bas. Les deux techniques ont réduit significativement l'incidence de la toux, de la dysphonie, de la dysphagie et des nausées vomissements en postopératoire. **Conclusion :** La lidocaïne au ballonnet ou en IV a diminué les morbidités laryngées post intubation.

Mot - Clés : Douleur laryngée ; Post opératoire ; Lidocaine intraveineux ; Lidocaine alcalinisé.

Abstract

Objective: Compare the efficacy of intravenous lidocaine and intracuff lidocaine to prevent postoperative sore throat(POST) **Methods:** We conducted a prospective randomized controlled trial involving 90 patients, intubated for less than 240 minutes. Patients were randomly divided into three groups: L Group: cuff filled with alkalized lidocaine. S Group: Infused with 1.5 mg/kg of lidocaine .T Group: Infused with saline- cuff filled with saline. The outcomes were the presence of a sore throat during the first 24 postoperative hours, the incidence of cough, dysphonia, dysphagia, and postoperative nausea and vomiting. **Results:** Intravenous lidocaine reduces POST at the 24th hour (p = 0.02). Alkalized lidocaine decreases POST at the 6th (p = 0.004) and at the 24th postoperative hour (p <0.001) with the lowest pain score. Both lidocaine techniques reduce cough on emergence with the superiority of alkalized lidocaine (p = 0.02). They also decrease the incidence of cough, dysphonia, dysphagia, and nausea and vomiting compared to a placebo. **Conclusion:** Both intravenous lidocaine and intracuff lidocaine allow better control of POST.

Key - words : Postoperative sore throat; Intavenous lidocaine; Intracuff lidocaine

ملخص

مقدمة: كان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم مفعول الليدوكاين في البالون مقابل الوخز الوريدي للمراقبة و السيطرة على أوجاع الحنجرة بعد الجراحة. الطريقة: قمنا بتجربة استشرافية مراقبة و عشوائية تضمنت 90 مريضاً تم تنبيهم لمدة تقل عن 240 دقيقة و مقسمة إلى ثلاثة مجموعات: المجموعة 1 بالون مملوء بليدوكاين قلوي، المجموعة 2 مروى ب1.5 مغم/ كغم من الليدوكاين و المجموعة 3 بعد أن تلقيت المحلول الفيزيولوجي عبر الوريد فقط و البالون. كانت نقطة النهاية هي وجود آلام في الحنجرة بعد العملية الجراحية و حدوث خلل في النطق و عسر في البلع و الغيثان و القيء بعد العملية الجراحية. النتائج: تمت ملاحظة تقليل أوجاع الحنجرة بشكل واضح عن اعتماد الليدوكاين داخل الوريد في 24 ساعة الأولى فقط مع بي تساوي 0.002. أما الليدوكاين القلوي فقد تسبب في نقص ملحوظ في الأوجاع في 6 ساعات مع بي تساوي 0.004 و في 24 ساعة مع بي أقل من 0.001 مع السلم الأقل درجة. و لذا تمكنت تلك التقنيتين من تقليل بشكل ملحوظ لظهور آلام في الحنجرة بعد العملية الجراحية و حدوث خلل في النطق و عسر في البلع و الغيثان و القيء بعد العملية الجراحية. الخلاصة: الليدوكاين في البالون أو الذي وقع وخزه في الوريد هما طريقتان فعالتان في التقليل من أمراض و أعراض الحنجرة بعد التنفس الاصطناعي بالأنبوب أو بعد التنبيب.

الكلمات المفتاحية: أوجاع الحنجرة بعد الجراحة ; الليدوكاين الوريدي ; الليدوكاين القلوي

INTRODUCTION

Les morbidités des voies respiratoires sont fréquentes et gênantes après anesthésie générale avec intubation orotrachéale. La fréquence de ces complications varie selon les études. Les mécanismes physiopathologiques sont mal définis et l'ischémie de la muqueuse laryngée semble le mécanisme le plus probable[1,2]. Parmi ces morbidités nous pouvons citer les douleurs laryngées ou POST, la dysphonie et/ou la dysphagie qui sont rapportées dans 50% des cas[3]. La toux peut être responsable de bronchospasme, de pic hypertensif, de tachycardie, d'arythmies, d'une augmentation de la pression intracrânienne, d'une augmentation de la pression intraoculaire, de mouvements potentiellement dangereux pour le malade et d'un saignement chirurgical[4]. Dans la littérature, l'incidence de la toux varie de 38% à 96%[5]. Le contrôle de ces morbidités est possible par plusieurs méthodes dont nous citons le recours aux antalgiques et anti-hyperalgésiques systémiques, la corticothérapie systémique ou l'instillation locale des gels et sprays de corticoïdes, le gargarisme par kétamines ou anti-inflammatoires, l'inflation du ballonnet de la sonde d'intubation par du liquide et surtout les solutions d'anesthésiques locaux avec ou sans adjuvants ainsi que le contrôle de la pression du ballonnet [6]. Le but principal de ce travail était d'évaluer l'effet de la lidocaïne en deux techniques d'administration (lidocaïne alcalinisée au ballonnet et lidocaïne en intraveineux) versus un placebo pour contrôler les douleurs laryngées après des chirurgies nécessitant une anesthésie générale avec intubation orotrachéale. Secondairement, nous avons évalué son effet pour contrôler la toux lors de l'intubation, à l'émergence de l'anesthésie et en post opératoire, les dysphonies, les dysphagies et les nausées vomissements en post opératoire.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'un essai clinique, contrôlé, randomisé, en double aveugle, mono centrique portant sur des patients proposés pour chirurgies programmées sous anesthésie générale avec intubation orotrachéale, après consentement éclairé et accord du comité d'éthique locale

1. Les critères d'éligibilité

Nous avons inclus les patients âgés de plus de 18 ans, ASA 1 et 2 proposés pour des chirurgies

programmées sous anesthésie générale avec intubation orotrachéale en séquence lente avec une durée d'intervention inférieure à 240 min.

Les critères de non inclusion étaient : Le refus du patient., une intubation prévue difficile, les patients présentant des contre-indications à l'utilisation de l'un des produits du protocole de l'étude, les antécédents de néoplasie oto-rhino-laryngée (ORL) ou d'inflammation récente des voies aériennes supérieures, la chirurgie Orale ou Cervicale, la coeliochirurgie, les patients sous corticothérapie, antitussifs ou antiémétiques.

Nous avons exclu les patients dont la durée d'intervention dépassant les 240 minutes, l'intubation difficile ou traumatique, l'extubation accidentelle, le recours aux glucocorticoïdes, et la nécessité de modification du protocole anesthésique.

2. La randomisation

Au cours de la consultation d'anesthésie, une évaluation anesthésique a été réalisée et le patient a été informé du protocole de l'étude et son consentement écrit et éclairé a été pris.

A l'entrée du bloc opératoire, la randomisation s'est déroulée suivant une séquence générée par le site : www.sealedenvelope.com.

Pour chaque patient on a préparé deux seringues :

- Une seringue A de 20cc de liquide clair limpide pour le bolus IV lors de l'induction anesthésique contenant selon la randomisation soit 20 cc de sérum salé à 9 ‰ soit 20 cc de solution de 1,5 mg.kg⁻¹ de lidocaïne.
- Une seringue B de 10cc de liquide clair limpide pour l'inflation du ballonnet de la sonde d'intubation contenant selon la randomisation soit 40 mg de lidocaïne 2% alcalinisée par 4,2 mg de bicarbonate de sodium (concentration de 4mg/ml de lidocaïne et 0,42mg/ml de bicarbonate de sodium) soit du sérum salé à 9 ‰.

Les patients ont été randomisés en trois groupes :

- Groupe L : lidocaïne dans le ballonnet : les patients ont reçu en IV une seringue A de solution de 20 cc de sérum salé à 9 ‰. Nous avons utilisé pour gonfler le ballonnet une seringue B de solution de 40 mg de lidocaïne 2% alcalinisée par 4,2 mg de bicarbonate de sodium (concentration de 4mg/ml de lidocaïne et 0,42mg/ml de bicarbonate de sodium).

- Groupe S : lidocaïne intraveineux : les patients ayant reçu en IV une seringue A de solution de 20 cc contenant 1,5 mg.kg⁻¹ de lidocaïne. Nous avons utilisé pour gonfler le ballonnet une seringue B contenant du sérum salé à 9 %.
- Groupe T : Témoin : les patients ayant reçu en IV une seringue A de solution de 20 cc de sérum salé à 9 %. Nous avons utilisé pour gonfler le ballonnet une seringue B contenant du sérum salé à 9 %.

3. Déroulement de l'étude

A l'arrivée au bloc opératoire, tous les patients ont été monitorés par un électrocardioscope, une pression artérielle non invasive et un oxymètre de pouls. Une voie veineuse périphérique de 20G a été mise permettant ainsi un pré-remplissage par 500 cc de sérum salé à 9 %. Après la pré-oxygénation, nous avons commencé l'induction par l'injection en IV de 20 cc de la solution contenu dans la **seringue A** suivie de l'injection lente de 3 μ .kg⁻¹ de fentanyl, de 3 mg.kg⁻¹ de propofol et 0,15 mg.kg⁻¹ de Cisatracurium puis une ventilation au masque a été entamée pour 3 minutes. L'intubation orotrachéale a été réalisée par un médecin anesthésiste différent de celui ayant effectué la randomisation. Une seule tentative de laryngoscopie a été permise. L'intubation orotrachéale a été faite par des laryngoscopes à lames Macintosh et avec une sonde d'intubation de la marque « BICAKCILAR[®] » avec ballonnet semi perméable de volume standard, à faible pression de 7 mm de diamètre interne pour les femmes (Référence 551 0070 1) et de 7,5 mm de diamètre interne pour les hommes (Référence 551 0075 1). L'inflation du ballonnet de la sonde a été faite par un autre médecin anesthésiste, qui ne connaît pas la nature de la solution, d'une façon lente par le liquide préconisée de la **seringue B** jusqu'à ne plus écouter le bruit d'une fuite d'air permettant ainsi une pression intra ballonnet estimée aux alentours de 20mmHg. Tous les patients ont été ventilés en mode ventilation assistée contrôlée (VAC). L'entretien anesthésiques a été réalisé par du Sévoflurane avec une concentration alvéolaire minimale (CAM) cible égale à 1% et des boli de 1 μ g/kg de fentanyl et 0.05 mg/kg de Cisatracurium toutes les 30 minutes.

Trente minutes avant la fin de l'acte l'analgésie post opératoire a été initiée par 1g de paracétamol et 3mg de morphine. L'aspiration trachéale n'a été faite que juste avant l'extubation et d'une manière douce par une sonde adaptée sans être traumatique.

L'extubation a été faite chez un malade bien réveillé, analgésié, réchauffée et sans curarisation résiduelle. À la sortie du bloc opératoire, les patients ont été transférés initialement à la salle de surveillance post interventionnelle (SSPI) pour une surveillance rapprochée d'une durée de 2 heures puis à leurs services référents.

La surveillance post opératoire était assurée par un autre anesthésiste qui ne connaissait pas les groupes randomisés. L'analgésie post opératoire par voie systémique était assurée aux services d'hospitalisation par 1g x 4 par jour de paracétamol 20 mg x 4 par jour de nefopam et 100 mg x 3 par jour de tramadol.

4. Recueil des données

Les données préopératoires recueillis étaient les données démographiques à savoir l'âge, le sexe, le poids, la taille, le score ASA et les co-morbidités. Les données peropératoire étaient le type de chirurgie, la quantité de liquide utilisé pour gonfler le ballonnet de la sonde, la quantité de liquide retiré du ballonnet de la sonde à l'extubation, la durée de l'intubation orotrachéale, la consommation de fentanyl en peropératoire, la présence de toux à l'intubation orotrachéale et à l'émergence de l'anesthésie et la présence d'un broncho ou laryngospasme.

Les données post-opératoires recueillies étaient la présence ou non à H6 puis à H24 post-opératoire de : maux de gorge, toux, dysphonie, dysphagie ou nausée vomissement postopératoires (NVPO), et le score EVA à H6 puis H24 post-opératoire pour évaluation des douleurs laryngées.

5. Les critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'incidence des maux de gorge à la 24^{ème} heure post opératoire. Les patients ont répondu par « oui » ou « non » à la question « avez-vous mal à la gorge ? ». Le score selon l'échelle visuelle analogique (EVA) des maux de gorges devait être supérieur à 10/100 pour affirmer une réponse par « oui ».

Les critères de jugement secondaires étaient :

- L'incidence des maux de gorge à la 6^{ème} heure post opératoire
- L'EVA à la douleur à la 6^{ème} puis 24^{ème} heure post opératoires.
- L'incidence de la toux lors de l'intubation, à l'émergence de l'anesthésie, à la 6^{ème} puis la 24^{ème} heure post opératoires.

- L'incidence de la dysphonie, la dysphagie et des NVPO à la 6^{ème} puis 24^{ème} heure post opératoires.

6. L'étude statistique

Le calcul de la taille de l'échantillon a été effectué sur la base d'une étude pilote précédente par l'équipe d'Esteben et al [7,8]. Nous avons estimé que l'utilisation de lidocaïne réduirait le taux de maux de gorge de 25% à 30% par rapport au groupe témoin. Sur la base de ces estimations, nous avons calculé une taille d'échantillon permettant une erreur de type I de 0,05 avec une puissance de 80%. Il a été estimé nécessaire que chacun des trois groupes soit formé par un minimum de 25 individus. Nous avons choisi d'inclure 90 patients répartis sur trois groupes de 30 individus.

Les données ont été saisies et analysées au moyen du logiciel IBM SPSS® version 25.0.0.1.

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes \pm Ecart type en cas de distribution normale ou en médiane avec ses extrêmes dans le cas contraire. Pour les variables quantitatives, après avoir vérifié la normalité de la distribution par le test de Shapiro-Wilk, la comparaison des moyennes a été effectuée par le test ANOVA avec comparaisons multiples post-hoc par le test de Scheffé en cas d'hypothèse de variances égales ou le test T2 de Tamhane en cas d'hypothèse de variances inégales. En cas de distribution non normale, la comparaison a été effectuée par le test de Kruskal Wallis. Pour les variables qualitatives, la comparaison des pourcentages a été effectuée par le test Chi-deux de Pearson, et en cas d'invalidité de ce test : par le test exact bilatéral de Fisher. Dans toutes les comparaisons, la valeur de $p \leq 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

7. Considération éthique

L'essai clinique n'a été réalisé qu'après accord préalable du comité de protection des personnes sud C.P.P.SUD sous l'égide des ministères de la santé et de la justice de la république tunisienne qui s'est réuni à la date du Samedi 25 Mai 2019 (référence CPP SUD N 17/2019) et après consentement éclairé et écrit des patients inclus.

RESULTATS

L'étude a duré 2 mois et nous avons inclus 97 patients dont 7 ont été exclus (figure 1)

Des 90 patients analysés, 49 étaient classés ASA I. Le sex-ratio était de 1 : 1,37 et la moyenne d'âge était de $50 \pm 16,59$ ans.

Les paramètres démographiques ainsi que les comorbidités étaient statistiquement comparables entre les 3 groupes (Tableau I).

Les 3 groupes étaient comparables en terme de type de chirurgie ($P=0,202$), de durée d'intubation ($p = 0,059$) et dose moyenne de fentanyl peropératoire ($p=0,123$) (Tableau I)

En moyenne $9 \pm 0,96$ cc ont été utilisés pour gonfler le ballonnet de la sonde d'intubation et $8 \pm 0,57$ cc ont été retirés de la sonde d'intubation au moment de l'extubation sans différence significative entre les 3 groupes avec p respectivement 0,567 et 0,453.

A H06 post opératoire seule l'utilisation de la lidocaïne alcalinisée pour gonfler le ballonnet de la SIOT a diminué les maux de gorge ($p=0,004$) (Tableau II) avec un score EVA ($p=0,048$) le plus bas par rapport au témoin (Tableau III)

A H24 post opératoire, la lidocaïne alcalinisée au ballonnet et la lidocaïne en intraveineux ont permis une diminution significative de l'incidence des maux de gorge (Tableau II) et des scores EVA par rapport au groupe témoin (Tableau III).

Il y avait une diminution de l'incidence de la toux à l'intubation sans être statistiquement significative.

A l'émergence de l'anesthésie, ces deux techniques ont diminué significativement l'incidence de la toux par rapport au témoin avec supériorité de la lidocaïne alcalinisée au ballonnet par rapport à la lidocaïne en intraveineux ($p=0,024$). A H6 et à H24 post opératoire, l'incidence de la toux a significativement diminuée dans les groupes L et S par rapport au groupe T sans supériorité d'une technique par rapport à l'autre. (Tableau IV)

Pour la dysphonie et la dysphagie post opératoire, les deux techniques ont réduit l'incidence de ces complications de façon significative par rapport au témoin sans supériorité d'une technique par rapport à l'autre. (Tableau IV)

Pour les NVPO, leur incidence a diminué significativement à H6 par rapport à un témoin en utilisant seulement la lidocaïne intraveineuse ($p=0,004$) et a diminué significativement à H24 en utilisant les 2 techniques sans supériorité d'une technique par rapport à une autre. (tableau IV)

Aucun cas de rupture du ballonnet n'a été colligé et aucun signe de toxicité à la lidocaïne n'a été rapporté.

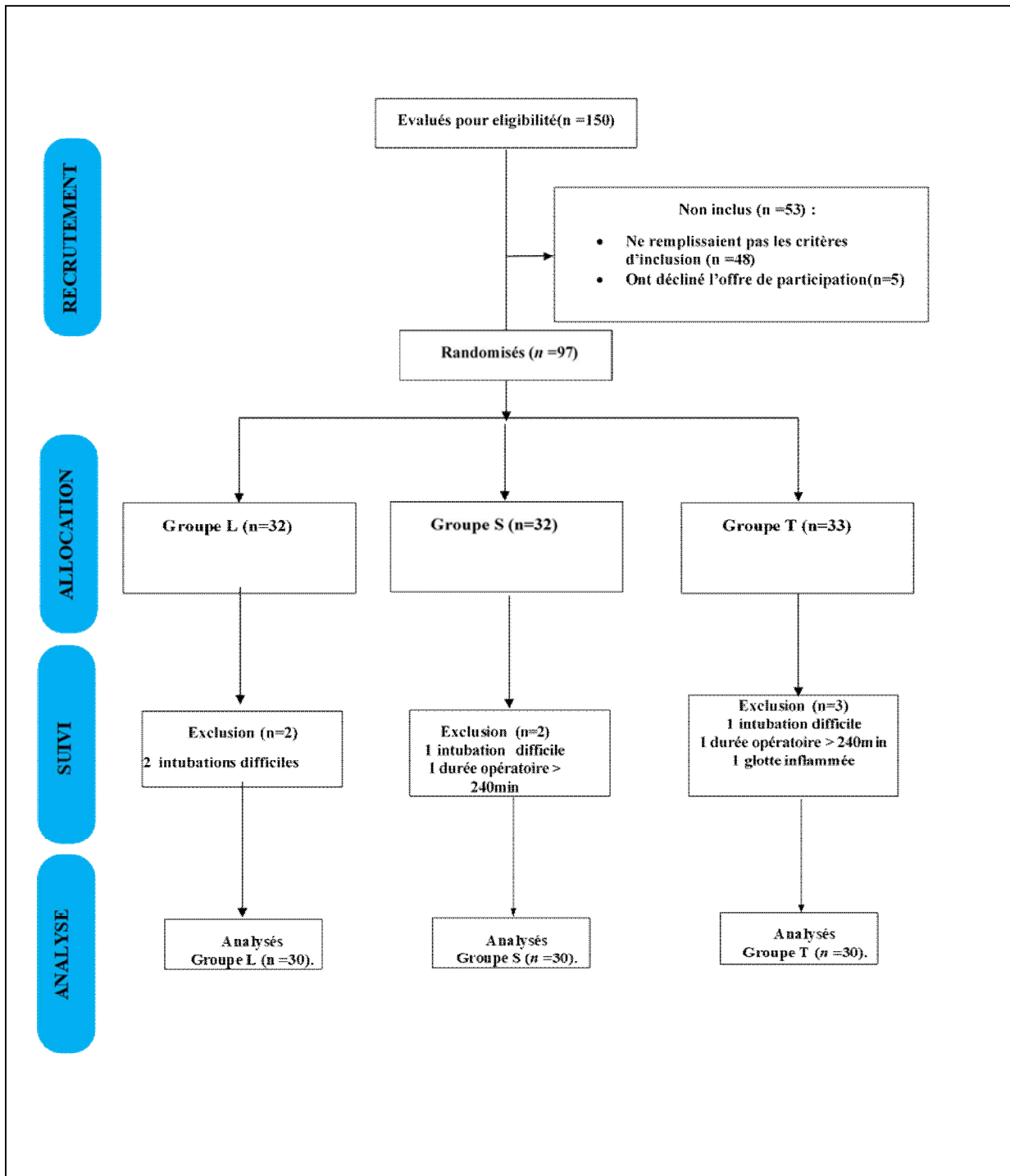


Figure 1 : Diagramme de flux

Tableau I : Comparaison des données démographiques et anesthésiques entre les 3 groupes

	GroupeT	Groupe L	GroupeS	P
Age(ans)±ET	47,03±16,372	49,83±17,329	49,53±16,504	0,777*
Poids(kg)±ET	74,87±14,33	74,83±14,788	74,07±12,654	0,969*
Taille(cm)±ET	166,733±9,3216	166,733±7,794	168,233±8,85	0,743*
SexeF/H(n)	19/11	17/13	16/14	0,727¥
ASA1(n)	16	18	15	0,948¥
ASA2(n)	11	9	12	
ASA3(n)	3	3	3	
HTA(+/-)	5/25	7/23	7/23	0,475¥
Diabète(+/-)	5/25	5/25	5/25	1,00¥
BPCO(+/-)	4/26	5/25	6/24	0,787¥
Tabac(+/-)	7/23	7/23	4/26	0,304¥
Durée de chirurgie(min)±ET	127±25,3	123±26,42	124±25,32	0,823*
Dose moyenne deFentanyl(µg/kg)±ET	4,28±0,809	3,97±0,742	4,16±0,78	0,123*

GroupeT:Témoin,GroupeL:lidocaineauballonnet,GroupeS:lidocaineenintraveineux

F: femme, H:Homme, HTA: hypertentionarterielle,BPCO: bronchopneumopathie obstructive ,Kg : kilogram,cm:centimetre,min:minute,µg:microgram,(+/-):(present/absent),n:nombredapatent,*:tesAnovat,¥:testdechi2dePearson,ET:ecarttype

Tableau II : Comparaison de L'incidence de la douleur laryngée pendant les premières 24 heures postopératoires entre les 3 groupes.

Douleurs Laryngées à	Groupe T	Groupe L	Groupe S	P
H6(+/-)	20/10	9/21	14/16	P=0,017¥p1 = 0.004 ¥p2=0.118¥ p3=0,184¥
H24(+/-)	20/10	4/26	11/19	P<0,001¥p1<0,001 ¥p2=0.020¥ p3=0,037¥

GroupeT:Témoin, Groupe L: lidocaineau ballonnet, groupe S: lidocaineen intraveineux, +/-:present/absent

P :pdes 3groupes,P1:GroupeTversusGroupeL,P2 :GroupeTversusGroupeS,P3 :GroupeLversusGroupeS ¥ :testdechi2dePearson

Tableau III : Comparaison de l'EVA de la douleur pendant les premières 24 heures post opératoires entre les 3 groupes

EVA	Groupe T	Groupe L	Groupe S	P
EVA à H6	23±21.838	8.17± 22.761	15.33± 24.174	P=0,048* p1 = 0.048 p2=0.436 p3=0,484
EVA à H24	20.67± 18.182	6.33± 20.592	6.80± 20.70	P=0,015* p1 = 0.019 p2=0.020 p3=0,724

Groupe T : Témoin, Groupe L : lidocaine au ballonnet, groupe S : lidocaine en intraveineux, EVA : Echelle visuelle analogique

P : p des 3 groupes, P1 : Groupe T versus Groupe L, P2 : Groupe T versus Groupe S, P3 : Groupe L versus Groupe S

*:anovatest,†:Schefféposthocstest

Table IV : comparaison de l'incidence de la toux , la dysphonie, la dysphagie et les nausée vomissements post opératoire entre les 3 groupes

	Groupe T	Groupe L	Groupe S	Valeur P
Toux				
Intubation (+/-)	10/20	5/25	4/26	P= 0,126¥
Emergence de l'anesthésie (+/-)	22/8	5/25	13/17	P< 0,001¥P1< 0,01¥P2=0,018¥P3= 0,024¥
H 6 (+/-)	19/11	8/22	6/24	P=0,001¥P1=0,004¥ P2=0,001¥P3=0,542 ¥
H 24 (+/-)	16/24	4/26	3/27	P< 0,001¥P1=0,001¥ P2 < 0,001¥P3=0,688¥
Dysphonie				
H6(+/-)	26/4	11/19	13/17	P < 0,001¥P1< 0,001¥P2< 0,001¥P3=0,589¥
H24(+/-)	26/4	7/23	6/24	P<0,001¥P1< 0,001¥P2<0,001¥ P3=0,754¥
Dysphagie				
H6(+/-)	21/9	10/20	10/20	P=0,004¥P1=0,004¥ P2=0,004¥P3=1¥
H24(+/-)	22/8	6/24	6/24	P<0,001¥P1< 0,001¥P2< 0,001¥P3=1¥
NVPO				
H6(+/-)	19/11	14/16	8/22	P=0,017¥P1=0,149¥ P2=0,004¥ P3=0,108¥
H24(+/-)	17/13	8/22	7/23	P=0,012¥P1=0,018¥ P2=0,008¥ P3=0,766¥

GroupeT:Témoin,GroupeL:lidocaineauballonnet, GroupeS :lidocaineintraveineux (+/):(present/absent),H6:6èmeheurepostoperatoire,H24:24èmeheurepostoperatoire,NVPO:Nauséevomissementpost opératoire,
P : p value des 3 groupes , P1:Groupe versus Groupe L, P2 :Groupe T versus Groupe S ,P 3 : Groupe L versusGroupeS
¥: Test de chi 2 de Pearson

DISCUSSION

Nous avons mené une étude prospective contrôlée randomisée en double aveugle portant sur 90 patients admis au bloc opératoire pour des chirurgies programmées sous anesthésie générale avec intubation orotrachéale et de durée inférieure à 240 minutes et qui sont répartis en 3 groupes équivalents pour évaluer l'effet de la lidocaïne en deux techniques d'administration (lidocaïne alcalinisée au ballonnet et lidocaïne en intraveineux) versus un placebo pour contrôler les douleurs laryngées post opératoire.

Nous avons trouvé que ces 2 techniques diminuaient l'incidence des douleurs laryngées, de la toux, la dysphonie, la dysphagie et des nausées vomissement post opératoires sans complication notable.

P. Biro et al [3] ont trouvé une incidence de POST de 40% dans un échantillon de 809 adultes opérés sous Anesthésie Générale (AG) avec Intubation Orotrachéale (IOT). Ces douleurs ont duré en moyenne 16 ± 11 h. Les POST seraient principalement conséquence des lésions induites par l'ischémie de la muqueuse laryngo-trachéale. Stauffer et col [9] ont examiné les lésions trachéales post-intubation en post mortem chez 41 patients. L'œdème et l'inflammation de la muqueuse étaient les lésions les plus fréquentes (88% des patients), suivies des ulcères (20%) et des hémorragies sous muqueuses (14%).

Plusieurs méthodes pharmacologiques ont été décrites pour prévenir les douleurs laryngées post intubation ou POST[10]. La lidocaïne serait la molécule la plus fréquemment utilisée pour les prévenir et son efficacité a été prouvée depuis une revue Cochrane en 2015[11]. Il s'agit d'un anesthésique local avec un puissant effet anti-inflammatoire et anti-hyperalgésique par inhibition des récepteurs NMDA. La lidocaïne préviendrait la stimulation des fibres c des voies aériennes qui seraient excitées par la laryngoscopie et la mobilisation de la SIOT avec neuroplasticité secondaire[12–14]. Elle inhiberait la sécrétion de neuropeptides à type de tachykinine causant bronchoconstriction, toux et maux de gorge[15].

Dans notre étude nous avons trouvé qu'à H6, seule la lidocaïne alcalinisée dans le ballonnet a diminué les POST par rapport au témoin. A H24, les deux techniques ont diminué significativement par rapport au témoin avec supériorité de la lidocaïne alcalinisée dans le ballonnet. Dans une méta-analyse [16] portant sur 3049 patients : La lidocaïne dans le

ballonnet de la SIOT et la lidocaïne intraveineuse étaient efficaces pour prévenir les POST. À la méta-analyse de Yang SS[17], la lidocaïne intraveineuse a entraîné une réduction importante des POST à la première heure par rapport au placebo (RR 0,46; IC95%: 0,32 - 0,67). Sconzo [18] a mis en évidence une diffusion dose dépendante de la lidocaïne à travers la membrane semi-perméable du ballonnet de la SIOT. En effet, le ballonnet va servir de réservoir permettant l'administration continue de lidocaïne au contact de la muqueuse trachéale tout au long de l'intervention chirurgicale. Dollo G. et Estebe JP[7] ont fait des études sur la diffusion de la lidocaïne in vitro et in vivo que ce soit sous sa forme acide L-HCL commercialisée ou après alcalinisation et neutralisation du pH. Dans l'étude in vitro, ils ont prouvé que l'alcalinisation permet de diminuer les besoins en lidocaïne pour avoir le même profil de diffusion passant de doses entre 200 et 400 mg à des doses entre 20 et 40 mg. Quant à l'étude in vivo, en comparant l'inflation du ballonnet par une solution de L-HCL+NaHCO₃ versus de l'air, ils ont trouvé une meilleure tolérance de la sonde en ventilation spontanée lors de l'émergence de l'anesthésie avec absence d'hyperinflation post opératoire du ballonnet de la SIOT et diminution significative des POST à 15 minutes et à la deuxième heure après extubation. L'utilisation de la lidocaïne alcalinisée pour gonfler le ballonnet a abouti à une analgésie sans paralysie laryngée ou fausses routes lors d'un test de déglutition à 15 minutes de l'extubation.

Dans la littérature, l'incidence de la toux a varié de 38% à 96%[5]. La toux en péri-opératoire serait généralement transitoire qui peut être responsable de morbidités péri-opératoires comme les arythmies cardiaques, les pics hypertensifs.... La lidocaïne serait la substance la plus utilisée en pratique courante pour la prévention des POST et de la toux. Elle réduirait la toux par suppression de la stimulation des fibres C sensibles au niveau des voies aériennes [13], elle déprimerait sélectivement la transmission de la douleur à la moelle épinière [12] et réduirait la décharge neurale tonique des fibres nerveuses périphériques[19]. Dans notre étude nous avons trouvé qu'au moment de l'intubation, l'utilisation de la lidocaïne en intraveineux ou dans le ballonnet n'était pas efficace sur l'incidence de la toux. Cependant, à l'émergence de l'anesthésie, à H06 et à H24, ces deux techniques ont diminué significativement l'incidence de la toux par rapport au témoin avec

supériorité de la lidocaïne en intraveineux au moment de l'émergence de l'anesthésie. Clivio S.[20] a publié une méta-analyse avec 25 essais cliniques randomisés et un total de 3507 patients. Il a conclu que l'administration de la lidocaïne en intraveineux réduirait l'incidence de la toux lors de l'intubation ainsi que l'extubation et la toux induite par les opioïdes. Selon la méta-analyse de Yang S.[17], portant sur 13 essais cliniques avec 931 patients, l'utilisation de la lidocaïne en intraveineux a permis une réduction importante de la toux après extubation (RR: 0,64 ; IC95%: 0,48-0,86). Les auteurs ont conclu l'efficacité de la lidocaïne intraveineuse pour prévenir la toux lors de l'extubation. D'autres part, la méta-analyse et revue systématique PROSPERO[6] a conclu que l'utilisation de la lidocaïne dans sa forme L-HCL ou alcalinisée pour gonfler le ballonnet de la SIOT a permis une diminution de l'incidence de la toux par rapport au groupe contrôle (RR : 0,43 ; IC95% : 0,31 – 0,62). Ces résultats ont été confirmés par la méta-analyse de Li H[16] en 2020 : l'utilisation de la lidocaïne pour gonfler le ballonnet de la SIOT a diminué la toux post intubation et l'enrouement de la voix. Le même résultat a été retrouvé par Peng et al.[4] (RR 0.45; IC95% : 0.31 - 0.65 ; $p < 0,01$).

Dans notre étude, l'incidence de la dysphonie et de la dysphagie à la sixième heure et à H24 post opératoire a diminué d'une façon significative quand nous avons utilisé aussi bien la lidocaïne alcalinisée pour gonfler le ballonnet de la SIOT que le bolus intraveineux de lidocaïne sans supériorité d'une technique par rapport à l'autre. La méta-analyse et la revue de la littérature faites par Peng et al [4] ont montré l'efficacité de la lidocaïne alcalinisée pour réduire l'incidence de l'enrouement (RR 0,44 ; IC95%: 0,34 - 0,57 ; $p < 0,01$) ainsi que de la dysphonie (RR 0,16 ; IC95%: 0,06 - 0,46 ; $p < 0,01$). Navarro et al[21] ont trouvé cette technique inefficace pour une population faite seulement de fumeurs. Contrairement à notre essai, Hui Li[16] n'a pas trouvé d'effet de la lidocaïne intraveineuse sur l'incidence de l'enrouement.

Nous avons trouvé une réduction significative de l'incidence de NVPO à H24 pour les deux techniques mais seule la lidocaïne intraveineuse a diminué cette incidence à la sixième heure post opératoire par rapport au témoin. Le mécanisme par lequel la lidocaïne empêche les NVPO reste inconnu. Certains auteurs l'expliquent par la réduction des douleurs post-opératoires et la récupération précoce du transit intestinal par action de lidocaïne sur la réponse inflammatoire

systémique post-opératoire[22].

Nous avons fait face à quelques limites. En effet, vu des contraintes économiques et les difficultés organisationnelles, il ne s'agit que d'une étude monocentrique. Le choix de l'inflation du ballonnet par le sérum salé à 9 % dans le groupe contrôle était fait pour assurer le caractère double-aveugle de l'étude. Ceci ne correspond pas aux pratiques tunisiennes où l'inflation du ballonnet se fait essentiellement par de l'air. Nous pouvons peut-être affiner nos résultats si nous utilisons un monitoring objectif de la sédation et de la pression du ballonnet, avec un échantillon plus grand. Toutefois nous pouvons conclure que ces deux techniques sont efficaces pour lutter contre les POST.

CONCLUSION

La lidocaïne alcalinisée au ballonnet et la lidocaïne en intraveineux ont permis de diminuer les douleurs et les morbidité laryngées post intubation par rapport au témoin avec un meilleur contrôle en faveur de la lidocaïne alcalinisée au ballonnet.

REFERENCES

- [1] Bishop MJ, Weymuller EA, Fink BR. Laryngeal effects of prolonged intubation. *Anesth Analg.* mars 1984;63(3):335-342.
- [2] Rimoli CF, Martins RHG, Catâneo DC, Imamura R, Catâneo AJM. Treatment of post-intubation laryngeal granulomas: systematic review and proportional meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol.* déc 2018;84(6):781-789.
- [3] Biro P, Seifert B, Pasch T. Complaints of sore throat after tracheal intubation: a prospective evaluation. *Eur J Anaesthesiol.* avr 2005;22(4):307-311.
- [4] Peng F, Wang M, Yang H, Yang X, Long M. Efficacy of intracuff lidocaine in reducing coughing on tube: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* févr 2020;48(2):300060520901
- [5] Fagan C, Frizelle HP, Laffey J, Hannon V, Carey M. The effects of intracuff lidocaine on endotracheal-tube-induced emergence phenomena after general anesthesia. *Anesth Analg.* juill 2000;91(1):201-205.
- [6] Lam F, Lin YC, Tsai HC, Chen TL, Tam KW, Chen CY. Effect of Intracuff Lidocaine on Postoperative Sore Throat and the Emergence Phenomenon: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136184.
- [7] Dollo G, Estebe JP, Le Corre P, Chevanne F, Ecoffey C, Le Verge R. Endotracheal tube cuffs filled with lidocaine as a drug delivery system: in vitro and in vivo investigations. *Eur J Pharm Sci.* juin 2001;13(3):319-323.
- [8] Estebe JP, Gentili M, Le Corre P, Dollo G, Chevanne F, Ecoffey C. Alkalinization of intracuff lidocaine: efficacy and safety. *Anesth Analg.* nov 2005;101(5):1536-1541.

- [9] Stauffer JL, Olson DE, Petty TL. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy. A prospective study of 150 critically ill adult patients. *Am J Med.* janv 1981;70(1):65-76.
- [10] El-Boghdady K, Bailey CR, Wiles MD. Postoperative sore throat: a systematic review. *Anaesthesia.* juin 2016;71(6):706-717.
- [11] Tanaka Y, Nakayama T, Nishimori M, Tsujimura Y, Kawaguchi M, Sato Y. Lidocaine for preventing postoperative sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 juill 2015;(7):CD004081.
- [12] Tanelian DL, MacIver MB. Analgesic concentrations of lidocaine suppress tonic A-delta and C fiber discharges produced by acute injury. *Anesthesiology.* mai 1991;74(5):934-936.
- [13] Burki NK, Lee LY. Blockade of airway sensory nerves and dyspnea in humans. *Pulm Pharmacol Ther.* août 2010;23(4):279-282.
- [14] Chang AB. Cough, cough receptors, and asthma in children. *Pediatr Pulmonol.* juill 1999;28(1):59-70.
- [15] Solway J, Leff AR. Sensory neuropeptides and airway function. *J Appl Physiol* (1985). déc 1991;71(6):2077-2087.
- [16] Li H, Yue Y, Qu Y, Mu D. Lidocaine for postoperative sore throat: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Anestesiol.* mai 2020;86(5):546-553.
- [17] Yang SS, Wang NN, Postonogova T, Yang GJ, McGillion M, Beique F, et al. Intravenous lidocaine to prevent postoperative airway complications in adults: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* mars 2020;124(3):314-323.
- [18] Sconzo JM, Moscicki JC, DiFazio CA. In vitro diffusion of lidocaine across endotracheal tube cuffs. *Reg Anesth.* févr 1990;15(1):37-40.
- [19] Woolf CJ, Wiesenfeld-Hallin Z. The systemic administration of local anaesthetics produces a selective depression of C-afferent fibre evoked activity in the spinal cord. *Pain.* déc 1985;23(4):361-374.
- [20] Clivio S, Putzu A, Tramèr MR. Intravenous Lidocaine for the Prevention of Cough: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg.* nov 2019;129(5):1249-1255.
- [21] Navarro LHC, Lima RM e, Aguiar AS, Braz JRC, Carness JM, Módolo NSP. The effect of intracuff alkalinized 2% lidocaine on emergence coughing, sore throat, and hoarseness in smokers. *Rev Assoc Med Bras* (1992). avr 2012;58(2):248-253.
- [22] Li CC, Chen SS, Huang CH, Chien KL, Yang HJ, Fan SZ, et al. Fentanyl-induced cough is a risk factor for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth.* sept 2015;115(3):444-448.

MYELOME MULTIPLE : ASPECTS DIAGNOSTIQUES, BIOLOGIQUES ET PRONOSTIQUES

MULTIPLE MYELOMA : DIAGNOSTIC, BIOLOGICAL AND PROGNOSIS FEATURES

E. BERRED^{1,4}; H. HANNACHI^{2,4,*}; W. EL BORJI^{3,4}; R. BERRED^{1,4}; B. OLFA^{2,4};
E. GOUIDER^{3,4} ET B. MEDDEB^{1,4}

1 : Service d'hématologie clinique Hôpital Aziza Othmana de Tunis. Tunis – Tunisie.

2 : Service de Biochimie-Microbiologie Hôpital Aziza Othmana de Tunis. Tunis – Tunisie.

3 : Service d'hématologie biologique Hôpital Aziza Othmana de Tunis. Tunis – Tunisie.

4 : Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis ElManar. Tunis – Tunisie.

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

Résumé

Le myélome multiple (MM) est une pathologie maligne dont l'incidence est en nette augmentation. Nous avons étudié les caractéristiques cliniques et pronostiques de 62 patients qui ont bénéficié d'une exploration hématologique, biochimique et cytogénétique sur une période de 3 ans. Ils ont été traités par une chimiothérapie avec une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La survie à 3 ans a été étudiée. L'âge moyen était de 53 ans \pm 8.5 avec un sex-ratio de 0.55. Le délai moyen entre le diagnostic et l'autogreffe était de 10 mois \pm 4 et celui entre le début de la 1^{ère} cure de chimiothérapie et l'autogreffe de 7 mois \pm 2.5. Une rechute a été notée chez 32% des patients avec un délai de 26 mois \pm 14.6 avec une mortalité à 25%. Les facteurs de mauvais pronostic étaient l'âge avancé, le taux élevé de créatinine et le délai entre le début de la chimiothérapie et l'autogreffe ($p < 0.05$). La survie était diminuée en l'absence d'une autogreffe ou un nombre de cure de chimiothérapie inférieur à 4.

Mots - clés : Myélome multiple ; Facteurs pronostiques; Survie

Abstract

Sixty-two patients were followed for multiple myeloma over 3 years. Biochemical, hematological and cytogenetic features were assessed. They received chemotherapy and autograft (AG). The mean age was 53 \pm 8.5 years. The sex ratio was 0.55. The average time between diagnosis and AG was 10 months \pm 4 and that between the beginning of the first chemotherapy treatment and AG was 7 months \pm 2.5. Relapse was noted in 32% of patients with a mean delay of 26 months \pm 14.6. Mortality was 25%. Poor prognostic factors were age, high serum creatinine level and the time between the start of chemotherapy and AG ($p < 0.05$). Survival rate was lower for patients who received less than 4 courses of chemotherapy and those who had not received an autograft.

Key - words : Multiple myeloma; Prognosis factors; Survival

ملخص

الورم النقوي المتعدد هو مرض خبيث يتزايد حدوثه بشكل واضح. درسنا الخصائص السريرية و الإنذارية لـ 62 مريضاً خضعوا لاستكشاف أمراض الدم والكيمياء الحيوية والوراثة الخلوية على مدى 3 سنوات. تم علاجهم بالعلاج الكيميائي و عن طريق زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم ذاتياً. تمت دراسة البقاء على قيد الحياة لمدة 3 سنوات. كان متوسط العمر 53 سنة \pm 8.5 مع نسبة جنس 0.55. كان متوسط الوقت بين التشخيص والطعم الذاتي 10 أشهر \pm 4 وبين بداية الدورة الأولى من العلاج الكيميائي والطعم الذاتي 7 أشهر \pm 2.5. لوحظ انتكاس في 32% من المرضى مع تأخير 26 شهراً \pm 14.6 مع معدل وفيات بنسبة 25%. كانت العوامل الإنذارية السيئة هي التقدم في السن ومستوى الكرياتينين المرتفع والتأخير بين بدء العلاج الكيميائي والطعم الذاتي مع بي أقل من 0.005.

وقعت ملاحظة نقص في البقاء على قيد الحياة في حالة عدم وجود طعم ذاتي أو عدد من دورات العلاج الكيميائي أقل من 4

الكلمات المفاتيح : الورم النقوي المتعدد ; عوامل الإنذار ; البقاء على قيد الحياة.

INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) est une prolifération maligne d'un clone plasmocytaire médullaire. Il représente 10 % des hémopathies malignes [1]. Il s'agit classiquement d'une pathologie qui touche préférentiellement les hommes de plus de 60 ans. Le diagnostic du myélome symptomatique est retenu devant une prolifération plasmocytaire clonale de 10% avec la présence d'au moins un critère CRAB (acronyme calcium, renal, anemia, bone). Le diagnostic a été élargi en 2014 par le IMWG (international myeloma work group) en ajoutant une prolifération clonale de plus de 60% et/ou un ratio de chaînes légères libres supérieur à 100 et/ou présence d'une lésion focale à l'IRM [2]. Malgré les progrès thérapeutiques et l'introduction de nouvelles molécules, les réponses au traitement sont marquées par une rechute inévitable avec un taux moyen de survie sans progression ne dépassant pas les 42 mois [3]. Le protocole thérapeutique est conditionné par la classification de Durie et Salmon qui inclue le taux d'hémoglobine, la calcémie, le taux des chaînes légères urinaires ainsi que les lésions osseuses. En Tunisie, le protocole thérapeutique utilisé pour les patients de moins de 65 ans inclue le boretomib, le thalidomide et la dexaméthasone suivie ou non d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. L'objectif de notre étude était de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des patients ayant un MM suivis dans notre centre et d'étudier leur réponse au traitement.

MATERIELS ET METHODES

Une étude descriptive longitudinale rétrospective d'une série de cas cliniques a été menée au service d'hématologie Clinique de l'hôpital Aziza Othmana de Tunis durant 3 ans, du 1^{er} Janvier 2016 au 30 Septembre 2021. Tous les patients porteurs de myélome, symptomatiques âgés de moins de 70 ans et ayant bénéficié d'une chimiothérapie à base de Bortezomib-thalidomide et dexaméthasone (VTD) ont été inclus. Les patients présentant une autre gammopathie monoclonale (gammopathie monoclonale de signification indéterminée, une maladie de Waldenström) et les patients de plus de 70 ans n'ayant pas bénéficié de cures de VTD n'ont pas été inclus.

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan radiologique et biologique à visée

pronostique incluant une NFS, une électrophorèse des protéines sériques et urinaires avec un immunotypage et un dosage des chaînes légères libres sériques, un myélogramme, un caryotype, un dosage de la calcémie, de la créatinine, de la LDH et de la bêta2microglobuline (b2m). Le diagnostic du myélome a été posé selon les nouveaux critères de l'IMWG (2014). Une chimiothérapie type VTD était démarrée avec un recueil des cellules souches hématopoïétiques et une autogreffe était ensuite pratiquée dans le même centre d'étude. Le suivi clinico-biologique des patients a été assuré tous les 3 mois après greffe et une progression a été attestée devant l'apparition de d'une anomalie biologique comme une augmentation de 25% de l'immunoglobuline monoclonale ou des chaînes légères libres, une calcémie supérieure à 2,65 mmol/l ou une hémoglobine baissant de 2 g/dl. La survie a été calculée selon la méthode de Kaplan Meyer. La comparaison des moyennes a été faite par le test T de Student. Le coefficient Rho de Spearman a été utilisé pour mesurer le lien entre les variables ordinales. Un seuil de significativité était retenu pour p inférieur à 0.05.

RESULTATS

Caractéristiques de la population

Soixante deux patients ont été inclus dans notre étude. Leurs caractéristiques épidémiologiques et radio-biologiques sont résumées dans le tableau 1. Parmi les critères de CRAB, l'insuffisance rénale était la moins représentée dans notre population ; 16% des patients (10/62) avaient une créatininémie moyenne de 340 μ mol/L et une clairance moyenne de 27,3ml/min.

Le taux du pic sérique du composant monoclonal était significativement corrélé au degré d'infiltration de la moelle ainsi qu'à la protidémie (Rho de Spearman 0.34 et 0.98 respectivement avec p : 0.019 et <0.001 respectivement)

Le taux moyen de b2m était de 5.28mg/L \pm 3,75 et celui des LDH de 175 UI/L \pm 110.

Sur les 57 patients qui ont bénéficié d'une étude cytogénétique, seulement 12,8% n'avaient pas d'anomalies. La translocation (4,14) était l'anomalie la plus retrouvée avec 8.1% (5/57).

Réponses thérapeutiques et survie

Le délai moyen entre le diagnostic et le début de la chimiothérapie d'induction était de 3.9 mois \pm 1.9 avec des extrêmes de 1 à 11 mois. La plupart des

patients a bénéficié de 4 cycles de VTD en traitement d'induction (88,7%).

Des signes de neuro-toxicité à type de polyneuropathie ont été relevés chez 32,4% des cas.

Parmi nos patients, 62,9% ont bénéficié d'une autogreffe des cellules souches hématopoïétiques. Le délai moyen entre le diagnostic et l'autogreffe était de 10 mois \pm 4 et le délai moyen entre le début de la 1^{ère} cure de chimiothérapie et l'autogreffe était de 7 mois \pm 2.5. Une rechute ou une progression de la maladie a été notée chez 43,4% des patients (39,6% chez les autogreffés Vs 66,7% chez les non autogreffés avec IF de 0.57) avec un délai moyen de 23 mois \pm 15.7. Le taux de mortalité était de 25%. Dix-neuf patients ont bénéficié d'un traitement de consolidation qui comporte les mêmes molécules que la chimiothérapie initiale mais de courte durée et 22 ont bénéficié d'un traitement d'entretien mais à des doses moindres pour une durée qui ne dépasse pas les 2 ans.

Parmi les patients autogreffés, le taux de survie à 3 ans était de 78%.

Celui-ci était corrélé aussi bien au nombre de cure de chimiothérapie qu'à la réalisation de l'AG comme le montre les figures 1 et 2. L'âge et le sexe n'ont pas été associés à un risque plus important de décès (p : NS). Toutefois une moyenne d'âge de 56 ans a été retrouvée chez les patients qui ont présenté une progression de leur maladie contre une moyenne de 48 ans chez les patients en réponse au moins partielle (p=0.002). Celle-ci est définie par une baisse du composant monoclonal sérique ou urinaire de 50% et de 90% respectivement.

Le taux moyen de la créatinine était significativement plus élevé chez les décédés par rapport aux survivants (118 mmol/L Vs 81 mmol/L p = 0.029). Pour la b2m, son taux moyen chez les décédés était plus élevé que celui chez les survivants (6.9 \pm 5.2 Vs 4.7 \pm 2.9 p : 0.058) et pour les autres paramètres biologiques, aucun n'a été corrélé de façon statistiquement significative à une mortalité accrue.

Un délai important entre le début de la chimiothérapie et l'autogreffe était aussi corrélé à la survenue de décès (p = 0.034).

Tableau 1 : Principales caractéristiques de la population étudiée

Age moyen (an, extremes)	53 \pm 8,5 ans (33 à 67)
Sex Ratio	0.55
Délai de diagnostic (mois)	5 \pm 2 ; 9 (2 – 15)
Critères diagnostiques	
Anémie <10 g/dl (%)	80,6
Infiltration médullaire>10%(%)	31,5
Insuffisance rénale (%)	16
Hypercalcémie (> 2,5mmol/L) (%)	43,5
Lésion osseuse à la radiologie standard (%)	87
Critères pronostiques	
Thrombopénie (%)	17,7
Leucopénie (%)	11,3
Hyperprotidémie (%)	57,1
Protéinurie > 150 mg/24h (%)	74.5%
Hypoalbuminémie (%)	45,8
Taux moyen du pic monoclonal (g/L) extrêmes	41,2 (0 à 116)

MYELOME MULTIPLE

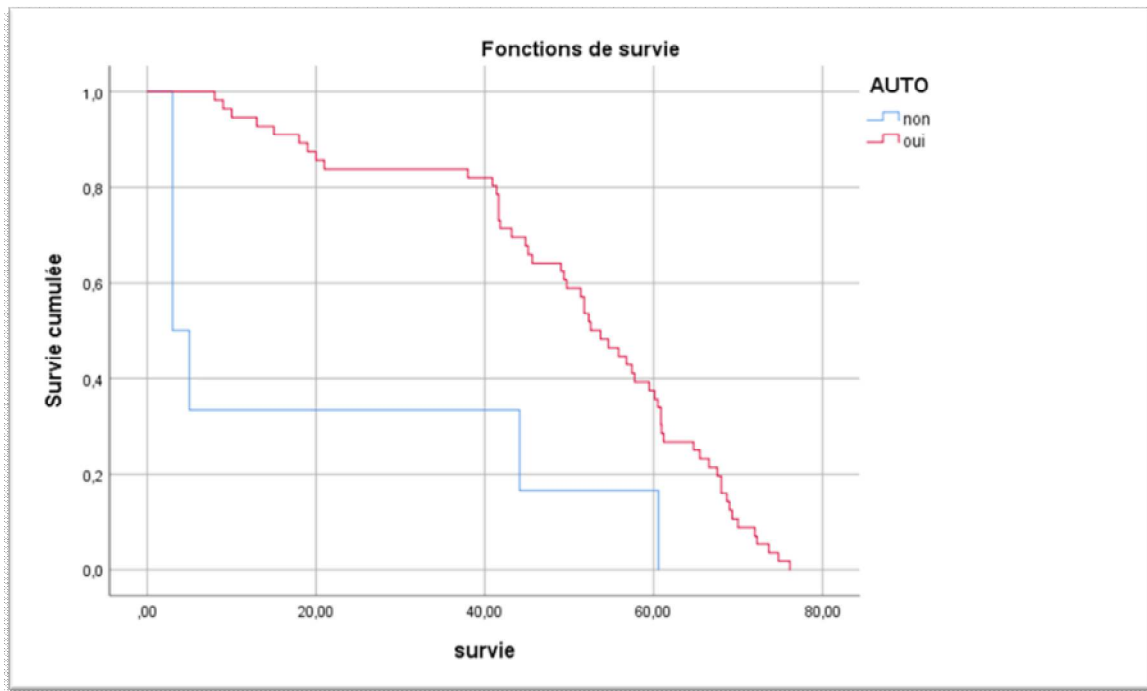


Figure 1 : Courbe de survie en fonction de la réalisation de l'autogreffe

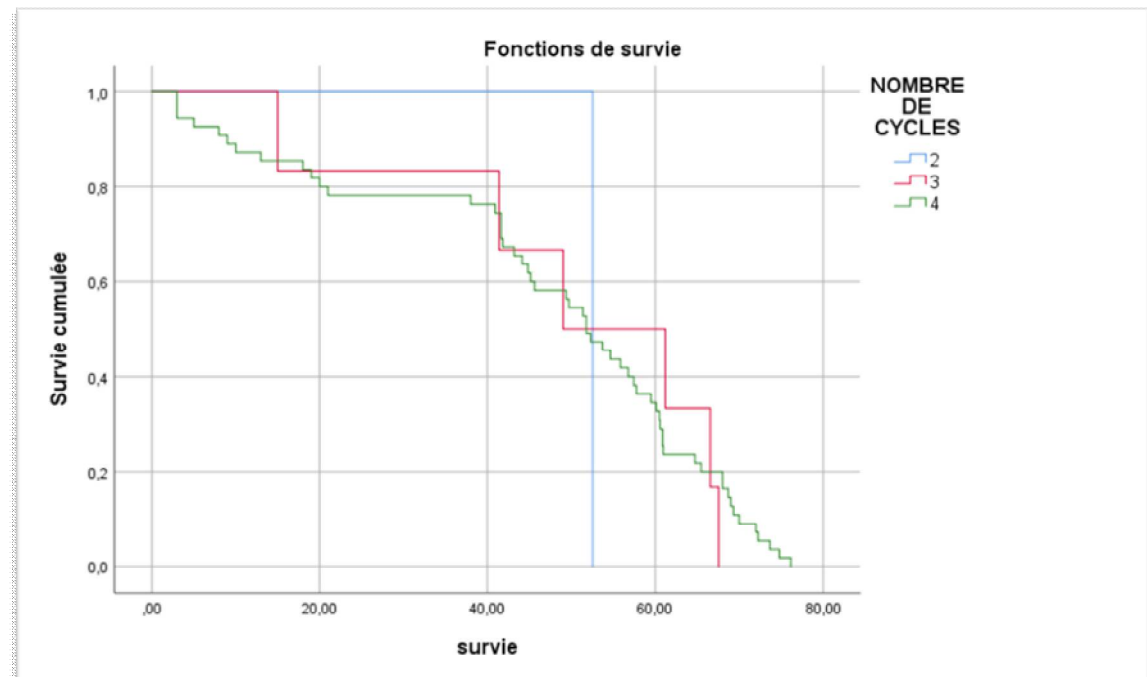


Figure 2 : Courbe de survie en fonction du nombre de cure de chimiothérapie

DISCUSSION

L'incidence du MM est en nette augmentation dans le monde où elle a été estimée à 7 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an [4]. Elle est considérée comme une pathologie qui atteint préférentiellement les hommes de plus de 65 ans [5]. En France, 5400 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année avec un taux de survie de 40% [6]. En Tunisie, une étude réalisée en 1990 à l'hôpital Charles Nicolle, a retrouvé un taux d'incidence de 2.4% [7]. Depuis plus d'une décennie, la prise en charge thérapeutique des patients porteurs de MM a connu une révolution vue l'introduction de molécules immunomodulatrices comme le Bortezomib. Une chimiothérapie d'induction pour réduction tumorale, basée sur l'administration du Bortezomib, le thalidomide et la dexaméthasone est prescrite de 3 à 6 cures jusqu'à l'obtention d'une réponse maximale attestée par une disparition du composant monoclonal suivie d'une autogreffe des cellules souches hématopoïétiques en l'absence d'une insuffisance rénale et si le patient est en bon état général [8].

Actuellement en Tunisie cette ligne thérapeutique avec une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques demeure réservée pour les patients de moins de 65 ans. Notre population avait un âge moyen au diagnostic de 53 ans avec des extrêmes de 33 à 67 ans. En effet, de plus en plus des myélomes sont découverts chez le sujet jeune, ce qui pourrait être attribué à une exposition accrue aux polluants environnementaux et aux toxines [9]. Par ailleurs, le sex-ratio dans notre étude était de 0.55 contrairement à ce qui a été décrit en littérature vue que le MM sévit préférentiellement chez les hommes de plus de 60 ans.

Concernant les caractéristiques biologiques, la présence des caractères diagnostiques CRAB n'était pas toujours la règle où l'anémie n'a été retrouvée que chez 80,6% des patients, l'hypercalcémie chez 43,5% et l'insuffisance rénale chez seulement 16% des patients. En effet depuis 2014, le diagnostic de MM a été révolutionné par l'introduction de nouveaux critères diagnostiques permettant une meilleure détection des patients candidats à un traitement intensif [2]. La présence d'une anomalie cytogénétique, telles que la translocation t(4,14) et la délétion 13q qui sont considérées comme des facteurs de mauvais pronostic, a été retrouvée chez 87.2%. Ce taux est nettement supérieur à ce qui a été décrit dans

d'autres études où ces anomalies n'étaient décrites que chez 30% des patients atteints de MM [10].

Dans cette série de cas, l'âge jeune était corrélé à une réponse au traitement sans rechute. En ce qui concerne les facteurs pronostiques liée à la survenue de décès, le taux de créatinine et le délai relativement long entre le diagnostic et l'AG ont été associés de façon statistiquement significative comme l'a été décrit dans d'autres études [11]. Quant aux autres paramètres biologiques, aucun facteur n'a été associé à un risque accru de décès ou rechute ceci pourrait être expliqué par le nombre réduit des patients inclus dans cette étude. En littérature les 2 facteurs qui ont été associés à une diminution de la survie étaient un taux important de b2m ou un taux de CRP supérieur à 6 mg/l mais ces deux facteurs ont été étudiés chez une population de patients âgés n'ayant pas bénéficié du même protocole thérapeutique [12]. La survie dans notre série a été nettement améliorée après une autogreffe comme l'a été déjà rapporté dans les études internationales [13] mais contrairement à ce qui a été rapporté dans une série tunisienne où les autogreffés avaient une médiane de survie de 31 mois seulement [6]. La survie a été aussi améliorée par le recours à d'autres lignées thérapeutiques et qui a pu atteindre 8 ans [14].

Nous n'avons pas pu étudier l'apport de la cytogénétique pour l'évaluation vu le nombre réduit de bilan qui a été effectué. D'autres facteurs pronostiques ont été aussi rapportés dans d'autres études comme la présence de bandes oligoclonales après AG ou la morphologie cellulaire (Plasma Cell Binding index) qui indique le pourcentage des cellules tumorales en phase S avec un seuil de mauvais pronostic > 1% [3,15].

CONCLUSION

Le MM représente 1% de tous les cancers. Sa présentation clinico-biologique est hétérogène et sa prise en charge thérapeutique a été révolutionnée par la greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues après une chimiothérapie intensive chez le sujet jeune. Tous nos patients ont bénéficié d'une chimiothérapie d'induction type VTD et la survie a été améliorée avec 4 cycles précédant l'autogreffe. L'âge avancé et l'insuffisance rénale ont été associés à un risque accru de décès.

L'intérêt de l'étude réside dans le suivi longitudinal sur 3 ans d'une cohorte homogène de patients jeunes bénéficiant d'une ligne thérapeutique intensive dans le plus grand centre d'hématologie en Tunisie.

RÉFÉRENCES

- [1] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97(8):1086-1107.
- [2] Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orłowski R, Bladé J, et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011 Jun 9; 117(23):6063-6073.
- [3] Oliver-Caldes A, Soler-Perromat JC, Lozano E, Moreno D, Bataller A, Mozas P, Garrote M, Setoain X, Aróstegui JI, Yagüe J, Tovar N, Jiménez R, Rodríguez-Lobato LG, Cibeira MT, Rosiñol L, Bladé J, Juan M, Fernández de Larrea C. Long-Term Responders After Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Front Oncol*. 2022 Jul 5;12:936993.
- [4] Michels TC, Petersen KE. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017 Mar 15;95(6):373-383.
- [5] Cowan A.J., Allen C., Barac A., Basaleem H., Bensenor I., Curado M.P., et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol*. 2018;4:1221–1227.
- [6] Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim.(2) ISBN NET : 979-10-289-0557-6. 2019 Juin.
- [7] Younes M, Hachfi H, Hammouda H, Younes K, Ben Hammouda S, Jguirim M et al.. Les facteurs pronostiques de survie au cours du myélome multiple. *LA TUNISIE MEDICALE* - 2014 ; Vol 92 (n°06) : 399-405
- [8] Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci (Basel)*. 2021 Jan 20;9(1):3.
- [9] Saxe D, Seo EJ, Bergeron MB, Han JY. Recent advances in cytogenetic characterization of multiple myeloma. *Int J Lab Hematol*. 2019 Feb;41(1):5-14.
- [10] Lehnert N, Becker N, Benner A, Pritsch M, Löpprich M, Mai EK, et al. Analysis of long-term survival in multiple myeloma after first-line autologous stem cell transplantation: impact of clinical risk factors and sustained response. *Cancer Med*. 2018 Feb;7(2):307-316.
- [11] Chombart B, Gagneux-Lemoussu L, Eschard a,b, Stanley E.L. Facteurs pronostiques du myélome utilisables en pratique courante : suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans. *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 1299–1305.
- [12] Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, van der Holt B, Blau IW, Zweegman S et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia*. 2018;32:383–390.
- [13] Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(1):101-119.
- [14] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med*. 1996;335:91–97.
- [15] Königsberg R, Zojer N, Ackermann J, Krömer E, Kittler H, Fritz E, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2000;18(4):804-812.

LE TRALI, UN EFFET INDESIRABLE POST-TRANSFUSIONNEL MECONNU ET GRAVE : ETUDE DE 4 CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE

TRALI, A RARE AND SEVERE TRANSFUSION SIDE EFFECT: REPORT OF FOUR CASES AND A BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE

H.MENIF^{1, 2,*}; S. CHERIF^{1, 2}; I. BEN AMOR^{1, 2}; T. REKIK^{1, 2} ET J. GARGOURI^{1, 2}

1 : CRTS de Sfax, Université de Sfax- Tunisie

2 : Faculté de médecine, Université de Sfax- Tunisie

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

Résumé

Même si le risque des effets indésirables receveurs (EIR) post-transfusionnels est mieux maîtrisé, le risque « zéro » est inatteignable. Parmi les EIR, le TRALI (Transfusion Related Lung Injury) est rare mais grave et généralement méconnu. Ses mécanismes physiopathologiques sont divers et partiellement élucidés. Nous décrivons les différents aspects du TRALI, à travers quatre cas déclarés à l'unité d'hémovigilance du CRTS de Sfax. Le TRALI survient au cours ou dans les six heures d'une transfusion sanguine. Son diagnostic repose sur un faisceau de signes cliniques, radiologiques et immunologiques, après avoir éliminé les autres causes de détresse respiratoire aigüe. Chez nos patients, le diagnostic du TRALI a été retenu, sur des arguments cliniques, immunologiques et le lien temporel avec la transfusion. Le traitement est symptomatique similaire à celui d'un syndrome de détresse respiratoire d'autre origine. La prévention permet d'en diminuer le risque. Elle est primaire et secondaire, notamment basée, dans notre pays, sur l'éviction des donneurs à risque et, ailleurs, sur la déleucocytation systématique.

Une meilleure connaissance du TRALI et la surveillance étroite des transfusions, permettent une prise en charge précoce et un meilleur pronostic.

Mots - clés : TRALI ; Physiopathologie ; Diagnostic ; Prévention

Abstract

Abstract: Among transfusion side effects, TRALI (Transfusion Related Lung Injury) is a rare, severe and not well-known complication. Physiopathology of TRALI is partially elucidated.

Here we describe different aspect of TRALI through for cases of TRALI reported to our hemovigilance unit and a review of the literature. Diagnosis is based on clinical symptoms, pulmonary radiography and biology. Other aetiologies of acute respiratory distress had to be eliminated. In our patients, diagnosis was conducted on the basis of clinical symptoms, immunological examinations and temporal occurrence features of TRALI. Treatment is no specific, same as any acute respiratory distress.

Primary and secondary prevention helps risk management. It is mainly based, in our country, on the eviction of donors at risk of anti-leukocytes immunisation and, elsewhere, on universal leukoreduction.

Better knowledge of TRALI and close monitoring of transfusions allow early treatment and a better prognosis

Key-words: TRALI; Physiopathology; Diagnosis; Prevention

ملخص

حتى إذا تم التحكم بشكل أفضل في مخاطر التفاعلات الضارة بعد نقل الدم، فإن الخطر الصفر أو الغير موجود بعيد المنال. من بين هذه المخاطر نجد إصابة الرئة المرتبطة بنقل الدم و هذه الإصابة غير معروفة بشكل واسع. تبدو هذه الإصابة ذات آليات فيزيولوجية مرضية متنوعة و لكنها قليلة المعرفة بشكل واسع. قمنا بدراسة أربع حالات بوحدة اليقظة في نقل الدم بالمركز الجهوي لنقل الدم بصفاقس. تبقى الوقاية هامة لتوقي هذا النوع من المخاطر و هي وقاية أولية و ثانوية و خاصة في بلدنا و ذلك بالابتعاد عن المتبرعين بالدم ذوي الخطورة و في إطار أوسع على نزع الكريات البيض المنهجي.

تقع هذه الإصابة في غضون سنة ساعات من نقل الدم و يعتمد التشخيص على مجموعة من العلامات السريرية و الإشعاعية و المناعية و ذلك بعد التثبت من إقصاء تشخيص لضائقة التنفس الحادة.

وقع التشخيص لدى مرضانا بواسطة مؤشرات سريرية و مناعية و مؤشر العلاقة الزمنية مع نقل الدم. أما العلاج فكان مشابهاً لمتلازمة الضائقة الصدرية من نوع آخر. و تبقى معرفة هذه الإصابة الرئوية و المراقبة الدقيقة لنقل الدم من عوامل التشخيص الأفضل و الإدارة المبكرة للمرض.

الكلمات المفتاحية: إصابة الرئة الناجمة عن نقل الدم ; العلم الفيزيولوجي للأمراض ; التشخيص ; الوقاية

INTRODUCTION

En transfusion sanguine, si le risque « zéro » est inatteignable, l'occurrence des effets indésirables receveur (EIR) post-transfusionnels est actuellement mieux maîtrisée. Cette maîtrise passe, certes, par l'évolution de la science. La prévention, la surveillance étroite du patient et une meilleure connaissance de ces EIR y contribuent aussi de façon active.

Parmi les EIR, le TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury littéralement œdème pulmonaire lésionnel aigu post transfusionnel), constitue l'une des causes de morbi-mortalité post-transfusionnelles qui reste encore méconnue. C'est une atteinte rare mais grave [1]. En France, sa fréquence actuelle est estimée à 8 / 1 000 000 produits sanguins labiles (PSL) dont 70 à 90 % de formes graves. Le TRALI a été rapporté pour la première fois dans les années 1950 [2]. Il a été reconnu comme un syndrome clinique distinct en 1983 [3]. Il s'agit d'un œdème pulmonaire inflammatoire lésionnel majeur de la membrane alvéolaire. Ses mécanismes physiopathologiques sont complexes et encore mal élucidés [4,5]. Il résulte de la présence d'un conflit immunologique ou de modificateurs de la réponse biologique (Biological Resonse Modificatoros : BRM) [6].

Le diagnostic du TRALI est clinique et radiographique. Il se manifeste par un tableau non spécifique d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique, survenant au cours ou dans les six heures suivant une transfusion. Les symptômes peuvent notamment être pris pour ceux d'un œdème pulmonaire de surcharge (Transfusion Acute Ciruclatory Overload : TACO), principal diagnostic différentiel du TRALI.

Le traitement est symptomatique similaire à celui d'un syndrome de détresse respiratoire aigu d'autre origine, et dépend de sa gravité. Une enquête étiologique permet d'orienter vers le mécanisme physiopathologique du TRALI. La prévention primaire et secondaire permet d'en diminuer le risque.

Les différents aspects sont décrits à travers quatre cas déclarés à l'unité d'hémovigilance du Centre Régional de Transfusion Sanguine (CRTS) de Sfax et une revue brève de la littérature. Les particularités tunisiennes sont soulignées.

MATERIEL ET METHODES

Les EIR dont les TRALI déclarés à l'unité

d'hémovigilance du CRTS de Sfax ont été recensés à partir du registre de traçabilité des EIR sur une période de 7 ans (de 2015 à 2021). Le nombre de produits sanguins labiles (PSL) distribués pendant la même période a été relevée à partir du rapport d'activité annuel.

L'incidence du TRALI chez les patients transfusés par des PSL issus du CRTS de Sfax a été calculée pour 1 000 000 de PSL distribués et par rapport aux total des EIR déclarés pour 100 000 PSL distribués. Les données des observations de TRALI ont été recueillies à partir des FIT (fiche d'incident transfusionnel) [7] transmise par le médecin transfuseur. Les données étaient relatives à la transfusion (type, qualité, quantité) ; aux EIR (délai par rapport à la transfusion, imputabilité transfusionnelle, gravité, symptômes, explorations) ; aux traitements ; à l'évolution et aux résultats de l'enquête immuno-hématologique comportant un test direct à l'antiglobuline anti-IgG et anti-C3d ; une recherche d'anticorps irréguliers par test indirect à l'antiglobuline sur carte en gel ID-Diamed (laboratoire d'hémobiologie du CRTS de Sfax) et une recherche d'anticorps anti-HLA par technique Lumiex® (laboratoire d'immunologie du CHU Hédi Chaker de Sfax). Les caractéristiques des donneurs (sexe, antécédents) des PSL suspectés d'être impliqués dans le TRALI ont été relevées à partir du logiciel médico-technique HématosII G3.8 de MedInfo de gestion des donneurs de sang. Les critères diagnostiques sont ceux des recommandations internationales établies par le dernier consensus en date (2019) pour la définition du TRALI [7].

La gravité a été notée sur une échelle de 1 à 4 (1 : absence de menace vitale immédiate ou à long terme ; 2 : morbidité à long terme ; 3 : menace vitale immédiate et 4 : décès)[7].

OBSEARATION 1

Patiente de 78 ans, aux antécédents de 3 gestes, 3 pares et d'arythmie complète par fibrillation auriculaire sous anti-vitamines-K. Hospitalisée pour prise en charge d'une ischémie aiguë des membres inférieurs. Six plasmas frais congelés (PFC) iso-groupe ont été transfusés en préopératoire pour corriger un taux de prothrombine à 30%. Trente minutes après le début de la transfusion du dernier PFC, la patiente a brutalement présenté une dyspnée aiguë avec désaturation sans fièvre ni état de choc ni signes d'insuffisance cardiaque gauche.

La tomodensitométrie thoracique a objectivé des images en faveur d'un œdème aigu pulmonaire (OAP) lésionnel. La patiente a reçu une oxygénothérapie à fort débit. Elle est décédée des suites du SDRA sévère au bout de 72 heures de réanimation. La gravité a été cotée à 4. Les examens immunohématologiques étaient négatifs. Deux des donneurs de PFC étaient de sexe féminin.

OBSERATION 2

Patiente âgée de 30 ans, 1 geste, 1 pare, a présenté suite à un accouchement par voie basse, un choc hémorragique du post partum compliqué d'une insuffisance rénale organique. Lors du 1^{er} épisode transfusionnel, 4 concentrés de globules rouges (CGR) phénotypés et 4 PFC ont été passés pour une anémie à 5,6 g/dL sans EIR. Deux semaines après, une 2^{ème} transfusion a été indiquée en per-dialyse pour anémie persistante à 6,5 g/dL. Cinq minutes après le début de la transfusion du 1^{er} CGR, la patiente a brutalement présenté un état d'agitation, une dyspnée, des nausées et des vomissements. Sa saturation à l'air ambiant était de 79%, elle était apyrétique sans signes de choc ni d'insuffisance cardiaque gauche. La radiographie thoracique n'a pas été réalisée. L'évolution était favorable sous oxygénothérapie au masque à haute concentration et hydrocortisone. La gravité a été cotée à 3. Les examens immuno-hématologiques étaient négatifs. Les anticorps anti HLA de classe I étaient faiblement positifs. Les donneurs étaient de sexe masculin. Les transfusions ultérieures par du sang déleucocyté étaient passées sans EIR.

OBSERATION 3

Patiente âgée de 42 ans, 2 gestes, 2 pares. Aux antécédents de syndrome myélodysplasique évoluant depuis 24 ans sous Azacitidine et transfusions itératives. La transfusion de 2 CGR phénotypés a été indiquée pour une anémie à 6 g/dL mal tolérée.

Trentes minutes après la transfusion du 1^{er} CGR, la patiente a présenté une détresse respiratoire aiguë avec angoisse, sensation d'oppression thoracique, dyspnée et désaturation à 88% sans fièvre, ni état de choc ni signes de surcharge circulatoire.

La radiographie thoracique n'a pas été réalisée. L'évolution était favorable sous oxygénothérapie au masque à haute concentration et hydrocortisone. La gravité a été cotée à 3. L'enquête immunohématologie a conclu à la présence d'anticorps de type IgG sur les hématies de l'échantillon pré-et post-transfusionnel sans spécificité retrouvée. La recherche des anticorps anti-HLA classe I était positive. Les donneurs étaient sexe masculin. Les transfusions ultérieures par du sang déleucocyté étaient passées sans EIR.

OBSERATION 4

Patiente âgée de 83 ans sans antécédents a été admise pour exploration d'une anémie profonde. Elle a été transfusée par 2 CGR phénotypés pour une anémie à 3,3 g/dL. Huit minutes après le début de la transfusion du 2^{ème} CGR, la patiente a présenté des frissons-hyperthermie, une dyspnée, des nausées et des vomissements. Sa saturation à l'air ambiant était de 88%, sans état de choc ni signes de surcharge circulatoire. L'état clinique, initialement stabilisé sous oxygénothérapie au masque, hydrocortisone et diurétiques, s'est rapidement dégradé. La patiente est décédée 12 heures après la transfusion. La gravité du TRALI était cotée à 4. L'enquête immuno-hématologie a retrouvé des IgG fixés sur le prélèvement pré-transfusionnel. Le CGR incriminé était issu de donneur de sexe masculin.

Au total, sur les sept dernières années, 4 cas de TRALI (tableaux I) ont été déclarés parmi 330 EIR pour 430 593 PSL transfusés. Soit une incidence de 1,3 % des EIR pour 100 000 PSL distribués et une incidence de TRALI de 9,3 / 1 000 000 PSL distribués.

Tableau I: Caractéristiques des cas de TRALI déclarés au CRTS de Sfax.

Cas	Age (ans)	Sexe	Antécédents	Diagnostic	Motif de la transfusion	PSL	Délai TRALI	Fièvre	Choc	Dyspnée	Dé- SaO2	Radiologie	Evolution	Gravité
1	78	F		Ischémie aigue du membre	TP bas	PFC	30min	Non	Non	Oui	Oui	Œdème lésionnel	Décès	4
2	30	F		Etat de choc hémorragique	Anémie	CGR	5min	Non	Non	Oui	Oui	NF*	Guérison	3
3	42	F		Syndrome myélodysplasique	Anémie	CGR	30min	Non	Non	Oui	Oui	NF*	Guérison	3
4	83	F		Exploration d'une anémie	Anémie	CGR	8 min	Oui	Non	Oui	Oui	NF*	Décès	4

PSL : Produits Sanguins Labiles ; PFC : Plasma Frais Congelé ; CGR : Concentré de Globules Rouges ;

F : Féminin ; dé-SaO2 : dé-saturation artérielle en oxygène ; *NF : non fait.

DISCUSSION

A travers quatre cas de TRALI déclarés en sept années, les différents aspects de cet EIR grave et souvent méconnu sont décrits. Les particularités tunisiennes sont soulignées.

Le TRALI a été, pour la première fois, défini en 2004 par la conférence de consensus de Toronto [8] comme un œdème pulmonaire lésionnel aigu (ALI : Acute Lung Injury) survenant au cours ou dans les 6 heures suivant une transfusion et évoluant vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sans autre facteur de risque de SDRA [8]. Le TRALI est dit "possible" en présence d'autres facteurs d'ALI. Le dernier consensus sur le TRALI, établi en 2019 par un groupe d'experts internationaux, abandonne le terme "TRALI possible". Le TRALI est désormais classé en deux types - I et II- selon l'absence ou la présence de facteur de risque de SDRA [7].

L'incidence du TRALI varie de 2,6 à 17,6 / 1 000 000 PSL transfusés selon les pays [9]. Dans le passé, l'incidence réelle du TRALI était sous-estimée du fait de sa rareté, de sa méconnaissance [10]. Dès sa reconnaissance en tant que pathologie à part entière, le TRALI s'était imposé comme un phénomène de mode et les TACO étaient souvent pris pour des TRALI [10]. Depuis sa meilleure connaissance et les mesures préventives adoptées, son incidence a progressivement diminué. En France, elle est passée de 18,7/1 000 000 PSL entre 2007 et 2013 [9] à 8/1 000 000 PSL entre 2015 et 2020 [11].

Chez nos patients, l'incidence du TRALI était de 1,3 % des EIR pour 100 000 PSL distribués contre 0,5 % en France durant la même période. Cette différence est très probablement expliquée par l'absence de déleucocytation systématique en Tunisie. L'incidence du TRALI / 1 000 000 PSL chez nous est proche de celle rapportée en France (respectivement 9,3 et 8/ 1 000 000 PSL distribués). Elle est probablement sous-estimée du fait d'une sous déclaration des tous les EIR en Tunisie [11].

Le TRALI est un œdème pulmonaire lésionnel majeur de la membrane alvéolaire. Il est secondaire à une activation des granulocytes au contact de l'endothélium des capillaires pulmonaires dont la perméabilité est augmentée. Les alvéoles se remplissent d'un exsudat séreux [12]. Le degré de diminution de la diffusion de l'oxygène et de la capacité résiduelle fonctionnelle qui s'en suit conditionne la gravité du TRALI.

Les mécanismes physiopathologiques, encore mal connus, font intervenir : le receveur, le donneur et/ou le PSL. Trois hypothèses sont décrites. Dans la 1^{ère} (agression unique ou antigen-antibody hypothesis), les anticorps anti-HLA de classe I ou II et les anti-HNA (Human Neutrophil Antigen) [13-14] contenus dans le PSL activent les granulocytes, libèrent les radicaux libres de NO et les cytokines pro-inflammatoires (IL- 1, IL-8, TNFa) [15] qui déclenchent le TRALI. Les PSL impliqués sont issus de donneuses multipares ou de donneur(s) transfusé(es) [16-17]. Les anticorps en cause, peuvent ne pas être détectés. Seuls, ils peuvent ne pas entraîner le TRALI. D'où la 2^{ème} hypothèse (double agression ou two hits model) [18-20]. Le 2^{ème} « hit » intervient sur un terrain prédisposant qui constitue le « 1^{er} hit » : chirurgie cardiaque, ventilation mécanique Le « 1^{er} hit » induit une activation endothéliale et une leucostase pulmonaire. Le 2^{ème} « hit » induit la libération des radicaux oxydants et des enzymes granulocytaires engendrant le TRALI [21]. Le 2^{ème} « hit » est déclenché par des anticorps anti-leucocytaires [13] ou des BRM, lipides bioactifs, CD40 soluble et microvésicules, [22-26] libérés lors du stockage des PSL [27]. Le TRALI est dit inversé lorsque l'anticorps est apporté par le receveur [28]. Depuis l'adoption de la déleucocytation systématique, le TRALI inversé est devenu rare [29] et les PSL incriminés sont devenus majoritairement des CGR plus que les PSL riches en plasma (PFC et les concentrés plaquettaires) [30-33]. Ce n'est, hélas, pas le cas de notre pays. La déleucocytation y est uniquement réservée à de rares indications à cause de son incidence budgétaire.

Dans la 3^{ème} hypothèse (seuil de déclenchement ou threshold model), la plus récente, le TRALI est considéré multifactoriel [12]. Il se déclenche lorsque le seuil de l'un ou de l'autres des facteurs relatifs aux patients et/ou aux PSL est atteint [34]. Ainsi, le TRALI peut être induit par un PSL fortement délétère chez un patient faiblement prédisposé, et vice versa.

Dans notre série, le TRALI inversé a prédominé. Dans trois cas [2-4], des anticorps sériques ou fixés ont été mis en évidence chez des patientes multipares et/ou polytransfusées. Les donneurs étaient de sexe masculin sans antécédents transfusionnels, excluant l'apport des anticorps par les PSL. La 1^{ère} patiente était multipare sans anticorps détectables et deux PFC étaient issus de donneuses de sexe féminin. Ce qui ne permettait pas de trancher sur le mécanisme exact.

Cette prédominance du TRALI inversé s'explique par la multiparité, fréquence chez les personnes âgées dans notre pays, et par l'absence de déleucocytation systématique des PSL.

Le diagnostic du TRALI est clinique et radiologique. Il se manifeste par une détresse respiratoire aiguë d'installation rapidement progressive ou dans les six heures suivant la transfusion [7]. Ce lien temporel est un critère capital de diagnostic et d'imputabilité transfusionnelle. La clinique associe classiquement dyspnée, cyanose, toux et expectoration mousseuse, râles crépitants et désaturation en oxygène [35-37]. Une hypotension artérielle ne répondant pas au remplissage vasculaire et une élévation de la température centrale sont fréquentes [37-38]. La radiographie thoracique montre classiquement des infiltrats pulmonaires bilatéraux avec aspect d'œdème alvéolaire constituant à l'extrême un « poumon blanc » bilatéral [39-42].

Aucun test biologique n'est spécifique du diagnostic. Une neutropénie transitoire, secondaire à la séquestration des PNN dans la circulation pulmonaire est évocatrice [5-43] mais inconstante (5 à 35% des cas) [37]. Il en est de même pour la thrombopénie [39]. L'examen du liquide alvéolaire montre un exsudat riche en protéines [43]. La gazométrie artérielle montre une hypoxémie avec une désaturation en oxygène $SpO_2 \leq 90\%$ ou un rapport $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg [38-41].

Dans notre série, le diagnostic du TRALI a été posé devant des arguments cliniques (facteur prédisposant chez le patient, détresse respiratoire aiguë avec désaturation, absence de signes de surcharge, lien temporel avec la transfusion). La radiographie thoracique n'a pas été pratiquée chez 3 de nos patients, entravée par l'urgence des soins.

Le TRALI doit être différencié de l'œdème pulmonaire aigu de surcharge (TACO : Transfusion Acute Circulatory Overload), et des autres EIR graves notamment les choc anaphylactique, toxico-infectieux et hémolytique post-transfusionnels. Il est important de savoir différencier le TACO du TRALI [5-7]. Les tableaux et les terrains sont proches. Le diagnostic du TACO est celui d'une surcharge chez un receveur dont le système circulatoire est dépassé [44-45], contrairement au TRALI où l'alvéole pulmonaire est lésée. La distinction repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques précédemment décrits. Une échographie transthoracique montrant une fonction cardiaque diminuée, une hypokinésie segmentaire, une cardiopathie sous-jacente et/ou un

BNP et de NT-proBNP élevé permettent de différencier un TACO. Les autres tests sont souvent invasifs et s'appuient sur la mesure de la pression capillaire pulmonaire d'occlusion (PAPO) par cathétérisme droit ou sur le rapport protéines de l'œdème alvéolaire / protéines.

Le choc anaphylactique post-transfusionnel associe des signes allergiques à un bronchospasme, une tachypnée, une respiration sifflante, un stridor et une cyanose. [41-46-47]. Il n'y a pas d'œdème pulmonaire en général et la radiographie pulmonaire est normale [46]. Dans le choc toxico-infectieux, les symptômes peuvent être associés [41-48-49] à un SDRA secondaire à une coagulation intravasculaire disséminée [50] rendant le diagnostic différentiel difficile. L'infection du receveur est documentée par une série d'hémocultures, et la contamination du PSL par examen direct et une culture. Le choc hémolytique par incompatibilité ABO est, quant à lui, plus précoce, survenant dès les premières minutes de la transfusion et associe des douleurs lombaires à des signes d'hémolyse intravasculaire aiguë [41-51]. Il peut secondairement se manifester par des signes respiratoires [52]. L'erreur transfusionnelle, rapidement constatée permet de redresser le diagnostic.

En Tunisie, la déclaration des EIR dont le TRALI est réglementaire (circulaire relative en hémovigilance 24/2007). Elle débouche sur une enquête étiologique permettant d'élucider le mécanisme physiopathologique et conduire les mesures préventives. La découverte d'un donneur porteur d'anticorps pathogènes, engendre, en théorie, le retrait des PSL issus de ce donneurs et son exclusion définitive du don. En pratique, cette mesure ne peut être effective que dans les structures transfusionnelles ayant une traçabilité informatique donneur-receveur ce qui est seulement le cas des centres de transfusion universitaires en Tunisie. Ailleurs, il sera difficile de retrouver de tels donneurs et de les contre-indiquer de dons futurs.

La présence d'anticorps chez les receveurs, indique en prévention secondaire l'utilisation de sang déleucocytés et/ou dépourvu de l'antigène, plus facile à mettre en place dans les centres que dans les banques de sang tunisiennes. Dans les groupes granulocytaires les épreuves de compatibilité croisée ne sont pas réalisées en Tunisie.

Le traitement est, symptomatique, comme dans les autres étiologies de SDRA. L'oxygénothérapie est préconisée dans les formes légères et la ventilation mécanique dans les formes graves en milieu de

réanimation [43-53] soit dans 70 à 90% des formes [39-54]. Si la transfusion est en cours, elle doit être immédiatement arrêtée.

Le recours de la corticothérapie, comme dans nos observations, a été rapportée mais sans intérêt démontré [30-39-55].

Le TRALI est un EIR grave. Aux États-Unis, entre 2015 et 2019, le TRALI avait occupé le 2^{ème} rang de mortalité post transfusionnelle (24 %) après le TACO (34 %). Cette gravité a aussi bien été retrouvée chez nos patients dont eux décès et deux ayant eu un score de gravité à 3.

Une surveillance étroite de la transfusion est, par ailleurs, la clé d'une prise en charge précoce.

La prévention du TRALI se décline en primaire et secondaire. La prévention primaire comporte plusieurs volets :

- Exclusion définitive des donneurs aux antécédents transfusionnels, mesure peu coûteuse et facile à mettre en place même en Tunisie. Elle sera plus efficace en cas de gestion informatique des dossiers des donneurs garantissant une traçabilité totale des antécédents, comme dans les centres de transfusion sanguine universitaires en Tunisie.

- Exclusion des donneuses de sexe féminin du don de plasma. La stratégie « male-only plasma » a conduit à une réduction de l'incidence du TRALI au Royaume Unis où elle est passée de 36 en 2003 à 23 en 2004 et 2005 puis à 10 en 2006 [56]. D'où son adoption par d'autres pays comme les Pays Bas, l'Allemagne et le Canada... Une méta-analyse sur son efficacité a montré une baisse significative de l'incidence de TRALI de 73 % et de sa mortalité [57]. En Tunisie, l'exclusion des donneuses de sexe féminin notamment celles ayant des antécédents obstétricaux reste un moyen de prévention peu coûteux et facilement applicable. Par ailleurs, la majorité des donneurs de sang sont de sexe masculin.

- Exclusion de donneuses femmes ayant eu au moins une grossesse et dont les PSL ont été dépistés positifs pour les anticorps anti-HLA et et/ou autres alloanticorps [58-59]. Cette mesure a montré son efficacité dans plusieurs pays comme le Royaume-Uni, l'Allemagne, la France et les États-Unis [9-60-61-62]. Cette option présente des incidences budgétaires et organisationnelles incompatibles avec les moyens de la Tunisie.

- Le pooling de plasma et son traitement par solvant/détergent [63-64] permet de diluer d'éventuels anticorps et/ou de les neutraliser avec une efficacité prouvée [65-67].

Les incidences budgétaires et organisationnelles sont de même incompatibles avec les moyens de la Tunisie.

- La déleucocytation universelle des PSL joue un rôle important dans la prévention primaire du TRALI en agissant à plusieurs niveaux. Elle permet de diminuer le risque de formation de BMR largués par les leucocytes lors du stockage des PSL [24-68-69]. Elle permet de prévenir le risque de TRALI inversé en empêchant l'agression des leucocytes du donneur par les anticorps du receveur et surtout en permettant de diminuer de façon drastique l'alloimmunisation anti-leucocytaire post-transfusionnelle [29]. Aux États Unis, avec cette mesure, le taux de TRALI a diminué de 83 % de 1994 à 2007. Il est passé 2,8 à 0,48 cas pour 100 000 composants transfusés [70].

- Au même titre que la déleucocytation, la déplasmatisation par lavage des PSL permet d'éliminer tous les médiateurs, immunologiques ou non, en se débarrassant du plasma [71-72]. Ses incidences organisationnelles, budgétaires et sur la stérilité du PSL limitent sa pratique.

- La prévention secondaire : En cas de déclaration d'un TRALI, les restants PSL correspondant au don impliqué sont rappelés pour destruction et les donneurs définitivement exclus du don.

En résumé, dans notre pays, les moyens de prévention du TRALI sont donc restreints à l'éviction des donneurs transfusés et des donneuses multipares du don, au rappel des PSL issus d'un même don incriminé et exclusion définitive du donneur en cause d'un TRALI. Ces mesures ne peuvent être totalement maîtrisées que dans les centres de transfusion universitaires qui ont une traçabilité informatique. La déleucocytation, est indiquée en prévention secondaire en cas de cas de TRALI déclaré.

Enfin, n'oublions pas la surveillance étroite des transfusions, comme un pilier peu coûteux l'hémovigilance.

CONCLUSION

Le TRALI est un EIR, rare, grave et souvent méconnu. Comme les autres EIR, il serait sous-déclaré en Tunisie.

Quelques défaillances ont été notées chez nos patients sans pour autant entraver le diagnostic ni la prise en charge.

Les actions d'amélioration proposées pour pallier à ces défaillances sont : être plus rigoureux dans la demande des explorations radiologiques et des explorations immunologiques chez nos patients. Mettre à disposition des sérothèques des donneurs ou des mécanismes de leur convocation pour les tests immunologiques. Ceci est important afin mieux cibler l'exclusion des donneurs en cause en cas de transfusion de PSL multiples.

Sensibiliser les prescripteurs et les transfuseurs au TRALI qui reste encore méconnu et sous-diagnostiqué et à l'importance de la déclaration en hémovigilance.

Enfin, proposer aux instances nationales de décision l'adoption de la déleucocytation universelle des PSL dont les bénéfices dépassent de loin la seule prévention du TRALI.

REFERENCES

- [1] Jackson DE. Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI) Risk Reduction Measures and The Impact on Preventing TRALI: Systematic Review and Meta-Analysis. *12(450):11.*
- [2] Barnard RD. Indiscriminate transfusion: a critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions. *N Y State J Med. 15 oct 1951;51(20):2399- 2402.*
- [3] Popovsky MA, Abel MD, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. *Am Rev Respir Dis. juill 1983;128(1):185-189.*
- [4] Bernasinski M, Malinovsky JM, Roger PA, Zogheib E, Laperche S, Garraud O, et al. Les complications de la transfusion sanguine. *Anesthésie & Réanimation. mai 2019;5(3):157-174.*
- [5] Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood. 25 avr 2019;133(17):1840-1853.*
- [6] Tung JP, Chiaretti S, Dean MM, Sultana AJ, Reade MC, Fung YL. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Potential pathways of development, strategies for prevention and treatment, and future research directions. *Blood Reviews. 5 janv 2022;100926.*
- [7] Fiche d'incident transfusionnel. Disponible sur: <http://www.santetunisie.rns.tn/images/cir2015/cir472.pdf>.
- [8] Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion. déc 2004;44(12):1774-1789.*
- [9] Andreu G, Boudjedir K, Muller JY, Pouchol E, Ozier Y, Fevre G, et al. Analysis of Transfusion-Related Acute Lung Injury and Possible Transfusion-Related Acute Lung Injury Reported to the French Hemovigilance Network From 2007 to 2013. *Transfusion Medicine Reviews. janv 2018;32(1):16-27.*
- [10] Wallis JP. Transfusion-related acute lung injury (TRALI)--under-diagnosed and under-reported. *Br J Anaesth. mai 2003;90(5):573-576.*
- [11] ANSM 2020. Rapport annuel Hémovigilance 2015-2020. [Internet]. [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/rapport-dactivite-hemovigilance-2020-des-conclusions-rassurantes>
- [12] Bux J, Sachs UJH. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol. mars 2007;136(6):788-799.*
- [13] Peters AL, Van Stein D, Vlaar APJ. Antibody-mediated transfusion-related acute lung injury; from discovery to prevention. *Br J Haematol. sept 2015;170(5):597-614.*
- [14] Kuldaneck SA, Kelher M, Silliman CC. Risk factors, management and prevention of transfusion-related acute lung injury: a comprehensive update. *Expert Rev Hematol. 2019;12(9):773-785.*
- [15] Sachs UJH, Wasel W, Bayat B, Bohle RM, Hattar K, Berghöfer H, et al. Mechanism of transfusion-related acute lung injury induced by HLA class II antibodies. *Blood. 13 janv 2011;117(2):669-677.*
- [16] Triulzi DJ, Kleinman S, Kakaiya RM, Busch MichaelP, Norris PJ, Steele WR, et al. The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy: HLA ANTIBODIES IN BLOOD DONORS. *Transfusion. sept 2009;49(9):1825-1835.*
- [17] Middelburg RA, Porcelijn L, Lardy N, Briët E, Vrieling H. Prevalence of leucocyte antibodies in the Dutch donor population: Leucocyte antibodies in Dutch blood donors. *Vox Sanguinis. avr 2011;100(3):327-335.*
- [18] Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, Holland PV, Popovsky MA. Transfusion-Related Acute Lung Injury: Report of a Clinical Look-Back Investigation. *JAMA. 17 avr 2002;287(15):1968.*
- [19] Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Potential pathways of development, strategies for prevention and treatment, and future research directions. *Blood Reviews. 5 janv 2022;100926.*
- [20] Wyman TH, Bjornsen AJ, Elzi DJ, Smith CW, England KM, Kelher M, et al. A two-insult in vitro model of PMN-mediated pulmonary endothelial damage: requirements for adherence and chemokine release. *American Journal of Physiology-Cell Physiology. 1 déc 2002;283(6):C1592-1603.*
- [21] Fung YL, Silliman CC. The Role of Neutrophils in the Pathogenesis of Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Transfusion Medicine Reviews. oct 2009;23(4):266-283.*
- [22] Kelher MR, Masuno T, Moore EE, Damle S, Meng X, Song Y, et al. Plasma from stored packed red blood cells and MHC class I antibodies causes acute lung injury in a 2-event in vivo rat model. *Blood. 26 févr 2009;113(9):2079-2087.*
- [23] Tariket S, Sut C, Hamzeh-Cognasse H, Laradi S, Pozzetto B, Garraud O, et al. Transfusion-related acute lung injury: transfusion, platelets and biological response modifiers. *Expert Rev Hematol. mai 2016;9(5):497-508.*
- [24] Khan SY, Kelher MR, Heal JM, Blumberg N, Boshkov LK, Phipps R, et al. Soluble CD40 ligand accumulates in stored blood components, primes neutrophils through CD40, and is a potential cofactor in the development of transfusion-related acute lung injury. *Blood. 1 oct 2006;108(7):2455-2462.*
- [25] Silliman CC, Moore EE, Kelher MR, Khan SY, Gellar L, Elzi DJ. Identification of lipids that accumulate during the routine storage of prestorage leukoreduced red blood cells and cause acute lung injury. *Transfusion. déc 2011;51(12):2549-2554.*
- [26] Xie R, Yang Y, Zhu Y, Gao L, Jiang X, Sun J, et al. Microparticles in red cell concentrates prime polymorphonuclear neutrophils and cause acute lung injury in a two-event mouse model. *International Immunopharmacology. févr 2018;55:98-104.*

- [27] Middelburg RA, van der Bom JG. Transfusion-related acute lung injury not a two-hit, but a multicausal model. *Transfusion*. mai 2015;55(5):953-960.
- [28] De Clippel D, Emonds MP, Compernelle V. Are we underestimating reverse TRALI? *Transfusion*. 2019;59(9):2788-2793.
- [29] Kopko PM, Paglieroni TG, Popovsky MA, Muto KN, MacKenzie MR, Holland PV. TRALI: correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs. *Transfusion*. févr 2003;43(2):177-184.
- [30] Knopfmacher AM. Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI). In: Nates JL, Price KJ, éditeurs. *Oncologic Critical Care*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 1191-1196.
- [31] Triulzi DJ. Transfusion-related acute lung injury: current concepts for the clinician. *Anesth Analg*. mars 2009;108(3):770-776.
- [32] Müller MCA, van Stein D, Binnekade JM, van Rhenen DJ, Vlaar APJ. Low-risk transfusion-related acute lung injury donor strategies and the impact on the onset of transfusion-related acute lung injury: a meta-analysis: The Impact of TRALI Prevention Strategies. *Transfusion*. janv 2015;55(1):164-175.
- [33] Holness L, Knippen M, Simmons L, Lachenbruch P. Fatalities caused by TRALI. *Transfusion Medicine Reviews*. juill 2004;18(3):184-188.
- [34] Middelburg RA, van der Bom JG. Transfusion-related acute lung injury not a two-hit, but a multicausal model: TRALI not a Two-Hit, but a Multicausal Model. *Transfusion*. mai 2015;55(5):953-960.
- [35] Vlaar APJ, Porcelijn L, van Rooijen-Schreurs IHM, Lardy NM, Kersten MJ, Juffermans NP. The divergent clinical presentations of transfusion-related acute lung injury illustrated by two case reports. *Med Sci Monit*. oct 2010;16(10):CS129-134.
- [36] Kim J, Na S. Transfusion-related acute lung injury; clinical perspectives. *Korean J Anesthesiol*. avr 2015;68(2):101-105.
- [37] Mannem HC, Donahoe MP. Transfusion and Acute Respiratory Distress Syndrome: Clinical Epidemiology, Diagnosis, Management, and Outcomes. In: Lee JS, Donahoe MP, éditeurs. *Hematologic Abnormalities and Acute Lung Syndromes*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 213-228. (Respiratory Medicine).
- [38] Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, et al. Transfusion-related acute lung injury: Definition and review: *Critical Care Medicine*. avr 2005;33(4):721-726.
- [39] Vlaar AP, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *The Lancet*. 14 sept 2013;382(9896):984-994.
- [40] Carcano C, Okafor N, Martinez F, Ramirez J, Kanne J, Kirsch J. Radiographic manifestations of transfusion-related acute lung injury. *Clinical Imaging*. nov 2013;37(6):1020-1023.
- [41] Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood*. 15 mars 2005;105(6):2266-2273.
- [42] Meyer DE, Reynolds JW, Hobbs R, Bai Y, Hartwell B, Pommerening MJ, et al. The Incidence of Transfusion-Related Acute Lung Injury at a Large, Urban Tertiary Medical Center: A Decade's Experience. *Anesth Analg*. 2018;127(2):444-449.
- [43] Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Chest*. juill 2004;126(1):249-258.
- [44] Narick C, Triulzi DJ, Yazer MH. Transfusion-associated circulatory overload after plasma transfusion: VOLUME OVERLOAD AFTER PLASMA TRANSFUSION. *Transfusion*. janv 2012;52(1):160-165.
- [45] Li G, Rachmale S, Kojicic M, Shahjehan K, Malinchoc M, Kor DJ, et al. Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients: TACO IN MEDICAL ICU. *Transfusion*. févr 2011;51(2):338-343.
- [46] Savage WJ, Tobian AAR, Savage JH, Wood RA, Schroeder JT, Ness PM. Scratching the surface of allergic transfusion reactions: ALLERGIC TRANSFUSION REACTIONS. *Transfusion*. juin 2013;53(6):1361-1371.
- [47] García Erce JA, Quintana Díaz M. Acute respiratory distress secondary to blood transfusion. *Med Intensiva*. 1 oct 2017;41(7):444-445.
- [48] Rollins MD, Molofsky AB, Nambiar A, Pandey S, Weiskopf RB, Toy P. Two septic transfusion reactions presenting as transfusion-related acute lung injury from a split platelethpheresis unit. *Crit Care Med*. août 2012;40(8):2488-2491.
- [49] Laperche S, Lefrère JJ, Morel P, Pouchol E, Pozzetto B. Transfusion sanguine: en toute sécurité infectieuse. *La Presse Médicale*. févr 2015;44(2):189-199.
- [50] Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA, Vostal JG, Epstein JS, Goodman JL. Bacterial Contamination of Blood Components: Risks, Strategies, and Regulation. *Hematology*. 1 janv 2003;2003(1):575-589.
- [51] Cottureau A, Masseur A, Guitton C, Betbeze V, Frot AS, Hamidou M, et al. Œdème pulmonaire lésionnel aigu post-transfusionnel ou Trali. *La Revue de Médecine Interne*. juill 2007;28(7):463-470.
- [52] Suddock JT, Crookston KP. *Transfusion Reactions*. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- [53] Cho MS, Modi P, Sharma S. Transfusion-related Acute Lung Injury. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- [54] Moore SB. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): clinical presentation, treatment, and prognosis. *Crit Care Med*. mai 2006;34(5 Suppl):S114-117.
- [55] Kim J, Na S. Transfusion-related acute lung injury; clinical perspectives. *Korean J Anesthesiol*. avr 2015;68(2):101-105.
- [56] Chapman CE, Stainsby D, Jones H, Love E, Massey E, Win N, et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. *Transfusion*. mars 2009;49(3):440-452.
- [57] Schmickl CN, Mastrobuoni S, Filippidis FT, Shah S, Radic J, Murad MH, et al. Male-Predominant Plasma Transfusion Strategy for Preventing Transfusion-Related Acute Lung Injury: A Systematic Review. *Critical Care Medicine*. janv 2015;43(1):205-225.
- [58] Triulzi DJ, Kleinman S, Kakaiya RM, Busch Michael P, Norris PJ, Steele WR, et al. The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy: HLA ANTIBODIES IN BLOOD DONORS. *Transfusion*. sept 2009;49(9):1825-1835.
- [59] Bierling P, Bux J, Curtis B, Flesch B, Fung I, Lucas G, et al. Recommendations of the ISBT Working Party on Granulocyte Immunobiology for leucocyte antibody screening in the investigation and prevention of antibody-mediated transfusion-related acute lung injury. *Vox Sanguinis*. avr 2009;96(3):266-269.

- [60] Vossoughi S, Gorlin J, Kessler DA, Hillyer CD, Van Buren NL, Jimenez A, et al. Ten years of TRALI mitigation: measuring our progress. *Transfusion*. août 2019;59(8):2567-2574.
- [61] Funk MB, Guenay S, Lohmann A, Henseler O, Heiden M, Hanschmann KMO, et al. Benefit of transfusion-related acute lung injury risk-minimization measures - German haemovigilance data (2006-2010): TRALI risk-minimization activity - German haemovigilance data. *Vox Sanguinis*. mai 2012;102(4):317-323.
- [62] Lucas G, Win N, Calvert A, Green A, Griffin E, Bendukidze N, et al. Reducing the incidence of TRALI in the UK: the results of screening for donor leucocyte antibodies and the development of national guidelines: Reducing the incidence of TRALI in the UK. *Vox Sanguinis*. juill 2012;103(1):10-17.
- [63] Otrrock ZK, Liu C, Grossman BJ. Transfusion-related acute lung injury risk mitigation: an update. *Vox Sang*. nov 2017;112(8):694-703.
- [64] Muller MC, Porcelijn L, Vlaar AP: Prevention of immune-mediated transfusion- related acute lung injury; from bloodbank to patient. *Curr Pharm Des* 2012; 18:3241–3248.
- [65] Sinnott P, Bodger S, Gupta A, Brophy M. Presence of HLA antibodies in single-donor-derived fresh frozen plasma compared with pooled, solvent detergent-treated plasma (OctaplasR). *Eur J Immunogenet*. déc 2004;31(6):271-274.
- [66] Flesland O, Seghatchian J, Solheim BG. The Norwegian plasma fractionation project—a 12 year clinical and economic success story. *Transfusion and Apheresis Science*. févr 2003;28(1):93-100.
- [67] Sachs UJH, Kauschat D, Bein G. White blood cell-reactive antibodies are undetectable in solvent/detergent plasma. *Transfusion*. oct 2005;45(10):1628-1631.
- [68] Maślanka K, Smoleńska-Sym G, Michur H, Wróbel A, Lachert E, Brojer E. Lysophosphatidylcholines: Bioactive Lipids Generated During Storage of Blood Components. *Arch Immunol Ther Exp*. févr 2012;60(1):55-60.
- [69] Nagura Y, Tsuno NH, Ohkawa R, Nojiri T, Tokuhara Y, Matsuhashi M, et al. Inhibition of lysophosphatidic acid increase by prestorage whole blood leukoreduction in autologous CPDA-1 whole blood. *Transfusion*. déc 2013;53(12):3139-3148.
- [70] Blumberg N, Heal JM, Gettings K, Phipps RP, Masel D, Refaai M, et al. An association between decreased cardiopulmonary complications (TRALI and TACO) and implementation of universal leukoreduction of blood transfusions. *Transfusion*. déc 2010;50(12):2738-2744.
- [71] Peters AL, van Hezel ME, Juffermans NP, Vlaar APJ. Pathogenesis of non-antibody mediated transfusion-related acute lung injury from bench to bedside. *Blood Rev*. janv 2015;29(1):51-61.
- [72] Dunbar NM. Current options for transfusion-related acute lung injury risk mitigation in platelet transfusions: Current Opinion in Hematology. nov 2015;22(6):554-558.

FELLOW EYE EFFECT OF AFLIBERCEPT: A CASE REPORT

EFFET DE L'AFLIBERCEPT SUR L'OEIL CONTROLATERAL : A PROPOS D'UN CAS

S. BEN AMOR ^{1,2,*} ; S. AFFES ^{1,2} ; M. REKIK ^{1,2} ; A. BEN MRAD ^{1,2}; S. GARGOURI ^{1,2} ET A. TRIGUI ^{1,2}

1 : Service d'ophtalmologie, CHU Habib Bourguiba Sfax –Tunisie

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

*E-mail de l'auteur correspondant : benamorsaloua2015@gmail.com

Abstract

This is a case of diabetic macular edema resistant to bevacizumab injections in which an intravitreal injection of aflibercept in one eye was able to reduce the central macular thickness and improve the best-corrected visual acuity in the contralateral eye.

Key-Worlds: Diabetic macular edema; Aflibercept.

Résumé

Nous rapportons le cas d'un œdème maculaire diabétique résistant aux injections intra-vitréennes de bévacizumab. Le switch vers l'aflibercept a permis de diminuer l'épaisseur maculaire centrale et l'amélioration de l'acuité visuelle corrigée au niveau de l'œil controlatéral.

Mots - Clés : Œdème maculaire diabétique ; Aflibercept.

ملخص

قمنا بالتبليغ عن حالة بابلقعة الصفراء المركزية للعينين جراء داء السكري مقاومة للحقن داخل الجسم الزجاجي للعين بواسطة من بيفاسيزوماب. تم تغيير الدواء بواسطة أفليبرسبت فتمكن هذا الأخير من تقليل سماكة البقعة الصفراء المركزية و تحسين حدة البصر المصححة في العين المقابلة.

الكلمات المفاتيح: الوذمة البقعية السكرية ; أفليبرسبت

INTRODUCTION

Diabetic macular edema (DME) is the most common cause of visual loss in persons with diabetic retinopathy [1] and it is increasing in prevalence throughout the world. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is an important factor in DME pathogenesis. Many clinical trials proved the efficacy of intravitreal VEGF inhibitors (anti-VEGF) as a therapy for DME.

We present a case of DME resistant to bevacizumab injections in which an intravitreal injection (IVI) of aflibercept in one eye was able to reduce the central macular thickness (CMT) and improve the best-corrected visual acuity in the contralateral eye.

CASE PRESENTATION

A 60 year-old male with type 2 diabetes presented to our department complaining of blurred vision due to a refractory clinically significant macular edema (CSME) in both eyes. He had an history of focal laser treatment for extrafoveal macular edema on the right eye and five IVI of bevacizumab in both eyes. Initial best corrected visual acuity was 1/10 on the right eye and 1/50 on the left eye. Central macular thickness CMT at presentation was 651 μ m and 927 μ m in the right and left eye respectively (figure 1).

An IVI of aflibercept was given in the left eye. After 15 days, best-corrected visual acuity improved in both eyes to 3/10 on the right eye and 2/50 on the left eye. CMT decreased in both eyes to 394 μ m and 420 μ m in the right and left eye respectively (figure 2).

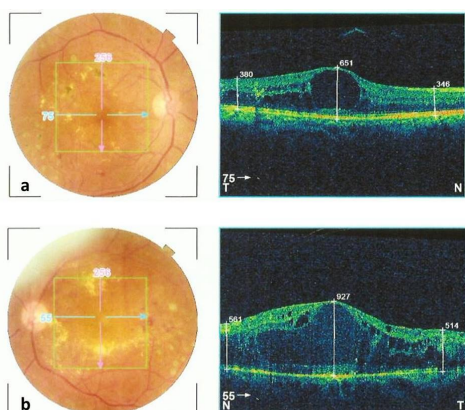


Figure 1 : Fundus photography and optical coherence tomography images before intravitreal injection of aflibercept (a: right eye; b: left eye)

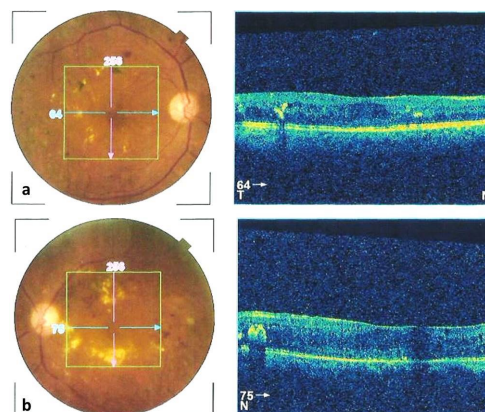


Figure 2 : Fundus photography and optical coherence tomography images after a single intravitreal injection of aflibercept (a: right eye; b: left eye)

DISCUSSION

Anti-VEGF agents are generally first line treatment for center-involving DME [2]. However, some patients present a refractory which is an incomplete response to the anti-VEGF injections. In these cases, one of the options is to switch from one agent to another.

We reported a case of DME resistant to bevacizumab injections in which an IVI of aflibercept in one eye was able to reduce significantly the CMT in the contralateral eye, best corrected visual acuity also improved in this eye. This phenomenon is rare and few similar cases in literature were reported [3]. Other studies [4] reported the same effect with other anti-VEGF such as ranibizumab which is smaller (50KD) than aflibercept (100KD).

CONCLUSION

It could be concluded that aflibercept could escape into the systemic circulation and reduce contralateral CMT.

REFERENCES

- [1] Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis.* 30 sept 2015;2:17.
- [2] Figueira J, Henriques J, Carneiro Â, Marques-Neves C, Flores R, Castro-Sousa JP, et al. Guidelines for the Management of Center-Involving Diabetic Macular Edema: Treatment Options and Patient Monitorization. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 30 juill 2021;15:3221-3230.
- [3] Rahimy E, Nyong'o O, Leng T. Significant Bilateral Response in Diabetic Macular Edema After Single Unilateral Intravitreal Aflibercept Injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 1 févr 2017;48(2):167-169.
- [4] El-Moniem SRA, El-Enin AIA, Rashwan AH. Effect of Monocular Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injection on the Fellow Eye. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine.* October 2019;77 (6):5883-5892.

OSTEOMYELITIS AIGÜE DE L'ACROMION CHEZ L'ENFANT, A PROPOS D'UN CAS

ACUTE OSTEOMYELITIS OF THE ACROMION IN THE CHILD, ABOUT A CASE

M. BEN JEMAA^{1,2,*}; F. DAHECH^{1,2}; M. GHORBEL^{1,2}; A. ABID^{1,2}; M. A. REKIK^{1,2}; W. ZRIBI^{1,2};
M. ZRIBI^{1,2}; K. AYADI^{1,2}; M. TRIGUI^{1,2} ET H. KESKES^{1,2}.

1 : Service de chirurgie orthopédique et traumatologique, CHU Habib Bourguiba de Sfax-Tunisie

2 : Faculté de médecine, Université de Sfax- Tunisie

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

Résumé

L'ostéomyélite aiguë des os plats est une entité clinique rare. Son diagnostic est non commun, difficile et exige une haute suspicion. On rapporte le cas d'une ostéomyélite scapulaire touchant l'acromion chez un garçon âgé de 14 ans. Le diagnostic était suspecté cliniquement devant une douleur osseuse aiguë avec fièvre. La radiographie standard était normale. L'échographie et la tomodensitométrie de l'épaule ont objectivé une collection au contact de l'acromion. Il a été traité par un débridement chirurgical en urgence avec une antibiothérapie adaptée. Un *Staphylococcus aureus* a été isolé dans les prélèvements peropératoires. L'évolution a été bonne avec un recul de 4 ans.

Mots - clés : Ostéomyélite aiguë ; Acromion ; *Staphylococcus aureus* ; Enfant ; Chirurgie

Abstract

Acute osteomyelitis of flat bones is a rare clinical entity. Its diagnosis is uncommon, difficult, and requires a high suspicion. We report a case of scapular osteomyelitis in a 14-year-old male infant involving the acromion. The diagnosis was clinically suspected in front of acute bone pain with fever. Standard radiography was normal. Ultrasonography and CT-Scan of the shoulder have objectified a collection in contact with the acromion. He was treated by an urgent surgical debridement through a posterior approach and adapted antibiotic therapy. *Staphylococcus aureus* was isolated in preoperative specimens. The evolution was good after 4 years of follow-up.

Key - words : Acute osteomyelitis; Acromion; *Staphylococcus aureus*; Child; Surgery

ملخص

يعتبر التهاب العظم و النخاع العظمي في العظام المطروحة كيانا سريريا نادرا. تشخيصه غير شائع وصعب ويتطلب شكاً كبيراً. أبلغنا عن حالة التهاب عظم لوح الكتف من جهة الأخرم لدى طفل في يبلغ 14 سنة. تم الإشتباه في التشخيص لوجود آوجاع عظمية حادة مصحوبة بحمى.

كان التصوير الطبي بالأشعة السينية عاديا. أبرز التصوير بالصدى فوق الصوتي و التصوير المقطعي المحسوب للكتف وجود كتلة متجمعة ملامسة للأخرم.

تم علاجه بواسطة التنظير الجراحي و بالمضادات الحيوية المناسبة و تم رصد و عزل المكورات العنقودية الذهبية في العينات المأخوذة أثناء الجراحة. كان بعد ذلك التطور جيدا في مدة 4 سنوات.

الكلمات المفاتيح: التهاب العظم و النقي الحاد ; الأخرم ; المكورات العنقودية الذهبية ; الطفل ; الجراحة ; المتابعة

INTRODUCTION

L'ostéomyélite aiguë est l'infection de l'os par voie hémotogène. Elle constitue l'urgence pédiatrique la plus grave en milieu orthopédique. Elle prédomine chez les enfants de sexe masculin. Une notion de traumatisme est souvent trouvée. Son siège préférentiel est la métaphyse des os longs [1]. Les os courts et les os plats tel que le scapula représentent des localisations rares [2,3]. A travers un cas rare d'une ostéomyélite aiguë de l'acromion chez un enfant âgé de 14 ans, nous essayons de mettre au point les caractéristiques cliniques et paracliniques de cette entité pathologique et nous précisons ses modalités thérapeutiques et évolutives.

OBSERVATION

Nous rapportons le cas d'un enfant âgé de 14 ans aux antécédents de sinusite chronique qui s'est présenté aux urgences pour une douleur fébrile avec impotence fonctionnelle totale de l'épaule gauche évoluant depuis 3 jours. L'anamnèse trouvait une notion de traumatisme minime.

L'examen clinique trouvait un faciès infecté avec une fièvre de 39°C, des frissons et des sueurs profuses. A l'inspection, une attitude du traumatisé du membre supérieur gauche était objectivée. La palpation trouvait une douleur osseuse exquise de l'acromion arrachant le cri de l'enfant à la moindre pression et interdisant toute tentative de mobilisation de l'épaule gauche. Une légère tuméfaction en regard était trouvée. Par ailleurs, le reste de l'examen en particulier celui de l'appareil locomoteur, était sans anomalies.

Un syndrome inflammatoire biologique a été trouvé avec une élévation franche de la CRP à 125 mg/l et de la vitesse de sédimentation chiffrée de 70 mm à la 1^{ère} heure. Par contre la leucocytose était normale chiffrée à 8800 elts/mm³.

La radiographie standard de l'épaule était normale (figure n°1).



Figure 1: Radiographie standard de face de l'épaule gauche sans anomalies notables.

L'échographie a montré un épaississement des parties molles en regard du scapula gauche avec une collection en regard de l'acromion faisant évoquer une ostéomyélite aiguë de l'acromion. Par ailleurs, l'articulation gléno-humérale était normale.

Cet aspect a été mieux analysé par une tomodensitométrie de l'épaule en montrant une collection au contact de l'acromion faisant 3 cm de grand axe avec absence d'ostéolyse (figure n°2).

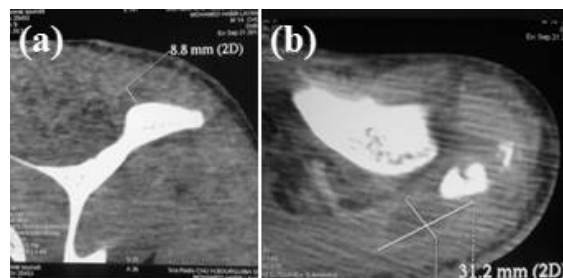


Figure 2 : Coupe axiale tomodensitométrique objectivant la collection en regard de l'acromion sans signes d'ostéolyse.

L'enfant était opéré en urgence. En peropératoire, un abcès sous périoste rompu dans les parties était trouvé. Un drainage de l'abcès avec trépanation osseuse a été réalisé.

Une antibiothérapie empirique a été instaurée par voie générale à base d'amoxicilline-acide clavulanique et de gentamycine. La culture du prélèvement peropératoire a isolé un *Staphylococcus aureus* multi-sensible. Un relais par amoxicilline-acide clavulanique per os a été réalisé après 2 semaines du traitement parentéral.

Une immobilisation de l'épaule par *Mayo-clinic* a été réalisée jusqu'à disparition des douleurs et cicatrisation cutanée pendant 3 semaines.

La durée totale de l'antibiothérapie était de 4 semaines.

L'évolution était marquée par une nette amélioration avec sédation des douleurs, obtention d'une apyrexie stable dès le 2^{ème} jour post-opératoire et une normalisation de la CRP au 9^{ème} jour post-opératoire. Au recul de 3 ans, le patient retrouve une mobilité normale et indolore de son épaule. La cicatrice opératoire était de bonne qualité.

COMMENTAIRE

L'ostéomyélite est une infection fréquente en milieu pédiatrique. Elle est due à l'infection de l'os par voie hémotogène [3,4]. Sa survenue est favorisée par plusieurs facteurs tels que le diabète insulino-dépendant, la corticothérapie,

les traitements immunosuppresseurs et la notion de traumatisme local [2]. Sa fréquence est en cours de diminution dans les pays développés grâce au développement des mesures d'hygiène. Le siège préférentiel de cette maladie est les métaphyses des os longs. La localisation scapulaire est exceptionnelle et se voit dans moins 1% des ostéomyélites aiguës [5]. Le *Staphylococcus aureus* est le germe le plus souvent incriminé. D'autres germes tels que le pneumocoque, la klebsielle, le streptocoque ou la *kingella kingae* peuvent être en cause [3]. Des cas d'ostéomyélites scapulaires à *Mycobacterium tuberculosis* ont été décrits surtout dans les pays sous-développés [6,7].

Le diagnostic de l'ostéomyélite scapulaire est avant tout clinique. Il associe un syndrome infectieux à un syndrome douloureux. Le syndrome infectieux est dominé par la fièvre avec un faciès infecté, une tachycardie et une asthénie. Au stade de début, la symptomatologie n'est pas spécifique et peut prêter à confusion avec une arthrite de l'épaule. Cependant, une atteinte articulaire associée de l'épaule peut se voir [8,9]. Cette douleur s'accroît par la suite et engendre une impotence fonctionnelle totale du membre supérieur. La palpation de l'acromion est très douloureuse et arrache les cris de l'enfant. Il s'agit en fait d'une douleur de fracture sans fracture. A un stade ultime, une rupture de l'abcès sous périoste dans les parties molles peut entraîner une tuméfaction de la région scapulaire avec une attitude scoliotique et une aggravation de l'état général [1,3].

Les perturbations biologiques consistent en un syndrome inflammatoire biologique avec une accélération de la VS, une élévation de la CRP et une hyperleucocytose souvent à polynucléaires neutrophiles [1,3].

La radiographie standard est l'examen de première intention. Elle doit être systématique devant toute douleur osseuse. A un stade précoce, elle est souvent normale [1,2]. Elle peut cependant objectiver des signes extra-osseux à type d'un épaississement des tissus mous de la région scapulo-humérale [5]. Pratiquée à un stade tardif, la radiographie standard cherche des images mixtes d'ostéocondensation et d'ostéolyse en faveur d'un passage à la chronicité [1,3].

L'échographie, étant un examen simple et répétitif, permet de rechercher un abcès sous périoste ou une collection des parties molles. Mais leur absence n'élimine pas le diagnostic. Par ailleurs, elle permet d'éliminer une arthrite septique. Le recours à l'imagerie en coupes s'avère indispensable si un doute diagnostique persiste. L'IRM est alors

l'examen de choix permettant une meilleure analyse des lésions de l'os spongieux et des parties molles avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 93%. La scintigraphie osseuse trouve sa place dans le bilan d'extension [1].

L'ostéomyélite de l'acromion est une urgence médico-chirurgicale. Son traitement consiste en une association d'antibiotiques anti-staphylococciques administrés par voie parentale pendant 7 à 14 jours suivie d'une monothérapie per os en cas d'une bonne réponse. Le drainage chirurgical par abord postérieur de l'omoplate est justifié en cas de présence d'abcès sous périoste ou des parties molles, mais elle ne peut objectiver que les collections à développement postérieur [1,3,5]. Certains auteurs recommandent une trépanation corticale de principe même en l'absence de collections des parties molles pour drainer le pus intra-osseux [1,2].

Sous un traitement bien conduit, l'évolution se fait dans la majorité des cas vers la guérison. L'apyrexie est obtenue dès le 3^{ème} jour et la normalisation des chiffres de la CRP se voit vers la fin de la 1^{ère} semaine. Cependant, des complications précoces peuvent se voir à type de choc septique ou de localisations septiques à distance pouvant assombrir le pronostic. Elle peut être compliquée par une arthrite de l'articulation gléno-humérale chez le nourrisson. A long terme, le passage à la chronicité peut se voir surtout à cause d'une mauvaise prise en charge initiale ou chez les terrains immunodéprimés [8].

CONCLUSION

L'ostéomyélite aiguë de l'acromion est une entité pathologique rare. Elle prête souvent confusion avec une arthrite septique de l'épaule. Elle doit être suspectée chez l'enfant devant toute douleur fébrile de l'épaule. Une antibiothérapie adaptée et précoce et un drainage chirurgical des abcès sous périostés sont les seuls garants de guérison et des bons résultats fonctionnels.

REFERENCES

- [1] H. Mnif, M. Koubaa, M. Zrig, A. Abid. L'ostéomyélite aiguë hémotogène de la scapula chez l'enfant : à propos de quatre cas. RCOT. 2009; 95(8) :768—771.
- [2] T. Woodcare, T. Mason. Acute-on-chronic Osteomyelitis of the scapula treated via trephination. J Trauma Treat. 2014;3(3):1-2.
- [3] C. Mboutou-Mandavo, M. Monka, E. Koutaba, BR Ossibi-Ibara, G. Tsouassa, E. Makosso. Chronic osteomyelitis of the scapula in children: a report of 2 cases. Health Sci. Dis. 2017; 18 (1) :95-97.

OSTEOMYELITIS AIGUË DE L'ACROMION CHEZ L'ENFANT

- [4] *M. Lorrot, S. Dugue, C. Mallet, R. Azoulay, C. Doit, C. Vitoux et al.* Prise en charge des ostéomyélites aiguës hématogènes chez l'enfant. *Arch Pédiatr.* 2012; 19:74-75.
- [5] *H. Peltola, M. Pääkkönen.* Acute Osteomyelitis in Children. *N Engl J Med.* 2014; 370:352-360.
- [6] *D. Hanine, A. El Bakkaly, M.A. Essaoudi, A.A. Skiredj, A. Malihy, A. El Amrani et al.* Scapular involvement: uncommon presentation of childhood tuberculosis. *Pan African Medical Journal.* 2017;28:166.
- [7] *D. Jain, V.K Jain, Y. Singh, S. Kumar, D. Mittal.* Cystic tuberculosis of the scapula in a young boy: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports.* 2009 ;3:7412.
- [8] *S. Meena, M.T. Ansari.* Osteomyelitis of Scapula with Secondary Septic Arthritis of Shoulder Joint in a Six Month Old Child. *Malays Orthop J.* 2013 ;7(1):67-69.
- [9] *Obeidat M M, Omari A.* Osteomyelitis of the scapula with secondary septic arthritis of the shoulder joint. *Singapore Med J.* 2010; 51(1):e1-2.

AN UNUSUAL PRESENTATION OF GAYET-WERNICKE ENCEPHALOPATHY IN A PREGNANT WOMAN

UNE PRESENTATION INHABITUELLE DE L'ENCEPHALOPATHIE DE GAYET-WERNICKE CHEZ UNE FEMME ENCEINTE

K.AYADI^{1,3,*} ; F.KOLSI^{1,3} ; N.CHARFI^{2,3} ET M.Z. BOUDAWARA^{1,3}

1: Department of Neurosurgery, Habib Bourguiba university Hospital, Sfax-Tunisia

2: Department of Neurology, Habib Bourguiba university Hospital, Sfax-Tunisia

3: Faculty of medicine of Sfax-Tunisia

*E-mail of corresponding author: khalilayadi@gmail.com

Abstract

Gayet-Wernicke encephalopathy is an uncommon neurologic disease that can cause severe morbidity and mortality, if untreated. A 37-year-old woman at 30 weeks of pregnancy was referred to our hospital for severe acute and unusual headache. Clinical examination found a conscious woman. A meningeal syndrome and a palsy of the right sixth cranial nerve were objected. The patient had an urgent cerebral computed tomography scan with radioprotection measures for the fetus. The CT scan was normal. Cerebral magnetic resonance imaging was performed the following day. It showed a symmetrical bilateral hypersignal of the mamillary bodies on Fluid-Attenuated Inversion Recovery sequences. Gayet-Wernicke encephalopathy was suspected. The patient had an urgent intravenous supplementation of Thiamine. The headache decreased gradually. An oral supplementation of thiamine was continued until the end of pregnancy. She gave birth to a healthy baby girl.

Key - words: Gayet-Wernicke encephalopathy; Thiamine; Headache; Pregnant

Résumé

L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke est une maladie neurologique peu fréquente qui peut entraîner une morbidité et une mortalité graves si elle n'est pas traitée. Une femme de 37 ans, à 30 semaines de grossesse, a été adressée à notre hôpital pour des céphalées aiguës et inhabituelles. L'examen clinique a révélé une femme consciente. Un syndrome méningé et une paralysie du sixième nerf crânien droit ont été objectivés. La patiente a subi en urgence une tomodensitométrie cérébrale avec des mesures de radioprotection pour le fœtus. Le scanner était normal. Une imagerie par résonance magnétique cérébrale a été réalisée le lendemain. Elle a montré un hypersignal bilatéral symétrique des corps mamillaires sur les séquences de récupération par inversion atténuée par le fluide. Une encéphalopathie de Gayet-Wernicke a été suspectée. Le patient a reçu en urgence une supplémentation intraveineuse en thiamine. La céphalée a diminué progressivement. Une supplémentation orale en thiamine a été poursuivie jusqu'à la fin de la grossesse. La patiente a accouché d'une petite fille en bonne santé.

Mots-clés : Encéphalopathie de Gayet-Wernicke ; Thiamine ; Céphalées ; Grossesse.

ملخص

يعتبر الاعتلال الدماغى غايت فيرنىك مرضا عصبيا غير شائع و يمكن أن يؤدي إلى مرضة و وفيات خطيرة إذا لم يقع علاجه. أحيلت امرأة تبلغ من العمر 37 سنة، حامل في الأسبوع 30، إلى المستشفى بسبب صداع حاد غير معهود. كشف الفحص السريري عن وجود امرأة واعية. وقع كشف وجود متلازمة سحائية و شلل بالعصب القحفي السادس الأيمن. خضعت المريضة لفحص طارئ بالأشعة المقطعية للدماغ مع تدابير حماية من الإشعاع للجنين.

كان الكشف الدماغى المقطعى عاديا. وقع اعتماد الكشف الدماغى بالتصوير الطبى بالرنين المغناطيسى في اليوم الموالى ليبيين حصول شدة ثنائية متناظرة للأجسام الثديية على متواليات استعادة الانعكاس المضعف بالسوائل. تم الاشتباه في الاعتلال الدماغى غايت فيرنىك. تلقت المريضة بصفة استعجالية مكملات التيامين في الوريد. و منها نقصت حدة الصداع بصفة تدريجية. وقع استمرار تكميل التيامين عبر أخذه عن طريق الفم حتى نهاية الحمل. ثم أنجبت المريضة طفلة سليمة.

الكلمات المفاتيح: الاعتلال الدماغى غايت فيرنىك ; التيامين ; الصداع ; الحمل.

INTRODUCTION

Gayet-Wernicke encephalopathy (W.E) is an uncommon neurologic disease caused by deficiency in thiamine or vitamin B1. It is a serious condition, with severe morbidity and mortality[1]. It is underdiagnosed in children and adults[2]. W.E is frequently associated with chronic alcohol intake[3]. However, many other conditions can be the cause such as: bariatric surgery, starving, intractable vomiting, chronic renal failure.... Diagnosis of W.E is clinical and magnetic resonance imaging (MRI) helps confirm it[2]. Treatment is simple but must be urgent in order to prevent severe sequelae, such as Korsakov syndrome, and death.

CASE REPORT

A 37-year-old woman (gravida: 3, para: 2) at 30 weeks of pregnancy was referred to our hospital for severe acute headache. The pain started suddenly and was so intense and unusual that the patient stopped immediately her activity and laid down. Few episodes of vomiting followed shortly with a sensation of relief. Clinical examination found an alert and conscious woman. She had no fever. A meningeal syndrome and a palsy of the right sixth cranial nerve were objected. The diagnoses of subarachnoid hemorrhage and cerebral venous thrombosis were suspected and the patient had an urgent cerebral computed tomography (CT) scan with radioprotection measures for the fetus. The CT scan was normal (Figure 1). A lumbar puncture was performed and the cerebrospinal fluid analysis was normal. Magnetic resonance imaging (MRI) was performed the following day. It showed a symmetrical bilateral hypersignal of the mamillary bodies on Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) sequences (Figure 2). W.E was suspected. When we asked the patient again for more specific details, she reported recurrent episodes of vomiting and poor oral intake for the last 3 weeks that were neglected. The patient had an urgent intravenous supplementation of 500 mg of Thiamine followed by intravenous perfusion of 200 mg of Thiamine three times a day for five days then twice a day for five other days. Headache decreased gradually and disappeared during the first week after treatment. An oral supplementation of thiamine was continued until the end of pregnancy. She had a vaginal birth of health baby girl.

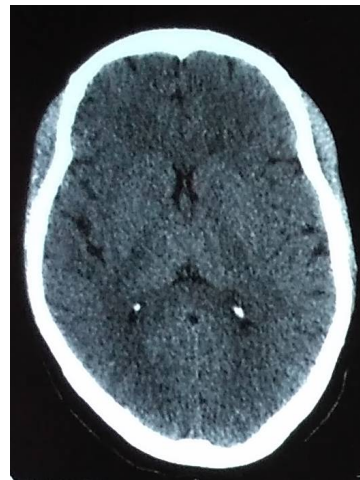


Figure 1: Axial view of a cerebral computed tomography without contrast agent injection showing no signs of acute subarachnoid hemorrhage

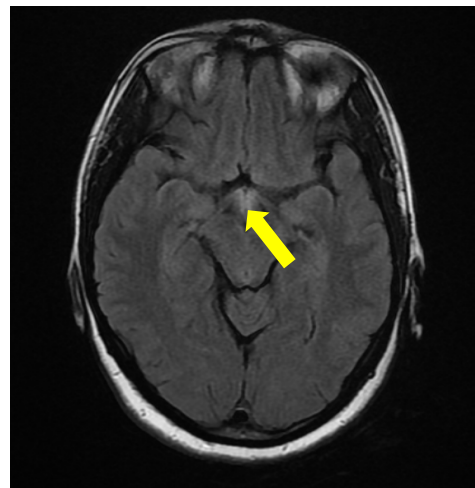


Figure 2 : Axial FLAIR weighted cerebral MRI showing a symmetrical hyperintense signal in the mamillary bodies (yellow arrow)

DISCUSSION

W.E was first described by Wernicke in 1881[4]. It was associated for a long time with chronic alcohol intake for most of the cases. It was only in the forties that it was related to thiamine deficiency[5]. W.E is underdiagnosed in both children and adults[1,6]. The prevalence of the disease in autopsy studies is higher than in clinical ones[7]. Many conditions can cause the disease, mainly chronic alcohol intake but also hyperemesis gravidarum, bariatric surgery, malnutrition and starvation, and hemodialysis....

Vitamin B1 is a water-soluble vitamin that cannot be produced in the human body[4,8]. A balanced diet is sufficient to provide the daily requirements of thiamine which is about 5mg. The jejunum is the site where it is absorbed. Depending on its concentration in the intestines, the absorption can proceed in two different ways. When the concentration is low, an active process absorbs the thiamine while a passive mucosal process is activated when the concentration is high[4,8]. The absorbed vitamin B1 is then stored in the body, mostly in the muscles, with a maximum storage capacity up to 30mg[4].

Thiamine is crucial to the human body as it is a co-enzyme of three essential enzymes: ketoglutarate dehydrogenase complex, pyruvate dehydrogenase complex and transketolase[9]. A deficit in thiamine causes a deficit in these enzymes leading to serious sequelae. A decrease in the ketoglutarate dehydrogenase activity induces a decrease in adenosine 5-triphosphate production and results in an increase of lactate levels and neuronal excitotoxicity[10]. Thiamine deficiency affects selective regions in the brain with high concentration and turnover of the vitamin. The symptoms start when the blood concentration of thiamine drops. It happens after the body storage is depleted, which takes about two to three weeks after the deficiency[10].

The disease was characterized by a clinical triad consisting of ataxia, confusion and ophthalmic disorders[1]. However, this triad is only found in 16% of the cases and most of the patients develop the ophthalmic disorders only, as they are the most frequent (93%)[1]. Caine et al. proposed new criteria to diagnose W.E, which require the presence of two out of four of the following signs: dietary deficiencies; oculomotor abnormalities; cerebellar dysfunction, and either an altered mental state or mild memory impairment[11].

The diagnosis of W.E is clinical and brain MRI can be a good help to confirm it especially when the clinical criteria are not satisfied. It has a sensibility of 53% and a specificity of 93%[12]. It typically shows in T2-weighted and FLAIR sequences a bilateral symmetrical hypersignal in the thalamus, hypothalamus, mamillary bodies, periaqueductal region, the fourth ventricle and the midline cerebellum. Such typical MRI pattern is found in 58% of the cases[12,13].

W.E is a medical emergency. Treatment consists of intra venous injection of thiamine to allow an optimum body intake. There is no consensus

concerning the optimal dose, or the frequency of admission or the duration of treatment[2].

In 2016, Boulanger et al. tried to identify the consensual treatment for W.E[14]. For curative purpose, 500 mg of thiamine is administered intravenous three times a day for three to five days[14]. If there is a good response, the treatment is continued with 250 mg intravenous three times a day for three to five more days[14]. For prophylactic purpose in ambulatory patients, it consists of 100 to 300 mg of daily oral intake. For hospitalized patients, the posology is 250 to 300 mg intravenous for three to five days followed by 300 mg daily oral intake until returning to a balanced diet[14].

W.E is a serious condition and must be diagnosed and treated without delay. Patients risk sequelae that can be serious such as Korsakoff syndrome, which affects 80% of patients who previously had W.E[15]. The mortality of this disease is estimated to 17%[15].

W.E has been associated with hyperemesis gravidarum. However, this case is unusual since the acute onset of the headaches and the meningeal syndrome have not been reported before in the English literature, to the best of our knowledge, in association with W.E. We searched PubMed and Google Scholar using the following MeSH “Headache”, “Meningism” and “Wernicke Encephalopathy”. We did not find any report stating them in patients with the disease. Such unusual presentation can be misleading and cause delay to the actual diagnosis.

CONCLUSION

W.E is a serious disease with severe sequelae and high mortality. It is frequent but underdiagnosed. Treatment must be administered immediately upon suspicion. Prophylaxis is a necessity especially in patients that are predisposed.

REFERENCES

- [1] Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: A retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:341–345.
- [2] Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol* 2010;17:1408–1418.
- [3] Collet L, Bisch M, Viennet S, Schwan R, Paille F. Thiamine et trouble de l’usage d’alcool : une enquête de pratique nationale. *Therapies* 2020;75:281–294.

AN UNUSUAL PRESENTATION OF GAYET-WERNICKE ENCEPHALOPATHY IN A PREGNANT WOMAN

- [4] Yahia M, Najeh H, Zied H, Khalaf M, Salah AM, Sofienne BM, et al. Wernicke's encephalopathy: A rare complication of hyperemesis gravidarum. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2015;34:173–177.
- [5] Russell WR. Wernicke's encephalopathy: the clinical features and their probable relationship to vitamin b deficiency. *QJM An Int J Med* 1941;1.
- [6] Vasconcelos MM, Silva KP, Vidal G, Silva AF, Domingues RC, Berditchevsky CR. Early diagnosis of pediatric Wernicke's encephalopathy. *Pediatr Neurol* 1999;20:289–294.
- [7] Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007;6:442–455.
- [8] Ammouri W, Harmouche H, Alaoui M, Zm T, Mm M, Adnaoui M. Gayet – Wernicke encephalopathy in non alcoholic patients : A serious complication 2016;1:59–63.
- [9] Netravathi M, Sinha S, Taly AB, Bindu PS, Bharath RD. Hyperemesis gravidarum induced Wernicke's encephalopathy: Serial clinical, electrophysiological and MR imaging observations. *J Neurol Sci* 2009;284:214–216.
- [10] Willett WC, Giovannucci E. *Modern Nutrition in Health and Disease: Eleventh Edition*. 2012.p. 321–322.
- [11] Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:51–60.
- [12] Antunez E, Estruch R, Cardenal C, Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A. Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *Am J Roentgenol* 1998;171:1131–1137.
- [13] Weidauer S, Nichtweiss M, Lanfermann H, Zanella FE. Wernicke encephalopathy: MR findings and clinical presentation. *Eur Radiol* 2003;13:1001–1009.
- [14] Boulanger AS, Paquette I, Létourneau G, Richard-Devantoy S. Thiamine et encéphalopathie de Gayet-Wernicke : quelles règles de prescription ? *Encephale* 2017;43:259–267.
- [15] Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome. A clinical and pathological study of 245 patients, 82 with post-mortem examinations. *Contemp Neurol Ser* 1971;7:1–206.

DISSECTION DE L'AORTE CHEZ UNE FEMME ENCEINTE : A PROPOS D'UN CAS

AORTIC DISSECTION IN A PREGNANT WOMAN : A CASE REPORT

Y.ELLOUZE^{1,3,*}; A.JARRAYA^{1,3}; S.ELLEUCH^{1,3}; M.DERBEL^{2,3} ET K.KOLSI^{1,3}

1 : Service anesthésie réanimation. Hôpital Hedi Chaker, Sfax-Tunisie

2 : Service gynéco-obstétrique. Hôpital Hedi Chaker, Sfax-Tunisie

3 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

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

Résumé

La dissection aortique est une affection rare et grave caractérisée par l'irruption de sang à l'intérieur de la paroi de l'aorte.

Nous rapportons le cas d'une femme âgée de 27 ans, porteuse de la maladie de Marfan, enceinte à 7 semaines d'aménorrhée, opérée il y a 1 an pour chirurgie Bentall qui a été prise en charge pour un arrêt thérapeutique de la grossesse. Elle a consulté en cardiologie pour des douleurs thoraciques. L'échocardiographie transoesophagienne a montré une dissection de l'aorte type III. L'angiomodensitométrie a été demandée et a confirmé la dissection de l'aorte thoracique et abdominale de type B de Stanford étendue jusqu'à la bifurcation aortique. La patiente a été informée du haut risque anesthésique. L'acte s'est déroulé sans incidents.

Mots - clés : Grossesse ; Dissection de l'aorte ; Maladie de Marfan.

Abstract

Aortic dissection is a rare and a serious condition in which a tear occurs in the inner layer of the body's main artery (aorta)

We report the case of a 27-year-old woman, already diagnosed with Marfan's disease and operated 1 year ago for Bentall surgery. She was pregnant at 7 weeks of amenorrhea. A therapeutic termination of pregnancy was proposed after recent cardiologic consultation and exploration for transfixing chest pain: Transesophageal echocardiography showed type III aortic dissection and Computed tomography angiography confirmed the dissection of thoracic and abdominal aorta type B of the Stanford classification. This dissection was extended to the aortic bifurcation. The patient was informed of the high anesthetic risk. The act took place without incident.

Key - words: Pregnancy; Aortic dissection; Marfan disease.

ملخص

يعد تسلخ الأبهر حالة نادرة و خطيرة و تتميز بانديفاع الدم داخل جدار الأبهر. قمنا بالتبليغ عن حالة امرأة تبلغ من العمر 27 سنة و هي حاملة لمرض مرفان و هي حامل في الأسبوع السابع من انقطاع الطمث. أجريت لها عملية جراحية من نوع جراحة بنتال و تم علاجها من الإنهاء العلاجي للحمل. استشارت المرأة طبيب القلب لوجود أوجاع بالصدر. أظهر تصوير القلب بالصدى عبر المريء وجود تسلخ بالأبهر درجة ثالثة. و قد أكد هذا التشخيص التصوير الطبي بواسطة تصوير الأوعية المقطعية المحسوبة حيث أظهر تسلخ الشريان الأبهر بمستوى الصدر و البطن من نوع ب لستانفورد و يصل التسلخ حتى الإنقسام الأبهر. تم إعلام المريضة بدرجة المخاطر العالية للتخدير ثم وقعت الجراحة دون حصول حوادث.

الكلمات المفاتيح: الحمل ; تسلخ الأبهر ; مرض مرفان

INTRODUCTION

La dissection aortique est une affection rare et grave caractérisée par l'irruption de sang à l'intérieur de la paroi de l'aorte. Sa survenue au cours de la grossesse peut mettre en jeu le pronostic vital de la patiente [1]. Nous rapportons notre expérience dans la gestion multidisciplinaire d'une femme proposée pour arrêt thérapeutique de la grossesse présentant une dissection de l'aorte.

OBSERVATION

Il s'agit d'une patiente âgée de 27 ans, porteuse de la maladie de Marfan, enceinte à 7 semaines d'aménorrhée, opérée il y a 1 an pour chirurgie Bentall pour anévrisme de l'aorte et qui consulte en cardiologie pour des douleurs thoraciques transfixiantes de plus en plus intenses avec irradiation interscapulaire.

L'examen clinique est sans particularités avec une tension artérielle à 130/75 mmHg. L'électrocardiogramme a montré un rythme régulier sinusal à 65 battements par minutes. L'échocardiographie cardiaque transthoracique, a montré une bonne fonction systolique du ventricule gauche, bons paramètres hémodynamiques de la prothèse avec un ventricule droit de taille et de fonction normale. Il y avait un doute sur un flap intimal sur l'aorte descendante. L'échocardiographie transoesophagienne a montré une dissection de l'aorte type III (figure1).

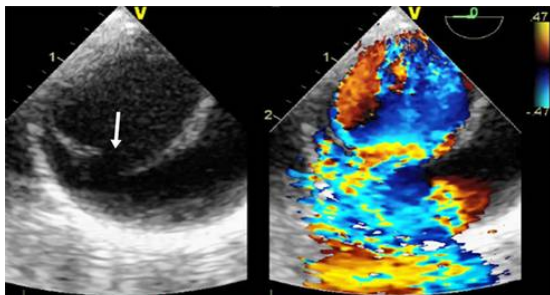


Figure1 : dissection de l'aorte à l'échocardiographie transoesophagienne

L'angio-tomodensimétrie a été demandée et a confirmé la dissection de l'aorte thoracique et abdominale de type B de Stanford étendue jusqu'à la bifurcation aortique avec dilatation de 52 mm de de l'aorte avec absence d'un hémopéricarde ou d'un hémomédiastin (figure2).

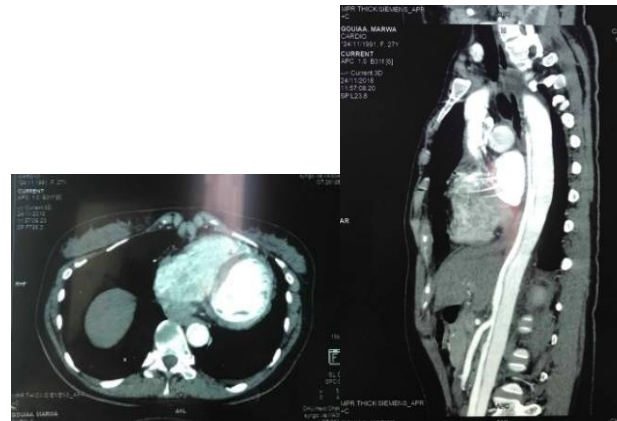


Figure 2 : La dissection de l'aorte thoracique et abdominale type B de Stanford à l'angio-tomodensimétrie

En se basant sur les dernières recommandations, une décision collégiale entre cardiologues et gynécologues a été prise pour arrêter la grossesse. Pour ce faire, la patiente a été informée du haut risque anesthésique et elle a signé le consentement. Elle a eu une aspiration sous anesthésie générale. Une prémédication a été faite par un traitement beta bloquant à base de bisoprolol. Elle a été admise au bloc avec un monitoring standard. L'induction a été faite par du fentanyl et étomidate afin de garder une stabilité hémodynamique et éviter les variations tensionnelles. La ventilation a été assurée par un masque laryngé. L'entretien a été fait par du sévoflurane. L'aspiration a été faite sans incidents. Le réveil a été calme après une bonne analgésie. La patiente a été surveillée en postopératoire à la salle de surveillance post interventionnelle.

DISCUSSION

Chez notre patiente, la dissection esrt survenue au début de la grossesse ce qui n'est pas habituel. La dissection survient surtout au cours du dernier trimestre de la grossesse (50%) ou à la première période en postpartum (33%) vu les modifications physiologiques de l'état hémodynamiques au cours de la grossesse[2]. Notre patiente présente un terrain génétique (maladie de Marfan) favorisant la dissection de l'aorte. Le syndrome de Marfan, maladie systémique du tissu conjonctif, affecte 1 sur 5000 individus. L'atteinte cardiovasculaire se caractérise par la survenue d'une insuffisance aortique et d'une dilatation progressive de l'aorte s'accompagnant d'un risque élevé de dissection aortique qui conditionne le pronostic. Le risque global d'avoir une dissection de l'aorte au cours de

la grossesse chez les femmes atteintes du syndrome de Marfan est de 3 % [3]. Le diamètre de l'aorte est le déterminant majeur de ce risque mais même les patientes avec un anneau aortique <40 mm ont un risque de dissection de 1% (3). Malgré les données limitées dans la littérature, la grossesse doit être évitée chez les patientes atteintes de la maladie de Marfan avec un diamètre de l'anneau aortique >45 mm vu le risque élevé de dissection. D'autres facteurs doivent être considérés quand le diamètre de l'aorte est entre 40–45 mm tel que les antécédents familiaux de dissection et la vitesse de croissance de l'aorte. Le risque de la dissection de l'aorte distale et de la dissection des autres vaisseaux existe aussi. C'est pour cela que ces patients restent pré exposés à ces risques même après le succès d'un remplacement aortique. D'autres complications cardiaques peuvent survenir tel que l'insuffisance mitrale due à un prolapsus de la valve mitrale, une arythmie, et l'insuffisance cardiaque par dysfonction ventriculaire. Le taux des complications obstétricales augmentent aussi tel que la rupture prématurée des membranes(4)].

Toutes les femmes avec un syndrome génétiquement confirmé ou une pathologie aortique familiale doivent consulter, être évaluées et avoir une imagerie de l'aorte entière avant la grossesse vu le risque de dissection ou de la récurrence (5). La chirurgie de l'aorte ascendante est indiquée dans le syndrome de Marfan avec un diamètre ≥ 50 mm(6). Selon les dernières recommandations, les femmes porteuses d'une maladie de l'aorte doivent être informées du risque de dissection. Le contrôle strict de la pression artérielle doit être strict chez les femmes enceintes aux antécédents de dissection de l'aorte ou de prédisposition génétique à la dissection.

La grossesse est non recommandée chez les patientes aux antécédents de dissection ou atteintes d'une dilatation sévère de l'aorte (tel que l'atteinte de l'aorte thoracique héréditaire comme le syndrome de Marfan avec un diamètre >45 mm) [5].

CONCLUSION

La survenue de la dissection de l'aorte chez la femme enceinte est rare. Elle impose l'arrêt de la grossesse. La prise en charge de ces patientes est délicate sur le plan anesthésique.

REFERENCES

- [1] Thalmann M, Sodeck GH, Domanovits H, Grassberger M, Loewe C, Grimm M, et al. Acute type A aortic dissection and pregnancy: a population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg.* juin 2011;39(6):e159-163.
- [2] Manalo-Estrella P, Barker AE. Histopathologic findings in human aortic media associated with pregnancy. *Arch Pathol.* avr 1967;83(4):336-341.
- [3] Smith K, Gros B. Pregnancy-related acute aortic dissection in Marfan syndrome: A review of the literature. *Congenit Heart Dis.* mai 2017;12(3):251-260.
- [4] Curry RA, Gelson E, Swan L, Dob D, Babu-Narayan SV, Gatzoulis MA, et al. Marfan syndrome and pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *BJOG.* avr 2014;121(5):610-617.
- [5] Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 7 sept 2018;39(34):3165-3241.
- [6] Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Revista Española de Cardiología (English Edition).* juin 2022;75(6):524.

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'(delesde) 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